

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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 29 年度～令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

令和 2(2020)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書

1. 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
2. ヌーナン症候群関連疾患の研究 …………… 61
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
3. 循環器疾患を主徴とする先天異常症候群 …………… 66
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 臨床遺伝科 医長 森崎裕子
4. 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…………… 72
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
メディカルゲノムセンター 特任研究員 増井徹
5. 視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群—眼合併症の解析…………… 75
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 視覚科学研究室 医長 仁科幸子
6. 感覚器（聴覚器）の異常を主徴とする先天異常症候群の研究…………… 84
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
7. 診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究…………… 92
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 小崎里華
8. RASopathies における遺伝子特異的臨床症状と成人期における合併症の検討…………… 96
国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授 青木洋子
9. 上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究…………… 100
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
10. 京浜地区成育医療施設としての果たす先天異常症候群の支援と課題…………… 103
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
11. 埼玉地区成育医療施設としての支援機能：ウィリアムズ症候群、ソトス症候群…………… 106
埼玉県立小児医療センター・遺伝科 科長兼部長 大橋博文
12. 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・サイリス症候群…………… 109
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
13. 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…………… 120
国立大学法人浜松医科大学・小児科 教授 緒方 勤
14. アンジェルマン症候群とピットホプキンス症候群および類縁疾患の遺伝学的臨床的解析…………… 127
公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科 教授 齋藤伸治
15. 先天異常症候群の新たな表現型の検討及び医療における患者相互支援事業の実現性の検討…………… 131
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／
愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長 水野誠司
16. 頭蓋縫合早期癒合症を伴う先天異常症候群の検討…………… 136
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（研究所）
遺伝診療科 主任部長・研究所所長 岡本伸彦
17. PCS（MVA）症候群の遺伝的異質性に関する研究…………… 144
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
18. 過成長を主徴とする先天異常症候群…………… 148
国立大学法人佐賀大学・医学部 教授 副島英伸
19. 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…………… 156

	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	
20.	ハーラーマン・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	165
	東京医科大学・遺伝子診療センター 准教授 沼部博直	
21.	難病指定医と連携した患者リクルートの検討と指定難病登録データ利活用における課題.....	167
	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	
22.	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	171
	国立法人大学鳥取大学 研究推進機構 助教 足立香織	
	国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 教授 難波栄二	
23.	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	176
	金沢大学附属病院・附属病院 特任教授 渡邊 淳	
24.	中隔視神経形成異常症	179
	昭和大学医学部 教授 加藤光広	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	186

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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53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。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。これらの情報を類型化し、データベース化するための準備を進めている。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た。

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進めた。軽症例や非典型症例については遺伝子診断を鑑別に用いた。診断基準を充たさない非典型的な症例についても遺伝子診断を行った。集積し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った。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・感度等を評価中である。

当研究班が診断基準を策定した13先天異常症候群の遺伝学的検査が2020年度診療報酬改定において対象疾患となった。本研究班が遺伝子変異陽性の非典型例についての検討した結果をもとに要望した疾患群である。

先天異常症候群の多くは、染色体細欠失により発症する。その診断にはマイクロレイ染色体検査が必須である。本研究班は「診療において実施するマイクロレイ染色体検査ガイドンス」を発出した。このガイドンスはマイクロレイ染色体検査キットの薬事申請に使用された。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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 医長
増井 徹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター メディカルゲノムセンター・特任研究員
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 視覚科学研究室・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 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小児科 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 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

	愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府母子保健総合医療センター 遺伝診療科 主任部長・研究所長
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 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
沼部 博直	東京医科大学 遺伝子診療センター 准教授
樋野村 亜希子	国立法人大学滋賀医科大学倫理審査室 事務補佐員
足立 香織	国立法人大学鳥取大学 研究推進機構 助教
難波 栄二	国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 教授
渡邊 淳	金沢大学附属病院・附属病院・特任教授
加藤 光広	昭和大学医学部 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の向上に貢献することが目的である。方策は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）」としてプライマリーケア医・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53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) 対象の53疾患のうち、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（全年度）。

(4) 先天異常症候群領域において、新たに取り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。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。

平成29年度から中隔視神経形成異常、平成30年度から武内・小崎症候群を追加し、計53症候群の症状・合併症を体系的に検討し、診療指針等の策定・改訂を行う。

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。

B. 研究方法

(1) 診断基準や重症度分類

対象の53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。これらの情報を類型化し、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。

(2) 成人期特有の合併症についての情報収集
小児例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。

(3) 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継続して行った。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進めた。

(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った。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。

(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ことが最終年度までの目標である。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った。

(6) 疾患特異的成長手帳

実運用後にフィードバックに基づいて改定し得られた最終版を「疾患特異的成長手帳」として小児遺伝学会ホームページから無料公開した。現在、実際に使用した担当医・患者・家族からのフィードバックを収集している。

(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した。

C. 研究結果

(1) 診断基準や重症度分類

対象の53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進めた。小児例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行った。これらの情報を類型化し、データベース化するための準備を進めた。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を集積した。特に非典型例については遺伝子解析をはじめとする遺伝子診断を適切に利用し、診断に役立てた。このような、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情報を集めた。

森崎とともに、大動脈瘤・解離を主徴とする循環器疾患とする遺伝性疾患(マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群など)を中心に診療を行った。さらに、遺伝学的検査で診断の確定した患者の臨床症状を分析し、早期診断のための遺伝学的検査を推奨すべき患者の選定に際しての有用な所見を探索した。

斎藤とともに、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について症状・合併症の集積を行った。アンジェルマン症候群と鑑別が問題になる疾患について明らかにすることで、それぞれの疾患の QOL を向上することを目的として研究を行った。さらにこれらの疾患の成人期の情報を得ることを目指した。

渡邊・古庄とともに、エーラス・ダンロス症候群並びに低フォスファターセ症の小児患者・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。さらに古庄らは国際的なエーラス・ダンロス症候群会議との連携を維持・発展し、新たな命名法および分類基準を国内診療への導入を試みた。

副島・緒方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・ウィードマン症候群(BWS)、シンプソン・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。具体例として、BWS親の会が実施したアンケート調査をもとに診断後の症状の変化等について明らかにした。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。

水野とともにルビンスタイン・テイビ症候群、モワット・ウィルソン症候群の患者の症状・合併症を年齢別に収集した。稀少症候群の家族間支援の一形態として病院診療の一部として患者交流が実現できるグループ外来、グループ療育入院を実施した。症状は幅広く、診断基準や重症度分類の見直しが必要である可能性が示唆された。

沼部とともにハーラーマン・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。小児医療機関延べ281施設にハーラーマン・ストライフ症候群に関するアンケート調査を行い、本邦では、確定診断例5例、疑診例3例があることが判明した。患者自助団体とも協力し、未発表症例ならびにアンケート対象外の症例を発見した。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。

古庄とともにコフィン・シリシ症候群の小児患者・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。

松永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検討を行なった。疾患ごとの耳鼻科領域合併症について洗い出し、情報を蓄積した。それぞれの疾患の診断基準・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進めた。

吉浦・岡本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。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。

加藤とともに中隔視神経形成異常症の小児患者・成人患者の検討を行なった。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。診断基準を満たさない症例も存在することが明らかとなった。現行の診断基準の見直しが必要であることが示された。

(2)成人期特有の合併症についての情報収集
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しよう心がけた。リエゾン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。エーラス・ダンロス症候群やシルバー・ラッセル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た。

緒方、古庄らはシルバー・ラッセル症候群、エーラス・ダンロス症候群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なった。

(3)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い、変異陽性の非典型例を集積した。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、その感度・特異度の向上を図った。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図った。

渡邊とともに非典型的なエーラス・ダンロス症候群等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。

古庄とともに非典型的な症状を示し診断困難であったコフィン・シリシ症候群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。

斎藤とともに、臨床的にアンジェルマン症候群(AS)を疑われた患者のうち非典型的な症状を呈する患者の遺伝子解析を行った。その結果、遺伝学的に確定診断されたAS100例を集積した。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が強いことが示された。

Pitt-Hopkins症候群3例、Rett症候群5例、Christianson症候群1例と確定診断された症例を含んでおり、アンジェルマン症候群が疑われる非典型例のなかに、一定の割合で異なる疾患が存在することが明らかになった。

青木・松原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行なった。日本小児遺伝学会の学会委員にもアンケート調査を行なった。また、補助診断として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行なった。補助診断として行った遺伝子解析にて新規原因遺伝子であるLZTR1とRRAS2遺伝子変異陽性患者の臨床症状を集積して検討を行った。LZTR1はこれまでと異なり、常染色体優性遺伝形式で伝搬する可能性が示唆された。成人患者の15人については臨床症状のみならず生活状況を収集した。

松永らとともに、難聴を症状に含む先天異常症候群について検証した。Noonan症候群5家系は、全員難聴の診療で受診し、難聴以外の多様な症状がそれぞれ4家系で認められた。CHARGE症候群3家系は、全員難聴の診療で受診して遺伝学的検査が行われた。臨床診断可能な症状を呈しているが実際には診断されず、耳鼻咽喉科における本症候群に対する臨床診断の難しさ・診療が分担で進むことが未診断の理由の一つであることが明らかとなり、補助診断として網羅的遺伝学的検査の有用性が明らかになった。

また、ワルデンブルグ症候群の16家系では、臨床診断に必要な内眼角開離の指標を検討した。白人データに基づいた基準値を用いると日本人では遺伝学的診断と整合しなくなるため、日本人データに基づいた基準値を算出した。これにより、補助診断である遺伝学的診断と整合する臨床診断が可能となった。

加藤らとともに、眼科診療における中隔視神経形成異常症Septo-optic dysplasia (SOD)の現状に関して専門の眼科医にアンケート調査を行った。2年度は新規登録症例の解析を行った。3年度は脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにするために、1338家系の脳形成異常で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と遺伝学的な原因を調査した。脳形成異常を併発するSODでは4割で眼病変を併発しないため内分泌異常の確認が必要であるなど、SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要であることが明らかとなった。

森崎とともに循環器症状を主徴とする先天異常症候群患者のうち、それ以外の症状が非典型的で臨床診断が困難な症例に対して遺伝子検査を補助診断として実施した。患者情報を収集し、遺伝子検査の結果と合わせて相関関係を検討した。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・ダンロス症候群及びその類縁疾患について、症状は幅広く、臨床診断困難な症例に対しては、その後の治療方針決定にも影響することから遺伝子検査が重要であると示された。

緒方とともに非典型的な症状を呈するSilver-Russell症候群に対して遺伝学的解析を実施した。また、Silver-Russell症候群の臨床診断は症状の組み合わせでなされる。各々の症状が非特異的であることから様々な診断基準が提唱されてきた。Azziらが報告したNetchine-Harbison clinical scoring systemは、唯一のprospective studyであり、発表されたスコアリングシステムの中で最も高い感受性と特異性を示すことが確認され、Netchine-Harbison SRS clinical scoring systemとして承認された。

足立・難波とともに脆弱X症候群の患者の臨床情報の集積を行なった。本症候群の場合には非典型例が多いため、遺伝子検査を補助診断として利用した。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・エピゲノム解析を行った。診断がついた症例については表現型を集積し、類型化を進めている。稀な発症機序を同定することが可能であった。非典型的な症例に対する遺伝学的解析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収集し、遺伝子変異との相関関係について検討を行なった。症状は幅広く、非典型例に対する遺伝子検査の重要性が示された。また、岡本らは歌舞伎症候群60例について、発達状況と合併症の関連について検討を行い、歌舞伎症候群の20%以上で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられることを明らかにした。

研究代表者はエーラス・ダンロス症候群、シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群に類似す

る疾患としてPDGFRB機能獲得性変異を同定した。

国際遺伝性疾患データベースにKosaki過成長症候群として登録されている。自験例3例とともに海外症例を加えて総説を出版した

(Takenouchi et al, 2020)。

ロイス・ディーツ症候群に類似する脳血管・冠状動脈病変を呈することが判明した。ロイスディーツ症候群は、指定難病制度の上ではマルファン症候群に関連する疾患として位置づけられていることから、Kosaki過成長症候群もMarfan症候群関連疾患として理解可能であることが示され、論文報告した。

(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。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の修正を行った。

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・シン普森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。具体的には、従来のRTSの特徴を有さないCREBBP病的バリエーション症例についてその表現型について検討した。

斎藤とともに臨床的にアンジェルマン症候群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アンジェルマン症候群と類似する、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・難波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検討した。本症候群では診断困難例が多く存在すると考えられるため遺伝子解

析による診断が重要な位置を占める可能性が示唆された。また、鑑別診断の対象疾患について整理を行なった。

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。今後も継続して調査を行い、類型化していく。

森山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た。

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。通算の解析総数は282例で、既知の異常を認めない症例は18例であった。これまでに蓄積した症例から遺伝子変異型の頻度別傾向を示すことができた。また、BWS親の会でアンケート調査を行い、尿路結石と側彎症が少なくとも学童期以降に発症することが示唆された。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た。

(5) HPOを用いて表現型を収集

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、HPOを用いて表現型を収集した。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による臨床情報を収集した。データベース構築に向けた情報の類型化を行った。

(6)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した。特に成人後の問題点の検討を進めた。会員の医師にはチェックリストを実際に外来で運用してもらい、そこで明らかになった問題点を抽出し、フィードバックしてもらうように依頼した。現在担当医・患者・家族からのフィードバックを集積した。

青木・松原とともにRASopathiesの患者の臨床情報を集積した。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。ヌーナン症候群の原因遺伝子として新たに同定されたSOS2、LZTR1、RRAS2について臨床的特徴の検討を行った。今後も継続し、手帳の改定に向けて検討を進めていく。

水野とともにRubinstein-Taybi症候群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。診断基準に含まれる症状を呈さない症例も複数存在することから、診断基準の見直しが必要であることが示唆された。また、モワット・ウィルソン症候群の指趾の特徴について検討し、細長い節の目立つ指は本症の特徴であることを示した。成人期のモワット・ウィルソン症候群患者の交流においては、てんかんの治療などの医療的なマネジメントの他、運動機能や摂食機能の退行などの日常的な問題が明らかになりその疾患特異性の検討が今後の課題である。症例を蓄積し、改定に向けた検討を行った。

黒澤とともに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・ピクスラー症候群の患者の検討を行った。特に、ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断から、先天異常症候群の医療管理の上で重要な症状の多様性を確認した。

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、手帳の改定に向けて検討を行った。

古庄・渡邊とともにコフィン・シリス症候群、エーラス・ダンロス症候群患者の臨床症状や重症度分類について検討した。特に、古庄は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、その活動に参加し、最先端の問題点を共有・検討してきた。集めた情報を元に必要に応じた改定に向けて検討した。

森山らとともに上顎・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・合併症の集積を行った。具体的には、1) 頭部 X 線規格写真ならびにパノラマ X 線を用いた解析、2) 歯列模型による解析、3) 問診用紙による患者情報の蓄積を行っている。これらの情報の類型化を進めた。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開始した。症例を蓄積した。

小崎（成育医療研究センター）とともに日本小児遺伝学会（2018年1月開催）で疾患特異的成育手帳を日常診療に活用するよう促した。フィードバックを集めて改定に向けて検討した。

大橋とともに1q部分欠失症候群の患者家族会と連携した集団外来を行った。加えて、遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査を行った。これを通じて担当医・患者・家族からのニーズについてまとめることが出来た。結果をもとに検討を行った。

当研究班（および先行する研究班）において診断基準を策定した先天異常症候群13疾患の遺伝学的検査が2020年度診療報酬改定において、対象疾患となった。具体的な疾患名は下記の通りである。ソトス症候群、CFC症候群、コステロ症候群、チャージ（CHARGE）症候群、古典型エーラス・ダンロス症候群、コフィン・シリス症候群、歌舞伎症候群、ヌーナン症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群、ウィーバー症候群、コフィン・ローリー症候群、モワット・ウィルソン症候群、ヤング・シンプソン症候群。2020年度に中医協から、保険収載すべき遺伝学的検査についての調査に際し、本研究班における遺伝子変異陽性の非典型例についての検討結果をもとに要望した疾患群である。なお、本研究班で研究している8疾患アペール症候群、クルーゾン症候群、ファイファー症候群、アントレー・ピクスラー症候群、マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群（血管型）、ウィリアムズ症候群、アンジェルマン症候群の遺伝学的検査は2018年度の診療報酬改定において収載された。

当研究班が取り扱っている先天異常症候群の相当数が、染色体細欠失により発症する。染色体微細欠失の診断にはマイクロアレイ染色体検査が必須で、欧米では標準的な診断技術となっているが、わが国では未だ機器承認は受けていない。そこで本研究班では「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイドンス」を発出した。研究代表者が理事長を務める日本人類遺伝学会・日本先天異常学会の承認を得て、連名で発出できた。このガイドンスはマイクロアレイ染色体検査キット（製品名：GenetiSure Dx Postnatal Assay）の体外診断用医薬品としての薬事申請に使用された。なお、2020年7月に当該キットは薬事承認を受けることができた。

D. 考察

53の先天異常症候群について多角的な検討を進めた。初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した。今後も継続して情報を集積し、改訂版の作成について検討する。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開始した。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により集積した。疾患ごとにHPOを用いた表現型を蓄積し、定量的症例間比較の基礎データとして比較を行った。

E. 結論

対象となる53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。次年度以降、この情報を元に見直し案について検討していく。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。これらの疾患等は、症状の幅が広い可能性が示された。

当研究班が診断基準を策定した13先天異常症候群の遺伝学的検査が2020年度診療報酬改定において対象疾患となった。本研究班が遺伝子変異陽性の非典型例についての検討した結果をもとに要望した疾患群である。

先天異常症候群の多くは、染色体細欠失により発症する。その診断にはマイクロアレイ染色体検査が必須である。本研究班は「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイダンス」を発出した。このガイダンスはマイクロアレイ染色体検査キットの薬事申請に使用された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Sakaguchi, T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kishi, T. Takahashi, and K. Kosaki, „Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect., Am J Med Genet A, vol. 173.,
- 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, 176,1662-1666,2018
- 3) T. Hamanaka, M. Kimura, T. Sakurai, N. Ishida, J. Yasuda, M. Nagasaki, N. Nariai, A. Endo, K. Homma, F. Katsuoka, Y.Matsubara, M. Yamamoto, and N. Fuse, „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, vol. 58, no. 5, 2818-2831, 2017
- 4) A. Hattori, Y. Katoh-Fukui, A. Nakamura, K. Matsubara, T. Kamimaki, H. Tanaka, S. Dateki, M. Adachi, K. Muroya, S. Yoshida, S. Ida, M. Mitani, K. Nagasaki, T. Ogata, E. Suzuki, K. Hata, K. Nakabayashi, Y.Matsubara, S. Narumi, T. Tanaka, and M. Fukami, „Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature., Endocr J, vol. 64 no. 10, 947-954, 2017
- 5) A. Honda, N. Umegaki-Arao, T. Sasaki, K. Nakabayashi, K. Hata, Y.Matsubara, A. Tanikawa, M. Amagai, and A. Kubo, „Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi. woolly hair and palmoplantar keratosis., J Dermatol, vol. 44 no. 6, e109-e110, 2017
- 6) S. I. Inoue, S. Takahara, T. Yoshikawa, T. Niihori, K. Yanai, Y.Matsubara, and Y.Aoki, „Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice., Hum Mol Genet, vol. 26 no. 23, 4715-4727, 2017
- 7) 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, 1421-1433, 2018
- 8) S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, Y.Matsubara, T. Ogata, H. Nakai, and M. Fukami, „Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations., Andrology, vol. 5 no. 4, 824-831, 2017
- 9) 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, 138-150, 2018
- 10) T. Osumi, S. I. 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., Pediatr Blood Cancer, vol.

- 11) 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, 159-174,2018
- 12) H. Shima, A. Ishii, Y. Wada, J. Kizawa, T. Yokoi, N. Azuma, Y.Matsubara, E. Suzuki, A. Nakamura, S. Narumi, and M. Fukami, „SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism., *Endocr J*, vol. 64 no. 8, 813-817,2017
- 13) R. Aoki, K. Srivatanakul, T. Osada, K. Hotta, T. Sorimachi, M. Matsumae, and H.Morisaki, „Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loey-Dietz syndrome: A case report., *Interv Neuroradiol*, vol. 23 no. 2, 206-210,2017
- 14) T. Fujiyoshi, K. Minatoya, Y. Ikeda, H. Ishibashi-Ueda, T. Morisaki,H.Morisaki, and H. Ogino, „Impact of connective tissue disease on the surgical outcomes of aortic dissection in patients with cystic medial necrosis., *J Cardiothorac Surg*, vol. 12 no. 1,97,2017
- 15) M. Hibino, Y. Sakai, W. Kato, K. Tanaka, K. Tajima, T. Yokoyama, M. Iwasa, H.Morisaki, T. Tszuki, and A. Usui, „Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency., *Ann Thorac Surg*, vol. 105 no. 2, e59-e61,2018
- 16) A. Hirashiki, S. Adachi, Y. Nakano, Y. Kamimura, T. Ogo, N. Nakanishi, T. Morisaki,H.Morisaki, A. Shimizu, K. Toba, T. Murohara, and T. Kondo, „Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation., *Pulm Circ*, vol. 7 no. 3, 734-740,2017
- 17) A. W. Hudoyo, T. Hirase, A. Tandelillin, M. Honda, M. Shirai, J. Cheng, H.Morisaki, and T. Morisaki, „Role of AMPD2 in impaired glucose tolerance induced by high fructose diet., *Mol Genet Metab Rep*, vol. 13, 23-29,2017
- 18) 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, A. Estrera, P. Musolino, A. Yetman, R. Peyeritz, and D. M. Milewicz, „Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations., *Genet Med*, Jan 4, ,2018
- 19) 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, 621-634,2018
- 20) Y. Seike, K. Minatoya, H. Sasaki, H. Tanaka, T. Itonaga, Y. Inoue, H.Morisaki, T. Morisaki.H. Ishibashi-Ueda, and J. Kobayashi, „Clinical outcomes of aortic repair in young adult patients with ACTA2 mutations., *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 65 no. 12, 686-691,2017
- 21) S. Tatebe, K. Sugimura, T. Aoki, S. Yamamoto, N. Yaoita, H. Suzuki, H. Sato, K. Kozu, R. Konno, K. Satoh, K. Fukuda, O. Adachi, R. Saito, N. Nakanishi, H.Morisaki, K. Oyama, Y. Saiki, Y. Okada, and H. Shimokawa, „The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation., *Intern Med*, vol. 56 no. 23, 3193-3197,2017
- 22) 森崎 裕子, 【循環器疾患を有する患者の妊娠・出産】 治す 遺伝カウンセリングが必要な循環器疾患と実際 本人・家族にはどのようなことを話しておくか., *Heart View*, vol. 21 no. 4, 433-437,2017
- 23) 森崎 裕子,森崎 隆幸, 【次世代遺伝子解析技術が血栓止血にもたらした新知見】 遺伝性大動脈疾患 NGS時代の遺伝子診断., *日本血栓止血学会誌*, vol. 28 no. 1, 41-49,2017
- 24) 池本 裕美子,森崎 裕子,中枢性尿崩症を合併した Loyes-Dietz 症候群の 1 症例., *小児科臨床*, vol. 70 no. 10, 1531-1535,2017
- 25) S. Katagiri, S.Nishina, T. Yokoi, M. Mikami, Y. Nakayama, M. Tanaka, and N. Azuma, „Retinal Structure and Function in Eyes with Optic Nerve Hypoplasia., *Sci Rep*, vol. 7,42480,2017

- 26) S. Katagiri, S. Tanaka, T. Yokoi, T. Hayashi, E. Matsuzaka, K. Ueda, T. Yoshida-Uemura, A. Arakawa, S.Nishina, K. Kadonosono, and N. Azuma, „Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation., Am J Ophthalmol Case Rep, vol. 5, 76-80,2017
- 27) T. Yokoi, S. Katagiri, M. Hiraoka, Y. Nakayama, K. Hosono, Y. Hotta, S.Nishina, and N. Azuma, ATYPICAL FORM OF RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH SEVERE FIBROVASCULAR PROLIFERATION IN THE OPTIC DISK REGION., Retina, Aug 9, ,2017
- 28) S.Nishina, S. Katagiri, A. Nakazawa, C. Kiyotani, T. Yokoi, and N. Azuma, „Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration., Am J Ophthalmol Case Rep, vol. 7, 4-8,2017
- 29) H. Ozawa, M. Yamane, E. Inoue, T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S.Nishina, and N. Azuma, „Long-term surgical outcome of conventional trabeculotomy for childhood glaucoma., Jpn J Ophthalmol, vol. 61 no. 3, 237-244,2017
- 30) Y. Seko, N. Azuma, T. Yokoi, D. Kami, R. Ishii, S.Nishina, M. Toyoda, H. Shimokawa, and A. Umezawa, „Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling., Curr Eye Res, vol. 42 no. 1, 145-154,2017
- 31) 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, 63-67,2018
- 32) T. Yokoi, T. Tanaka, E. Matsuzaka, F. Tamalu, S. I. Watanabe, S.Nishina, and N. Azuma, „Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells., Sci Rep, vol. 7 no. 1,16757,2017
- 33) T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S.Nishina, and N. Azuma, „Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, vol. 255 no. 4, 719-723,2017
- 34) 吉田 朋世,仁科 幸子,小児眼科疾患 若年網膜分離症., 眼科, vol. 59 no. 7, 731-736,2017
- 35) 吉田 朋世,仁科 幸子,松岡 真未他,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, 61-66,2018
- 36) 吉田 朋世,仁科 幸子,萬束 恭子 他,乳児内斜視早期手術後の両眼視機能., 眼科臨床紀要, vol. 10 no. 1, 58-63,2017
- 37) 細野 克博,仁科 幸子,倉田 健太郎 他,Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断., 日本眼科学会雑誌, vol. 121 no. 臨増,230,2017
- 38) 若山 暁美,仁科 幸子,三木 淳司 他,調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査 多施設共同研究., 日本眼科学会雑誌, vol. 121 no. 7, 529-534,2017
- 39) 太刀川 貴子,仁科 幸子 他,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, 103-113,2018
- 40) 津村 悠介,益田 博司,仁科 幸子 他,視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病 症例報告と文献レビュー., 日本臨床免疫学会会誌, vol. 40 no. 5, 377-381,2017
- 41) 萬束 恭子,仁科 幸子 他,斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験., 日本視能訓練士協会誌, vol. 46, 167-174,2017
- 42) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S.Saitoh, and K. I. Nagata, „Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability., J Neurochem, vol. 140 no. 1, 82-95,2017
- 43) M. Hosoya, M. Fujioka, T. Sone, S. Okamoto, W. Akamatsu, H. Ukai, H. R. Ueda, K. Ogawa, T. Matsunaga, and H. Okano, „Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss., Cell Rep, vol. 18 no. 1, 68-81,2017
- 44) A. Kanno, H. Mutai, K. Namba, N. Morita, A. Nakano, N. Ogahara, T. Sugiuchi, K. Ogawa, and T. Matsunaga, „Frequency and specific characteristics of the incomplete partition type III anomaly in children., Laryngoscope, vol. 127 no. 7, 1663-1669,2017
- 45) K. Matsushima, A. Nakano, Y. Arimoto, H. Mutai, K. Yamazawa, K. Murayama, and T. Matsunaga, „High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can

- cause progressive sensorineural hearing loss in infancy., *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 108, 125-131,2018
- 46) N. Morimoto, H. Mutai, K. Namba, H. Kaneko, R.K. Kosaki, and T. Matsunaga, „Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1., *Auris Nasus Larynx*, vol. 45 no. 2, 222-226,2018
- 47) H. Mutai, T. Watabe, K. Kosaki, K. Ogawa, and T. Matsunaga, „Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss., *BMC Med Genet*, vol. 18 no. 1,32,2017
- 48) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S.Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, „IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis., *Sci Rep*, vol. 8 no. 1,5608,2018
- 49) A. Unzaki, N. Morisada, K. Nozu, M. J. Ye, S. Ito, T. Matsunaga, K. Ishikura, S. Ina, K. Nagatani, T. Okamoto, Y. Inaba, N. Ito, T. Igarashi, S. Kanda, K. Ito, K. Omune, T. Iwaki, K. Ueno, M. Yahata, Y. Ohtsuka, E. Nishi, N. Takahashi, T. Ishikawa, S. Goto, N. Okamoto, and K. Iijima, „Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 5, 647-656,2018
- 50) K. Yamazawa, Y. Yamada, T. Kuroda, H. Mutai, T. Matsunaga, O. Komiyama, and T. Takahashi, „Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome., *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 2, 496-498,2018
- 51) 松永達雄,【今、話題になっていること-耳鼻咽喉科編】 遺伝性難聴と内耳再生医療., 日本医事新報, no. 4846, 29-31,2017
- 52) Y. Ichimiya, Y. Wada, S. Kunishima, K. Tsukamoto, R.Kosaki, H. Sago, A. Ishiguro, and Y. Ito, „11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report., *J Med Case Rep*, vol. 12 no. 1,3,2018
- 53) R.Kosaki, R. Horikawa, E. Fujii, and K. Kosaki, „Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms., *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 2, 404-408,2018
- 54) K. Takahashi, A. Sasaki, S. Wada, Y. Wada, K. Tsukamoto, R.Kosaki, Y. Ito, and H. Sago, „The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 4, 966-971,2017
- 55) 小崎 里華,ダウン症候群., 1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版,1548-9,2017
- 56) K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y.Aoki, and N. Okamoto, „Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 9, 2346-2352,2017
- 57) M. Ikeda, J. J. Miyamoto, J. I. Takada, and K. Moriyama, „Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry., *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, Vol.151,,
- 58) H. Sawada, T. Ogawa, K. Kataoka, Y. Baba, and K. Moriyama, „Measurement of Distraction Force in Cleft Lip and Palate Patients During Le Fort I Maxillary Advancement With Rigid External Distraction., *J Craniofac Surg*, Vol.28,,
- 59) 辻美千子. 浅見拓也, 庄司あゆみ, 疋田理奈, 馬場祥行, 森山啓司, Williams 症候群患者における顎顔面形態と口腔内の特徴, *Orthod Waves-Jpn Ed*, Vol.77,,
- 60) Y. Kimura, M. Akahira-Azuma, N. Harada, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, and K.Kurosawa, „Novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms., *Congenit Anom (Kyoto)*, 43130,,2018
- 61) Y. Kuroda, Y. Mizuno, M. Mimaki, A. Oka, Y. Sato, S. Ogawa, and K.Kurosawa, „Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy., *Clin Dysmorphol*, vol. 26, no. 4, 224-227,2017
- 62) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, „Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome., *Congenit Anom (Kyoto)*,,,
- 63) T. Nakane, E. Sawanobori, H. Ohashi, and K. Sugita, „Hyperechoic renal medullary pyramids in a boy with Simpson-Golabi-Behmel syndrome., *Clin Dysmorphol*, vol. 27 no. 1, 25-26,2018
- 64) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna, K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, „PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation., *Hum Mol Genet*, vol. 26 no. 22, 4429-4440,2017
- 65) T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii,

- D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo, I-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report, *Brain Dev*, vol. 40, no. 4, 353-356, 2018
- 66) 山口 智美, 古庄知己,【Marfan 症候群の診断と治療】 Marfan 症候群と類縁疾患の Precision Medicine., *医学のあゆみ*, vol. 264 no. 3, 227-233, 2018
- 67) 山口 智美, 古庄知己, NGS を活用した臨床シーケンスの現状と課題 遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス., *臨床病理*, vol. 65 no. 6, 683-690, 2017
- 68) 古庄知己,【出生前診断と遺伝カウンセリング】 遺伝診療における産婦人科と小児科の考え方の違い., *産婦人科の実際*, vol. 66 no. 4, 491-496, 2017
- 69) 古庄知己,【遺伝性がんはここまで解明された】 耳鼻咽喉科領域の遺伝性がん., *成人病と生活習慣病*, vol. 47 no. 7, 903-907, 2017
- 70) T. Yoshizawa, S. Mizumoto, Y. Takahashi, S. Shimada, K. Sugahara, J. Nakayama, S. Takeda, Y. Nomura, Y. Nitahara-Kasahara, T. Okada, K. Matsumoto, S. Yamada, and T. Koshō, Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency., *Glycobiology*, vol. 28 no. 2, 80-89, 2018
- 71) T. Yoshinaga, K. Nakamura, M. Ishikawa, T. Yamaguchi, K. Takano, K. Wakui, T. Koshō, K. Yoshida, Y. Fukushima, and Y. Sekijima, A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8., *Hum Genome Var*, vol. 4, 17052, 2017
- 72) M. Uehara, Y. Nakamura, J. Takahashi, M. Kamimura, S. Ikegami, T. Suzuki, S. Uchiyama, T. Yamaguchi, T. Koshō, and H. Kato, Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta., *Tohoku J Exp Med*, vol. 242 no. 2, 115-120, 2017
- 73) K. Takano, K. Goto, M. Motobayashi, K. Wakui, R. Kawamura, T. Yamaguchi, Y. Fukushima, and T. Koshō, Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration., *Eur J Med Genet*, vol. 60 no. 10, 521-526, 2017
- 74) H. Oba, J. Takahashi, K. Takano, Y. Inaba, M. Motobayashi, G. Nishimura, S. Kuraishi, M. Shimizu, S. Ikegami, T. Futatsugi, M. Uehara, T. Koshō, H. Kato, and K. Uno, Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangic Chondrodysplasia Punctata: A Case Report., *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 42 no. 23, E1380-e1385, 2017
- 75) T. Natsume, K. Takano, M. Motobayashi, and T. Koshō, Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome., *Pediatr Int*, vol. 60 no. 4, 378-380, 2018
- 76) M. Morikawa, K. Takano, M. Motobayashi, N. Shiba, T. Koshō, Y. Nakazawa, and Y. Inaba, Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review., *Brain Dev*, vol. 39 no. 9, 804-807, 2017
- 77) S. Mizumoto, T. Koshō, A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, N. Okamoto, N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara, Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency., *Clin Biochem*, vol. 50 no. 12, 670-677, 2017
- 78) H. Fukushima, K. Shimizu, A. Watahiki, S. Hoshikawa, T. Koshō, D. Oba, S. Sakano, M. Arakaki, A. Yamada, K. Nagashima, K. Okabe, S. Fukumoto, E. Jimi, A. Bigas, K. I. Nakayama, K. Nakayama, Y. Aoki, W. Wei, and H. Inuzuka, NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF(FBW7)-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis., *Mol Cell*, vol. 68 no. 4, 645-658, 2017
- 79) Y. Fukuda, Y. Higuchi, K. Shinozaki, Y. Tanigawa, T. Abe, N. Hanaoka, S. Matsubayashi, T. Yamaguchi, T. Koshō, and K. Nakamichi, Mobile Cecum in a Young Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A Case Report and Review of the Literature., *Intern Med*, vol. 56 no. 20, 2791-2796, 2017
- 80) K. Yamoto, H. Saito, N. Nakagawa, H. Nakajima, T. Hasegawa, Y. Fujisawa, M. Kagami, M. Fukami, and T. Ogata, De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 8, 953-958, 2017
- 81) K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saito, 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, 139-143, 2018
- 82) E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Blied, A. P.

- Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, T. Ogata, I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tumer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay, and I. Netchine, „Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement., Nat Rev Endocrinol, vol. 13 no. 2, 105-124,2017
- 83) 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, and S. Sugihara, „Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes., Pediatr Diabetes, vol. 19 no. 2, 243-250,2018
- 84) K. Takasawa, M. Igarashi, M. Ono, A. Takemoto, S. Takada, A. Yamataka, T. Ogata, T. Morio, M. Fukami, and K. Kashimada, „Phenotypic Variation in 46.XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review., Sex Dev, vol. 11 no. 5-6, 284-288,2017
- 85) E. Suzuki, R. Bo, K. Sue, H. Awano, T. Ogata, S. Narumi, M. Kagami, S. Sano, and M. Fukami, „A de novo 50-bp GNAS Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a., Cytogenet Genome Res, vol. 153 no. 3, 125-130,2017
- 86) M. Shozu, H. Ishikawa, R. Horikawa, H. Sakakibara, S. I. Izumi, T. Ohba, Y. Hirota, T. Ogata, Y. Osuga, and K. Kugu, „Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea., J Obstet Gynaecol Res, vol. 43 no. 11, 1738-1742,2017
- 87) 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, 81-85,2018
- 88) S. Sano, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nagasaki, M. Fukami, M. Kagami, and T. Ogata, „(Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I., J Endocr Soc, vol. 2 no. 1, 9-23,2018
- 89) S. Sakata, S. Okada, K. Aoyama, K. Hara, C. Tani, R. Kagawa, A. Utsunomiya-Nakamura, S. Miyagawa, T. Ogata, H. Mizuno, and M. Kobayashi, „Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D. a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report., Front Genet, vol. 8,210,2017
- 90) H. Ono, H. Saito, 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. 1,2287,2018
- 91) 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, 177-184,2018
- 92) Y. Onda, S. Sugihara, T. Ogata, S. Yokoya, T. Yokoyama, and N. Tajima, „Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study., Diabet Med, vol. 34 no. 7, 909-915,2017
- 93) 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, and M. Fukami, „Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes., Diabet Med, vol. 35 no. 3, 376-380,2018
- 94) K. Ohtaka, Y. Fujisawa, F. Takada, Y. Hasegawa, T. Miyoshi, T. Hasegawa, H. Miyoshi, H. Kameda, M. Kurokawa-Seo, M. Fukami, and T. Ogata, „FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region., Hum Mutat, vol. 38 no. 5, 503-506,2017
- 95) 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, 240-247,2018
- 96) 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*, Mar 23, ,2018
- 97) 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.
- 98) A. 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*, Apr 30, ,2018
- 99) Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, „Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 2, 81-88,2017
- 100) N. Miyake, N. I. Wolf, F. K. Cayami, J. Crawford, A. Bley, D. Bulas, A. Conant, S. J. Bent, K. W. Gripp, A. Hahn, S. Humphray, S. Kimura-Ohba, Z. Kingsbury, B. R. Lajoie, D. Lal, D. Micha, A. Pizzino, R. J. Sinke, D. Sival, I. Stolte-Dijkstra, A. Superti-Furga, N. Ulrick, R. J. Taft, T. Ogata, K. Ozono, N. Matsumoto, B. A. Neubauer, C. Simons, and A. Vanderver, „X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1., *Neurogenetics*, vol. 18 no. 4, 185-194,2017
- 101) M. Miyado, K. Yoshida, K. Miyado, M. Katsumi, K. Saito, S. Nakamura, T. Ogata, and M. Fukami, „Knockout of Murine Mamld1 Impairs Testicular Growth and Daily Sperm Production but Permits Normal Postnatal Androgen Production and Fertility., *Int J Mol Sci*, vol. 18 no. 6, ,2017
- 102) T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, T. Ogata, K. Tatebayashi, A. Watanabe, S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono, „Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 87 no. 1, 10-19,2017
- 103) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, „Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients., *Genet Med*, vol. 19 no. 12, 1356-1366,2017
- 104) T. Isojima, S. Sakazume, T. Hasegawa, T. Ogata, T. Nakanishi, T. Nagai, and S. Yokoya, „Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth in children with Turner syndrome., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 3, 153-164,2017
- 105) T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, „Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects., *Clin Epigenetics*, vol. 9,52,2017
- 106) Y. Hosokawa, R. Kawakita, S. Yokoya, T. Ogata, K. Ozono, O. Arisaka, Y. Hasegawa, S. Kusuda, M. Masue, H. Nishibori, T. Sairenchi, and T. Yorifuji, „Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective. open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry., *Endocr J*, vol. 64 no. 9, 867-880,2017
- 107) 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. Saito, „De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability. epilepsy and autism., *Hum Genet*, vol. 137 no. 1, 95-104,2018
- 108) M. G. Haug, A. Brendehaug, G. Houge, M. Kagami, and T. Ogata, „Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome., *Clin Case Rep*, vol. 6 no. 1, 91-95,2018
- 109) M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, Y. Matsubara, J. Yamauchi, and T. Ogata, „Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty., *J Cell Mol Med*, vol. 21 no. 10, 2623-2626,2017
- 110) M. Fukami, E. Suzuki, M. Igarashi, M. Miyado,

- and T. Ogata, ,Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 88 no. 3, 351-359,2018
- 111) M. Fukami, H. Shima, E. Suzuki, T. Ogata, K. Matsubara, and T. Kamimaki, ,Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline., *Clin Genet*, vol. 91 no. 5, 653-660,2017
- 112) T. Okazaki, Y. Saito, R. Hiraiwa, S.Saitoh, M. Kai, K. Adachi, Y. Nishimura, E. Nanba, and Y. Maegaki, ,Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in SYNGAP1., *Epileptic Disord*, vol. 19 no. 3, 339-344,2017
- 113) Y. Nakamura, Y. Togawa, Y. Okuno, H. Muramatsu, K. Nakabayashi, Y. Kuroki, D. Ieda, I. Hori, Y. Negishi, T. Togawa, A. Hattori, S. Kojima, and S.Saitoh, ,Biallelic mutations in SZT2 cause a discernible clinical entity with epilepsy. developmental delay. macrocephaly and a dysmorphic corpus callosum., *Brain Dev*, vol. 40 no. 2, 134-139,2018
- 114) I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K.Kurosawa, and S.Saitoh, ,CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation., *J Med Genet*, vol. 54 no. 12, 836-842,2017
- 115) 水野 誠司, 【ガイドランス 小児コンサルテーション・リエゾン】 疾患別にみたアセスメントと具体的介入 染色体疾患・遺伝性疾患., *小児の精神と神経*, vol. 57 no. 増刊, 54-55,2017
- 116) M. Teraishi, M. Takaishi, K. Nakajima, M. Ikeda, Y. Higashi, S. Shimoda, Y. Asada, A. Hijikata, O. Ohara, Y. Hiraki, S. Mizuno, T. Fukada, T. Furukawa, N. Wakamatsu, and S. Sano, ,Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome., *Sci Rep*, vol. 7,46565,2017
- 117) J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y.Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, ,Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 7, 805-815,2017
- 118) T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kosaki, and S. Mizuno, ,Growth pattern of Rahman syndrome., *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 3, 712-714,2018
- 119) 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, 431-437,2018
- 120) 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 on PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)., *Oncotarget*, vol. 8 no. 28, 45470-45483,2017
- 121) H. Shimbo, T. Yokoi, N. Aida, S. Mizuno, H. Suzumura, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, and K.Kurosawa, ,Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome., *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5 no. 4, 429-437,2017
- 122) N. Kurahashi, N. Miyake, S. Mizuno, E. Koshimizu, H. Kurahashi, K. Yamada, J. Natsume, Y.Aoki, M. Nakamura, H. Taniai, Y. Maki, C. Abe-Hatano, N. Matsumoto, and K. Maruyama, ,Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations., *Brain Dev*, vol. 39 no. 8, 672-677,2017
- 123) 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, 1-9,2017
- 124) S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, ,Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH)., *PLoS One*, vol. 12 no. 8, e0181791,2017
- 125) 植田 紀美子, 岡本 伸彦 他, CSPP1 変異による Joubert syndrome 本邦第1例目, 脳と発達, vol. 49 no. 6, 427-428,2017
- 126) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, 心疾患を合併した歌舞伎症候群の臨床像, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 8, 1333-1337,2017

- 127) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, Down 症候群をもつ乳児とその家族に対する集団外来の取り組み, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 11, 1872-1878, 2017
- 128) T. Yamamoto, K. Shimojima, Y. Ondo, S. Shimakawa, and N. Okamoto, MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 5, 1264-1269, 2017
- 129) E. Sollis, P. Deriziotis, H. Saitsu, N. Miyake, N. Matsumoto, M. J. V. Hoffer, C. A. L. Ruivenkamp, M. Alders, N. Okamoto, E. K. Bijlsma, A. S. Plomp, and S. E. Fisher, Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 11, 1542-1554, 2017
- 130) K. Shimojima, Y. Ondo, N. Okamoto, and T. Yamamoto, A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder., *Hum Genome Var*, vol. 4, 17029, 2017
- 131) K. Shimojima, N. Okamoto, H. Goel, Y. Ondo, and T. Yamamoto, Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly., *Eur J Med Genet*, vol. 60 no. 12, 650-654, 2017
- 132) N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K. Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J. R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, N. Okamoto, C. Jacobsen, J. Tryggestad, S. Chernausek, L. A. Schimmenti, B. Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, K. I. Yoshiura, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski, SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome., *Nat Genet*, vol. 49 no. 2, 238-248, 2017
- 133) N. Okamoto, M. Watanabe, T. Naruto, K. Matsuda, T. Kohmoto, M. Saito, K. Masuda, and I. Imoto, Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection., *Hum Genome Var*, vol. 4, 16045, 2017
- 134) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and D. Kitagawa, A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 10, 2690-2696, 2017
- 135) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, I. Kuki, T. Yamamoto, H. Saitsu, D. Kitagawa, and N. Matsumoto, Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation., *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5 no. 5, 585-591, 2017
- 136) N. Okamoto, H. Nakao, T. Niihori, and Y. Aoki, Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation., *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 57 no. 6, 201-204, 2017
- 137) N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 6, 1644-1648, 2017
- 138) N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 10, 927-929, 2017
- 139) N. Okamoto, E. Ehara, Y. Tsurusaki, N. Miyake, and N. Matsumoto, Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation., *Congenit Anom (Kyoto)*, vol. 58 no. 3, 105-107, 2018
- 140) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly., *BMC Med Genet*, vol. 18 no. 1, 4, 2017
- 141) S. Miyatake, N. Okamoto, Z. Stark, M. Nabetani, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, T. Mizuguchi, A. Ohtake, H. Saitsu, and N. Matsumoto, ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 8, 741-746, 2017

- 142) M. Matsuo, A. Yamauchi, Y. Ito, M. Sakauchi, T. Yamamoto, N. Okamoto, Y. Tsurusaki, N. Miyake, N. Matsumoto, and K. Saito, „Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures., *Brain Dev*, vol. 39 no. 2, 177-181,2017
- 143) M. Koizumi, S. Ida, Y. Shoji, Y. Etani, Y. Hatsukawa, and N. Okamoto, „Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 2, 89-98,2017
- 144) T. Kohmoto, N. Okamoto, T. Naruto, C. Murata, Y. Ouchi, N. Fujita, H. Inagaki, S. Satomura, N. Okamoto, M. Saito, K. Masuda, H. Kurahashi, and I. Imoto, „A case with concurrent duplication. triplication. and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements., *Mol Cytogenet*, vol. 10,15,2017
- 145) T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saitsu, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, „A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy., *Brain Dev*, vol. 39 no. 3, 256-260,2017
- 146) K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, „A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia. polymicrogyria and cleft palate., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 9, 861-863,2017
- 147) E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, „Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 6, 637-648,2017
- 148) I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S. Saitoh, „Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement., *Sci Rep*, vol. 7 no. 1,3552,2017
- 149) H. Hanafusa, N. Morisada, Y. Ishida, R. Sakata, K. Morita, S. Miura, M. J. Ye, T. Yamamoto, N. Okamoto, K. Nozu, and K. Iijima, „The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features., *Hum Genome Var*, vol. 4,17050,2017
- 150) C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, K. I. Yoshiura, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, N. Okamoto, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H. Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Ragge, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokmaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade, „De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development., *Nat Genet*, vol. 49 no. 2, 249-255,2017
- 151) E. Royba, T. Miyamoto, S. Natsuko Akutsu, K. Hosoba, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto, and S. Matsuura, „Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells., *Sci Rep*, vol. 7 no. 1,5996,2017
- 152) H. Nagashima, K. Shiraishi, S. Ohkawa, Y. Sakamoto, K. Komatsu, S. Matsuura, A. Tachibana, and H. Tauchi, „Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events., *J Radiat Res*, vol. 59 no. suppl_2, ii11-ii17,2018
- 153) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, and S. Matsuura, „Updated summary of genome editing technology in human cultured cells linked to human genetics studies., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 2, 133-143,2018
- 154) S. Matsuura, „The effects of radiation on the human body., *Peace Culture*, vol. 78 no. 1, 9-12,2017
- 155) Y. Takamatsu, K. Higashimoto, T. Maeda, M. Kawashima, M. Matsuo, T. Abe, T. Matsushima, and H. Soejima, „Differences in the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu. Japan., *Neurol Med Chir (Tokyo)*, vol. 57 no. 11, 607-611,2017
- 156) N. Soma, K. Higashimoto, M. Imamura, A. Saitoh, H. Soejima, and K. Nagasaki, „Long

- term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 4, 1077-1081,2017
- 157) K. Nishioka, X. F. Wang, H. Miyazaki, H. Soejima, and S. Hirose, ,Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman., *Development*, vol. 145 no. 5, ,2018
- 158) Y. Kawasaki, M. Makimoto, A. Samejima, N. Yoneda, K. Higashimoto, H. Soejima, and T. Yoshida, ,Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith-Wiedemann syndrome., *Pediatr Neonatol*, Nov 21, ,2017
- 159) T. Akiyama, T. Katsumura, S. Nakagome, S. I. Lee, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, R. Kimura, H. Ishida, T. Hanihara, A. Yasukouchi, Y. Satta, S. Higuchi, and H. Oota, ,An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression., *PLoS One*, vol. 12 no. 6, e0178373,2017
- 160) A. Seki, T. Ishikawa, X. Daumy, H. Mishima, J. Barc, R. Sasaki, K. Nishii, K. Saito, M. Urano, S. Ohno, S. Otsuki, H. Kimoto, A. E. Baruteau, A. Thollet, S. Fouchard, S. Bonnaud, P. Parent, Y. Shibata, J. P. Perrin, H. Le Marec, N. Hagiwara, S. Mercier, M. Horie, V. Probst, K. I. Yoshiura, R. Redon, J. J. Schott, and N. Makita, , Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation, *J Am Coll Cardiol*, vol. 70 no. 3, 358-370,2017,
- 161) Y. Oshima, T. Yamamoto, T. Ishikawa, H. Mishima, A. Matsusue, T. Umehara, T. Murase, Y. Abe, S. I. Kubo, K. I. Yoshiura, N. Makita, and K. Ikematsu, ,Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 11, 989-995,2017
- 162) M. Motokawa, S. Watanabe, A. Nakatomi, T. Kondoh, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Sawada, T. Nishimura, H. Nunoi, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, ,A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki syndrome., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 3, 387-390,2018
- 163) Y. Morimoto, M. Shimada-Sugimoto, T. Otowa, S. Yoshida, A. Kinoshita, H. Mishima, N. Yamaguchi, T. Mori, A. Imamura, H. Ozawa, N. Kurotaki, C. Ziegler, K. Domschke, J. Deckert, T. Umekage, M. Tochigi, H. Kaiya, Y. Okazaki, K. Tokunaga, T. Sasaki, K. I. Yoshiura, and S. Ono, ,Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder., *Transl Psychiatry*, vol. 8 no. 1,41,2018
- 164) Y. Morimoto, S. Ono, A. Imamura, Y. Okazaki, A. Kinoshita, H. Mishima, H. Nakane, H. Ozawa, K. I. Yoshiura, and N. Kurotaki, ,Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease., *Hum Genome Var*, vol. 4,17032,2017
- 165) K. Miura, T. Kurabayashi, C. Satoh, K. Sasaki, T. Ishiguro, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, ,Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumor arising from a mature ovum., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 9, 803-808,2017
- 166) M. Kitajima, K. Miura, T. Inoue, Y. Murakami, Y. Kitajima, N. Murakami, K. Taniguchi, K. I. Yoshiura, and H. Masuzaki, ,Two consecutive successful live birth in woman with 17alpha hydroxylase deficiency by frozen-thaw embryo transfer under hormone replacement endometrium preparation., *Gynecol Endocrinol*, vol. 34 no. 5, 381-384,2018
- 167) A. Iwanaga, Y. Okubo, M. Yozaki, Y. Koike, Y. Kuwatsuka, S. Tomimura, Y. Yamamoto, H. Tamura, S. Ikeda, K. Maemura, E. Tsuiki, T. Kitaoka, Y. Endo, H. Mishima, K. I. Yoshiura, T. Ogi, H. Tanizaki, M. Wataya-Kaneda, T. Hattori, and A. Utani, ,Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum., *J Dermatol*, vol. 44 no. 6, 644-650,2017
- 168) T. Ishikawa, S. Ohno, T. Murakami, K. Yoshida, H. Mishima, T. Fukuoka, H. Kimoto, R. Sakamoto, T. Ohkusa, T. Aiba, A. Nogami, N. Sumitomo, W. Shimizu, K. I. Yoshiura, H. Horigome, M. Horie, and N. Makita, ,Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction., *Heart Rhythm*, vol. 14 no. 5, 717-724,2017
- 169) M. Horai, S. Satoh, M. Matsuo, M. Iwanaga, K. Horio, T. Jo, Y. Takasaki, Y. Kawaguchi, H. Tsushima, S. Yoshida, M. Taguchi, H. Itonaga, Y. Sawayama, J. Taguchi, Y. Imaizumi, T. Hata, Y. Moriuchi, D. Haase, K. I. Yoshiura, and Y. Miyazaki, ,Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki., *Br J Haematol*, vol. 180 no. 3, 381-390,2018
- 170) S. Dateki, A. Nakatomi, S. Watanabe, H. Shimizu, Y. Inoue, H. Baba, K. I. Yoshiura, and H. Moriuchi, ,Identification of a novel

- heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 7, 717-721,2017
- 171) T. Asano, H. Furukawa, S. Sato, M. Yashiro, H. Kobayashi, H. Watanabe, E. Suzuki, T. Ito, Y. Ubara, D. Kobayashi, N. Iwanaga, Y. Izumi, K. Fujikawa, S. Yamasaki, T. Nakamura, T. Koga, T. Shimizu, M. Umeda, F. Nonaka, M. Yasunami, Y. Ueki, K. Eguchi, N. Tsuchiya, S. Tohma, K. I. Yoshiura, H. Ohira, A. Kawakami, and K. Migita, ,Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease., *Arthritis Res Ther*, vol. 19 no. 1,199,2017
- 172) 渡邊 淳,【難病の早期診断のために小児歯科医ができること-低ホスファターゼ症-】希少疾患のこども・家族との向き合い方低ホスファターゼ症を通して., *小児歯科臨床*, vol. 23 no. 2, 33-37,2018
- 173) 渡邊 淳,学校教育における「ヒトの遺伝・遺伝学」導入の実践-初等・中等教育において「ヒトの遺伝」をどのように導入するか., *生物の科学*,,,
- 174) 渡邊 淳,希少疾患の児童との向き合い方., *子どもと保健*, vol. No.95, 10-11,2017
- 175) Y. Takahashi, H. Sawai, J. Murotsuki, S. Satoh, T. Yamada, H. Hayakawa, Y. Kouduma, M. Sase, A. Watanabe, O. Miyazaki, and G. Nishimura, ,Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia., *Prenat Diagn*, vol. 37 no. 5, 491-496,2017
- 176) T. Kaneko, M. Arai, A. Watanabe, and S. Tsuruoka, ,Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility., *J Nippon Med Sch*, vol. 84 no. 6, 274-279,2017
- 177) 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,vol. 11(5),395,2018
- 178) 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.
- 179) 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.
- 180) 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.
- 181) 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.
- 182) 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.
- 183) 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.
- 184) 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.
- 185) 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.
- 186) 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.
- 187) 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.
- 188) v 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.
- 189) 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.
- 190) 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.
- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) 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.
- 194) 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.
- 195) 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.
- 196) K. Hosono, S. Nishina, T. Yokoi, S. Katagiri, H. Saitsu, 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.
- 197) 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.
- 198) 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.
- 199) 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.
- 200) 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.

- 201) 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.
- 202) 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.
- 203) 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, “New of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss,” *Hum Mutat*, vol. 39, no. 11, pp. 1593-1613, Nov, 2018.
- 204) 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.
- 205) 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*, vol. 28, no. 2, pp. 65-69, 2018.05, 2018.
- 206) 増田圭奈子, 五島史行, and 松永達雄, “小児めまいの間診票(日本語版 DHI-PC)の有用性の検討,” *Otology Japan*, vol. 28, no. 5, pp. 708-714, 2018.12, 2018.
- 207) M. Hosoya, T. Saeki, C. Saegusa, T. Matsunaga, H. Okano, M. Fujioka, and K. Ogawa, “Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSC cells: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome,” *Regen Ther*, vol. 10, pp. 54-63, Jun, 2019.
- 208) 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.
- 209) 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.
- 210) 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.
- 211) 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.
- 212) 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.
- 213) 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.
- 214) 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.
- 215) 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.
- 216) 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.
- 217) 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.
- 218) 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.
- 219) 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.
- 220) 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.
- 221) 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.
- 222) 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.
- 223) 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.
- 224) 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.
- 225) 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.
- 226) 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.
- 227) 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.
- 228) S. Hayashi, T. Yokoi, C. Hatano, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, M. Kobayashi, H. Ida and K. Kurosawa. Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Journal.;*5(Issue):11.2018
- 229) 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.
- 230) 黒澤健司, "ヤング・シンプソン症候群," *新薬と臨牀*, vol. 67, no. 11, 1371-1374, 2018
- 231) 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.
- 232) 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.
- 233) 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.
- 234) E. Nishi, M. Takasugi, R. Kawamura, S. Shibuya, S. Takamizawa, T. Hiroma, T. Nakamura, and T. Kosho, "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.
- 235) 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 T. Kosho, "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.

- 236) M. Uehara, T. Kosho, 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*, vol. 176, no. 11, pp. 2331-2341, Nov, 2018.
- 237) 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 arthrogyrosis syndrome: A new case and literature review,” *Am J Med Genet A*, vol. 179, no. 6, pp. 948-957, Jun, 2019.
- 238) 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, T. Kosho, 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*, vol. 1863, no. 3, pp. 623-631, Mar, 2019.
- 239) 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. Sallevelt, 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, J. Clayton-Smith, and G. W. E. Santen, “Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome,” *Genet Med*, Jan 29, 2019.
- 240) H. Morokawa, M. Kamiya, K. Wakui, M. Kobayashi, T. Kurata, K. Matsuda, R. Kawamura, H. Kanno, Y. Fukushima, Y. Nakazawa, and T. Kosho, “Myelodysplastic syndrome in an infant with constitutional pure duplication 1q41-qter,” *Hum Genome Var*, vol. 5, pp. 6, 2018.
- 241) N. Koitabashi, T. Yamaguchi, D. Fukui, T. Nakano, A. Umeyama, K. Toda, R. Funada, M. Ishikawa, R. Kawamura, K. Okada, A. Hatamochi, T. Kosho, 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*, vol. 59, no. 5, pp. 1180-1185, Sep 26, 2018.
- 242) Y. Ogawa, K. Nakamura, N. Ezawa, T. Yamaguchi, T. Yoshinaga, D. Miyazaki, T. Kosho, and Y. Sekijima, “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.
- 243) D. Kumaki, Y. Nakamura, N. Sakai, T. Kosho, A. Nakamura, S. Hirabayashi, T. Suzuki, M. Kamimura, and H. Kato, “Efficacy of Denosumab for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in an Adolescent Patient with Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report,” *JBJS Case Connect*, vol. 8, no. 2, pp. e22, Apr-Jun, 2018.
- 244) T. Kawakami, H. Nakazawa, F. Kawakami, S. Matsuzawa, Y. Sudo, H. Sakai, S. Nishina, N. Senoo, Y. Senoo, M. Komatsu, T. Umemura, T. Yamaguchi, T. Kosho, T. Fujiwara, H. Harigae, and F. Ishida, “[Successful treatment of X-linked sideroblastic anemia with ALAS2 R452H mutation using vitamin B6],” *Rinsho Ketsueki*, vol. 59, no. 4, pp. 401-406, 2018.
- 245) 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.

- 246) 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.
- 247) 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.
- 248) 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.
- 249) 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.
- 250) 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.
- 251) 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.
- 252) 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.
- 253) 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.
- 254) 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.
- 255) 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.
- 256) 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 Galpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 30, no. 5, 877-889, May, 2019.
- 257) 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.
- 258) 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.
- 259) 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.

- 260) R. Matsushita, K. Nagasaki, T. Ayabe, Y. Miyoshi, S. Kinjo, H. Haruna, K. Ihara, T. Hasegawa, S. Ida, K. Ozono, K. Minamitani and E. Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric. Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2: a nationwide survey in Japan 1997-2017. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 32(6) 585-595. 2019
- 261) 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.
- 262) 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.
- 263) 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.
- 264) 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.
- 265) 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.
- 266) 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.
- 267) 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.
- 268) 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.
- 269) 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.
- 270) 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.
- 271) 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.
- 272) 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.
- 273) 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.
- 274) 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.

- 275) 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.
- 276) 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.
- 277) T. Imaizumi, Y. Mogami, N. Okamoto, K. Yamamoto-Shimojima, and T. Yamamoto, “De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome,” *Congenit Anom (Kyoto)*, Jan 2, 2019.
- 278) 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.
- 279) 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.
- 280) 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.
- 281) 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.
- 282) 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.
- 283) A. Inoko, T. Yano, T. Miyamoto, S. Matsuura, T. Kiyono, N. Goshima, M. Inagaki, and Y. Hayashi, “Albatross/BBF1 contributes to both centriole duplication and centrosome separation,” *Genes Cells*, vol. 23, no. 12, pp. 1023-1042, Dec, 2018.
- 284) 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.
- 285) 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.
- 286) 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.
- 287) 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.
- 288) 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.
- 289) 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.
- 290) T. Kikuri, H. Mishima, H. Imura, S. Suzuki, Y. Matsuzawa, T. Nakamura, S. Fukumoto, Y. Yoshimura, S. Watanabe, A. Kinoshita, T. Yamada, M. Shindoh, Y. Sugita, H. Maeda, Y. Yawaka, T. Mikoya, N. Natsume, and K. I. Yoshiura, "Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas," *Am J Med Genet A*, vol. 176, no. 12, pp. 2614-2622, Dec, 2018.
- 291) 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.
- 292) 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.
- 293) 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.
- 294) 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.
- 295) 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.
- 296) 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.
- 297) 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.
- 298) Y. Ishijima, T. Iizuka, K. Kagami, S. Masumoto, K. Nakade, Y. Mitani, Y. Niida, A. Watanabe, R. Yamazaki, M. Ono and H. Fujiwara. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *Journal*;40:132-134.2020
- 299) 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.
- 300) 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.
- 301) 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.
- 302) T. Sato, M. Kato, K. Moriyama, K. Haraguchi, H. Saitsu, 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.
- 303) 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.
- 304) M. Kamada, M. Nakatsui, R. Kojima, S. Nohara, E. Uchino, S. Tanishima, M. Sugiyama, K. Kosaki, K. Tokunaga, M. Mizokami and Y. Okuno. MGeND: an integrated database for

- Japanese clinical and genomic information. *Hum Genome Var*;653.2019
- 305) H. Suzuki, T. Yoshida, N. Morisada, T. Uehara, K. Kosaki, K. Sato, K. Matsubara, T. Takano-Shimizu and T. Takenouchi. De novo NSF mutations cause early infantile epileptic encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol*;6.2334-2339.2019
- 306) T. Takeda, K. Banno, Y. Kobayashi, M. Adachi, M. Yanokura, E. Tominaga, K. Kosaki and D. Aoki. Mutations of RAS genes in endometrial polyps. *Oncol Rep*;42.2303-2308.2019
- 307) T. Takenouchi, H. Okuno and K. Kosaki. Kosaki overgrowth syndrome: A newly identified entity caused by pathogenic variants in platelet-derived growth factor receptor-beta. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*;181.650-657.2019
- 308) T. Uehara, T. Tsuchihashi, M. Yamada, H. Suzuki, T. Takenouchi and K. Kosaki. CNOT2 haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with characteristic facial features. *Am J Med Genet A*;179.2506-2509.2019
- 309) M. Yamada, H. Suzuki, Y. Shiraishi and K. Kosaki. Effectiveness of integrated interpretation of exome and corresponding transcriptome data for detecting splicing variants of genes associated with autosomal recessive disorders. *Mol Genet Metab Rep*;21.100531.2019
- 310) M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Fukushima, N. Morisada, K. Tominaga, M. Onoda and K. Kosaki. IFT172 as the 19th gene causative of oral-facial-digital syndrome. *Am J Med Genet A*;179.2510-2513.2019
- 311) S. Umetsu, A. Inui, S. Kobayashi, M. Shimura, T. Uehara, H. Uchida, R. Irie, T. Sogo, H. Komatsu, T. Yoshioka, K. Murayama, K. Kosaki, M. Kasahara and T. Fujisawa. First cases of MPV17 related mitochondrial DNA depletion syndrome with compound heterozygous mutations in p.R50Q/p.R50W: a case report. *Hepatology Research*;6.2020
- 312) G. S. Baynam, S. Groft, F. H. Van Der Westhuizen, S. D. Gassman, K. Du Plessis, E. P. Coles, E. Selebatso, M. Selebatso, B. Gaobinelwe, T. Selebatso, D. Joel, V. A. Llera, B. C. Vorster, B. Wuebbels, B. Djoudalbaye, C. P. Austin, J. Kumuthini, J. Forman, P. Kaufmann, J. Chipeta, D. Gavhed, A. Larsson, M. Stojiljkovic, A. Nordgren, E. J. A. Roldan, D. Taruscio, D. Wong-Rieger, K. Nowak, G. A. Bilkey, S. Easteal, S. Bowdin, J. K. V. Reichardt, S. Beltran, K. Kosaki, C. D. M. Van Karnebeek, M. Gong, Z. Shuyang, R. Mehran-Shai, D. R. Adams, R. D. Puri, F. Zhang, N. Pachter, M. Muenke, C. Nellaker, W. A. Gahl, H. Cederroth, S. Broley, M. Schoonen, K. M. Boycott and M. Posada. A call for global action for rare diseases in Africa. *Nat Genet*;52.21-26.2020
- 313) T. Fujisawa, Y. Aizawa, Y. Katsumata, K. Kimura, K. Hashimoto, T. Yamashita, H. Miyama, T. Kimura, K. Kosaki, S. Takatsuki, W. Shimizu and K. Fukuda. Mexiletine shortens the QT interval in a pedigree of KCNH2 related long QT syndrome. *J Arrhythm*;36.193-196.2020
- 314) T. Fukaishi, I. Minami, S. Masuda, Y. Miyachi, K. Tsujimoto, H. Izumiyama, K. Hashimoto, M. Yoshida, S. Takahashi, K. Kashimada, T. Morio, K. Kosaki, Y. Maezawa, K. Yokote, T. Yoshimoto and T. Yamada. A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles. *Endocr J*;67.211-218.2020
- 315) T. Hiraide, M. Kataoka, H. Suzuki, Y. Aimi, T. Chiba, S. Isobe, Y. Katsumata, S. Goto, K. Kanekura, Y. Yamada, H. Moriyama, H. Kitakata, J. Endo, S. Yuasa, Y. Arai, N. Hirose, T. Satoh, Y. Hakamata, M. Sano, S. Gamou, K. Kosaki and K. Fukuda. Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*;39.103-112.2020
- 316) L. Li, C. Y. Fong, C. G. Tay, S. K. Tae, H. Suzuki, K. Kosaki and M. K. Thong. Infantile neuroaxonal dystrophy in a pair of Malaysian siblings with progressive cerebellar atrophy: Description of an expanded phenotype with novel PLA2G6 variants. *J Clin Neurosci*;71.289-292.2020
- 317) H. Murakami, T. Uehara, Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, Y. Kuroda, N. Aida, K. Kosaki and K. Kurosawa. Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Brain Dev*;42.289-292.2020
- 318) N. Oiso, A. Kubo, A. Shimizu, H. Suzuki, K. Kosaki, T. Chikugo, K. Nakabayashi, K. Hata, S. Yanagihara, O. Ishikawa, Y. Matsubara, M. Amagai and A. Kawada. Epidermodysplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: alpha-human papillomavirus infection in the evolving verruca. *Int J Dermatol*;2020
- 319) Y. Sakaguchi, T. Uehara, M. Sasaki, K. Fujimura, K. Kishi, K. Kosaki and T.

- Takenouchi. Hereditary spastic paraplegia masqueraded by congenital melanocytic nevus syndrome: Dual pathogenesis of germline non-mosaicism and somatic mosaicism. *Eur J Med Genet*;63.103803.2020
- 320) Y. Takeshita, T. Ohto, T. Enokizono, M. Tanaka, H. Suzuki, H. Fukushima, T. Uehara, T. Takenouchi, K. Kosaki and H. Takada. Novel ARX mutation identified in infantile spasm syndrome patient. *Hum Genome Var*;79.2020
- 321) D. Taruscio, G. Baynam, H. Cederroth, S. C. Groft, E. W. Klee, K. Kosaki, P. Lasko, B. Melegh, O. Riess, M. Salvatore and W. A. Gahl. The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more! *Mol Genet Metab*;129.243-254.2020
- 322) T. Uehara, M. Yamada, S. Umetsu, H. Nittono, H. Suzuki, T. Fujisawa, T. Takenouchi, A. Inui and K. Kosaki. Biallelic Mutations in the LSR Gene Cause a Novel Type of Infantile Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr*;221.251-254.2020
- 323) R. A. Vos, T. Katayama, H. Mishima, S. Kawano, S. Kawashima, J. D. Kim, Y. Moriya, T. Tokimatsu, A. Yamaguchi, Y. Yamamoto, H. Wu, P. Amstutz, E. Antezana, N. P. Aoki, K. Arakawa, J. T. Bolleman, E. Bolton, R. J. P. Bonnal, H. Bono, K. Burger, H. Chiba, K. B. Cohen, E. W. Deutsch, J. T. Fernandez-Breis, G. Fu, T. Fujisawa, A. Fukushima, A. Garcia, N. Goto, T. Groza, C. Hercus, R. Hoehndorf, K. Itaya, N. Juty, T. Kawashima, J. H. Kim, A. R. Kinjo, M. Kotera, K. Kozaki, S. Kumagai, T. Kushida, T. Lutteke, M. Matsubara, J. Miyamoto, A. Mohsen, H. Mori, Y. Naito, T. Nakazato, J. Nguyen-Xuan, K. Nishida, N. Nishida, H. Nishide, S. Ogishima, T. Ohta, S. Okuda, B. Paten, J. L. Perret, P. Prathipati, P. Prins, N. Queralt-Rosinach, D. Shinmachi, S. Suzuki, T. Tabata, T. Takatsuki, K. Taylor, M. Thompson, I. Uchiyama, B. Vieira, C. H. Wei, M. Wilkinson, I. Yamada, R. Yamanaka, K. Yoshitake, A. C. Yoshizawa, M. Dumontier, K. Kosaki and T. Takagi. BioHackathon 2015: Semantics of data for life sciences and reproducible research. *F1000Res*;9.136.2020
- 324) M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, A. Inui, M. Ikemiyagi, I. Kamimaki and K. Kosaki. Shortfall of exome analysis for diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome: Mismapping due to the pseudogene SBDSP1. *Am J Med Genet A*;2020
- 325) K. Tanase-Nakao, K. Mizuno, Y. Hayashi, Y. Kojima, 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. *Endocr J*;66.387-393.2019
- 326) 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 Galpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*;30.877-889.2019
- 327) S. Iwasawa, K. Yanagi, A. Kikuchi, Y. Kobayashi, K. Haginoya, H. Matsumoto, K. Kurosawa, M. Ochiai, Y. Sakai, A. Fujita, N. Miyake, T. Niihori, M. Shirota, R. Funayama, S. Nonoyama, S. Ohga, H. Kawame, K. Nakayama, Y. Aoki, N. Matsumoto, T. Kaname, Y. Matsubara, W. Shoji and S. Kure. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. *Ann Neurol*;85.927-933.2019
- 328) J. D. Lewis, A. L. Caldara, S. E. Zimmer, S. N. Stahley, A. Seybold, N. L. Strong, A. S. Frangakis, I. Levental, J. K. Wahl, 3rd, A. L. Mattheyses, T. Sasaki, K. Nakabayashi, K. Hata, Y. Matsubara, A. Ishida-Yamamoto, M. Amagai, A. Kubo and A. P. Kowalczyk. The desmosome is a mesoscale lipid raft-like membrane domain. *Mol Biol Cell*;30.1390-1405.2019
- 329) Y. Oda, Y. Uchiyama, A. Motomura, A. Fujita, Y. Azuma, Y. Harita, T. Mizuguchi, K. Yanagi, H. Ogata, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, K. Wakui and N. Matsumoto. Entire FGF12 duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome. *J Hum Genet*;64.1005-1014.2019
- 330) A. Kubo, T. Sasaki, H. Suzuki, A. Shiohama, S. Aoki, S. Sato, H. Fujita, N. Ono, N. Umegaki-Arao, T. Kawai, K. Nakabayashi, K. Hata, D. Yamada, Y. Matsubara, K. Kosaki and M. Amagai. Clonal Expansion of Second-Hit Cells with Somatic Recombinations or C>T Transitions Form Porokeratosis in MVD or MVK Mutant Heterozygotes. *J Invest Dermatol*;139.2458-2466 e9.2019
- 331) A. Hattori, K. Okamura, Y. Terada, R. Tanaka, Y. Katoh-Fukui, Y. Matsubara, K. Matsubara, M. Kagami, R. Horikawa and M. Fukami. Transient multifocal genomic crisis creating chromothriptic and non-chromothriptic rearrangements in prezygotic testicular germ cells. *BMC Med Genomics*;12.77.2019
- 332) K. Ushijima, S. Narumi, T. Ogata, I. Yokota, S. Sugihara, T. Kaname, Y. Horikawa, Y. Matsubara, M. Fukami, T. Kawamura, C.

- Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes*;20.712-719.2019
- 333) A. Masamune, H. Kotani, F. L. Sorgel, J. M. Chen, S. Hamada, R. Sakaguchi, E. Masson, E. Nakano, Y. Kakuta, T. Niihori, R. Funayama, M. Shiota, T. Hirano, T. Kawamoto, A. Hosokoshi, K. Kume, L. Unger, M. Ewers, H. Laumen, P. Bugert, M. X. Mori, V. Tsvilovskyy, P. Weissgerber, U. Kriebs, C. Fecher-Trost, M. Freichel, K. N. Diakopoulos, A. Berninger, M. Lesina, K. Ishii, T. Itoi, T. Ikeura, K. Okazaki, T. Kaune, J. Rosendahl, M. Nagasaki, Y. Uezono, H. Algul, K. Nakayama, Y. Matsubara, Y. Aoki, C. Ferec, Y. Mori, H. Witt and T. Shimosegawa. Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*;158.1626-1641 e8.2020
- 334) Y. Maeda, K. Takasawa, T. Ishii, A. Nagashima, M. Mouri, J. Kunieda, H. Morisaki, T. Ito, M. Mori, K. Kashimada, S. Doi and T. Morio. A Nonsense SMAD3 Mutation in a Girl with Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection without Joint Abnormality. *Cardiology*;144.53-59.2019
- 335) R. Mori, H. Matsumoto, S. Muro, H. Morisaki and R. Otsuki. Loeys-Dietz Syndrome Presented with Giant Bullae and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*;2020
- 336) 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*;159.1214-1220 e1.2020
- 337) T. Yokokawa, K. Sugimoto, Y. Kimishima, T. Misaka, A. Yoshihisa, H. Morisaki, O. Yamada, K. Nakazato, T. Ishida and Y. Takeishi. Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. *Intern Med*;59.221-227.2020
- 338) 森崎裕子. エーラス・ダンロス症候群. 日本医師会雑誌;148.144.2019
- 339) 森崎裕子. Marfan 症候群の遺伝学. 小児科臨床;82.919-925.2019
- 340) 森崎裕子. マルファン症候群. 小児科臨床;73.757-762.2020
- 341) 森崎裕子. マルファン症候群. 遺伝子医学;10.109-114.2020
- 342) 増井徹、バイオバンクの自己点検票、AMED 研究班成果物、2019.
- 343) 増井徹、Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures-European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC). *Modern Media*,66(1), 表紙 3p、2020.
- 344) 増井徹、UK Biobank. *Modern Media*,66(2), 表紙 3p、2020.
- 345) ISO/TC276 WG2 (A member: T. Masui), ISO/DIS 21899 General requirements for the validation and verification of processing methods for biological material in biobanks, ISO/DIS 21899: 2019, ISO.
- 346) 増井徹、ゲノム創薬におけるバイオバンクの役割、*Precision medicine*, 2019、2(6),508-511.
- 347) ISO/TC276 WG2 (International member, T. Masui), Draft International Standard, Biotechnology-Biobanking-Process and quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines: ISO/DIS 21709: 2019. ISO.
- 348) S. Tanaka, T. Yokoi, S. Katagiri, T. Yoshida, S. Nishina and N. Azuma. Severe Recurrent Fibrovascular Proliferation after Combined Intravitreal Bevacizumab Injection and Laser Photocoagulation for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Retin Cases Brief Rep*;2019
- 349) D. Miyamichi, S. Nishina, K. Hosono, T. Yokoi, K. Kurata, M. Sato, Y. Hotta and N. Azuma. Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations. *Hum Genome Var*;6.32.2019
- 350) N. S. Yoshida T, Matsuoka M, Akaike S, Ogonuki S, Yokoi T, Azuma N. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. *Jaapos*;22.E19-E20.2018
- 351) 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*;20.2019
- 352) 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*;13.66-69.2019
- 353) 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*;9.196.2019
- 354) 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行:(亜)急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—*ジタ眼臨紀* 13 (1): 42-47, 2020
- 355) 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行. **Information and communication technology** 機器と斜視に関するアンケート調査. *眼臨紀* 13 (1): 34-41, 2020.
- 356) 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. *眼臨紀* 13 (2): 105-110, 2020.
- 357) 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. *日視会誌* 48: 73-80, 2019.
- 358) 林思音、仁科幸子、森隆史、清水ふき、南雲幹、白井千恵、杉山能子、八子恵子: 三歳児眼科健診における屈折検査の有用性: システムティックレビュー. *眼臨紀* 12 (5): 373-377, 2019.
- 359) 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. *眼臨紀* 12 (4): 323-327, 2019.
- 360) 重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、仁科幸子、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、白井智彦、西田幸二: 厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班: 前眼部形成異常の診断基準および重症度分類. *日眼会誌* 124 巻 2 号 89-95, 2020
- 361) 仁科 幸子: フォトスクリーナーによる弱視の早期発見. *保育と保健* 26 (1): 102-104, 2020.
- 362) 仁科 幸子: 乳幼児の視覚スクリーニング. *日本の眼科* 90 (10): 1291-1292, 2019.
- 363) 仁科 幸子: 乳幼児の視覚スクリーニング. *東京小児科医会報* 38 (1): 63-69, 2019.
- 364) 仁科 幸子・佐藤美保: 序説 弱視と斜視のカレントトピックス. *あたらしい眼科* 36 (8): 971-972, 2019
- 365) 吉田朋世・仁科幸子: 急性後天性共同性内斜視. 特集 弱視と斜視のカレントトピックス. *あたらしい眼科* 36 (8): 995-1001, 2019
- 366) 吉田朋世・仁科幸子: デジタルデバイスと急性内斜視. 特集 デジタルデバイス時代の視機能管理. *あたらしい眼科* 36 (7): 877-882, 2019
- 367) 仁科 幸子: レーザー先天盲. ~知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィー~*オクリスタ* 75 (6): 31-37, 2019.
- 368) 仁科 幸子: 手持ちフォトスクリーナー装置、乳幼児期の眼鏡・コンタクトレンズ. *チャイルドヘルス* 22 (6): 21-23, 47-49, 2019.
- 369) 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*;92.56-63.2019
- 370) 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*;21.2239-2247.2019
- 371) 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. Correction: ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs. *Genet Med*;21.2409.2019
- 372) S. B. Minami, K. Nara, H. Mutai, N. Morimoto, H. Sakamoto, T. Takiguchi, K. Kaga and T. Matsunaga. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*;704.86-90.2019
- 373) J. Shen, A. M. Oza, I. Del Castillo, H. Duzkale, T. Matsunaga, A. Pandya, H. P. Kang, R.

- Mar-Heyming, S. Guha, K. Moyer, C. Lo, M. Kenna, J. J. Alexander, Y. Zhang, Y. Hirsch, M. Luo, Y. Cao, K. Wai Choy, Y. F. Cheng, K. B. Avraham, X. Hu, G. Garrido, M. A. Moreno-Pelayo, J. Greinwald, K. Zhang, Y. Zeng, Z. Brownstein, L. Basel-Salmon, B. Davidov, M. Frydman, T. Weiden, N. Nagan, A. Willis, S. E. Hemphill, A. R. Grant, R. K. Siegert, M. T. Distefano, S. S. Amr, H. L. Rehm, A. N. Abou Tayoun and G. Clingen Hearing Loss Working. Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel. *Genet Med*;21.2442-2452.2019
- 374) K. Wasano, S. Takahashi, S. K. Rosenberg, T. Kojima, H. Mutai, T. Matsunaga, K. Ogawa and K. Homma. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants. *Hum Mutat*;41.316-331.2020
- 375) A. Maeda-Katahira, N. Nakamura, T. Hayashi, S. Katagiri, S. Shimizu, H. Ohde, T. Matsunaga, K. Kaga, T. Nakano, S. Kameya, T. Matsuura, K. Fujinami, T. Iwata and K. Tsunoda. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. *Mol Vis*;25.559-573.2019
- 376) 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2019; 122(8):1118-1126
- 377) 松永達雄*.「第119回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2019;122:16-21
- 378) 松永達雄. 視覚聴覚二重障害の診療. *JOHNS Vol. 35 No.9* 2019: 1377-1378 頁. 2019年9月発行
- 379) 松永達雄. 遺伝情報をどう管理し、活用するか—耳科領域—. *JOHNS Vol. 35 No.10* 2019: 1452-1454 頁. 2019年9月発行
- 380) R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi and K. Kosaki. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *Am J Med Genet A*;2020
- 381) S. Suzuki-Muromoto, R. Kosaki, K. Kosaki and M. Kubota. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: Phenotypic variations and carbamazepine efficacy. *Brain Dev*;42.293-297.2020
- 382) Y. Yamashita, T. Ogawa, K. Ogaki, H. Kamo, T. Sukigara, E. Kitahara, N. Izawa, H. Iwamuro, G. Oyama, K. Kamagata, T. Hatano, A. Umemura, R. Kosaki, M. Kubota, Y. Shimo and N. Hattori. Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder: A case report. *J Neurol Sci*;411.116710.2020
- 383) 小崎里華. 検査値を読む 2020 A. 先天性疾患遺伝子・染色体検査 先天性疾患染色体検査. *臨床雑誌内科*.125(4) 2020
- 384) K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet*;27.1845-1857.2019
- 385) T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I. Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and Y. Aoki. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*;104.1233-1240.2019
- 386) T. Ogawa, E. S. Cheng, K. Muramoto and K. Moriyama. Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient. *Cleft Palate Craniofac J*;57.782-790.2020
- 387) 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)*;59.162-168.2019
- 388) M. Tsuji, H. Suzuki, S. Suzuki and K. Moriyama. Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*;2019
- 389) Y. Kuroda, H. Murakami, T. Yokoi, T. Kumaki, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki and K. Kurosawa. Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon. *Brain Dev*;41.538-541.2019
- 390) M. Tominaga, T. Saito, M. Masuno, Y. Umeda and K. Kurosawa. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. *Congenit Anom (Kyoto)*;2019
- 391) A. Daida, S. I. Hamano, S. Ikemoto, Y. Hirata,

- R. Matsuura, R. Koichihara, D. Oba and H. Ohashi. Use of Perampanel and a Ketogenic Diet in Nonketotic Hyperglycinemia: A Case Report. *Neuropediatrics*;2020
- 392) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. McGregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 393) K. Shimizu, D. Oba, R. Nambu, M. Tanaka, E. Oguma, K. Murayama, A. Ohtake, K. I. Yoshiura and H. Ohashi. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1129.2020
- 394) K. Lautrup, K. W. Teik, A. Unzaki, S. Mizumoto, D. Syx, H. H. Sin, I. K. Nielsen, S. Markholt, S. Yamada, F. Malfait, N. Matsumoto, N. Miyake and T. Kosho. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1197.2020
- 395) S. Ayoub, N. Ghali, C. Angwin, D. Baker, S. Baffini, A. F. Brady, M. L. Giovannucci Uzielli, C. Giunta, D. S. Johnson, T. Kosho, K. Neas, F. M. Pope, F. Rutsch, G. Scarselli, G. Sobey, A. Vandersteen and F. S. Van Dijk. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*;182.994-1007.2020
- 396) M. Uehara, T. Kosho, K. Takano, Y. Inaba, S. Kuraishi, S. Ikegami, H. Oba, T. Takizawa, R. Munakata, T. Hatakenaka and J. Takahashi. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*;45.E600-E604.2020
- 397) T. Kosho, S. Mizumoto, T. Watanabe, T. Yoshizawa, N. Miyake and S. Yamada. Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome. *Genes (Basel)*;11.2019
- 398) 佐野幸恵, 小板橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, 山口智美, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, 古庄知己, 倉林正彦. . 腎動脈破裂で発症し, 次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. . *心臓* 51(9):949-955.2019
- 399) 鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橘涼太, 福嶋義光, 古庄知己, 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里: 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. *信州医学雑誌* 67(3): 209-215, 2019
- 400) K. Sugiyama, H. Moteki, S. I. Kitajiri, T. Kitano, S. Y. Nishio, T. Yamaguchi, K. Wakui, S. Abe, A. Ozaki, R. Motegi, H. Matsui, M. Teraoka, Y. Kobayashi, T. Kosho and S. I. Usami. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel)*;10.2019
- 401) F. Kawano-Matsuda, Y. Shimada, T. Omotobara-Yabe, T. Itonaga, M. Maeda, T. Maeda, T. Yamaguchi, T. Kosho and K. Ihara. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol*;29.49-52.2020
- 402) 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 arthrogyrosis syndrome: A new case and literature review. *Am J Med Genet A*;179.948-957.2019
- 403) T. Sado, Y. Nakayama, S. Kato, H. Homma, M. Kusakari, N. Hidaka, S. Gomi, S. Takamizawa, T. Kosho, S. Saito and K. Sugano. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of *STK11*. *Clin J*

- Gastroenterol;12.429-433.2019
- 404) M. Yamasaki, K. Abe, T. Kosho and T. Yamaguchi. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg*;108.e49.2019
- 405) M. Uehara, Y. Nakamura, J. Takahashi, T. Suzuki, M. Iijima, Y. Arakawa, K. Ida, T. Kosho and H. Kato. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. *Ther Clin Risk Manag*;15.303-307.2019
- 406) Y. Yokota, H. Moteki, S. Y. Nishio, T. Yamaguchi, K. Wakui, Y. Kobayashi, K. Ohyama, H. Miyazaki, R. Matsuoka, S. Abe, K. Kumakawa, M. Takahashi, H. Sakaguchi, N. Uehara, T. Ishino, T. Kosho, Y. Fukushima and S. I. Usami. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep*;9.4408.2019
- 407) 降籐めぐみ, 古庄知己. 難治性疾患 (難病) を学ぶ Ehlers-Danlos 症候群. . 遺伝子医学;9.81-89.2019
- 408) 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*;32accepted.2020
- 409) 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, T. Ogata and N. Matsumoto. MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration. *Hum Mol Genet*;28.2319-2329.2019
- 410) E. Uehara, A. Hattori, H. Shima, A. Ishiguro, Y. Abe, T. Ogata, E. Ogawa and M. Fukami. Unbalanced Y;7 Translocation between Two Low-Similarity Sequences Leading to SRY-Positive 45,X Testicular Disorders of Sex Development. *Cytogenet Genome Res*;158.115-120.2019
- 411) T. Yoshida, M. Miyado, M. Mikami, E. Suzuki, K. Kinjo, K. Matsubara, T. Ogata, H. Akutsu, M. Kagami and M. Fukami. Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod*;34.1762-1769.2019
- 412) D. Shimizu, R. Sakamoto, K. Yamoto, H. Saitsu, M. Fukami, G. Nishimura and T. Ogata. De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet*;64.1041-1044.2019
- 413) Y. Masunaga, T. Inoue, K. Yamoto, Y. Fujisawa, Y. Sato, Y. Kawashima-Sonoyama, N. Morisada, K. Iijima, Y. Ohata, N. Namba, H. Suzumura, R. Kuribayashi, Y. Yamaguchi, H. Yoshihashi, M. Fukami, H. Saitsu, M. Kagami and T. Ogata. IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*;105.116-125.2020
- 414) A. Ohishi, Y. Masunaga, S. Iijima, K. Yamoto, F. Kato, M. Fukami, H. Saitsu and T. Ogata. De novo ZBTB7A variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet*;65.181-186.2020
- 415) T. Fukuda, T. Hiraide, K. Yamoto, M. Nakashima, T. Kawai, K. Yanagi, T. Ogata and H. Saitsu. Exome reports A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Eur J Med Genet*;63.103804.2020
- 416) K. Ushijima, M. Okuno, T. Ayabe, N. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, I. Yokota, S. Amemiya, T. Uchiyama, T. Kikuchi, T. Ogata, S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes. *Diabet Med*;20.712-719.2019
- 417) K. Imura, S. Ikeya, T. Ogata and Y. Tokura. Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare GJB3 mutation. *J Dermatol*;47.e111-e113.2020
- 418) T. Hiraide, K. Kubota, Y. Kono, S. Watanabe, T. Matsubayashi, M. Nakashima, T. Kaname, T. Fukao, N. Shimozaawa, T. Ogata and H. Saitsu. POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev*;42.363-368.2020
- 419) K. Kinjo, T. Yoshida, Y. Kobori, H. Okada, E. Suzuki, T. Ogata, M. Miyado and M. Fukami. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr*;7.1.2020
- 420) T. Hiraide, S. Watanabe, T. Matsubayashi, K. Yanagi, M. Nakashima, T. Ogata and H. Saitsu.

A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1145.2020

- 421) T. Hayashi, K. Hosono, A. Kubo, K. Kurata, S. Katagiri, K. Mizobuchi, M. Kurai, N. Mamiya, M. Kondo, T. Tachibana, H. Saitsu, T. Ogata, T. Nakano and Y. Hotta. Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A*;2020
- 422) D. Ieda, I. Hori, Y. Nakamura, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, A. Arisaka, S. Hasegawa and S. Saitoh. A novel splicing mutation in SLC9A6 in a boy with Christianson syndrome. *Hum Genome Var*;6.15.2019
- 423) Y. Negishi, D. Ieda, I. Hori, Y. Nozaki, T. Yamagata, H. Komaki, J. Tohyama, K. Nagasaki, H. Tada and S. Saitoh. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*;14.277.2019
- 424) 齋藤伸治 Angelman 症候群 . 小児科.60.961-966.2019
- 425) K. C. J. Nixon, J. Rousseau, M. H. Stone, M. Sarikahya, S. Ehresmann, S. Mizuno, N. Matsumoto, N. Miyake, D. D. D. Study, D. Baralle, S. Mckee, K. Izumi, A. L. Ritter, S. Heide, D. Heron, C. Depienne, H. Titheradge, J. M. Kramer and P. M. Campeau. A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am J Hum Genet*;104.596-610.2019
- 426) S. K. Fiordaliso, A. Iwata-Otsubo, A. L. Ritter, M. Quesnel-Vallieres, K. Fujiki, E. Nishi, M. Hancarova, N. Miyake, J. E. V. Morton, S. Lee, K. Hackmann, M. Bando, K. Masuda, R. Nakato, M. Arakawa, E. Bhoj, D. Li, H. Hakonarson, R. Takeda, M. Harr, B. Keena, E. H. Zackai, N. Okamoto, S. Mizuno, J. M. Ko, A. Valachova, D. Prchalova, M. Vlckova, T. Pippucci, C. Seiler, M. Choi, N. Matsumoto, N. Di Donato, Y. Barash, Z. Sedlacek, K. Shirahige and K. Izumi. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet*;105.987-995.2019
- 427) 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. Sallevelt, A. Sanchis Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeché, 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, T. Koshō, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*;21.1295-1307.2019
- 428) 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*;179.896-899.2019
- 429) H. Watanabe, K. Higashimoto, N. Miyake, S. Morita, T. Horii, M. Kimura, T. Suzuki, T. Maeda, H. Hidaka, S. Aoki, H. Yatsuki, N. Okamoto, T. Uemura, I. Hatada, N. Matsumoto and H. Soejima. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J*;34.960-973.2020
- 430) L. Snijders Blok, T. Kleefstra, H. Venselaar, S. Maas, H. Y. Kroes, A. M. A. Lachmeijer, K. L. I. Van Gassen, H. V. Firth, S. Tomkins, S. Bodek, D. D. D. Study, K. Ounap, M. H. Wojcik, C. Cunniff, K. Bergstrom, Z. Powis, S. Tang, D. N. Shinde, C. Au, A. D. Iglesias, K. Izumi, J. Leonard, A. Abou Tayoun, S. W. Baker, M. Tartaglia, M. Niceta, M. L. Dentici, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, A. Vitobello, L. Faivre, C. Philippe, C. Gilissen, L. Wiel, R. Pfundt, P. Deriziotis, H. G. Brunner and S. E. Fisher. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause

- a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*;105.403-412.2019
- 431) Y. Shoji, S. Ida, T. Niihori, Y. Aoki, N. Okamoto, Y. Etani and M. Kawai. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J*;66.983-994.2019
- 432) T. Yamamoto, T. Imaizumi, K. Yamamoto-Shimajima, Y. Lu, T. Yanagishita, S. Shimada, P. F. Chong, R. Kira, R. Ueda, A. Ishiyama, E. Takeshita, K. Momosaki, S. Ozasa, T. Akiyama, K. Kobayashi, H. Oomatsu, H. Kitahara, T. Yamaguchi, K. Imai, H. Kurahashi, A. Okumura, H. Oguni, T. Seto and N. Okamoto. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*;41.776-782.2019
- 433) S. E. Raible, D. Mehta, C. Bettale, S. Fiordaliso, M. Kaur, L. Medne, M. Rio, E. Haan, S. M. White, K. Cusmano-Ozog, E. Nishi, Y. Guo, H. Wu, X. Shi, Q. Zhao, X. Zhang, Q. Lei, A. Lu, X. He, N. Okamoto, N. Miyake, J. Piccione, J. Allen, N. Matsumoto, M. Pipan, I. D. Krantz and K. Izumi. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*;179.1126-1138.2019
- 434) N. Okamoto, H. Arai, T. Onishi, T. Mizuguchi and N. Matsumoto. Intellectual disability and dysmorphic features in male siblings arising from a novel TAF1 mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*;60.40-41.2020
- 435) N. Okamoto, A. Takata, N. Miyake and N. Matsumoto. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome-like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*;59.195-196.2019
- 436) Ueda, K. Yanagi, T. Kaname and N. Okamoto. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability. *Brain Dev*;41.276-279.2019
- 437) Yoshida, S. Yamaoka, M. Yoshida, K. Nakabayashi, R. Shirai, T. Osumi, C. Kiyotani, S. Akutsu, T. Miyamoto, K. Hata, N. Kiyokawa, Y. Yoza, K. Matsumoto, S. Matsuura and M. Kato. OS25-1-3 Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B. *Pediatr Blood Cancer* 66.e28049.2019
- 438) S. N. Akutsu, K. Fujita, K. Tomioka, T. Miyamoto and S. Matsuura. Applications of Genome Editing Technology in Research on Chromosome Aneuploidy Disorders. *Cells*;9.2020
- 439) T. Miyamoto, K. Hosoba, T. Itabashi, A. H. Iwane, S. N. Akutsu, H. Ochiai, Y. Saito, T. Yamamoto and S. Matsuura. Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome. *EMBO J*;e103499.2020
- 440) G. Acharya, M. Bartolomei, A. M. Carter, L. Chamley, C. F. Cotton, J. Hasegawa, Y. Hasegawa, S. Hayakawa, M. Kawaguchi, C. Konwar, S. Magawa, K. Miura, H. Nishi, C. Salomon, K. Sato, H. Soejima, H. Soma, A. Sorensen, H. Takahashi, T. Tomita, C. M. Whittington, V. Yuan and P. O'tierney-Ginn. IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy. *Placenta*;84.4-8.2019
- 441) Sun, K. Higashimoto, A. Awaji, K. Ohishi, N. Nishizaki, Y. Tanoue, S. Aoki, H. Watanabe, H. Yatsuki and H. Soejima. The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Hum Genet*;64.937-943.2019
- 442) Y. Nishida, M. Hara, Y. Higaki, N. Taguchi, K. Nakamura, H. Nanri, M. Horita, C. Shimano, J. Yasukata, N. Miyoshi, Y. Yamada, K. Higashimoto, H. Soejima and K. Tanaka. Habitual Light-intensity Physical Activity and ASC Methylation in a Middle-aged Population. *Int J Sports Med*;40.670-677.2019
- 443) Y. Tomiga, A. Ito, M. Sudo, S. Ando, H. Eshima, K. Sakai, S. Nakashima, Y. Uehara, H. Tanaka, H. Soejima and Y. Higaki. One week, but not 12 hours, of cast immobilization alters promoter DNA methylation patterns in the nNOS gene in mouse skeletal muscle. *J Physiol*;597.5145-5159.2019
- 444) S. Dateki, S. Watanabe, H. Mishima, T. Shirakawa, M. Morikawa, E. Kinoshita, K. I. Yoshiura and H. Moriuchi. A homozygous splice site ROBO1 mutation in a patient with a novel syndrome with combined pituitary hormone deficiency. *J Hum Genet*;64.341-346.2019
- 445) H. Shimizu, S. Watanabe, A. Kinoshita, H. Mishima, G. Nishimura, H. Moriuchi, K. I. Yoshiura and S. Dateki. Identification of a homozygous frameshift variant in RFLNA in a patient with a typical phenotype of spondylocarpotarsal synostosis syndrome. *J Hum Genet*;64.467-471.2019
- 446) Y. Morimoto, S. Yoshida, A. Kinoshita, C. Satoh, H. Mishima, N. Yamaguchi, K. Matsuda, M. Sakaguchi, T. Tanaka, Y. Komohara, A. Imamura, H. Ozawa, M. Nakashima, N. Kurotaki, T. Kishino, K. I. Yoshiura and S. Ono. Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology*;92.e2364-e2374.2019

- 447) Y. Yamashita, A. Nishikawa, Y. Iwahashi, M. Fujimoto, I. Sasaki, H. Mishima, A. Kinoshita, H. Hemmi, N. Kanazawa, K. Ohshima, K. I. Imadome, S. I. Murata, K. I. Yoshiura, T. Kaisho, T. Sonoki and S. Tamura. Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. *Int J Hematol*;109:744-750.2019
- 448) S. Matsuno, H. Furuta, K. Kosaka, A. Doi, T. Yorifuji, T. Fukuda, T. Senmaru, S. Uraki, N. Matsutani, M. Furuta, H. Mishima, H. Iwakura, M. Nishi, K. Yoshiura, M. Fukui and T. Akamizu. Identification of a variant associated with early-onset diabetes in the intron of the insulin gene with exome sequencing. *J Diabetes Investig*;10:947-950.2019
- 449) H. Mishima, H. Suzuki, M. Doi, M. Miyazaki, S. Watanabe, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Moriuchi, K. I. Yoshiura, T. Kondoh and K. Kosaki. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. *J Hum Genet*;64:789-794.2019
- 450) D. Masui, S. Fukahori, T. Mizuochi, Y. Watanabe, K. Fukui, S. Ishii, N. Saikusa, N. Hashizume, N. Higashidate, S. Sakamoto, A. Takato, K. I. Yoshiura, Y. Tanaka and M. Yagi. Cystic biliary atresia with paucity of bile ducts and gene mutation in KDM6A: a case report. *Surg Case Rep*;5:132.2019
- 451) Y. Hamaguchi, M. Aoki, S. Watanabe, H. Mishima, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi and S. Dateki. KAT6B-related disorder in a patient with a novel frameshift variant (c.3925dup). *Hum Genome Var*;6:54.2019
- 452) M. Shibano, A. Watanabe, N. Takano, H. Mishima, A. Kinoshita, K. I. Yoshiura and T. Shibahara. Target Capture/Next-Generation Sequencing for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in the Japanese Population. *Cleft Palate Craniofac J*;57:80-87.2020
- 453) A. Tanaka, M. Matsuse, V. Saenko, T. Nakao, K. Yamanouchi, C. Sakimura, H. Yano, E. Nishihara, M. Hirokawa, K. Suzuki, A. Miyauchi, S. Eguchi, K. I. Yoshiura, S. Yamashita, T. Nagayasu and N. Mitsutake. TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*;29:1105-1114.2019
- 454) Y. Endo, T. Koga, M. Nakashima, H. Mishima, K. I. Yoshiura and A. Kawakami. Atypical phenotype without fever in a Japanese family with an autosomal dominant transmission of familial Mediterranean fever due to heterozygous MEFV Thr577Asn mutations. *Clin Exp Rheumatol*;37 Suppl 121:161-162.2019
- 455) M. Taguchi, H. Mishima, Y. Shiozawa, C. Hayashida, A. Kinoshita, Y. Nannya, H. Makishima, M. Horai, M. Matsuo, S. Sato, H. Itonaga, T. Kato, H. Taniguchi, D. Imanishi, Y. Imaizumi, T. Hata, M. Takenaka, Y. Moriuchi, Y. Shiraishi, S. Miyano, S. Ogawa, K. I. Yoshiura and Y. Miyazaki. Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Haematologica*;105:358-365.2020
- 456) 山中真由美;矢野郁;前川由美;長野郁子;樋野村重希子;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(解説)」。薬理と治療 (0386-3603)47 巻 562-565.2019
- 457) 倉田真由美;前川由美;長野郁子;矢野郁;樋野村重希子. 「臨床研究法に基づいた事務局運用上の留意点 本学での取組みを通して(解説)」.薬理と治療 (0386-3603)47 巻 s174-s179.2019
- 458) 渡邊淳. Ehlers-Danlos 症候群 特集診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために. 小児科臨床;73:219-222.2020
- 459) T. Togashi, M. Meguro-Horike, S. Nagaya, S. Sugihara, T. Ichinohe, Y. Araiso, K. Yamaguchi, K. Mori, Y. Imai, K. Kuzasa, S. I. Horike, H. Asakura, A. Watanabe and E. Morishita. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res*;188:115-118.2020
- 460) Nagata, K. Setoh, M. Takahashi, K. Higasa, T. Kawaguchi, H. Kawasaki, T. Wada, A. Watanabe, H. Sawai, Y. Tabara, T. Yamada, F. Matsuda and S. Kosugi. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet*;65:337-343.2020
- 461) R. Okawa, K. Kokomoto, T. Kitaoka, T. Kubota, A. Watanabe, T. Taketani, T. Michigami, K. Ozono and K. Nakano. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS One*;14:e0222931.2019
- 462) K. Yamada, A. Watanabe, H. Takeshita, A. Fujita, N. Miyake, N. Matsumoto and K. I. Matsumoto. Measurement of Serum Tenascin-X in Joint Hypermobility Syndrome Patients. *Biol Pharm Bull*;42:1596-1599.2019

- 463) 加藤光広：先天性核上性球麻痺．指定難病ペディア 2019 『日本医師会雑誌』148(1)・(生涯教育シリーズ 96):S130,2019
- 464) 加藤光広：神経系発達のメカニズム．ペリネイタルケア 2019 年夏季増刊 助産師必携 体・胎児・新生児の生理と病態 早わかり図解 216-221, 2019
- 465) T. Hiraide, H. Kaba Yasui, M. Kato, M. Nakashima and H. Saitsu. A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *J Hum Genet*;64.1127-1132.2019
- 466) K. Hamanaka, Y. Sugawara, T. Shimoji, T. I. Nordtveit, M. Kato, M. Nakashima, H. Saitsu, T. Suzuki, K. Yamakawa, I. Aukrust, G. Houge, S. Mitsuhashi, A. Takata, K. Iwama, A. Alkanaq, A. Fujita, E. Imagawa, T. Mizuguchi, N. Miyake, S. Miyatake and N. Matsumoto. De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies. *Eur J Hum Genet*;27.378-383.2019
- 467) A. Fujita, T. Higashijima, H. Shirozu, H. Masuda, M. Sonoda, J. Tohyama, M. Kato, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, S. Mitsuhashi, T. Mizuguchi, A. Takata, S. Miyatake, N. Miyake, M. Fukuda, S. Kameyama, H. Saitsu and N. Matsumoto. Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma. *Neurology*;93.e237-e251.2019

2. 学会発表

- 1) 松原洋一．ヌーナン症候群の低身長は改善できるか？第 40 回日本小児遺伝学会学術集会、2018/1/13
- 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 2 Japanese families. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Orlando, USA) : 2017.10.17-21.
- 3) 森崎 裕子：遺伝性大動脈疾患における遺伝学的検査 第 62 回日本人類遺伝学会 (神戸) シンポジウム：2017.11.16.
- 4) 森崎 裕子：遺伝性大動脈疾患：遺伝子診断の意義と現状：第 48 回日本心臓血管外科学会学術総会 (津) 卒後教育セミナー：2018.2.18
- 5) Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. 44rd Annual Meeting, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Washington DC, 2018.3
- 6) Tomoyo Yoshida, Sachiko Nishina, Mami Matsuoka, Shouko Akaike, Shigeo Ogonuki Tadashi Yokoi, and Noriyuki Azuma. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. XIIIed meeting of the ISA, Washington DC, 2018.3
- 7) 細野克博、仁科 幸子、倉田健太郎、宮道大督、横井匡、蓑島伸生、深見真紀、佐藤美保、近藤寛之、堀田喜裕、東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第 121 回日本眼科学会, 東京, 2017.4
- 8) 仁科 幸子、細野克博、横井匡、倉田健太郎、宮道大督、吉田朋世、深見真紀、蓑島伸生、佐藤美保、堀田喜裕、東範行. CRB1 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 9) 吉田朋世、仁科 幸子、越後貫滋子、赤池祥子、萬束恭子、松岡真未、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. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 10) 仁科 幸子. 小児ロービジョンへの対応、小児のロービジョンケア. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 11) 仁科 幸子. 斜視診療の基本—検査～治療のスタンダード—、小児の斜視診療. 第 73 回日本弱視斜視学会総会・第 42 回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 12) 羅秀玉、仁科 幸子、吉田朋世、木村由依、塩田曜子、松本公一、入江理恵、吉岡孝子、田中慎、横井匡、東範行. 虹彩若年性黄色肉芽腫 4 例の臨床像と治療経過. 第 71 回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 13) 仁科 幸子. 小児の神経眼科. 第 71 回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 14) Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo

- Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium 1, 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12
- 15) 田中慎、横井匡、片桐聡、吉田朋世、仁科 幸子、東範行. 重症未熟児網膜症における抗 VEGF 薬治療後の重篤な再燃. 第 56 回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017. 12
 - 16) 中尾志郎、仁科 幸子、田中慎、羅秀玉、吉田朋世、横井匡、東範行. 乳児期に重篤な網膜症を合併した色素失調症の 3 例. 第 43 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
 - 17) 三井田千春、仁科 幸子、石井杏奈、松岡真未、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 の有用性. 第 43 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
 - 18) 仁科 幸子. これで完璧 先天網膜疾患のすべて、乳幼児の眼底に先天異常をみつけたら?. 第 43 回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
 - 19) Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Inoue M, Masuda Sa, Masuda Sh, Sakamoto H, Misawa H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T. Clinical and Genetic Studies of 21 families with Japanese Waardenburg Syndrome. IFOS2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
 - 20) Hosoya M, Masato F, Matsunaga T, Ogawa K. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveiled a degenerative phenotype and treatments of a congenital progressive hearing loss. IFOS2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
 - 21) Hemphill SE, Cushman BJ, Oza AM, Shen J, Chapin A, Booth K, Azaiez H, Duzkale H, Zhang W, Matsunaga T, Rehm HL, Tayoun ANA, Amr SS, DiStefano MT, on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Progress in evaluating the clinical validity of gene-disease associations in hearing loss. Curating the Clinical Genome Meeting 2017, 2017 年 6 月 28-30 日, Washington, DC, USA, ポスター
 - 22) Matsunaga T. Personalized medicine for hereditary hearing loss by phenotype-driven approach. 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017 年 12 月 1-2 日, Kaohsiung, Taiwan
 - 23) Saeki T, Hosoya M, Nishiyama T, Matuzaki S, Shibata S, Matsunaga T, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. The localization of PENDRIN aggregation in Pendred syndrome patient specific iPSCs derived outer sulcus cells. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
 - 24) Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M, Matsunaga T. Whole Exome Sequencing to Discover Novel Genes Associated with Hearing Loss. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting, 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
 - 25) 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.
 - 26) 南修司郎、奈良清光、務台英樹、守本倫子、井上真規、増田佐和子、益田慎、阪本浩一、三澤逸人、瀧口哲也、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 21 家系の遺伝的および臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会総会. 広島 2017 年 5 月 17-20 日
 - 27) 南 修司郎、奈良 清光、務台 英樹、加我 君孝、松永 達雄. Waardenburg 症候群 11 家系の遺伝的及び臨床的検討 ~日本人 W-index 作成の試み~. (ポスター) 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
 - 28) 重水大智、宮冬樹、秋山真太郎、奥田修二郎、キースボロエビッチ、藤本明洋、中川英刀、尾崎浩一、新飯田俊平、金村米博、岡本伸彦、齋藤伸治、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. 疾患原因変異発見のための正確な中間サイズインデル検出法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
 - 29) 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎. 既存の exome 解析では疾患原因変異同定が困難な検体の原因変異探索手法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
 - 30) 前田亜希子、中村奈津子、藤波芳、野田徹、松永達雄、加我君孝、林孝彰、沖永聡子、角田和繁. Auditory neuropathy を合併した常染色体優性視神経萎縮症の 3 例. 第 65 回日本臨床視覚電気生理学学会. 大阪 2017 年 11 月 17-18 日

- 31) 川崎泰士、平賀良彦、和佐野浩一郎、務台英樹、松永達雄、小川郁.難聴を伴う骨形成不全症I型の症例における COL1A1 遺伝子検査による確定診断. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会.横浜 2017年11月22-24日
- 32) 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、小川郁.臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立.第27回日本耳科学会総会・学術講演会. テーマセッション,横浜 2017年11月22-24日
- 33) 仲野敦子、有本友季子、松永達雄,PTPN11 遺伝子変異が検出された難聴児の検討. 第27回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜 2017年11月22-24日
- 34) 森貞直哉、野津寛大、石倉健司、伊藤秀一、松永達雄、飯島一誠. 本邦における鰓耳腎(BOR)症候群の原因遺伝子と臨床像. 第40回日本小児遺伝学会学術集会. 東京都港区 2018年1月12-13日
- 35) 青木 洋子.単一遺伝子疾患におけるゲノム医療の発展：新しい疾患概念形成と治療法開発へ 第60回日本腎臓学会学術総会 2017/5/26、国内
- 36) 青木 洋子.遺伝性疾患の病態解明から新しい生命現象を明らかにする 第59回日本小児神経学会学術集会 2017/6/15、国内
- 37) Ogura K., Kobayashi Y., Hikita R., Shoji A., Tsuji M., Moriyama K. Analysis of palatal morphology in craniosynostosis patients: Comparison between Apert syndrome and Crouzon syndrome. APOC2018, Boracay Island, Philippines, March 5-7, 2018. (Excellent Poster Presentation Award)
- 38) 小倉健司、小林起穂、疋田理奈、辻美千子、森山啓司：矯正歯科治療により咬合改善を行ったアペール症候群2症例におけるビザンチン口蓋の長期的形態変化.第57回日本先天異常学会学術集会、2017年8月18-19日、東京
- 39) 木下由紀子、高橋由記、幸田直己、齋藤小百合、宮崎貴行、ピョ ティハ、辻美千子、小林起穂、森山啓司：Stickler 症候群患者の口腔内の特徴に関する検討. 第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017年10月18-20日、札幌.
- 40) 早川大地、幸田直己、高橋由記、姜順花、松本英和、ネイ ミヨ ミン スイ、辻美千子、小林起穂、森山啓司：Stickler 症候群と Robin sequence 患者の臨床症状の比較 ー頭蓋顎顔面形態と全身症状に着目してー. 第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017年10月18-20日、札幌.
- 41) 横井貴之、湊川真理、羽田野ちひろ、榎本友美、斎藤敏幸、永井淳一、黒澤 健司 WHSCR-2 の欠失は Wolf-Hirschhorn 症候群の表現型に十分ではない 第120回日本小児科学会 2017.4.14-16. 東京
- 42) 榎本友美、黒澤 健司 CNV 検出手法 XHMM と log2ratio 変換法の比較ー実際の解析例についてー 第169回染色体研究会 2017.4.8. 東京慈恵医大
- 43) Kurosawa K., Minatogawa M, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Harada N, Nagai J, Tsurusaki Y. Microdeletion of 17q21.31 causes a novel malformation syndrome. American Society of Human Genetics 2017, 2017.10.17-21. Orlando.
- 44) 渡辺 聡、土屋美智子、伊達木澄人、森内浩幸、松本 正、森藤香奈子、清水健司、大橋博文、道和百合、知念安紹、水野誠司、皆川京子、神谷素子、近藤達郎. 1q部分重複症候群患者の自然歴についての検討ー18例のアンケート調査よりー. 第40回日本小児遺伝学会 2018.1.12-13, 東京 T.
- 45) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes について、古庄知己、日本エーラスダングロス症候群協会(友の会)医療講演会&交流会、2017/6/17、マイドームおおさか.
- 46) 遺伝性・先天性疾患のクリニカルシーケンス実現に向けてー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ー、口演、古庄知己、第3回クリニカルバイオバンク研究会、2017/7/7-8, 千葉大学医学部.
- 47) 次世代シーケンスの基礎、口演、古庄知己、遺伝カウンセリング研修会、2017/7/15-17, 京都大学.
- 48) ゲノム情報に基づく次世代医療の実現、口演、古庄知己、キッセイ薬品講演会、2017/9/9, キッセイ薬品中央研究所.
- 49) 信州大学医学部附属病院におけるゲノム医療とクリニカルシーケンスの現状、口演、古庄知己、東北大学病院遺伝子診療部特別セミナー、2017/11/8, 東北大学病院.
- 50) 稀少疾患の診断から治療へー次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療ー、口演、古庄知己、日本人類遺伝学会第62回大会、2017/11/16-18, 神戸国際会

議場.

- 51) ゲノム医療における人材育成 (NGSD プロジェクト) とゲノム医療実装の取り組み, 口演, 古庄知己, 第 15 回全国遺伝子医療部門連絡会議, 2017/11/18, 神戸国際会議場.
- 52) 13、18 トリソミー児へのよりよい医療を目指して, 口演, 古庄知己, 第 24 回信濃町新生児研究会, 2017/11/25, ベルサール八重洲.
- 53) 信州大学における HBOC 診療への取り組み, 口演, 古庄知己, 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) Scientific Exchange Meeting, 2017/12/7, ホテルブエナビスタ.
- 54) 新型エーラスダンロス症候群 (筋拘縮型) の発見と病態改名, 口演, 古庄知己, 第 9 回信越・北関東小児内分泌セミナー 2018/2/10, ホテルメルパルク長野
- 55) CHST14/D4ST1 欠損に基づく新型エーラス・ダンロス症候群 (筋拘縮型) の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦, 口演, 古庄知己, 第 25 回大阪母子医療センター母と子のすこやか基金シンポジウム, 2018/2/16, 大阪母子医療センター.
- 56) 次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療, 口演, 古庄知己, 第 12 回南大阪遺伝診療研究会, 2018/2/16, ホテル・アゴラーリジェンシー堺.
- 57) D4ST1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群における巨大皮下血腫の病態解明, 口演, 古庄知己, 福嶋義光, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 2017/4/14-16, グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪.
- 58) D4ST1 欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発, ポスター, 古庄知己, 岡田尚巳, 吉沢隆浩, 岳鳳鳴, 水本秀二, 野村義宏, 中山淳, 平成 26 年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者セッション, 第 120 回日本小児科学会学術集会, 2017/4/14-16, グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪.
- 59) Pathophysiology of large subcutaneous hematomas in Musculocontractural EDS-CHST14: an iPS cells-based comprehensive investigation, ポスター, T.Kosho, F. Yue, T. Era, J. Nakayama, T.Yamaguchi, N. Miyake, S. Mizumoto, S.Yamada, R. Kawamura, K. Wakui, T.Yoshizawa, Y. Takahashi, K. Matsumoto, T.Hirose, J. Minaguchi, K. Takehana, M.Uehara, J. Takahashi, M. Ishikawa, C.Masuda, S. Shimazu, Y. Nitahara-Kasahara, A. Watanabe, T. Okada, K.Matsumoto, A. Hashimoto Y. Nomura, Y.Kakuta, A. Hatamochi, Y. Fukushima, K. Sasaki, European Society of Human Genetics 2017, 2017/6/27-30, Copenhagen Convention Center.
- 60) Spinal manifestations of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14), T. Kosho, M. Uehara, H. Kato, J. Takahashi, American Society of Human Genetics 66 th Annual Meeting, 2017/10/17-21, Orland Convention Center.
- 61) "Musculocontractural EDS-CHST14 における脊椎病変の包括的検討, 口演, 古庄知己, 上原将志, 中山淳, 島倉剛俊, 高橋榮明, 山本智章, 加藤博之, 高橋淳, 日本人類遺伝学会第 62 回大会, 2017/11/16-18, 神戸国際会議場."
- 62) "Musculocontractural EDS-CHST14 における脊椎病変の包括的検討, 口演, 古庄知己, 上原将志, 中山淳, 島倉剛俊, 高橋榮明, 山本智章, 加藤博之, 高橋淳, 第 40 回日本小児遺伝学会学術集会, 2018/1/12-13, 慶應義塾三田キャンパス."
- 63) Negishi Y, Ieda D, Miyamoto T, Hori I, Hattori A, Nozaki Y, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Oishi H, Saitoh S. Truncating MAGEL2 mutations produce fetal lethality in mice and may recapitulate pathogenesis of Schaaf-Yang syndrome. 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017/10/18-21. (Orland,USA) ポスター発表
- 64) Nakamura Y, Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. A patient with compound heterozygous mutations in SZT2 represents a discernible clinical entity with developmental delay, macrocephaly and dysmorphic corpus callosum. 第 59 回日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2017/6/16-18. 口頭発表
- 65) Seiji Mizuno, Mie Inaba, Hiroko Taniai, Yukako Muramatsu Recovery from "Rapid deterioration" in individuals with Down syndrome Annual meeting of European Society of Human Genetics Copenhagen, 2017.5.2
- 66) 水野誠司 染色体疾患・遺伝子疾患の最近の話題と疾患特性の理解 第 6 回愛知県心身障害者コロニー 遺伝療育講演会 名古屋市 2018.1.20
- 67) 水野誠司 発達障害の原因はどこまで解ったか 中部大学医工融合健康プロジェクト

市民セミナー 名古屋市 2018.1.27

- 68) 植田紀美子、川戸和美、三島祐子、松田圭子、山本悠斗、西恵理子、岡本伸彦 頭蓋縫合早期癒合症を合併した歌舞伎症候群の6例 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 2017年
- 69) Harumi Fujita, Shinya Matsuura, et al. Genetic characterization of a patient with a progeroid phenotype and mosaic variegated aneuploidy. KEYSTONE SYMPOSIA MEETING, Aging and Mechanism of Aging-Related Disease (Yokohama) May 15—19, 2017
- 70) 宮本達雄、松浦伸也 他 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の定量的評価としてのヒト培養細胞株におけるゲノム編集 第58回原子爆弾後障害研究会(広島) 2017年6月4日
- 71) 宮本達雄、松浦伸也 他 ヒト培養細胞における CRISPR - ObLiGaRe 法を用いた放射線発がんリスクの個人差を規定する遺伝素因の探索 第2回日本ゲノム編集学会(大阪) 2017年6月28~30日
- 72) Ekaterina Royba, Shinya Matsuura 他 Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells 第42回中国地区放射線影響研究会(広島) 2017年7月27日
- 73) Tatsuo Miyamoto, Shinya Matsuura, et al. PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 is required for proper mitotic spindle orientation 第75回日本癌学会学術総会(横浜) 2017年9月29~30日
- 74) 宮本達雄、松浦伸也 他 分裂期キナーゼ PLK1 による遺伝性小頭症原因遺伝子産物 WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸安定化機構 第60回日本放射線影響学会(千葉) 2017年10月25~28日
- 75) 小林純也、松浦伸也 他 低線量率放射線照射によるミトコンドリア影響とROS産生との関係 第60回日本放射線影響学会(千葉) 2017年10月25~28日
- 76) 宮本達雄、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 共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医学研究拠点」県民公開大学(福島) 2018年1月20日
- 77) Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコームサイレンシングの堅牢性を担保している(ポスター) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂(東京)
- 78) "マウス Commd1 と Zrsr1 のゲノムインプリンティング機構の研究(ポスター) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂(東京) "
- 79) 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析(ポスター) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂(東京)
- 80) NSD1 ハプロ不全はDNAメチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する(ポスター) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸. 第11回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂(東京)
- 81) ゲノムインプリンティングの overview と Beckwith-Wiedemann 症候群(口頭) 副島英伸. 日本人類遺伝学会第62回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 82) NSD1 ハプロ不全はDNAメチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する(口頭) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、松本直通、副島英伸. 日本人類遺伝学会第62回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 83) ポリコーム抑制複合体2の構成蛋白質の遺伝子変異が Weaver 症候群を引き起こす(口頭) 今川英里、東元健、酒井康成、沼倉周彦、岡本伸彦、松永智子、梁明秀、佐藤由典、實藤雅文、井原健二、高田結、西村玄、才津浩智、水口剛、宮武聡子、中島光子、三宅紀子、副島英伸、松本直通. 日本人類遺伝学会第62回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 84) 間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常(口頭) 副島英伸. 第25回日本胎盤学会学術集会 2017.11.24-25. 長崎県 雲仙市ホテル東洋館

- 85) Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコーンサイレンシングの堅牢性を担保している (口頭・ポスター) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 86) マウス Commd1 と Zrsr1 のゲノムインプリンティング機構の研究 (口頭・ポスター) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 87) Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した後縦隔神経芽腫の 1 例 (口頭) 川口晃司、卜部馨介、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、東元健、副島英伸、渡邊健一郎. 第 73 回東海小児がん研究会 2018.2.17 名古屋大学
- 88) "NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes (Poster) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Matsumoto N, Soejima H. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County, Convention Center, Orlando, FL, U.S.A."
- 89) "Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saitsu H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A."
- 90) European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark. (Poster: P05) Watanabe R., Ohno S., Aiba T., Ishikawa T., Nakano Y., Aizawa Y., Hayashi K., Murakoshi N., Nakajima T., Yagihara N., Shigemizu D., Mishima H., Sudo T., Higuchi C., Takahashi A., Sekine A., Minamino N., Makiyama T., Tanaka Y., Murata H., Hayashi M., Iwasaki Y., Watanabe A., Tachibana M., Morita H., Miyamoto Y., Yoshiura K., Tsunoda T., Watanabe H., Kurabayashi M., Nogami A., Kihara Y., Makita N., Shimizu W., Horie M., Tanaka T. Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark.
- 91) (Plenary Session: PL2.3) Gordon C.T., Xue S., Yigit G., Filali H., Chen K., Rosin N., Yoshiura K., Oufadem M., Beck T., Dion C., Sefiani A., Kayserili H., Murphy J., Chatdokmaiprai C., Hillmer A., Wattanasirichaigoon D., Lyonnet S., Magdiner F., Javed A., Blewitt M., Amiel J., Wollnik B., Reversade B. De novo gain-of-function mutations in the epigenetic regulator SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome.
- 92) American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA. (Poster: 1843W) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Sato, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I287S homozygous mutation in the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis: A case report. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA.
- 93) The 2 nd International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Feb 3-4, 2018, Ryojyun Hall, Nagasaki University, Nagasaki, Japan. (P-28) Kinoshita A., Mishima H., Saitoh S., Yoshiura K., Novel transcript of IPTRI contributes to the development of anterior eye segment.
- 94) 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 2017 年 6 月 15 日 (木) -17 日 (土), 大阪国際会議場, 大阪. (Poster: P-159) 里龍晴, 原口康平, 森山薫, 渡辺聡, 神村直久, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. A case of epileptic encephalopathy combine with various involuntary movement, sever psychomotor retardation with KCNA2 gene mutation.
- 95) 第 24 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 久留米大学病院本館第一会議室, 2017 年 9 月 9 日 (土), 久留米, 福岡. (口演) 三春範夫, 吉浦孝一郎, 佐々木晃, 正路貴代. 全エクソーム解析で判明した osteogenesis imperfecta の 1 例.
- 96) NBDC/DBCLS BioHackathon 2017 Symposium, 2017 年 9 月 10 日, JST サイエンスプラザ, 東京都. (口演) Hiroyuki Mishima: Building and Application of AMED's Genomic Variation Database.

- 97) 日本人類遺伝学会 第 62 回大会, 2017 年 11 月 15 日 (水) ~18 日 (土), 神戸国際会議場, 神戸. The 62 nd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, 2017,11,15-18. Kobe.(Poster: P-197) 鳥尾倫子, 古賀のりこ, 赤峰哲, 吉浦孝一郎, 酒井康成, 大賀正一. BCOR ナンセンス変異にもとづく OFCD 症候群の一例.
- 98) (Oral: O-25) Hitomi Shimizu, Hideki Motomura, Satoshi Watanabe, Hiroyuki Mishima, Hiroyuki Moriuchi, Koh-ichiro Yoshiura, Sumito Dateki. Genetic and clinical analyses in Japanese Patients with SITosterolemia.
- 99) (Oral: O-41) Yoshiro Morimoto, Shintaro Yoshida, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Naohiro Yamaguchi, Akira Imamura, Naohiro Kurotaki, Hiroki Ozawa, Koh-ichiro Yoshiura, Shinji Ono. Gene-based rare variants association test implicates PLA2G4E as a risk gene for panic disorder.
- 100) (Oral: O-63) Tomohiro Koga, Kiyoshi Migita, Shuntaro Sato, Kiyonori Miura, Hideki Masuzaki, Koh-ichiro Yoshiura, Atsushi Kawakami. MicroRNA-204-3p inhibits TLR4-related cytokines in family Mediterranean fever by targeting the PI3K signaling.
- 101) (Oral: O-82) Akira Kinoshita, Kaname Ohyama, Susumu Tanimura, Katsuya Matsuda, Miroyuki Mishima, Masahiro Nakajima, Shinji Saitoh, Koh-ichiro Yoshiura. Novel transcript of ITPR1 contributes to the development of anterior eye segment.
- 102) (Poster: P-077) Shinji Saitoh, Akira Kinoshita, Kana Hosoki, Hiroyuki Mishima, Kiyotaka Tomiwa, Naoko Ishihara, Yutaka Negishi, Naoko Asahina, Hideaki Shiraishi, Koh-ichiro Yoshiura. De novo mutations in the C-terminal region of ITPR1 cause aniridia, cerebellar ataxia and intellectual disability, Gillespie syndrome.
- 103) (Poster: P-162) Ryo Watanabe, Seiko Ohno, Takeshi Aiba, Taisuke Ishikawa, Yukiko Nakano, Yoshiyasu Aizawa, Kenshi Hayashi, Nobuyuki Murakoshi, Tadashi Nakajima, Nobue Yagihara, Daichi Shigemizu, Hiroyuki Mishima, Takeaki Sudo, Chihiro Higuchi, Atsushi Takahashi, Akihiro Sekine, Naoto Minamino, Takeshi Makiyama, Yoshihiro Tanaka, Hiroshige Murata, Meiso Hayashi, Yuki Iwasaki, Atsuyuki Watanabe, Motomi Tachibana, Hiroshi Morita, Yoshihiro Miyamoto, Koh-ichiro Yoshiura, Tatsuhiro Tsunoda, Hiroshi Watanabe, Masahiro Kurabayashi, Akihiko Nogami, Yasuki Kihara, Naomasa Makita, Wataru Shimizu, Minoru Horie, Toshiro Tanaka. Targeted deep sequencing reveals novel mutations in Japanese long QT syndrome patients. (Poster: P-162)
- 104) (Poster: P-228) Kanako Ishii, Vlad Tocan, Noriko Oyama, Naoko Toda, Kazuhiro Okubo, Yoshito Ishizaki, Koh-ichiro Yoshiura, Shouichi Ohga. A case suspected of mitochondrial complex III deficiency carrying BCS1L mutation presented with Fanconi syndrome.
- 105) (Poster: P-231) Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Satoh, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I285S homozygous mutation on the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis.
- 106) (口演) 石原 潤, 水落建輝, 高木祐吾, 江田慶輔, 進藤亮太, 弓削康太郎, 福井香織, 渡邊順子, 橋詰直樹, 石井信二, 深堀 優, 浅桐公男, 八木 実, 吉浦孝一郎. 胆道閉鎖症 I cyst 型を合併した歌舞伎症候群の 1 例. 第 44 回日本胆道閉鎖症研究会, 2017 年 10 月 22 日 (日), 九州大学医学部同窓会館, 福岡.
- 107) (Poster) 大久保一宏, 石井加奈子, 大山紀子, トカン ヴラッド, 戸田尚子, 海老原健, 吉浦孝一郎, 井原健二, 大賀正一. 脂肪萎縮性糖尿病に先天性難聴を合併し、PIK3R1 遺伝子に新生突然変異を認め SHORT 症候群と診断した一例. 第 51 回日本小児内分泌学会, 2017 年 9 月 28 日 (木) -30 日 (土), 梅田スカイビルタワーウエウト, 大阪.
- 108) (口演) 三嶋博之: SATB2 遺伝子関連症候群と口腔顎顔面の遺伝学, 北海道大学歯学研究院・歯学研究セミナー, 2017 年 11 月 17 日, 札幌市, 北海道大.
- 109) (Poster: EP-06) 大久保一宏、石井加奈子、大山紀子、トカン ヴラッド、戸田尚子、海老原健、吉浦孝一郎、井原健二、大賀正一. PIK3R1 遺伝子に新生突然変異を認め、SHORT 症候群と診断した脂肪萎縮性糖尿病の一例. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update, 2017 年 11 月 24 日 (金) -25 日 (土), 神戸国際展示場, 兵庫.
- 110) (Poster) Ryo Watanabe, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka for Japanese LQTS Deep Sequencing Consortium. Next-generation sequencing targeting disease-associated candidate genes unveils novel missense mutations for long QT syndrome in Japanese

- patients. 第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018年1月6日(土)-7日(日), 品川インターシティホール, 東京.
- 111) (Poster) 福井香織, 渡邊順子, 吉浦孝一郎. 顕著な睡眠障害、発達障害を有する CREBBP 遺伝子のエクソン 31 の新規突然変異例. 第40回日本小児遺伝学会学術集会, 2018年1月12(金)-13日(土), 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京.
- 112) (Poster) 蒸野寿紀, 南弘一, 鈴木啓之, 森尾友宏, 今井耕輔, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 田村志宣, 山下友佑, 園木孝志. Evans 症候群および低ガンマグロブリン血症を発症した歌舞伎症候群の一例. 第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会, 2018年1月20日(土)-21日(日), ベルサール神田, 東京.
- 113) 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2017年度合同成果報告会「疾患克服への革新と創造」, 2018年2月9日, パシフィコ横浜 会議センター, 横浜, 神奈川. (コンカレントセッション) 水澤英洋, その他. 未診断疾患に対する診断プログラム (IRUD).
- 114) (K-03) 河合智子, 畑田出穂, 副島英伸, 吉浦孝一郎, 鏡雅代. 胎児発育不全で新規同定した遺伝子変異機能解析: エピゲノム脆弱性を背景とする新たな疾患概念の提唱と世界初のエピゲノム編集技術による治療法開発.
- 115) (K-05) 吉浦孝一郎, 副島英伸, 要匡, 渡邊順子, 園田徹. ヒストン就職酵素異常疾患モデル動物作成と DNA メチル化異常の簡易診断法開発.
- 116) (M-01) 水澤英洋, その他. 未診断疾患に対する診断プログラム (IRUD).
- 117) (N-03) 邊見弘明, 小笹俊哉, 木下晃, 金城紀子, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄, 改正恒靖. 中條-西村症候群様新規プロテアソーム関連自己炎症症候群の病態解明.
- 118) (N-12) 川上純, 古賀智裕, 吉浦孝一郎, 佐藤俊太郎, 山本弘史, 田中義正, 増本純也, 浦野健, 右田清志, 上松一永, 谷内江昭宏. 家族性地中海熱 (FMF) インフラマソームシグナル伝達異常をゲノム創薬で解決する開発研究.
- 119) (R-50) 黒滝直弘, 小澤寛樹, 白石祐一, 斎藤加代子, 斎藤伸, 吉浦孝一郎, 岩田修永, 城谷圭朗, 蒔田直昌, 本田純久. 臨床データを元に下発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ (PKD) の発症機序の解明及び新規治療薬の開発.
- 120) 三嶋博之: 人類遺伝学分野における次世代シーケンサーのデータ解析, 長崎大学医学部生化学/生理学合同セミナー, 2018年2月23日, 長崎県長崎市
- 121) 樋野村亜希子, 倉田真由美, 久津見弘, 吉中勇人, 山中真由美, 小崎健次郎 「滋賀県における希少・未診断疾患研究推進コンソーシアムの取組み」第40回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 2018年1月12-13日
- 122) 倉田真由美, 樋野村亜希子, 長野郁子, 小林有里, 前川由美, 高橋博子, 矢野郁, 山中真由美, 久津見弘 「地域全体での臨床研究実施体制の整備に向けた取組み—滋賀県下での実態調査の結果から見えてきた現状と課題」第3回研究倫理を語る会, 東京, 2018年2月10日
- 123) 難波栄二, 足立香織, 中山祐二, 松浦徹, 石井一弘, 後藤雄一. 脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 随伴振戦/失調症候群の遺伝学的検査体制の構築～保険診療でカバーされる外注検査となる～. 第59回日本小児神経学会学術集会. 2017年6月15日-17日
- 124) 足立香織, 松浦徹, 石井一弘, 中山祐二, 岡崎哲也, 後藤雄一, 難波栄二. 脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝学的検査体制の構築. 日本人類遺伝学会第62回大会. 2017年11月15日-18日
- 125) 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 症候群関連疾患のレジストリ構築に向けて. 第40回日本小児遺伝学会学術集会. 2018年1月12日-13日.
- 126) Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian&Oceanian Congress of Child Neurology(AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
- 127) 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. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会: 横浜 2017年7月18日
- 128) 加藤光広, 佐藤美保, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究. 第59回日本小児神経学会学術集会 (共同研究支援委員会主催セミナー): 大阪 2017年6

月 15 日

- 129) 佐藤美保、加藤光広、田島敏広、川村孝：中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 第 42 回日本小児眼科学会総会：金沢 2017 年 6 月 16-17 日
- 130) 加藤光広：大脳形成にかかわる遺伝子の異常と画像診断 up-to-date. 第 12 回小児神経放射線研究会：京都 2017 年 11 月 24 日
- 131) 加藤光広：脳発生障害の分子病態と構造異常. 第 29 回臨床 MR 脳機能研究会：東京 2017 年 4 月 8 日
- 132) 小林梢、北條彰、加藤光広：完全脳梁欠損と皮質形成異常を伴う Epileptic spasms without hypsarrhythmia の 1 例. 第 3 回城南小児神経懇話会：東京 2017 年 11 月 1 日
- 133) 加藤光広：脳形成異常の基礎と臨床：分子標的治療の実現に向けて. 2017 年滑脳症親の会定例会：大阪 2017 年 6 月 17 日
- 134) 加藤光広：大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋. 愛知県心身障害者コロニーセミナー：春日井 2017 年 1 月 6 日
- 135) 小崎健次郎, *Dysmorphology* の未来：変わらぬ art の重要性和進化し続ける genomics を両輪として. 2019 年 1 月 12 日 愛知 ウィンクあいち
- 136) 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)
- 137) 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)
- 138) 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)
- 139) 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)
- 140) 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
- 141) 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
- 142) 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
- 143) 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,
- 144) 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
- 145) 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
- 146) 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
- 147) 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
- 148) 「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
- 149) 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
- 150) "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
- 151) 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
- 152) 「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
- 153) 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.
- 154) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T; TMEM163 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
- 155) 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.
- 156) 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
- 157) 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.
- 158) 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
- 159) 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
- 160) 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
- 161) 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
- 162) 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
- 163) 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
- 164) 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
- 165) 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
- 166) 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
- 167) 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
- 168) 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
- 169) 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
- 170) 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
- 171) 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.
- 172) 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.
- 173) 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
- 174) 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
- 175) 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
- 176) 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
- 177) 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
- 178) 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
- 179) 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
- 180) 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
- 181) 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
- 182) 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
- 183) 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
- 184) 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
- 185) 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
- 186) 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
- 187) 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
- 188) 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
- 189) 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ント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
- 190) 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
- 191) 小崎里華: Rubinstein-Taybi 症候群: 第 58 回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 192) 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
- 193) 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
- 194) 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
- 195) 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
- 196) 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
- 197) 占部良介 早川格 上田 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
- 198) 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
- 199) 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
- 200) 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 commference Milan 2018 2018/6/15-16,国外
- 201) 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
- 202) 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
- 203) 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
- 204) 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.
- 205) 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.
- 206) 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.
- 207) 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.
- 208) 柗一哉,石川浩史,長瀬寛美,望月昭彦,西川智子,鶴崎美德,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
- 209) 横井貴之,榎本友美,鶴崎美德,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
- 210) 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
- 211) 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
- 212) 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
- 213) 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
- 214) 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
- 215) 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
- 216) 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
- 217) 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
- 218) Structural alteration of glycosaminoglycan side chains and spatial disorganization of collagen networks in the skin of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency, ポスター, 古庄知己, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ
- 219) 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
- 220) 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
- 221) 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
- 222) 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
- 223) 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.
- 224) 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.
- 225) 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.
- 226) 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
- 227) 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
- 228) 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
- 229) 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
- 230) 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
- 231) 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
- 232) 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
- 233) 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
- 234) 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
- 235) 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
- 236) 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
- 237) 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
- 238) 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
- 239) 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
- 240) 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
- 241) 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
- 242) 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
- 243) 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)
- 244) 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)
- 245) 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)
- 246) 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)
- 247) 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))

- 248) 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)
- 249) 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
- 250) 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
- 251) 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)
- 252) 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)
- 253) 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)
- 254) 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】
- 255) 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】
- 256) 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】
- 257) 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 shallo-depth whole genome sequencing) 【English Session Oral: O-91】
- 258) 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】
- 259) 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)
- 260) 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】
- 261) 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. CFAP43 遺伝子の機能喪失性変異は正常圧水頭症のリスク因子の可能性がある. 【Poster: P-212】
- 262) 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】
- 263) 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】
- 264) 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, 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】
- 265) 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】
- 266) 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】
- 267) 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】
- 268) 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】
- 269) 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】
- 270) 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】
- 271) 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】
- 272) 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】
- 273) 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
- 274) 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
- 275) 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.
- 276) 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.
- 277) 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
- 278) 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
- 279) 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
- 280) Morisaki H, Ogino H, Minatoya K, Morisaki T: “Pulmonary complications and CT findings of vascular Ehlers-Danlos syndrome”. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Houston, USA) : 2019.10.15-19.
- 281) Morisaki H : “Clinical features in adolescence among genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese: A retrospective study”: The Ehlers-Danlos Society Scientific Conference.(Tokyo, Japan) : 2019.11.18-19.
- 282) 森崎裕子: 「 遺伝性結合組織疾患の包括的診療: 診断・治療・管理・遺伝カウンセリング」: 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
- 283) 森崎裕子,藤木亮次,小原 収,森崎隆幸: 「Marfan 症候群類縁疾患の診断における遺伝学的検査の結果判定の検討」 第 43 回日本遺伝カウンセリング学会 (札幌) :2019.8.3
- 284) 森崎裕子: 「 遺伝性大動脈疾患の遺伝子解析」: 第 67 回日本心臓病学会学術総会 (名古屋) シンポジウム: 2019.9.13
- 285) 横井匡,片桐聡,田中慎,八木瞳,吉田朋世, 仁科幸子,東範行. Swept-source OCT による視神経乳頭ピット内の組織の検討. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 286) 吉田朋世,横井匡, 仁科幸子,東範行. 黄斑低形成における黄斑部血管形成解析. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 287) 三井田千春, 仁科幸子,横井匡,吉田朋世,石井杏奈 松岡真未 松井孝子 東範行,岡前むつみ,大橋智,上條有康,山田和歌奈,相賀直. 医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア. 第 60 回日本視能矯正学会, 福岡, 2019.11.30
- 288) 林思音,鈴木一作,稲村輝,飯野八保子, 仁科幸子,山下英俊. 山形県寒河江市における他覚的検査 (屈折検査と眼位検査) を用いた三歳児眼科健診の検討. 第 50 回全国学校保健・学校医大会, 埼玉, 2019.11.23
- 289) 仁科幸子. 乳幼児が来院したら?. フェアウェルセミナー1 子どもの目を守ろう! ~実践プライマリケア~. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 290) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 23 やさしい神経眼科. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 291) 吉田朋世, 仁科幸子,三井田千春,赤池祥子,横井匡,東範行. ICT 機器と斜視に関するアンケート調査. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 292) 中尾志郎, 仁科幸子,田中慎,横井匡,東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 293) 八木 (小川) 瞳, 仁科幸子,横井匡,永井章,阪下和美,中村早希,東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症を来したダウン症児の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 294) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状と今後. ランチョンセミナー 1 眼科健診の現状と今後. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 295) 倉田健太郎,細野克博,溝渕圭,片桐聡,宮道大督, 仁科幸子,東範行,横井匡,中野匡,林孝彰,堀田喜裕. 日本人 X 連鎖性網膜色素変性症の遺伝型と臨床像の検討. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18
- 296) ハック ムハンマド ナズムール,大坪正史, 仁科幸子,中尾志郎,細野克博,倉田健太郎,大石健太郎,佐藤美保,堀田喜裕,簗島伸生,東範行. Fine analysis of IKBKG in a Japanese boy and 3 girls with incontinentia pigmenti. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18
- 297) 仁科幸子,細野克博,横井匡,倉田健太郎,

- 吉田朋世、深見真紀、堀田喜裕、東範行。
X 連鎖性レーバー先天盲2症例の臨床像。
第123回日本眼科学会総会，東京，2019.4.19
- 298) 仁科幸子。乳幼児の眼科健診。教育セミナー4 眼科検診の現状と問題点。第123回日本眼科学会総会，東京，2019.4.19
- 299) 仁科幸子。乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ。第7回雪明・新潟眼科フォーラム，新潟，2020.2.23
- 300) 仁科幸子。乳幼児の視覚スクリーニング。中野区医師会園医・学校医講演会，東京，2020.2.13
- 301) 仁科幸子。小児・学童への眼鏡処方の基本。東京都眼科医会 第2回眼鏡処方講習会，東京，2020.1.18
- 302) 仁科幸子。小児眼科医からのアドバイス。乳幼児健診を中心とする小児科医のための研修会 PartIV～乳幼児健診マニュアルにもとづく診察と対応～，大阪，2019.11.23
- 303) 仁科幸子。乳幼児の視覚スクリーニング。東京都眼科医会 第30回医療従事者講習会，東京，2019.11.16
- 304) 仁科幸子。小児眼疾患の診かた ケーススタディ。埼玉県眼科教育講演会，浦和，2019.10.6
- 305) 仁科幸子。0歳から見つきたい眼疾患～女性医師として考えること。第8回奈良県眼科医会光明会，奈良，2019.9.28
- 306) 仁科幸子。乳幼児の眼疾患ケーススタディ。第69回愛媛県眼科フォーラム，松山，2019.8.25
- 307) 仁科幸子。乳幼児健診アップデートー小児科医と眼科医の連携のためにー。第4回多摩摩眼科3Mネットワーク，吉祥寺，2019.7.17
- 308) 仁科幸子。視機能の発達・小児によくみられる眼疾患。母子愛育会 地域母子保健3乳幼児期に見られる諸問題，東京，2019.7.11
- 309) 仁科幸子。小児の視覚に対する ICT 機器の影響。令和元年神奈川県医師会保育園医部会研修会，関内，2019.5.30
- 310) 仁科幸子。乳幼児健診アップデート-注意すべき眼疾患とその対応。杉並区医師会学術講演会，東京，2019.5.17
- 311) 仲野敦子、有本友季子、舩越うらら、松永達雄。劣性遺伝が疑われた難聴同胞症例の検討。第120回日本耳鼻咽喉科学会。大阪 2019年5月8-11日
- 312) 細谷誠、藤岡正人、野口勝、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、大石直樹、神崎晶、松永達雄、小川郁。当院における難聴遺伝外来の現状とこころみ。第120回日本耳鼻咽喉科学会。大阪 2019年5月8-11日
- 313) 和佐野浩一郎、松永達雄。エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討。第120回日本耳鼻咽喉科学会。大阪 2019年5月8-11日
- 314) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝。ClinGen Hearing Loss Working Group による難聴遺伝子バリエーション評価のガイドライン。第120回日本耳鼻咽喉科学会。大阪 2019年5月8-11日
- 315) 野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、小川郁。当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討。第120回日本耳鼻咽喉科学会。大阪 2019年5月8-11日
- 316) 藤岡正人、細谷誠、西山崇経、野口勝、鈴木成尚、矢部はる奈、吉浜圭祐、松永達雄、宇佐美真一、小川郁。遺伝性難聴Pendred症候群/DFNB4の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験。第14回日本小児耳鼻咽喉科学会。福岡 5月23-24日
- 317) 野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁。当院の神経線維腫症2型症例におけるNF2遺伝子の分子遺伝学的検討。第28回日本聴神経腫瘍研究会。東京 2019年6月8日
- 318) 橋本陽介、和佐野浩一郎、奈良清光、南修司郎、務台英樹、松永達雄。極めて希少な遺伝子の病原性バリエーションが原因として疑われた難聴の1家系。第29回日本耳科学会総会・学術講演会。山形 2019年10月10日
- 319) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝。国際研究チームによる164難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価。第29回日本耳科学会総会・学術講演会。山形 2019年10月11日
- 320) 務台英樹、松永達雄。霊長類蝸牛における高

- 発現遺伝子群の探索. 第 29 回日本耳科学会
総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11
日
- 321) 仲野敦子、有本友季子、松永達雄. 前庭水管
拡大症例の検討第 29 回日本耳科学会 総
会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 322) 野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、
務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山
崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達
雄、小川郁. 神経線維腫症 2 型を呈する日
本人症例における NF2 遺伝子変異と臨床像
の関係. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術
講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 323) 藤岡正人、大石直樹、長谷部夏希、野口勝、
松永達雄、小澤宏之、鈴木成尚、細谷誠、
神崎晶、北村充、小川郁. 当院における神
経線維腫症 II 型に対する試み—稀少難治性
遺伝性疾患として—. 第 29 回日本耳科学会
総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11
日
- 324) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、
山本修子、和佐野浩一郎、南修司郎、加我
君孝. 病的意義不明 GJB2 遺伝子バリエント
の解釈への国際共同研究による挑戦と成果.
第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会.
大阪 2019 年 11 月 7 日
- 325) 川崎泰士、和佐野浩一郎、高橋優宏、務台
英樹、奈良清光、松永達雄. NLRP3 遺伝子
解析により variant を同定したクリオピリン
関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検
討. 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演
会. 大阪 2019 年 11 月 7 日
- 326) Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K,
Minami S, Koga K. Elucidation of Genetic
Background and Phenotypic Features in
Patients with Hereditary Hearing Loss to
Improve Diagnosis and Care. Association For
Research In Otolaryngology (ARO) 43rd
Annual MidWinter Meeting San Jose,
California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日 (ポ
スター)
- 327) Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H,
Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K.
Investigation the effects of exonic and intronic
variants of NF2 on pre-mRNA splicing.
Association For Research In Otolaryngology
(ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting San
Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日
(ポスター)
- 328) Wasano K, Kojima T, Takahashi S, Mutai H,
Matsunaga T, Homma K. Investigating the
effects of exonic single nucleotide variants of
SLC26A4 on pre-mRNA splicing. Association
For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd
Annual MidWinter Meeting. San Jose,
California, USA. 2020 年 1 月 25 日—29 日 (ポ
スター)
- 329) 青木洋子、梅木郁美、阿部太紀、岡本伸彦、
水野誠司、黒澤健司、長崎啓祐、吉田真、
大橋博文、井上晋一、松原洋一、藤原幾磨、
呉繁夫、新堀哲也 Noonan 症候群類縁疾
患の網羅的解析と LZTR1 の機能解明、第
43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
第 26 回日本遺伝子診療学会大会、2019/8/3
日、国内
- 330) Yoko Aoki, Shin-Ichi Inoue, Taiki Abe, Yu
Katata, Aya Shibui-Inoue, Koki Nagai and
Tetsuya Niihori. RASopathies : genetic
syndromes associated with the Ras/MAPK
pathway、Tohoku Forum for Creativity
Thematic program 2019 International
symposium1 Cancer Etiology、2019/9/24 国内
- 331) 青木洋子 「NGS を用いた希少遺伝性疾患
の研究やその医療への応用」、第 37 回日本
染色体遺伝子学会学術集会 教育講演 2
2019/1/16 日、国内
- 332) Minswe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H,
Moriyama K. Aberrant activation of
Wnt/ β -catenin signaling in the coronal sutures
of an Apert syndrome mouse model. 第 78 回
日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22.
長崎
- 333) 横内里帆、小倉健司、庄司あゆみ、中島す
みか、辻美千子、松本力、森山啓司. トリ
ーチャー・コリンズ症候群患者の頭蓋顔
面形態と上気道形態に関する検討. 第 78 回
日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22.
長崎
- 334) 井上貴裕、庄司あゆみ、小倉健司、狩野桜子、佐
川夕季、小林起穂、辻美千子、松本力、森山啓司.
トリーチャー・コリンズ症候群患者の下顎
骨における antegonial notch の形態に関する
検討第 78 回日本矯正歯科学会学術大会.
2019.11.20-22. 長崎
- 335) 平林恭子、辻美千子、森山啓司. 軟骨・毛
髪低形成症と診断された 1 症例の顎顔面領
域の臨床的特徴について. 第 78 回日本矯正
歯科学会学術大会. 2019.11.20-22. 長崎
- 336) 辻美千子. 遺伝とつながる矯正歯科治療
ささえるケア. 日本遺伝看護学会第 18 回学
術大会. 2019.09.28-29. 東京
- 337) Tsuji M, Shoji A, Hirabayashi K, Kobayashi Y,

- Moriyama K. Analysis of dentocraniofacial morphology in patients with achondroplasia. 第 59 回日本先天異常学会・The 13th World Congress of International Cleft Lip and Palate oundation CLEFT 2019 ICPF 合同学術集会, 2019.07.26-29 愛知
- 338) Kurosawa K., Tominaga M, Saito T, Umeda Y, Masuno M. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. 第 59 回日本先天異常学会 2019.7.27-28. 名古屋
- 339) 西村直人、榎本友美、鶴崎美德、熊木達郎、村上博昭、黒田友紀子、齋藤敏幸、升野光雄、黒澤健司 多発性腫瘍素因を認めた CDC73 を含む 1q31.2q41 構造異常の 1 例 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 長崎
- 340) 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日本の遺伝医療、古庄知己，第 4 回遺伝カウンセリングコース，2019/5/11，東京
- 341) エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動向，古庄知己，2019 年度 JEFA 会合（医療講演会・交流会），2019/5/25，大阪
- 342) 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロフィー診療における遺伝科の役割」，古庄知己，第 1 回長野県筋ジストロフィー市民公開講座，2019/9/28，長野
- 343) 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケンスからの MGenD 登録)，古庄知己，2019 年度 AMED 溝上班「ヒトバリエーションデータ研究倫理勉強会」，2019/10/9，大阪
- 344) Otological features in patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in CHST14 (mcEDS-CHST14)，Kosho T et al, ASHG2019, 2019/10/15-19, アメリカ
- 345) ゲノム医療の最前線，古庄知己，長野赤十字病院 第 181 回がん診療研修会 2019/10/30，長野
- 346) 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化とは？，古庄知己，がんゲノム看護セミナー in 信州 2019，2019/12/21，長野
- 347) 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦，古庄知己，名城大学総合研究所難治性疾患発症メカニズム研究センター・第 1 回セミナー，2020/2/15，愛知
- 348) Hori I, Miya F, Nakamura Y, Ieda D, Negishi Y, Hattori A, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Clinical, genetic, and biochemical analyses for PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. 第 61 回日本小児神経学会学術集会（名古屋）2019/5/31 口頭発表
- 349) Nakamura Y, Kato K, Tsuchida N, Matsumoto N, Takahashi Y, Saitoh S. Constitutive activation of mTORC1 signaling induced by biallelic loss-of-function mutations in SZT2 underlies a discernible neurodevelopmental disease. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表
- 350) Kato K, Oka Y, Muramatsu H, Vasilev F, Otomo T, Oishi H, Kawano Y, Nakazawa Y, Ogi T, Takahashi Y, Saitoh S. Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表
- 351) 水野 誠司 稀少疾患の患者間相互支援と医療機関の役割 日本人類遺伝学会第 64 回大会 長崎市 2019.11.9
- 352) 稲葉美枝、根岸豊、原香織、鏡雅代、齋藤伸治、水野誠司 11 p 1 5 重複と 4 p 1 6 欠失による Beckwith-Weidemann 症候群と Wolf-Hirschhorn 症候群の合併例 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12
- 353) Yanagi, K. Minatogawa, M. Takeshita, M. Satou, K. Okamoto N. Matsubara, Y. Kaname, T. Entire structure of MECP2cDNA expressed in a patient with Rett syndrome bearing a large deletion between the exon 4 of MECP2 and the upstream region of IRAK 欧州人類遺伝学会. スウェーデン.ポスター.2019
- 354) Okamoto N. Miya, F. Tsunoda, T. Kato, M. Saitoh, S. Kanemura, Y. Kosaki, K. .Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS mutations 欧州人類遺伝学会.スウェーデン.ポスター.2019
- 355) Nishi, E. Uehara, T. Kosaki, K. Okamoto N.The Clinical features of individuals of Hypotonia, ataxia, and delayed development syndrome (HADDS) with recurrent EBF3 mutations 欧州人類遺伝学会.スウェーデン.ポスター.2019
- 356) Nishi, E. Mishima, Y. Kishimoto, Y. Kaname, T. Okamoto N.Clinical features of individual with Birk Barel syndrome.米国人類遺伝学会.ヒューストン.ポスター.2019

- 357) Hosoki, K. Miyatake, S. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto N. Rare syndromes with X-linked cerebellar hypoplasia revealed by whole-exome sequencing. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 358) K. Hosoki, S. Miyatake, N. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto Novel SON de novo mutation in a patient with a severe neurodevelopmental disorder. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 359) 宮本達雄、富岡啓太、阿久津シルビア夏子、小林正夫、工藤美樹、松浦伸也 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索とリスク定量 第4回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス (広島) 2019年6月1日
- 360) 富岡啓太、阿久津シルビア夏子、柳原啓見、田内 広、山本 卓、小林正夫、工藤美樹、宮本達雄、松浦伸也 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価 原子爆弾後障害研究会 (広島) 2019年6月2日
- 361) 阿久津シルビア夏子、落合 博、山本 卓、大橋 博文、宮本達雄、松浦伸也 CRISPR-ObLiGaRe 法を用いた iPS 細胞における蛍光核標識によるモザイク・トリソミー21のモデル細胞系の開発 第4回日本ゲノム編集学会 (東京) 2019年6月3~5日
- 362) Akutsu SN, Ochiai H, Yamamoto T, Ohashi H, Miyamoto T, Matsuura S. The generation of mosaic trisomy 21 model cells using cells from a patient with full trisomy 21 by trisomy rescue during cell reprogramming and their modification with fluorescent nuclear markers by genome editing technique. The 65th Brazilian Congress of Genetics (São Paulo) 17-20 September, 2019
- 363) Akutsu SN, Miyamoto T, Tomioka K, Ochiai H, Yamamoto T, Ohashi H, Matsuura S. Generation of Down syndrome iPS cells tagged with fluorescence marker in chromosome 21 using genome editing technology. 第64回日本人類遺伝学会 (長崎) 2019年11月6~9日
- 364) 田内 広、海野昌喜、松浦伸也、宮本達雄、鈴木啓司 DNA 二重鎖切断修復を標的とした放射線治療創薬の取り組み 第62回日本放射線影響学会 (京都) 2019年11月14~16日
- 365) 富岡啓太、阿久津シルビア夏子、柳原啓見、田内 広、山本 卓、小林正夫、工藤美樹、宮本達雄、松浦伸也 NBS1 遺伝子 I171V 多型の放射線感受性に対する定量的評価 第62回日本放射線影響学会 (京都) 2019年11月14~16日
- 366) 河村香寿美、松浦伸也、小松賢志、小林純也、鈴木啓司 ATLD 細胞における MRN 複合体形成タンパク質の発現制御メカニズム 第62回日本放射線影響学会 (京都) 2019年11月14~16日
- 367) Yoshida K, Yamaoka S, Yoshida M, Nakabayashi K, Shirai R, Osumi T, Kiyotani C, Akutsu SN, Miyamoto T, Hata K, Kiyokawa N, Yuza Y, Matsumoto K, Matsuura S, Kato M. BUB1B の生殖細胞系列の両アレルバリエントによる家族性横紋筋肉腫 第61回小児血液・がん学会学術集会 (広島) 2019年11月14~16日
- 368) 富岡啓太、阿久津シルビア夏子、柳原啓見、田内 広、山本 卓、小林正夫、工藤美樹、宮本達雄、松浦伸也 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS1 遺伝子 I171V 多型の逆遺伝学的解析 第42回日本分子生物学会年会 (福岡) 2019年12月3~6日
- 369) 河村香寿美、松浦伸也、小松賢志、小林純也、鈴木啓司 新規 ATLD 変異細胞を用いた MRN 複合体形成タンパク質の発現制御メカニズムの解析 第42回日本分子生物学会年会 (福岡) 2019年12月3~6日
- 370) Tomika K, Fujita K, Akutsu SN, Tauchi H, Yamamoto T, Kobayashi M, Kudo Y, Miyamoto T, Matsuura S. Quantitative evaluation of the NBS1 I171V variant on radiosensitivity. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Hiroshima) 12 February, 2020
- 371) 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. 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸. 第13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29. 国内、ポスター
- 372) The extended DNA methylation anticipation due to ICR1 mutation in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients. Sun F, Higashimoto K, Soejima H. 第13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29. 国内、ポスター
- 373) Methylation anticipation extends to the outside of ICR1 in familial Beckwith-Wiedemann

syndrome patients with ICR1 mutation. Sun F, Higashimoto K, Soejima H. European Society of Human Genetics Conference 2019. 2019.6.15-18. 海外、ポスター

- 374) IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome. Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation 2019.7.26-29. 国内、口頭
- 375) 本邦の間葉性異形成胎盤症例における妊娠高血圧症候群の発症に関する検討—PMD 全国調査の副次的解析—. 小寺千聡、大場隆、副島英伸、片渕秀隆. 第 40 回日本妊娠高血圧学会学術集会 2019.9.21-22 国内、ポスター
- 376) ヒト疾患のエピゲノム. 副島英伸. 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 国内、口頭 (教育セッション)
- 377) 先天異常症候群のエピゲノム異常. 副島英伸. 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 国内、口頭 (シンポジウム)
- 378) The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. Sun F, Higashimoto K, Soejima H. 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 国内、口頭
- 379) 乳癌と卵巣癌を合併する症例の検討. 大隈恵美、橋口真理子、山本徒子、西山哲、光貴子、中尾佳史、副島英伸、横山正俊. 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 国内、ポスター
- 380) Atypical DNA methylation defects of ICR1 cause two opposite imprinting disorders, Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. Soejima H, Sun F, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K. 第 42 回日本分子生物学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター
- 381) IGF2-DMR0 は DNA メチル化依存的な IGF2 P0 プロモーター特異的エンハンサーである -ソトス症候群のインプリント DMR の DNA メチル化解析から-東元健、渡邊英孝、三宅紀子、森田純代、堀居拓郎、畑田出穂、松本直通、副島英伸. 第 42 回日本分子生物学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター
- 382) 吉浦孝一郎、森本芳郎、吉田真太朗、菰原義弘、松田勝也、中島正洋、三嶋博之、木下晃、小野慎治. ヒト正常圧水頭症の原因遺伝子. 第 4 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成 31 年 6 月 1 日 (土), 広島大学臨床管理棟 3 階 大会議室 (霞キャンパス), 広島. 【口演】
- 383) 吉浦孝一郎. Genome Sequence for diagnosis and successive research of genetic disorders. 第 59 回 日本先天異常学会学術集会, 愛知学院大学名城公園キャンパス, 2019 年 7 月 27 日, 名古屋. 【口演】
- 384) 高尾真未, 宮田海香子, 松本 正, 三嶋博之, 三浦清徳, 吉浦孝一郎. 当院の IRUD の実績と遺伝カウンセリングの実際. 第 26 回 出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム, 九州大学医学部コラボステーション I 2F 視聴覚ホール, 2019 年 10 月 27 日, 福岡. 【口演】
- 385) 宮田海香子, 松本 正, 高尾真未, 三嶋博之, 三浦清徳, 吉浦孝一郎. IRUD によって原因遺伝子が確定した家族の出生前検査に対する思い. 第 26 回 出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム, 九州大学医学部コラボステーション I 2F 視聴覚ホール, 2019 年 10 月 27 日, 福岡. 【口演】
- 386) 長谷川ゆり, 宮田海香子, 三浦生子, 吉浦孝一郎, 三浦清徳. 周産期領域における遺伝カウンセリング. 第 64 回 日本人類遺伝学会, 長崎ブリックホール/長崎新聞社文化ホール, 2019 年 11 月 6 日~9 日, 長崎. 【口演】
- 387) 及川将弘, 瀬戸口優美香, 榎本康子, 久松和史, 濱田哲夫, 大坪竜太, 松本 恵, 矢野洋, 永安 武, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎. 乳がん患者における血漿遊離 DNA (cfDNA) 濃度と血漿循環腫瘍 DNA (ctDNA) の解析. 第 64 回 日本人類遺伝学会, 長崎ブリックホール/長崎新聞社文化ホール, 2019 年 11 月 6 日~9 日, 長崎. 【口演】
- 388) 古賀智裕, 三嶋博之, 宮田海香子, 三浦清徳, 吉浦孝一郎, 川上 純. 次世代シーケンサーを用いた日本全域の家族性地中海熱患者における MEFV 遺伝子の包括的解析. 第 64 回 日本人類遺伝学会, 長崎ブリックホール/長崎新聞社文化ホール, 2019 年 11 月 6 日~9 日, 長崎. 【口演】
- 389) 伊達木澄人, 里 龍晴, 渡辺 聡, 宮田海香子, 近藤達郎, 松本 正, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. LARP7 遺伝子複合ヘテロ接合体変異による Alazami 症候群の 2 症例. 第 64 回 日本人類遺伝学会, 長崎ブリックホール/長

崎新聞社文化ホール, 2019年11月6日~9日, 長崎. 【口演】

390) 三嶋博之, 鈴木寿人, 近藤達郎, 吉浦孝一郎, 小崎健次郎. 本邦における先天性形態以上症候群患者の顔貌画像を用い他診断補助システム Face2Gene の評価. 第64回日本人類遺伝学会, 長崎ブリックホール/長崎新聞社文化ホール, 2019年11月6日~9日, 長崎. 【口演】

391) 川野奈々江, 福島直喜, 吉浦孝一郎, 井原健二. 重度の成長障害, 精神運動発達遅滞を認めた Ogden 症候群の女児例. 第42回小児遺伝学会学術集会, 沖縄市町村自治会館, 2020年2月28日~29日, 沖縄. 【口演】(コロナウイルスのため, 学会中止)

392) 樋野村亜希子, 高橋博子, 倉田真由美, 「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31回日本生命倫理学会年次大会, 仙台, 2019年12月7-8日

393) 前川由美, 長野郁子, 矢野郁, 樋野村亜希子, 田原育恵, 森広美, 倉田真由美「医学系指針適用外の倫理申請の運用について—一本学での取り組みについて」日本臨床試験学会第11回学術集会総会, 東京, 2020年2月14-15日

394) Eiji Nanba. Diagnosis of fragile X syndrome in Japan. Satellite Symposium of 61th Annual meeting of the Japanese Society of Child Neurology (Kyoto). 2019年5月29日.

395) 難波栄二, 足立香織, 岡崎哲也, 井上知愛, 田所健一. 脆弱X症候群・脆弱X症候群関連疾患の診断: 保険診療での実施状況. 第61回日本小児神経学会学術集会. 2019年5月30日-6月1日.

396) 足立香織, 難波栄二, 岡崎哲也, 井上知愛, 田所健一. 日本人における脆弱X症候群・脆弱X症候群関連疾患の遺伝学的検査. 日本人類遺伝学会 第64回大会. 2019年11月6日-9日.

397) 小島 慎也, 渡邊 淳, 川村 摩耶, 佐原 知子, 宮川 世志幸, 笠原 優子, 折茂 英生, 南史朗, 岡田 尚巳: 骨粗鬆症のリスクファクター, 層別化における低ALP血症, ALPL病的変異の意義—成人型低ホスファターゼ症の症状の1つが骨粗鬆症である. 第13回ALPS研究会. 金沢, 2019.7, 国内.

398) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日

399) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本小児神経学会学術集会: 名古屋 2019年5月31日-6月2日

400) 宮冬樹, 加藤光広, 齋藤伸治, 岡本伸彦, 金村米博, 鎌谷高志, 小崎健次郎, 角田達彦: Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日

401) 遠山潤, 小松原孝夫, 小林悠, 眞柄慎一, 放上萌美, 中山有美, 松井亨, 加藤光広, 下島圭子, 山本俊至: 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会: 名古屋 2019年1月11-12日

402) 大吉由希美, 竹下絵里, 南成祐, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 加藤光広, 黒子由梨香, 足洗美穂, 梅原直, 小澤美和, 佐々木征行: 重症な臨床経過, 中枢神経病変を認め 3kb 挿入変異と deep intron の点変異をヘテロ接合性に認めた福山型先天性筋ジストロフィーの女児例. 第70回日本小児神経学会関東地方会: 大宮 2019年3月16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

健康危険情報

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）
総合研究報告書

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 氏名 松原 洋一
所属・職位 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、特徴的な顔貌、低身長、先天性心疾患を呈する常染色体優性もしくは劣性疾患である。これまでに、ヌーナン症候群および類似のヌーナン様症候群では、細胞内RAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する複数の原因遺伝子が同定されている。本研究期間中、新たに3種類の遺伝子（SOS2, LZTR1, RASA2）がヌーナン症候群の病因遺伝子として同定された。同定された患者遺伝子変異は、いずれもRAS/MAPK伝達系を活性化することが示されており、本症候群が本伝達経路の過剰な活性化によって生じているということを示唆することになった。今後、これらの遺伝子をヌーナン症候群の遺伝子診断パネルに追加すると共に、臨床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。

研究協力者：青木洋子・東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野・教授

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。

ヌーナン症候群においては、本研究開始時点で約70%の症例で病因遺伝子が明らかにされていた。いずれの遺伝子における変異も、細胞内RAS/MAPKシグナル伝達系を活性化させることが知られている。病因遺伝子が不明な症例についても、次々に新しい病因遺伝子が報告されており、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。

本研究では、ヌーナン症候群における新規の病因遺伝子について、研究協力者および国内外の研究室からの報告を収集整理し、臨床病型との相関や悪性腫瘍発生の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

研究協力者をふくむ国内外の研究室において同定された新規のヌーナン症候群原因遺伝子について、その臨床病型とRAS/MAPKシグナル伝達系における機能異常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を扱わないため、倫理委員会等での審査は必要ないと考えられた。

C. 研究結果

1) SOS2遺伝子の変異によるヌーナン症候群
サンパウロ大学のBertolaらは、既知の7病因遺伝子（PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, SHOC2, CBL, BRAF遺伝子）に変異を認めない58名のブラジル人ヌーナン症候群患者に対して、次世代シーケンスを用いた全エクソーム解析をおこなった（J Med Genet 52:413-421, 2015）。その結果、これまでに報告されていないSOS2遺伝子に変異を有する患者4名（うち2名は血縁関係）を同定した。見出されたSOS2遺伝子変異はいずれもミスセンス変異で患者はそのヘテロ接合であった。

2) LZTR1遺伝子の変異によるヌーナン症候群
2015年、上記の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でこの遺伝子がコードするタンパクのkelchdomainに位置しており、患者はヘテロ接合であった。また、米国NIHのJohnstonらは、ヌーナン症候群患者21名において、常染色体劣性の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者は無症状（健康）であった。

わが国では、研究協力者の青木洋子および本分担研究者らにより、日本人患者で RASopathies が疑われ既知の遺伝子変異が同定されていない 166 人の解析により、7 人の患者に LZTR1 のレアバリエントを同定した (Umeki I et al. Hum Genet 138:21-35, 2019)。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であった。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。LZTR1 と結合するタンパク質の解析では、RAF1, SHOC2, PPP1CB と結合していることが明らかにされた。これらの研究は LZTR1 が RAS/MAPK シグナル伝達経路に参与することを初めて示す重要な知見となった。

これまで、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が、フランスの Jacquinet らは LZTR1 変異が同定された典型的ヌーナン症候群患者において oligoastrocytoma が 22 歳で合併し、26 歳での再発時には ganglioblastoma と診断された一例を報告している。

3) RRAS2 遺伝子の変異によるヌーナン症候群

2019年、フランス、イタリア、ドイツ、セルビア、カナダ、米国の共同研究により、6家系 9人のヌーナン症候群患者において5種類のRRAS2変異が報告された (Capri et al. Am J Hum Genet 104:1223-1232, 2019)。患者の人種は、アルジェリア、スリランカ、ドイツ、インド、セルビア、南米/アシュケナーズであった。

臨床症状としては、特徴的な顔貌は全員 (9/9) に、心疾患は5/9に認められた。低身長を示す症例は少なく、軽度発達遅滞は3例にのみ見られた。胎生期の異常 (項部浮腫、羊水過多、心筋症) は5家系に存在した。リンパ球減少1例、血小板減少1例を認めたが、腫瘍性疾患はなかった。

In vitroの実験によると、変異を有するRRAS2タンパクはいずれも ERK のリン酸化を促進し MAPK 伝達系を活性化することが判明した。

わが国でも、2019年、東北大学の青木洋子 (研究協力者) の研究グループから、ヌーナン症候群日本人患者3人における3種類のRRAS2変異を同定したという報告がなされた (Niihori et al. Am J Hum Genet 104:1233-1240, 2019)。

臨床症状としては、特徴的な顔貌は全員 (3/3) に、心疾患は2/3に、低身長は2/3に認められた。発達遅滞はなし/軽度/重度に分かれた。

生化学的には、同定された変異はいずれも RAS/MAPK 伝達経路下流の活性化を引き起こすことが示された。また、変異を有する mRNA をゼブラフィッシュに導入したところ、体長の短縮、

大頭、魚舌骨角の異常が認められた。これらは、ヒトにおける低身長、大頭、特徴的顔貌に相当する表現型と考えられた。

D. 考察

SOS1 は、RAS 特異的 GEF (guanine nucleotide exchange factor) で GDP に結合した不活型 RAS を GTP 結合活性化 RAS に変換する機能を有しており、Ras/MAPK 経路において重要な役割を果たしている。

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。これまで LZTR1 遺伝子の体細胞変異による loss-of-heterozygosity が glioblastoma multiforme に認められることが知られていた。

RRAS2 タンパク (RAS related 2, 別名 TC21, teratocarcinoma 21) は、RAS GTPase superfamily のひとつであり、1990 年にはじめてその存在が報告された。このタンパクは HRAS, KRAS, NRAS と 4 つの conserved functional domain を共有しており、HRAS とのアミノ酸相同性は 55% である。これまでも RRAS2 の「体細胞変異」はがん組織で報告されている。様々な固形腫瘍や若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile myelomonocytic leukemia: JMML) で同定されている。JMML はしばしばヌーナン症候群患者で発症することが知られている腫瘍病変である。

以上の 3 遺伝子はいずれも RAS/MAPK 伝達系に関連している。患者で同定された変異はこの経路を活性化することが示されており、本症候群が本伝達経路の過剰な活性化によって生じているということをさらに裏付けることになった。臨床的に悪性腫瘍の合併はヌーナン症候群で最も留意すべき点であり、これらの遺伝子の体細胞変異がすでにごん組織で報告されていることを鑑みると、今後、これらの患者における腫瘍発生を注視する必要がある。

E. 結論

この 3 年間の間に、ヌーナン症候群の原因遺伝子として新たに SOS2, LZTR1, RRAS2 が同定された。このことにより、ヌーナン症候群患者における病因遺伝子の同定率は、約 70% から 80% に増加した。今後、これらの遺伝子をヌーナン症候群の遺伝子診断パネルに追加すると共に、臨床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) Nakamura S, Miyado M, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Okada H, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K, Ogata H, Matsubara Y, Ogata T, Nakai H, Fukami M. Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations.**Andrology**. 5(4):824-831, 2017.
- 2) Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanikawa A, Amagai M, Kubo A. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis.**J Dermatol**. 44(6):e109-e110, 2017.
- 3) Shima H, Ishii A, Wada Y, Kizawa J, Yokoi T, Azuma N, Matsubara Y, Suzuki E, Nakamura A, Narumi S, Fukami M. SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism.**Endocr J**. 64(8):813-817, 2017.
- 4) Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty.**J Cell Mol Med**. 21(10):2623-2626, 2017.
- 5) Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, Dateki S, Adachi M, Muroya K, Yoshida S, Ida S, Mitani M, Nagasaki K, Ogata T, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Narumi S, Tanaka T, Fukami M. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature.**Endocr J**. 64(10):947-954, 2017.
- 6) Inoue SI, Takahara S, Yoshikawa T, Niihori T, Yanai K, Matsubara Y, Aoki Y. Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice.**Hum Mol Genet**. 26(23):4715-4727, 2017.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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.
- 11) 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
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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 ヌーナン syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. **Hum Genet**.138(1):21-35, 2019.

- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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**. 66(4):387-393 2019.
- 20) 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**. 30(5):877-889, 2019.
- 21) Iwasawa S, Yanagi K, Kikuchi A, Kobayashi Y, Haginoya K, Matsumoto H, Kurosawa K, Ochiai M, Sakai Y, Fujita A, Miyake N, Niihori T, Shirota M, Funayama R, Nonoyama S, Ohga S, Kawame H, Nakayama K, Aoki Y, Matsumoto N, Kaname T, Matsubara Y, Shoji W, Kure S. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. **Ann Neurol**. 85(6):927-933, 2019.
- 22) Lewis JD, Caldara AL, Zimmer SE, Stahley SN, Seybold A, Strong NL, Frangakis AS, Levental I, Wahl JK, Mattheyses AL, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ishida-Yamamoto A, Amagai M, Kubo A, Kowalczyk AP. The desmosome is a mesoscale lipid raft-like membrane domain. **Mol Biol Cell**. 30(12):1390-1405, 2019.
- 23) 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**. 42:43-53, 2019.
- 24) Oda Y, Uchiyama Y, Motomura A, Fujita A, Azuma Y, Harita Y, Mizuguchi T, Yanagi K, Ogata H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Wakui K, Matsumoto N. Entire FGF12 duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome. **J Hum Genet**. 64(10):1005-1014, 2019.
- 25) Kubo A, Sasaki T, Suzuki H, Shiohama A, Aoki S, Sato S, Fujita H, Ono N, Umegaki-Arao N, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Yamada D, Matsubara Y, Kosaki K, Amagai M. Clonal expansion of second-hit cells with somatic recombinations or C>T transitions form porokeratosis in MVD or MVK mutant heterozygotes. **J Invest Dermatol**. 139(12):2458-2466.e9.2019.
- 26) Hattori A, Okamura K, Terada Y, Tanaka R, Katoh-Fukui Y, Matsubara Y, Matsubara K, Kagami M, Horikawa R, Fukami M. Transient multifocal genomic crisis creating chromothriptic and non-chromothriptic rearrangements in prezygotic testicular germ cells. **BMC Med Genomics**. 12(1):77, 2019.
- 27) Ushijima K, Narumi S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horikawa Y, Matsubara Y, Fukami M, Kawamura T; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. **Pediatr Diabetes**. 20(6):712-719, 2019.
- 28) Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, Chen JM, Hamada S, Sakaguchi R, Masson E, Nakano E, Kakuta Y, Niihori T, Funayama R, Shirota M, Hirano T, Kawamoto T, Hosokoshi A, Kume K, Unger L, Ewers M, Laumen H, Bugert P, Mori

MX, Tsvilovskyy V, Weißgerber P, Kriebs U, Fecher-Trost C, Freichel M, Diakopoulos KN, Berninger A, Lesina M, Ishii K, Itoi T, Ikeura T, Okazaki K, Kaune T, Rosendahl J, Nagasaki M, Uezono Y, Algül H, Nakayama K, Matsubara Y, Aoki Y, Férec C, Mori Y, Witt H, Shimosegawa T. Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-onset Chronic Pancreatitis. **Gastroenterology**. 2020 Jan 10. pii: S0016-5085(20)30017-2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005. [Epub ahead of print]

2.学会発表

- 1) 松原洋一 ヌーナン症候群の低身長は改善できるか？第 40 回日本小児遺伝学会学術集会、2018/1/13
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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,
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 「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
- 11) 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
- 12) "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
- 13) 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
- 14) 「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
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）
総合研究報告書

「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

榊原記念病院 臨床遺伝科 医長

研究要旨

マルファン症候群（ロイス・ディーツ症候群を含む）および血管型エーラス・ダンロス症候群は、大動脈瘤・解離などの循環器症状を主徴とする先天異常症候群である。また、遺伝性大動脈瘤・解離は、前述の3疾患のような全身性の結合組織異常所見は伴わないが、やはり高率に若年性大動脈解離を発症する遺伝性疾患である。大動脈瘤・解離は、ときには致死性となる重篤な合併症であるため、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。

本研究では、①早期診断のために有効とされる遺伝学的検査体制を確立し、②遺伝子診断にて確定された患者の臨床像を検討する、ことにより遺伝学的検査を考慮すべき患者の選定につなげることを目的とした。

その結果、①については、2017～2018年度は、先行研究で確立した29関連遺伝子を含む研究用疾患遺伝子パネルを用いて解析を行い、2019年度は、保険診療で実際に用いられている14遺伝子パネルでまず解析を行い、病原性バリエーションが検出されなかった症例について、研究用疾患遺伝子パネルで追加解析を行った。その結果、保険診療でもちいられている14遺伝子パネルでも、解析遺伝子については、過不足のない検出能力が示された。②については、マルファン症候群の場合、ほとんどの症例はレントゲン基準のみでも診断可能であるが、systemic score 陽性、あるいは水晶体偏位を合併していない症例では、診断が遅れる傾向があり、こうした症例では、遺伝子診断がきわめて有効であった。逆に、systemic scoreに含まれる所見については積極的に評価を行い、必要に応じて遺伝学的検査につなげることが、早期の診断につながる効率的な方法であることが示された。一方、ロイス・ディーツ症候群や血管型エーラス・ダンロス症候群では、関節症状や特徴的顔貌を有さない場合の診断は困難であり、また臨床像もきわめて幅広いことから、同疾患が疑われる場合には、積極的に遺伝子診断が勧められた。遺伝性大動脈解離では、家族歴が最も有力な情報であった。いずれにせよ、発端者で診断がついた場合、家系構成員、特に若年者の診断には遺伝学的検査がきわめて有効であり、基盤拡張のごく初期から積極的な介入が可能であることから、遺伝子診断がQOLの向上につながることを示された。

研究協力者

小原 収 かずさDNA研究所 副所長・技術開発研究部長

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、大

動脈瘤・解離などの循環器症状を主徴とする先天異常症候群であり、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。また、遺伝性大動脈瘤・解離は、前述の3疾患のような全身性の結合組織異常所見は伴わないが、やはり高率に若年性大動脈解離を発症する遺伝性疾患で、近年の分子遺伝学研究により原因遺伝子が明らかにされてきた一連の大動脈疾患を包括している。大動脈解離も動脈破裂も、時に致死性となる重篤な循環器系合併症であり、いったん発症するとその後のQOLは大きく低下する。したがって、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。

近年、マルファン症候群の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た。また、ロイス・ディーツ症候群においても、ARBが大動脈病変の進行抑制に有効であることは、経験的によく知られている。さらに、こうした治療は、径拡大の早期に開始したほうがより効果的であることから、より早期に診断し、大動脈の拡張を抑制することにより、大動脈解離のリスクを減らすことができると期待されている。こうした早期の確定診断のためには、遺伝学的検査は極めて有効である。また、ロイス・ディーツ症候群の一部の症例では、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も重要視されている。

一方、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ったケースも少なくない。したがって、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。

このように、これらの疾患の早期診断に遺伝学的検査が重要であることは疑いないが、どのような患者を検査の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。今研究では、これらの疾患を確実に

診断できる遺伝学的検査体制の構築し早期診断に役立てることにより患者のQOLを向上させ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ことにより、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

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（研究用パネル解析）の精度が確認されたことから、最初の2年は、同疾患パネルを用いて、遺伝子解析を行った。最終年度は、最初にかずきDNA研究所で保険診療として行っている遺伝子解析パネルを用いて解析を行い、原因遺伝子バリエーションが検出されなかった場合に、研究用パネル解析を用いた解析を追加で行った。

研究用パネル解析は、関連する29遺伝子の全コーディングエクソンおよび、エクソン・イントロン境界領域を、アジレント社のプローブを用いて濃縮し、次世代シーケンサー（MiseqまたはHiSeq（イルミナ社））を用いて遺伝子配列を解析し、得られた塩基配列を公開されているヒトゲノムリファレンス配列

（GRCh38/hg38）と比較し、低出現頻度（一般人でのアレル頻度が0.01%以下）の塩基置換および短い塩基配列の欠失・挿入の有無をコンピュータによる解析で検討した。最初の解析で、十分なリード数（20リード以上）が得られなかった領域については、ターゲット領域をPCR法にて増幅し、サンガー法によるシーケンス解析（ABI3730/ABI3130使用）を行った。

保険診療用パネルは、FBN1、TGFBFR1、TGFBFR2、SMAD3、TGFB2、TGFB3、COL3A1、ACTA2、MYH11、MYLK、SLC2A10、EFEMP2、FBN2、FLNAの14遺伝子について同様の解析を行った。保険診療用パネルでの解析では、サンガー法での確認を行わなくても十分な精度で変異を検出できることが、別研究で証明されている。

いずれの解析でも、領域ごとのリード数を比較することにより、CNV解析も行った。

検査対象は、2017年4月～2020年3月に、マルファン症候群類縁疾患および遺伝性大動脈瘤・解離を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者115名である。

（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（承認番号 16-035）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遺伝学的検査により診断確定した患者の臨床所見の解析

マルファン症候群類縁疾患および遺伝性大動脈瘤・解離を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者について、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

マルファン症候群類縁疾患を疑われて受診した新規患者115例のうち、53例で病原性遺伝子バリエーションを検出した。内訳は、FBN1遺伝子バリエーション31例、TGFB1遺伝子バリエーション4例、TGFB2遺伝子バリエーション3例、SMAD3バリエーション3例、TGFB2バリエーション1例、COL3A1バリエーション2例、ACTA2バリエーション3例、MYH11バリエーション1例、COL1A1バリエーション1例、COL5A1バリエーション2例、COL5A2バリエーション1例、FLNAバリエーション1例、であった。

②遺伝学的検査により診断確定した患者の臨床所見の解析

1)FBN1遺伝子の病原性バリエーションが検出されたマルファン症候群31例の検討では、診断基準における大動脈基部拡張・解離（AAE）を認められたのは28例（90%）、水晶体偏位を認められたのは15例（48%）であった。また、systemic score 陽性（7点以上）は22例（71%）であった。

26例（84%）については改訂セント基準における臨床診断のみで診断可能であったが、5例については、確定診断のために遺伝子診断を必要とした。このうち3例は、診断時には水晶体偏位のみで大動脈基部病変を呈していなかった症例で、本人あるいは家族の遺伝子診断により大動脈病変と関連の証明されたバリエーションが検出されたことにより確定診断に至っている。さらに、このうち2例は、遺伝子診断後の眼科受診で初めて水晶体病変に気がつかれた、という経緯であり、先行した遺伝子診断の有用性が示された。

2) ロイス・ディーツ症候群では、TGFB1およびTGFB2遺伝子異常による7例は、いずれも高度の大動脈基部拡張と動脈蛇行を認めたが、解離発症後に診断された2例を除き、いずれもARB治療開始後の大動脈病変の進行は抑制されており、早期診断・早期治療介入の効果が現れている。また、ARB投与量も、拡張防止のためにマルファン症候群の約2倍量の処方が必要とされる場合がほとんどであるが、副作用なく経過している。一方、解離後に診断された2例は、いずれも多発性動脈瘤・解離を伴っており、複数回の手術が行われていた。また、1例は14才までに2度の網膜剥離を発症している。SMAD3遺伝子異常を認めた3例のうち、1例は、骨格症状、1例は若年性解離、1例は基部拡大と僧帽弁異常、とそれぞれ異なる臨床像を示したが、SMAD3で特徴的とされる変形性関節症は全例で認めた。

TGFB2遺伝子異常は、今回1例で認めたが、特徴は、関節過伸展と心臓弁（僧帽弁・大動脈弁）異常であり、大動脈拡張所見は軽度であった。

3) 血管型エーラス・ダンロス症候群は、今回の解析では新たに診断された2例のみであったが、当院遺伝科でフォロー中の12例の臨床経過からは、以下の臨床的特徴があげられる。

1. 大動脈解離を発症しても、自覚症状に乏しく、慢性大動脈解離として偶然診断される場合がある
2. 特徴的顔貌を認める場合は多いが、易出血性（あざ）や筋関節症状には個人差が大きい。
3. 気胸が初発症状となる症例が多く、また肺CTにて特徴的な多発性肺嚢胞を認める場合があり、診断的価値が高い。

家族例がない場合の早期に診断は難しいが、上記の特徴を考慮し、疑わしい症例には積極的に遺伝学的検査を行い、診断を確定することにより緊急時の体制を整えるべきと思われた。

4) その他

ACTA2遺伝子異常やMYH11遺伝子異常のほとんどは大動脈以外の症状を認めないが、家族歴を認めることが多く、ハイリスク者のスクリーニングをしての遺伝子診断は有効である。

COL1A1遺伝子は骨形成不全症（OI）の原因遺伝子であるが、OIに特徴的な低身長は認めず、関節過可動や青色強膜、骨粗鬆症が主要症状である症例があり、その一部に大動脈病変を認める。

FLNA遺伝子異常は、男性では、エーラス・ダンロス症候群様の皮膚関節所見とマルファン

症候群様の僧帽弁異常（閉鎖不全）を高頻度で認めるが、それとともに、脳画像検査にて異所性灰白質を認めるのが特徴である。

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ことから、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とされる。

マルファン症候群は、臨床的診断基準として改訂ゲント基準が定められており、80%以上は遺伝子診断を行わなくても診断可能であるが、AAEや水晶体偏位以外の、いわゆるsystemic score陽性となるのは、70%程度にすぎないことから、疑いを持った時点でAAEの有無の確認を行うとともに、鑑別診断のための遺伝学的検査を行うのが望ましい。

ロイス・ディーツ症候群は、原因遺伝子により臨床症状が異なる傾向があることが知られており、遺伝子診断が診断の決め手になる。大動脈病変の進行が早い症例があること、ARBの増量投与への治療反応性が比較的良いことから、骨格所見や関節症状から同疾患が疑われた場合には、心血管系の精査とともに遺伝子診断を活用した早期診断・早期治療介入が望ましい。

血管型エーラス・ダンロス症候群では、今回の症例も含め、大動脈解離を発症しても強い痛みを伴わず自然寛解し、その後、健診等で偶然慢性解離と診断される、という症例が複数例存在する。強い痛みを伴わない機序は不明であるが、こうした症例では、無治療ではその後、瘤径の拡大による大動脈破裂のリスクが高くなることから、遺伝子解析により診断を確定しておくことが望ましい。

今回解析したマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群は、遺伝子は異なるが、共通した所見も多く、鑑別診断が容易でない場合も少なくない。現在、保険診療で使用されている遺伝子パネルは、この3疾患および、遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝子も同時に解析可能であるため、診断に迷う場合には、積極的に遺伝子診断をおこなう、適切な治療介入を行うことがQOLの向上のために重要である。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Aoki R, Srivatanakul K, Osada T, Hotta K, Sorimachi T, Matsumae M, Morisaki H: Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report. *Interv Neuroradiol* 23: 206-210, 2017.
- 2) Fujiyoshi T, Minatoya K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T, Morisaki H, Ogino H: Impact of connective tissue disease on the surgical outcomes of aortic dissection in patients with cystic medial necrosis. *J Cardiothorac Surg* 12: 97, 2017.
- 3) Hirashiki A, Adachi S, Nakano Y, Kamimura Y, Ogo T, Nakanishi N, Morisaki T, Morisaki H, Shimizu A, Toba K, Murohara T, Kondo T: Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation. *Pulm Circ* 7: 734-740, 2017.
- 4) Hudoyo AW, Hirase T, Tandelillin A, Honda M, Shirai M, Cheng J, Morisaki H, Morisaki T: Role of AMPD2 in impaired glucose tolerance induced by high fructose diet. *Mol Genet Metab Rep* 13: 23-29, 2017.
- 5) Seike Y, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Itonaga T, Inoue Y, Morisaki H, Morisaki T, Ishibashi-Ueda H, Kobayashi J: Clinical outcomes of aortic repair in young adult patients with ACTA2 mutations. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 65: 686-691, 2017.
- 6) Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Yamamoto S, Yaoita N, Suzuki H, Sato H, Kozu K, Konno R, Satoh K, Fukuda K, Adachi O, Saito R, Nakanishi N, Morisaki H, Oyama K, Saiki Y, Okada Y, Shimokawa H: The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation. *Intern Med* 56: 3193-3197, 2017.
- 7) 池本裕美子, 森崎裕子: 中枢性尿崩症を合併した Loeys-Dietz 症候群の 1 症例. *小児科臨床* 70: 1531-1535, 2017.
- 8) 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.
- 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) Balasubramanian M, Verschuere 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.
 - 15) Maeda Y, Takasawa K, Ishii T, Nagashima A, Mouri M, Kunieda J, Morisaki H, Ito T, Mori M, Kashimada K, Doi S, Morio T: A Nonsense SMAD3 Mutation in a Girl with Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection without Joint Abnormality. *Cardiology* 144: 53-59, 2019.
 - 16) Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R: Loeys-Dietz Syndrome Presented with Giant Bullae and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020.
 - 17) 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* 159: 1214-1220.e1211, 2020.
 - 18) Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y, Misaka T, Yoshihisa A, Morisaki H, Yamada O, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y: Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. *Intern Med* 59: 221-227, 2020.
2. 学会発表
 - 1) 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 2 Japanese families. Annual Meeting of American Society of Human Genetics. (Orlando, USA) : 2017.10.17-21.
 - 2) 森崎裕子: 遺伝性大動脈疾患における遺伝学的検査 第62回日本人類遺伝学会(神戸)シンポジウム: 2017.11.16.
 - 3) 森崎裕子: 遺伝性大動脈疾患: 遺伝子診断の意義と現状: 第48回日本心臓血管外科学会学術総会(津)卒後教育セミナー: 2018.2.18
 - 4) 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.
 - 5) 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

- 6) 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.
- 7) 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
- 8) Morisaki H: Comprehensive Approach for the Patients with Genetic Aortic Disorders：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.
- 9) Morisaki H, Ogino H, Minatoya K, Morisaki T: “Pulmonary complications and CT findings of vascular Ehlers-Danlos syndrome”. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(Houston, USA)：2019.10.15-19.
- 10) Morisaki H：“Clinical features in adolescence among genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese: A retrospective study”: The Ehlers-Danlos Society Scientific Conference.(Tokyo, Japan)：2019.11.18-19.
- 11) 森崎裕子: 「遺伝性結合組織疾患の包括的診療：診断・治療・管理・遺伝カウンセリング」：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
- 12) 森崎裕子、藤木亮次、小原 収、森崎隆幸：「Marfan 症候群類縁疾患の診断における遺伝学的検査の結果判定の検討」第43回日本遺伝カウンセリング学会（札幌）：2019.8.3
- 13) 森崎裕子: 「遺伝性大動脈疾患の遺伝子解析」：第67回日本心臓病学会学術総会（名古屋）シンポジウム：2019.9.13

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）
総合研究報告書

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 氏名 増井 徹
所属・職位 国立精神・神経医療研究センター、MGC、特任研究員

研究要旨

先天異常症候群領域での研究と医療の提供の目的は患者の最大の利益を目的とする。それを支える、患者QOLとは何か、患者の最大の利益を守るための決断はどのように行われ、支えられるべきか、そしてそれらを支えるゲノム情報の共有と研究利用の課題について検討し、論点整理を行った。

A. 研究目的

先天異常症候群領域の医学研究を推進し、患者のQOLの向上を目指すために必要な情報共有（特にゲノム情報）における倫理的な共通基盤を検討することを目的とする。

B. 研究方法

日本の先天異常症候群領域の研究と医療を眺めつつ、英国の報告書の検討を行った。原則は文献研究であるが、日本の動向に関する課題を解決するための糸口を、報告書の分析から得ることを目指した。

(倫理面への配慮)
非該当

C. 研究結果

平成 29 年度は、「先天異常症候群領域の指定難病等」において QOL とは何かについて検討した。それは、ゲノム研究が支える最終的公共の利益である患者と社会の中での患者の QOL を考えることは、この先のゲノム情報の利用の原点（公衆衛生の向上）を形作るからである。

平成 30 年度は、Nuffield Council on Bioethics (NCOB) の報告書”Clitlial care decisions in fetal and neonatal medicine: ehitcal issues”をよりどころにして、先天異常症候群領域における出生および乳児の治療の問題について検討した。

令和元年度は、直接的な先天異常症候群領域から離れ、2016 年から 2018 年まで激しく動いた国際的個人情報枠組みの中で、ゲノム情報の共有と研究利用の状況がどうなっているかを、英

国の Public Health Genetics Foundation の報告書 ”Identification and genomics data”を足掛かりとして、現状を検討した。

以下に研究結果をまとめる。

個人情報保護の枠組みを護りつつ、ゲノム情報を共有と研究利用への動かすために必要な旗印は、被験者（代諾者）の同意と社会が認める公衆衛生の用である。特に後半の公衆衛生の用を考える場合に、患者の QOL の向上を一つに目的とすることは理にかなっている。この検討において明らかとなったことは、QOL とは誰かが、優先順位の判断の入る世界に患者を連れ込む構造を持っている点である。逆に考えると、優先順位なく、平等な患者の福祉という考えの課題も明らかになっている。この問題は、明確に存在しつつ、通常は慣れ、無視して、意識から外している。しかし、QOL という言葉の持つ 2 面性（生活の質、生きるに値する生命）を考える場合に、どのような生活が患者にとって良いことなのかと考えることが、我々に取捨選択、優先順位付けを求めるものである。この視点は、今後の検討において、公衆衛生の用という言葉に逃げ込むことを正当化する場合の重要な課題である。

次に、先天異常症候群領域での出生および乳児の治療における親・親権者・医療者の決断とそれに対する社会の支えの問題を検討した。足掛かりは英国 Nuffield Council on Bioethics

(NCOB) の報告書である。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。この報告書が書かれた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、基本的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。

この領域の証拠による判断の基礎となるゲノム情報は、個人識別符号として個人情報として取り扱うことが求められる。現在は、被験者（代諾者）のインフォームド・コンセントに基づいて、ゲノム情報を医学研究に用いている。しかし、現在の情報環境の中での識別性が高まり、個人到達性と識別性を区別しない個人情報保護の議論の中で、同意の範囲を超えたゲノム情報の利用を困難にする「匿名性の破れの危険性」が指摘されている。本研究では、2017年12月に英国の Public Health Genomics Foundation が公表した報告書をもとにして、識別性とゲノム情報についての議論を整理した。これは課題であるゲノム情報の匿名性の破れとその事例検討を元として、それでは、どのように現在の情報環境の中でゲノム情報の共有と研究利用を支えるかについて論点整理である。日本の中での今後の検討に資する課題を抽出する。

重要な点は、匿名性の脆弱化を意識して、①どのような研究設計ができるかと、②将来のために、被験者へ匿名性の脆弱性を説明し、納得して研究に参加してもらうためにどのような基盤が必要であるかを、③患者・被験者のみならず、社会、研究者、医療者が理解する基盤を作成することである。

D. 考察

我々は日常的に QOL という言葉を使っているが、その持つ2面性（生活の質、生きるに値する生命）、特に「生きるに値する生命」という側面については意識をしていない。この視点を前提から避ける理由は、診療において、費用対効果という価値観と判断が入ってしまうからである。そして、この問題は、本当は患者・医療の情報共有においても重要な考慮点である。今回の日本の個人情報保護法の改正において、「公衆衛生の向上」が除外規定を定める重要な判断基準とされている。ただ、現在に至っても倫理委員会での議論を見ると、被験者保護との比較考量の対象としては十分に議論に乗ってこない。

一方 EU の GDPR の議論においては、常に「公衆衛生の向上」が除外規定の議論の項目として出てくる。この違いは、日本において検証され、克服されるべきものであると考える。

多くの要因の比較衡量の延長上としてゲノム情報の共有の問題を議論しているのが PHGF の報告書である。

E. 結論

重要な点は、我が国の研究倫理指針が述べているように、被験者保護、社会の理解の上に健全な研究を行うこと、それと公衆衛生の向上の3つの要素を明確に意識して議論することである。

そして、悩ましいのは、患者の集団としての利益の問題を公衆衛生の向上として読むための基盤となる、患者個人と患者集団の関係についての議論が、現状では不十分なことである。この問題は、患者会の性質の問題、患者・患者家族の意識の問題を含み、欧米と日本とでかなり違いのある課題でもある。かなりの偏りがあるとはいえ、神の元での平等という議論が、日本ではし難いといわれている。ただ、「今後の難病対策の在り方（中間報告）」（平成24年8月16日）が示す、「いわゆる難病は、ごくまれではあるが国民の中に一定の割合で発症する可能性のあるものである」という認識は、難病の社会性と社会が責任を持つ根拠を示す。そのことは、難病という領域でのゲノム情報だけではない情報の共有の問題を議論するためには、足掛かりとなると予想されるが、現状ではその方向での議論へは膨らんでいない。

F. 研究発表

1. 論文発表
1. 増井徹、バイオバンクの自己点検票、AMED 研究班成果物、2019.
2. 増井徹、Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures-European Research Infrastructure, Consortium (BBMRI-ERIC). Modern Media,66(1), 表紙 3p、2020.
3. 増井徹、UK Biobank. Modern Media,66(2), 表紙 3p、2020.
4. ISO/TC276 WG2 (A member: T. Masui), ISO/DIS 21899 General requirements for the validation and verification of processing methods for biological material in biobanks, ISO/DIS 21899: 2019, ISO.
5. 増井徹、ゲノム創薬におけるバイオバンクの役割、Precision medicine, 2019、2 (6) ,508-511.
6. ISO/TC276 WG2 (International member, Masui, T.), Draft International Standard, Biotechnology-Biobanking-Process and

quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines: ISO/DIS 21709: 2019. ISO.

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）
総合研究報告書

「視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群—眼合併症の解析」

研究分担者 仁科 幸子

国立成育医療研究センター 感覚器形態外科部 眼科 視覚科学研究室 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視覚器異常について症例を集積し、最新の機器を用いた網羅的かつ詳細な検査システムを導入して、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、初期像と視機能予後、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。レーバー先天盲・若年性網膜色素変性、および重篤な視覚器異常を伴うStickler症候群とMarfan症候群を取り上げ、幼児期から成人期にわたる晩期合併症とその管理について分析した。さらに、対象となる患者と家族に対し、継続した支援・ロービジョンケアの方法を検討した。

本研究成果に基づき、生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・軽減するための、よりよい診療指針を提供し、患者のQOL向上に結び付く成果となったと考えられる。

研究協力者	東 範行	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科診療部長
	横井 匡	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科医員
	吉田朋世	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科医員
	片桐 聡	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科研究員
	中尾志郎	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科研究員
	三井田千春	国立成育医療研究センター	感覚器形態外科部	眼科視能訓練士

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視覚器異常について、症例を集積し、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、初期像と視機能予後、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。特に重篤な視覚器異常を伴うStickler症候群とMarfan症候群を取り上げ、幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理について分析した。また、対象となる患者と家族に対し、継続した支援・ロービジョンケアの方法を検討した。

本研究成果によって、生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・軽減するための、診療指針の提供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視覚器異常：遺伝性網膜変性疾患（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、家族性滲出性硝子体網膜症）、視神経疾患（視神経低形成）の症例を集積した。

2) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

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、初期像と視機能予後について、症例を集積して分析した。

3) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

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。更に重篤な視覚器異常を伴う Stickler 症候群と Marfan 症候群を取り上げ、当センターで集積した各 33 例に対し、幼児期から成人期にわたる眼合併症とその管理につき分析した。

4) ロービジョンケアの検討

視覚障害に対する継続したケア（リハビリ）の必要な患者・家族に対し、都立久我山青光学園と連携して院内でロービジョン相談を定期的の実施し、原因疾患、視覚障害の程度、重複障害の有無、相談内容と結果について分析した。

(倫理面への配慮)

国立成育医療研究センター眼科で行った精密検査については、臨床上必要性のある患者に対して同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。検査結果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て行った。遺伝子変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析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。

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、家族性滲出性硝子体網膜症、視神経低形成などの視覚器異常の症例を集積し、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) 眼合併症の病態と視機能障害の解析

集積した症例の疾患特異的な眼合併症につき解像度の高い最新の光干渉断層計(swept source OCT)、広画角眼底造影、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 視神経低形成

視神経低形成(O NH)は、中隔視神経形成異常症の主症状であり、他の中枢神経異常を伴う症候群にも高率に合併する。O NHの重篤度と病態、他の眼合併症の有無は、患者の視機能の予後と成人期のQOLを左右する。

解析の結果、O NHでは、正常コントロールと比較検討すると、OCTによる形態解析で神経節細胞層を含むGCC(Ganglion Cell Complex: 神経線維層～内網状層)が薄く、全視野網膜電図

(ERG)による機能解析でphotopic negative response (PhNR)の振幅の低下があり($p < 0.001$)、形態・機能ともに合致して網膜内層の形成不全が主体となる病態であることが示された。また網膜外層は視神経周囲と黄斑鼻側にて薄くなっていることが示された。さらにOCTによる黄斑部の形態解析により様々な形態の黄斑異常・低形成が認められ、黄斑局所ERG(黄斑部 15° , 10msec刺激)による機能解析によって、a波、b波、PhNRの振幅低下を認めた。したがって、視神経低形成は黄斑の形成と機能に関与する病態であり、黄斑機能不全の程度が視機能予後に影響を及ぼすことが示唆された。

OCT、ERGは、成人期には外来で定期的に施行し、視力及び視野障害の進行度を他覚的に詳細に評価することができる。成人期まで継続した管理を行い、適切な治療やロービジョンケアを実施するために有用である。

② 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)の初期像(6歳以下)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、初期にはOCTにて網膜中心窩のellipsoid zone(EZ)が保持されている例が28%、FM-ERGが微弱ながら保たれている例が24%あり、視機能予後に相関することが示された。

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ては、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。また、網膜ジストロフィー（網膜色素変性）を併発した先天異常症候群の患者にCDK9 変異を同定した。本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延など、CHARGE症候群類似の多発奇形を認めた。

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。

③ 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例の病態と治療経過を検討した。

広面角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) 幼児期から成人までの眼合併症の検討

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。

② 家族性滲出性硝子体網膜症

晩期合併症として裂孔原性網膜剥離が高率に起こる主要な眼疾患で時に全身症候群に伴う。当科で集積した37例46眼の網膜裂孔の特徴的な形態、手術治療と予後を明らかとした。

③ Stickler症候群

当科で長期経過観察中の33例（2歳～31歳）の眼合併症を検討した。

表1：Stickler症候群の眼合併症

眼合併症	例数(%)	手術治療
強度近視性乱視	31(94%)	
網脈絡膜萎縮	32(97%)	
硝子体変性	31(94%)	
弱視・視覚障害	25(76%)	
白内障	13(39%)	7(21%)
緑内障	1(3%)	1(3%)
網膜剥離	12(36%)	12(36%)

高率に強度近視性乱視を合併し、全例に眼鏡による屈折矯正・弱視治療を行った。幼児期より高率に網脈絡膜萎縮、硝子体変性を来しているのが特徴である。

眼合併症として白内障を併発した時期は1歳～17歳、学童期以降が7例を占めた。緑内障の併発は1例と少なかったが30歳代以降に増加する可能性がある。一方、重篤な視覚障害を来す網膜剥離を36%と高率に併発することが問題となっており、発症時期は3歳～12歳と比較的若年で、学童期に8例と多発していた。バックリング手術で治療可能であった網膜剥離は4例のみで、残る8例はいずれも受診時に増殖性硝子体網膜症を呈する難治性網膜剥離を来していた。これら8例は硝子体手術（増殖性硝子体網膜症手術）を複数回行っても予後不良であり、高度の視覚障害を生じた。

幼少時から成人期に至るまで、定期的眼底検査を実施すること、眼球打撲を防ぎ保護眼鏡の着用を促すなど生活指導を徹底することが非常に重要である。

④ Marfan症候群

当科で長期経過観察中の33例（4歳～33歳）の眼合併症を検討した。

表2：Marfan症候群の眼合併症

眼合併症	例数(%)	手術治療
強度近視性乱視	28(85%)	
不同視	7(21%)	
斜視	4(12%)	3(9%)
弱視・視覚障害	24(73%)	
水晶体脱臼	29(88%)	17(52%)
緑内障	1(3%)	1(3%)
網膜剥離	5(15%)	5(15%)
網膜変性	4(12%)	4(12%)

高率に水晶体脱臼を合併し、強度近視性乱視を生じるほか、不同視や斜視の合併もみられる。眼鏡による屈折矯正・弱視治療を行い、奏功しない例に対しては水晶体切除術を要する。

眼合併症として、2歳時に、水晶体前房脱臼による緑内障を併発した例があった。水晶体脱臼を無治療でおくと、急性緑内障発作を起こすリスクがある。

高度の視覚障害に結び付く後極部・周辺部網膜変性を4例(12%)に認め、うち3例は12~14歳に生じた。

網膜剥離は5例(15%)に併発し、発症時期は12~17歳、36歳であった。バックリング手術にて治療可能であった網膜剥離は3例で、視力予後良好であった。13歳と36歳の2例は増殖性硝子体網膜症を呈する難治性網膜剥離を来しており、硝子体手術を行ったが予後不良であった。

幼少時から成人期に至るまで、水晶体脱臼による緑内障の併発や、網膜剥離の発症を防止するために、眼球打撲を防ぎ、運動時には保護眼鏡の着用を促す必要がある。また、12歳以降に網膜剥離を併発するリスクが高いため、患者と家族に十分に説明し、初期兆候を見逃さないように、定期的眼底検査を継続することが重要である。

4) ロービジョンケアの検討

幼少時から継続した患者・家族に対するロービジョンケア・支援体制を検討するために、都立久我山青光学園と連携し、当センター内でロービジョン相談を実施した。

対象とした患児150例の相談開始年齢は生後3か月~20歳、先天異常を原因とする例が78%を占め、重複障害を全体の37%に認めた。視力は光覚(-)から0.3以上までさまざまであった。

相談内容として幼児期から成人に至るまで「学校・就学」が最も多く、相談後には視覚支援学校等と連携した支援体制を組むことができた。医療機関と教育機関との共同の取り組みは、先天異常症候群の患者・家族に対する継続したケアの実現に有効と考えられた。

D. 考察

先天異常症候群に伴う視覚器異常および眼合併症を集積し、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、眼合併症の発症リスク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。

成人期までの晩期合併症として、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。とくに重篤な

視覚器異常を伴う Stickler 症候群と Marfan 症候群を取り上げ、幼児期から成人までの眼合併症を分析した結果、網膜剥離などの晩期合併症の好発時期や予防策が明確となった。生涯にわたり視覚障害の重篤化・眼合併症を回避・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。

患者・家族に対する継続したケアを実現するために、教育機関と直接連携して院内相談・ロービジョンケアを実践した結果、各地域の支援学校等との連携がとれ、適切な介入ができた。引き続き、関係機関と連携し、先天異常症候群の各疾患に特化した個別の十分なケアの提供が必要と考えられた。

E. 結論

先天異常症候群に伴う様々な視覚器異常の症例を集積し、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なった。

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た。

晩期合併症として、Stickler 症候群や Marfan 症候群をはじめとする先天異常症候群において、難治性の網膜剥離の発症が中途失明をきたす原因となる。その管理と継続したケアについて情報提供ができた。本研究によって、幼少時から成人に至るまでの診療指針の提供、患者の QOL の向上に寄与することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N. Severe recurrent fibrovascular proliferation after combined intravitreal bevacizumab injection and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Retin Cases Brief Rep. 2019 Jul 17. doi: 10.1097/ICB.0000000000000887. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8>
- 2) Miyamichi D, Nishina S, Hosono K, Yokoi T, Kurata K, Sato M, Hotta Y, Azuma N. Retinal structure in Leber congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations. Human Genome Variation. 2019, 6:32 <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0064-8>
- 3) Yoshida T, Nishina S, Matsuoka M, Akaike S, Ogonuki S, Yokoi T, Azuma N. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication

- technology devices. *Advances in strabismus*, 13th Meeting of the International Strabismological Association. Joint Meeting with the Annual Meeting of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Washington, DC, USA, 18-22 March 2018.
- 4) 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
 - 5) 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.
 - 6) Hirayama J, 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.
 - 7) 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.
 - 8) 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行：(Ⅱ)急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—*ジタ眼臨紀* 13 (1): 42-47, 2020.
 - 9) 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行。Information and communication technology 機器と斜視に関するアンケート調査。 *眼臨紀* 13 (1): 34-41, 2020.
 - 10) 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行。外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例。 *眼臨紀* 13 (2): 105-110, 2020.
 - 11) 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。 *日視会誌* 48: 73-80, 2019.
 - 12) 林思音、仁科幸子、森隆史、清水ふき、南雲幹、臼井千恵、杉山能子、八子恵子：三歳児眼科健診における屈折検査の有用性：システムティックレビュー。 *眼臨紀* 12 (5): 373-377, 2019.
 - 13) 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。 *眼臨紀* 12 (4): 323-327, 2019.
 - 14) 重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、仁科幸子、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、臼井智彦、西田幸二；厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班：前眼部形成異常の診断基準および重症度分類。 *日眼会誌* 124 巻 2 号 89-95, 2020
 - 15) 仁科 幸子：フォトスクリーナーによる弱視の早期発見。 *保育と保健* 26 (1): 102-104, 2020.
 - 16) 仁科 幸子：乳幼児の視覚スクリーニング。 *日本の眼科* 90 (10): 1291-1292, 2019.
 - 17) 仁科 幸子：乳幼児の視覚スクリーニング。 *東京小児科医会報* 38 (1): 63-69, 2019.
 - 18) 仁科 幸子・佐藤美保：序説 弱視と斜視のカレントトピックス。 *あたらしい眼科* 36 (8): 971-972, 2019
 - 19) 吉田朋世・仁科幸子：急性後天性共同性内斜視。特集 弱視と斜視のカレントトピックス。 *あたらしい眼科* 36 (8): 995-1001, 2019
 - 20) 吉田朋世・仁科幸子：デジタルデバイスと急性内斜視。特集 デジタルデバイス時代の視機能管理。 *あたらしい眼科* 36 (7): 877-882, 2019
 - 21) 仁科 幸子：レーバー先天盲。～知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィー～*オクリスタ* 75 (6): 31-37, 2019.
 - 22) 仁科 幸子：手持ちフォトスクリーナー装置、乳幼児期の眼鏡・コンタクトレンズ。 *チャイルドヘルス* 22 (6): 21-23, 47-49, 2019.
 - 23) Hirayama J, 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.
 - 24) Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu 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.
- 25) Wakayama A, Nishina S, Miki A, Utsumi T, Sugasawa 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
- 26) 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.
- 27) 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、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.
- 28) 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、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
- 29) 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.
- 30) 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—便で日本医師会雑誌 147 (8): 1628-1629, 2018.
- 31) 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
- 32) Katagiri S, Nishina S, Yokoi T, Mikami M, Nakayama Y, Tanaka M, Azuma N. Retinal structure and function in eyes with optic nerve hypoplasia. *Sci Rep*. 2017 Feb 16;7:42480. doi: 10.1038/srep42480.
- 33) Nishina S, Katagiri S, Nakazawa A, Kiyotani C, Yokoi T, Azuma N. Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2017, 7: 4-8.
- 34) Ozawa H, Yamane M, Inoue E, Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s10384-017-0506-0. [Epub ahead of print]
- 35) Katagiri S, Tanaka S, Yokoi T, Hayashi T, Matsuzaka E, Ueda K, Yoshida-Uemura T, Arakawa A, Nishina S, Kadonosono K, Azuma N. Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel *RS1* mutation. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 5: 76-80, 2017.
- 36) Yoshida-Uemura T, Katagiri S, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017, 255 (4): 719-723.
- 37) Seko Y, Azuma N, Yokoi T, Kami D, Ishii R, Nishina S, Toyoda M, Shimokawa H, Umezawa A. Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling. *Curr Eye Res* 2017, 42 (1): 145-154.
- 38) Yokoi T, Katagiri S, Hiraoka M, Nakayama Y, Hosono K, Hotta Y, Nishina S, Azuma N. ATYPICAL FORM OF RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH SEVERE FIBROVASCULAR PROLIFERATION ON THE OPTIC DISC REGION. *Retina*, 2017 Aug 9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001779. [Epub ahead of print]
- 39) Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Tamalu F, Watanabe SI, Nishina S, Azuma N. Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells. *Sci Rep*. 2017 Dec 1; 7(1): 16757. doi: 10.1038/s41598-017-16727-1.
- 40) 吉田 朋世、仁科幸子：若年網膜分離症. *小児眼科疾患* 5. *眼科* Vol.59 No.7, p731-736, 2017.
- 41) 吉田 朋世、仁科幸子、萬東 恭子、赤池 祥子、越後貫 滋子、横井 匡、東 範行：乳児内斜視早期手術後の両眼視機能. *眼臨紀* 10 (1): 58-63, 2017.
- 42) 若山曉美、仁科幸子、三木淳司、内海隆、菅澤淳、林孝雄、佐藤美保、木村亜紀子、不二門尚：調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査：多施設共同研究. *日本眼科学会雑誌* 121 巻 7 号 p529-534, 2017
- 43) 津村悠介、益田博司、仁科幸子、小林徹、小

野博, 賀藤均, 阿部淳, 石黒精: 視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病一症例報告と文献レビュー. 日本臨床免疫学会会誌 40 巻 5 号 p377-381, 2017

- 44) 萬東恭子, 松岡真未, 新保由紀子, 赤池祥子, 越後貫滋子, 片桐聡, 吉田 朋世, 横井 匡, 仁科幸子, 東 範行: 斜視を伴う小児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 日視会誌 46: 167-174, 2017.

2. 学会発表

- 1) 横井匡, 片桐聡, 田中慎, 八木瞳, 吉田朋世, 仁科幸子, 東範行. Swept-source OCT による視神経乳頭ピット内の組織の検討. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 2) 吉田朋世, 横井匡, 仁科幸子, 東範行. 黄斑低形成における黄斑部血管形成解析. 第 57 回日本網膜硝子体学会総会, 長崎, 2019.12
- 3) 三井田千春, 仁科幸子, 横井匡, 吉田朋世, 石井杏奈, 松岡真未, 松井孝子, 東範行, 岡前むつみ, 大橋智, 上條有康, 山田和歌奈, 相賀直. 医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア. 第 60 回日本視能矯正学会, 福岡, 2019.11.30
- 4) 林思音, 鈴木一作, 稲村輝, 飯野八保子, 仁科幸子, 山下英俊. 山形県寒河江市における他覚的検査(屈折検査と眼位検査)を用いた三歳児眼科健診の検討. 第 50 回全国学校保健・学校医大会, 埼玉, 2019.11.23
- 5) 仁科幸子. 乳幼児が来院したら?. フェアウェルセミナー1 子どもの目を守ろう! ~実践プライマリケア~. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 6) 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース 23 やさしい神経眼科. 第 73 回日本臨床眼科学会, 京都, 2019.10
- 7) 吉田朋世, 仁科幸子, 三井田千春, 赤池祥子, 横井匡, 東範行. ICT 機器と斜視に関するアンケート調査. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 8) 中尾志郎, 仁科幸子, 田中慎, 横井匡, 東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 9) 八木(小川) 瞳, 仁科幸子, 横井匡, 永井章, 阪下和美, 中村早希, 東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症を来したダウン症児の一例. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 10) 仁科幸子. 乳幼児健診の現状と今後. ランチオンセミナー1 眼科健診の現状と今後. 第 75 回日本弱視斜視学会総会・第 44 回日本小児眼科学会総会合同学会, 浜松, 2019.6.14
- 11) 倉田健太郎, 細野克博, 溝渕圭, 片桐聡, 宮道大督, 仁科幸子, 東範行, 横井匡, 中野匡, 林孝彰, 堀田喜裕. 日本人 X 連鎖性網膜色素変性症の遺伝型と臨床像の検討. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18
- 12) ハック ムハンマド ナズムール, 大坪正史, 仁科幸子, 中尾志郎, 細野克博, 倉田健太郎, 大石健太郎, 佐藤美保, 堀田喜裕, 簗島伸生, 東範行. Fine analysis of IKBKG in a Japanese boy and 3 girls with incontinentia pigmenti. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.18
- 13) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 吉田朋世, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行. X 連鎖性レーバー先天盲 2 症例の臨床像. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.19
- 14) 仁科幸子. 乳幼児の眼科健診. 教育セミナー4 眼科健診の現状と問題点. 第 123 回日本眼科学会総会, 東京, 2019.4.19
- 15) 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ. 第 7 回雪明・新潟眼科フォーラム, 新潟, 2020.2.23
- 16) 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 中野区医師会園医・学校医講演会, 東京, 2020.2.13
- 17) 仁科幸子. 小児・学童への眼鏡処方の基本. 東京都眼科医会 第 2 回眼鏡処方講習会, 東京, 2020.1.18
- 18) 仁科幸子. 小児眼科医からのアドバイス. 乳幼児健診を中心とする小児科医のための研修会 PartIV ~乳幼児健診マニュアルにもとづく診察と対応~, 大阪, 2019.11.23
- 19) 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 東京都眼科医会 第 30 回医療従事者講習会, 東京, 2019.11.16
- 20) 仁科幸子. 小児眼疾患の診かた ケーススタディ. 埼玉県眼科教育講演会, 浦和, 2019.10.6
- 21) 仁科幸子. 0 歳から見つきたい眼疾患~女性医師として考えること. 第 8 回奈良県眼科医会光明会, 奈良, 2019.9.28

- 22) 仁科幸子. 乳幼児の眼疾患ケーススタディ. 第 69 回愛媛県眼科フォーラム, 松山, 2019.8.25
- 23) 仁科幸子. 乳幼児健診アップデートー小児科医と眼科医の連携のためにー. 第 4 回多摩眼科 3M ネットワーク, 吉祥寺, 2019.7.17
- 24) 仁科幸子. 視機能の発達・小児によくみられる眼疾患. 母子愛育会 地域母子保健 3 乳幼児期に見られる諸問題, 東京, 2019.7.11
- 25) 仁科幸子. 小児の視覚に対する ICT 機器の影響. 令和元年神奈川県医師会保育園医師会研修会, 関内, 2019.5.30
- 26) 仁科幸子. 乳幼児健診アップデート-注意すべき眼疾患とその対応. 杉並区医師会学術講演会, 東京, 2019.5.17
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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会, 浜松, 2018.9
- 38) 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
- 39) 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, 蓑島伸生, 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
- 40) Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. 44th Annual Meeting, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Washington DC, 2018.3
- 41) Tomoyo Yoshida, Sachiko Nishina, Mami Matsuoka, Shouko Akaike, Shigeko Ogonuki, Tadashi Yokoi, and Noriyuki Azuma. Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices. XIIIth meeting of the ISA, Washington DC, 2018.3
- 42) 細野克博, 仁科幸子, 倉田健太郎, 宮道大督, 横井匡, 蓑島伸生, 深見真紀, 佐藤美保, 近藤寛之, 堀田喜裕, 東範行. Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断. 第 121 回日本眼科学会, 東京, 2017.4
- 43) 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 倉田健太郎, 宮道大督, 吉田朋世, 深見真紀, 蓑島伸生, 佐藤美保, 堀田喜裕, 東範行. *CRB1* 遺伝子変異によるレーバー先天盲 2 症例の

- 臨床像. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 44)吉田朋世、仁科幸子、越後貫滋子、赤池祥子、萬束恭子、松岡真未、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. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 45)仁科幸子. 小児ロービジョンへの対応、小児のロービジョンケア. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 46)仁科幸子. 斜視診療の基本—検査～治療のスタンダード—、小児の斜視診療. 第73回日本弱視斜視学会総会・第42回日本小児眼科学会総会合同学会, 金沢, 2017.6
- 47)羅秀玉、仁科幸子、吉田朋世、木村由依、塩田曜子、松本公一、入江理恵、吉岡孝子、田中慎、横井匡、東範行. 虹彩若年性黄色肉芽腫4例の臨床像と治療経過. 第71回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 48)仁科幸子. 小児の神経眼科. 第71回日本臨床眼科学会総会, 東京, 2017.10
- 49)Sachiko Nishina, Tadashi Yokoi, Tomoyo Yoshida, Maki Fukami, Katsuhiko Hosono, Kentaro Kurata, Yoshihiro Hotta, Noriyuki Azuma. OCT and ERG initial findings in Leber congenital amaurosis and genetic analysis. Distinguished Papers Symposium 1, 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12
- 50)田中慎、横井匡、片桐聡、吉田朋世、仁科幸子、東範行. 重症未熟児網膜症における抗VEGF薬治療後の重篤な再燃. 第56回日本網膜硝子体学会, 東京, 2017.12
- 51)中尾志郎、仁科幸子、田中慎、羅秀玉、吉田朋世、横井匡、東範行. 乳児期に重篤な網膜症を合併した色素失調症の3例. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 52)三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、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の有用性. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 53)仁科幸子. これで完璧 先天網膜疾患のすべて、乳幼児の眼底に先天異常をみつけたら?. 第43回日本小児眼科学会総会, 名古屋, 2018.3
- 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）
総合研究報告書

「感覚器（聴覚器）の異常を主徴とする先天異常症候群の研究」

研究分担者 氏名 松永 達雄

所属・職位 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

本研究の目的は、耳鼻咽喉科で診断される先天異常症候群の診療を向上するために、臨床的特徴、遺伝学的特徴を解明して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の修正につなげることである。今期は、Noonan 症候群、CHARGE 症候群、ワルデンブルグ症候群を対象として研究を行った。Noonan 症候群 5 家系は、全員難聴の診療で受診して遺伝学的検査が行われ、新生突然および難聴以外の多様な症状がそれぞれ 4 家系で認められた。耳鼻咽喉科における本症候群に対する臨床診断の難しさと網羅的遺伝学的検査の有用性が明らかになった。CHARGE 症候群 3 家系も、全員難聴の診療で受診して遺伝学的検査が行われた。臨床診断可能な症状を呈しているが実際には診断されず、遺伝学的検査の結果から診断に至った。診療が分担で進むことが未診断の理由の一つであった。網羅的遺伝学的検査の有用性が明らかになった。ワルデンブルグ症候群の 16 家系では、臨床診断に必要な内眼角開離の指標を検討した。白人データに基づいた基準値を用いると日本人では遺伝学的診断と整合しなくなるため、日本人データに基づいた基準値を算出した。これにより、遺伝学的診断と整合する臨床診断が可能となった。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

務台英樹 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 研究員

奈良清光 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 研究員

A. 研究目的

本研究の目的は、耳鼻咽喉科で診断される先天異常症候群の診療を向上するために、臨床的特徴、遺伝学的特徴を解明して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の修正につなげることである。

今期は、Noonan 症候群、CHARGE 症候群、ワルデンブルグ症候群を対象とした。

Noonan症候群の研究では難聴以外の症状が目立たない患者の臨床像を解明して、今後の早期診断を促進することを目的とした。

CHARGE症候群の研究では難聴以外にも多様な症状があるものの、臨床診断がされなかった患者の臨床像を明らかにすることで、診断における注意点を解明することを目的とした。

ワルデンブルグ症候群の研究では、臨床診断に必要な内眼角開離の指標であるW-indexが白人用の基準値しかなく、これを用いた臨床診断は遺伝学的診断と一致しないため、日本人に適したW-indexの基準値を定めることを目的とした。

B. 研究方法

Noonan 症候群の研究

臨床症状からは診断ができなかった Noonan 症候群の非典型例において、遺伝学的検査によって Noonan 症候群が診断された 5 家系 6 症例を検討した。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で行った。臨床情報は、診療記録から収集した。

CHARGE 症候群の研究

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。臨床情報は、診療記録から収集した。

ワルデンブルグ症候群の研究

ワルデンブルグ症候群の臨床診断がされて、遺伝学的検査により確定診断に至った16家系21症例を検討した。ルデンブルグ症候群の患者の顔面を正面から撮影した写真を用いて内眼角開離を検討した。遺伝学的検査は、患者の末梢血から抽出したDNAを用いて行った。臨床的特徴に基づいて予想されるワルデンブルグ症候群の原因遺伝子(PAX3, MITF, SOX10, EDNRB)のサンガー法解析を行った。各患者のW-indexと原因遺伝子の関係から日本人用のW-indexを算出した。

(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

Noonan症候群の研究

父が本症候群と診断された家系以外は新生突然変異による孤発例であった。随伴症状は、難聴のみが1例で、他は低体重、精神運動発達遅延、弱視が1例、カフエオレ班が1例、眼間開離、内眼角贅皮、両側軽度眼瞼下垂、鳩胸、心室中隔欠損、僧房弁逆流、低身長、停留精巣、知的障害が1例、心房中核欠損症、肺動脈狭窄が1例、随伴症状なしが1例であった。成人例では停留精巣、低身長、矯正視力0.87、歯牙異常を認めたが、健聴であった。

CHARGE症候群の研究

3症例ともに遺伝学的検査でCHD7遺伝子変異が同定された。また、3症例ともに難聴以外にCHARGE症候群を示す所見(症例1:動脈管開存、停留精巣、症例2: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、症例3:食道閉鎖、心室中隔欠損、動脈管開存症、運動発達遅れ)も認められ、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症候群の診断はされなかった。

ワルデンブルグ症候群の研究

WS1の13家系中で、PAX3遺伝子変異が5家系、MITF遺伝子変異が4家系、SOX10遺伝子変異が3家系、EDNRB遺伝子が1家系に認められた。つまり、61%で臨床分類と原因遺伝子が不一致であった。PAX3遺伝子変異症例とそれ以外の原因遺伝子症例の境界となるW-index値を算出したところ2.48であった。さらにW-indexの公式に今回のデータを当てはめて日本人用の

W-index (Wj-index) を算出したところ2.51であった。

D. 考察

Noonan症候群の研究

耳鼻咽喉科領域でフォローされているNoonan症候群の患者は、小児科領域でフォローされていた患者とは異なる臨床像を持つことが予想される。難聴以外の症状が軽度な患者が多い可能性がある。これらの患者群において、遺伝学的検査を用いた診断と、その臨床像を解明していくことは、これまで知られていなかった本症候群の臨床像の理解につながる。これは、早期診断、治療に役立つ。これによって、言語発達が促進されるとともに、重篤な合併症による影響を最小限に抑制できて、QOLの改善につながる。

CHARGE症候群の研究

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たが、遺伝学的検査の結果を確認するまで、CHARGE症候群の診断をつけることができなかった。ここから早期診断の問題点が明らかになった。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診断基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。

この状況を改善する一つの案としては、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が考えられる。

ワルデンブルグ症候群の研究

実際に、これまでのW-indexと日本人用のW-indexを、公開されている日本人健常者の顔面計測値であるKitaokaらによる乳幼児1006人とNakagawaらによる成人254人のデータを用いて検証した。その結果、これまでのW-indexでは日本人健常者の多くがワルデンブルグ症候群に該当してしまうが、日本人用のW-indexあるいはWj-indexではワルデンブルグ症候群に該当しなかった。このことから、W-indexを用いることで、遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断が可能になることが確認された。

本研究で確立された W-index を臨床診断に普及していくことで、日本人のワルデンブルグ症候群患者に対して遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断を実現できる。そして、臨床診断早期からサブタイプの特徴に応じた診療を促進できる。

E. 結論

Noonan 症候群の研究

難聴患者の遺伝学的診断が Noonan 症候群の臨床像を広げることにつながり、それは本症候群の早期診断、治療に役立つと考えられた。

CHARGE 症候群の研究

耳鼻咽喉科医師は、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により、本症候群の診断を向上できると考えられた。

ワルデンブルグ症候群の研究

日本人ワルデンブルグ症候群患者の測定値から日本人用の W-index を算出し、2.51 という基準値を得た。この基準値を用いることで、遺伝学的診断と整合性のとれた臨床診断が可能となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanno A, Mutai M, Namba K, Morita N, Nakano A, Ogahara N, Sugiuchi T, Ogawa K, Matsunaga T*. Frequency and Specific Characteristics of the Incomplete Partition Type III Anomaly in Children. *Laryngoscope* 2017; 127(7):1662-1669
- 2) Hosoya M, Fujioka M, Sone T, Okamoto S, Akamatsu W, Ukai H, Ueda HR, Ogawa K, Matsunaga T, Okano H*. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveils a degenerative phenotype and suggests treatments for congenital progressive hearing loss. *Cell Rep.* 2017; 18(1):68-81
- 3) Mutai H, Watabe T, Kosaki K, Ogawa K, Matsunaga T*. Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss. *BMC Medical Genetics* 2017; 18(1):32
- 4) Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T*. Homozygous EDNRB Mutation in a Patient with Waardenburg Syndrome Type 1. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45(2):222-226
- 5) Yamazawa K*, Yamada Y, Kuroda T, Mutai H, Matsunaga T, Komiyama O, Takahashi T. Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(2):496-498

- 6) Unzaki A, Morisada N*, Nozu K, Ye MJ, Ito S, Matsunaga T, Ishikura K, Ina S, Nagatani K, Okamoto T, Inaba Y, Ito N, Igarashi T, Kanda S, Ito K, Omune K, Iwaki T, Ueno K, Yahata M, Ohtsuka Y, Nishi E, Takahashi N, Ishikawa T, Goto S, Okamoto N, Iijima K. Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-otorenal syndrome. *J Hum Genet.* 2018; 63:647–656,doi: 10.1038/s10038-018-0429-8
- 7) Matsushima K*, Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Yamazawa K, Murayama K, Matsunaga T. High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018; 108:125-131
- 8) Shigemizu D*, Miya F, Akiyama S, Okuda S, Borojevich KA, Fujimoto A, Nakagawa H, Ozaki K, Niida S, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Kato M, Yamasaki M, Matsunaga T, Mutai H, Kosaki K, Tsunoda T*. IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *Sci Rep.* 2018; 8:5608 doi:10.1038/s41598-018-23978-z
- 9) 松永達雄*遺伝性難聴と内耳再生医療. *日本医事新報* : 東京 2017; 4846:29
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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 Invest Otolaryngol*. 2018; 3(5):388-393
- 14) Hosoya M, Saeki T, Saegusa C, Matsunaga T, Okano H, Fujioka M, Ogawa K. Estimating the concentration of therapeutic range using disease-specific iPSCs: Low-dose rapamycin therapy for Pendred syndrome. *Regen Ther*. 2018;10:54-63
- 15) 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
- 16) 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.
- 17) 増田圭奈子*, 五島史行, 松永達雄. 小児めまいの間診票 (日本語版 DHI-PC) の有用性の検討. *Otol Jpn*. 2018; 28(5):708-714
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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; 92(1):56-63
- 26) 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; 21:2239-2247
- 27) Minami S, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T*. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019. 708(1):86-90
- 28) Shen J*, Oza AM, Castillo I, Duzkale H, Matsunaga T, Pandya A, Kang HP, Mar-Heyming R, Guhan S, Moyer K, Lo C, Kenna M, Alexander JJ, Zhang Y, Hirsch Y, Luo M, Cao Y, Choy KW, Cheng YF, Avraham KB, Hu X, Garrido G, Moreno-Pelayo MA, Greinwald J, Zhang K, Zeng Y, Brownstein Z, Basel-Salmon L, Davidov B, Frydman M, Weiden T, Nagan N, Willis A, Hemphill SE, Grant AR, Siegert RK, DiStefano MT, Amr SS, Rehm HL, Abou Tayoun AN* on behalf of the ClinGen Hearing Loss Working Group. Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel. *Genet Med*. 2019; 21:2442-2452
- 29) Wasano K*, Takahashi S, Rosenberg SK, Kojima T, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K, Homma K*. Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants. *Human Mutation*. 2019; 41(1):316-331
- 30) Maeda-Katahira A, Nakamura N, Hayashi T, Katagiri S, Shimizu S, Ohde H, Matsunaga T, Kaga K, Nakano T, Kameya S, Matsuura T, Fujinami K, Iwata T, Tsunoda K*. Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort. *Molecular Vision*. 2019; (25): 559-573

- 31) 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2019; 122(8):1118-1126
- 32) 松永達雄*. 「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2019;122:16-21
- 33) 松永達雄. 視覚聴覚二重障害の診療. JOHNS Vol. 35 No.9 2019: 1377-1378 頁. 2019 年 9 月発行
- 34) 松永達雄. 遺伝情報をどう管理し、活用するか—耳科領域—. JOHNS Vol. 35 No.10 2019: 1452-1454 頁. 2019 年 9 月発行
2. 学会発表
- 1) Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Inoue M, Masuda Sa, Masuda Sh, Sakamoto H, Misawa H, Takiguchi T, Kaga K, Matsunaga T. Clinical and Genetic Studies of 21 families with Japanese Waardenburg Syndrome. IFOS. 2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
- 2) Hosoya M, Masato F, Matsunaga T, Ogawa K. Cochlear cell modeling using disease-specific iPSCs unveiled a degenerative phenotype and treatments of a congenital progressive hearing loss. IFOS. 2017 年 6 月 24-28 日, Paris, France
- 3) Hemphill SE, Cushman BJ, Oza AM, Shen J, Chapin A, Booth K, Azaiez H, Duzkale H, Zhang W, Matsunaga T, Rehm HL, Tayoun ANA, Amr SS, DiStefano MT, on behalf of the ClinGen Hearing Loss Clinical Domain Working Group. Progress in evaluating the clinical validity of gene-disease associations in hearing loss. Curating the Clinical Genome Meeting 2017. 2017 年 6 月 28-30 日, Washington, DC, USA, ポスター
- 4) Matsunaga T. Personalized medicine for hereditary hearing loss by phenotype-driven approach. 14th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017 年 12 月 1-2 日, Kaohsiung, Taiwan
- 5) Saeki T, Hosoya M, Nishiyama T, Matuzaki S, Shibata S, Matsunaga T, Fujioka M, Ogawa K, Okano H. The localization of PENDING aggregation in Pendred syndrome patient specific iPSCs derived outer sulcus cells. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
- 6) Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M, Matsunaga T. Whole Exome Sequencing to Discover Novel Genes Associated with Hearing Loss. Association for research in otolaryngology 41st Annual MidWinter Meeting 2018 年 2 月 10-14 日, San Diego, California, USA
- 7) 南修司郎、奈良清光、務台英樹、守本倫子、井上真規、増田佐和子、益田慎、阪本浩一、三澤逸人、瀧口哲也、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 21 家系の遺伝的および臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会総会. 広島 2017 年 5 月 17-20 日
- 8) 南修司郎、奈良清光、務台英樹、加我君孝、松永達雄. Waardenburg 症候群 11 家系の遺伝的及び臨床的検討 ~日本人 W-index 作成の試み~. (ポスター) 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
- 9) 重水大智、宮冬樹、秋山真太郎、奥田修二郎、キースボロエビッチ、藤本明洋、中川英刀、尾崎浩一、新飯田俊平、金村米博、岡本伸彦、齋藤伸治、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎、角田達彦. 疾患原因変異発見のための正確な中間サイズインデル検出法の開発. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 神戸 2017 年 11 月 15-18 日
- 10) 宮冬樹、重水大智、金村米博、齋藤伸治、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、松永達雄、務台英樹、小崎健次郎. 既存の exome 解析では疾患原因変異同定が困難な検体の原因変異探索手法の開発.

日本人類遺伝学会第 62 回大会.神戸
2017 年 11 月 15-18 日

- 11)前田亜希子、中村奈津子、藤波芳、野田徹、松永達雄、加我君孝、林孝彰、冲永聡子、角田和繁.**Auditory neuropathy** を合併した常染色体優性視神経萎縮症の 3 例.第 65 回日本臨床視覚電気生理学会.大阪 2017 年 11 月 17-18 日
- 12)川崎泰士、平賀良彦、和佐野浩一郎、務台英樹、松永達雄、小川郁.難聴を伴う骨形成不全症 I 型の症例における **COL1A1** 遺伝子検査による確定診断.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会.横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 13)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、小川郁.臨床像起点の遺伝性難聴診療の確立.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会. テーマセッション,横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 14)仲野敦子、有本友季子、松永達雄.**PTPN11** 遺伝子変異が検出された難聴児の検討.第 27 回日本耳科学会総会・学術講演会. 横浜 2017 年 11 月 22-24 日
- 15)森貞直哉、野津寛大、石倉健司、伊藤秀一、松永達雄、飯島一誠.本邦における鯉耳腎 (**BOR**) 症候群の原因遺伝子と臨床像.第 40 回日本小児遺伝学会学術集会.東京都港区 2018 年 1 月 12-13 日
- 16)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.
- 17)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.
- 18)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
- 19)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 **SDHB・SDHD** 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
- 20)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
- 21)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
- 22)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
- 23)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
- 24)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
- 25)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
- 26)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

- 27)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. 本人類遺伝学会第 63 回大会. 横浜 2018 年 10 月 10-13 日
- 28)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
- 29)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
- 30)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
- 31)Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Identification and Characterization of SLC12A2 as a Candidate of Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss in Human. 42nd Annual MidWinter Meeting, Association for Research in Otolaryngology. Baltimore Marriott Waterfront, Baltimore, Maryland, USA. 2019 年 2 月 12 日
- 32)Yoshihama K, Ozawa H, Mutai H, Matsunaga T, Ogawa K. Carotid Body Tumor Occurred with SDHA Germline Variants, Three Japanese Cases. AAO-HNSF. New Orleans, USA. 2019 年 9 月 15-18 日
- 33)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

- 34)仲野敦子、有本友季子、船越うらら、松永達雄. 劣性遺伝が疑われた難聴同胞症例の検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 35)細谷誠、藤岡正人、野口勝、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、大石直樹、神崎晶、松永達雄、小川郁. 当院における難聴遺伝外来の現況とこころみ. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 36)和佐野浩一郎、松永達雄. エクソン上の点変異に伴うペンドリンのスプライシング異常に関する検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 37)松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、細谷誠、和左野浩一郎、南修司郎、加我君孝. ClinGen Hearing Loss Working Group による難聴遺伝子バリエント評価のガイドライン. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 38)野口勝、藤岡正人、大石直樹、吉浜圭祐、松永達雄、務台英樹、奈良清光、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、小川郁. 当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の分子遺伝学的検討. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会. 大阪 2019 年 5 月 8-11 日
- 39)藤岡正人、細谷誠、西山崇経、野口勝、鈴木成尚、矢部はる奈、吉浜圭祐、松永達雄、宇佐美真一、小川郁. 遺伝性難聴 Pendred 症候群/DFNB4 の難聴・めまいに対する新規療法の医師主導治験. 第 14 回日本小児耳鼻咽喉科学会. 福岡 5 月 23-24 日
- 40)野口勝、藤岡正人、松永達雄、大石直樹、吉浜圭祐、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、松崎佐栄子、神崎晶、戸田正博、田村亮太、小川郁. 当院の神経線維腫症 2 型症例における NF2 遺伝子の

分子遺伝学的検討. 第 28 回日本聴神経腫瘍研究会. 東京 2019 年 6 月 8 日

- 41)橋本陽介、和佐野浩一郎、奈良清光、南修司郎、務台英樹、松永達雄.極めて希少な遺伝子の病原性バリエーションが原因として疑われた難聴の 1 家系.第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 10 日
- 42)松永達雄、奈良清光、務台英樹、細谷誠、小川郁、加我君孝. 国際研究チームによる 164 難聴遺伝子・疾患の組み合わせに対する臨床的妥当性の評価. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 43)務台英樹、松永達雄.霊長類蝸牛における高発現遺伝子群の探索. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 44)仲野敦子、有本友季子、松永達雄.前庭水管拡大症例の検討.第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 45)野口勝、藤岡正人、大石直樹、奈良清光、務台英樹、長谷部夏希、松崎佐栄子、西山崇経、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、松永達雄、小川郁. 神経線維腫症 2 型を呈する日本人症例における NF2 遺伝子変異と臨床像の関係. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 46)藤岡正人、大石直樹、長谷部夏希、野口勝、松永達雄、小澤宏之、鈴木成尚、細谷誠、神崎晶、北村充、小川郁. 当院における神経線維腫症 II 型に対する試み—稀少難治性遺伝性疾患として—. 第 29 回日本耳科学会 総会・学術講演会. 山形 2019 年 10 月 11 日
- 47)松永達雄、奈良清光、務台英樹、井上沙聡、山本修子、和佐野浩一郎、南修司郎、加我君孝.病的意義不明 GJB2 遺伝子バリエーションの解釈への国際共同研

究による挑戦と成果.第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会.大阪 2019 年 11 月 7 日

- 48)川崎泰士、和佐野浩一郎、高橋優宏、務台英樹、奈良清光、松永達雄. NLRP3 遺伝子解析により variant を同定したクリオピリン関連周期熱症候群症例の長期聴力経過の検討. 第 64 回日本聴覚医学会総会・学術講演会. 大阪 2019 年 11 月 7 日
- 49)Matsunaga T, Mutai H, Nara K, Wasano K, Minami S, Koga K.Elucidation of Genetic Background and Phenotypic Features in Patients with Hereditary Hearing Loss to Improve Diagnosis and Care Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日 (ポスター)
- 50)Noguchi M, Fujioka M, Oishi N, Mutai H, Nara K, Matsunaga T, Ogawa K, Wasano K.Investigation the effects of exonic and intronic variants of NF2 on pre-mRNA splicing.Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25—29 日 (ポスター)
- 51)Wasano K, Kojima T, Takahashi S, Mutai H, Matsunaga T, Homma K.Investigating the effects of exonic single nucleotide variants of SLC26A4 on pre-mRNA splicing.Association For Research In Otolaryngology (ARO) 43rd Annual MidWinter Meeting.San Jose, California, USA. 2020 年 1 月 25 日—29 日 (ポスター)

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）
総合研究報告書

診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

研究分担者 小崎里華

国立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 医長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる昨年までの本研究班で小児期については、診療の手引きや重症度分類などが策定された。しかし、非典型症例の診断及び適切な診療と支援、成人となった患者の医療者間連携や合併症の把握など、問題点も残る。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きを普及・啓発し、その問題点を抽出することと、年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、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 53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までに各疾患について年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」の作成を行なった。今年度はこの手帳の普及・啓発活動を行い、日常診療での活用を促した。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した。

B. 研究方法

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

ドバックしてもらうこととした。これは今後も継続して行なっていく。

非典型的な症状を呈する症例については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、患者の情報を収集する。表現型を集積し、成人期特有の合併症について調査した。

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。

C. 研究結果

Web (<https://raredis.nibiohn.go.jp/malformation/>)

公開後が、今後の診療への活用に期待が持たれた。

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が日常診療においても有用であることが示された。一方でこれまで気づかれにくかった問題点についても明らかとなりつ

つあるため、さらなる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ところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichimiya Y, Wada Y, Kunishima S, Tsukamoto K, Kosaki R, Sago H, Ishiguro A, Ito Y. 11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 ;8;12(1):3.
- 2) Kosaki R, Horikawa R, Fujii E, Kosaki K. Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. *Am J Med Genet A*. 2018 ;176(2):404-408.
- 3) Takahashi K ,Sasaki A, Wada S,Wada Y,Tsukamoto K,Kosaki R,Ito Y,Sago H.The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):966-971
- 4) Uehara T, Takenouchi T, Kosaki R, Kurosawa K, Mizuno S, Kosaki K. Redefining Phenotypic Spectrum of Constitutional CDK13 mutations: Three Patients without Cardiac Defects. *Eur J Med Genet*. 2018 May;61(5):243-247
- 5) Kosaki R, Ono H, Terashima H, Kosaki K. Timothy Syndrome with Syndactyly but without Prolongation of the QT Interval. *Am J Med Genet A.*, 2018 Jul;176(7):1657-1661
- 6) Kosaki R, Ono H, Terashima H, Kosaki K. Timothy Syndrome with Syndactyly but without Prolongation of the QT Interval. *Am J Med Genet A.*, 2018 Jul;176(7):1657-1661
- 7) Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. : Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet*. 2019 Dec;27(12):1845-1857.
- 8) Suzuki-Muromoto S, Kosaki R, Kosaki K, Kubota M. Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: phenotypic variations and carbamazepine efficacy. *Brain Dev*. 2020 Mar;42(3):293-297

- 9) Yamashita Y, Ogawa T, Ogaki K, Kamo H, Sukigara T, Kitahara E, Izawa N, Iwamuro H, Oyama G, Kamagata K, Hatano T, Umemura A, Kosaki R, Kubota M, Shimo Y, Hattori N :Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder. *J Neurol Sci*. 2020 Apr 15;411:116710. doi: 10.1016/j.jns.2020.116710. Epub 2020 Jan 31

2. 学会発表

- 1) R. Kosaki, R. Horikawa, K. Kosaki; Siblings with Perrault syndrome and LARS2 mutation who presented with neurologic abnormalities American Society of Human Genetics, 2017 10.18
- 2) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, T. Ogata; Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients European Society of Human Genetics, 2017 5.27
- 3) 矢本香織, 小崎里華, 永田絵子 鹿野博亀 池川志郎 加藤芙弥子 高田修治 深見真紀 才津浩智 緒方勤 : 先天性四肢形成不全症92 家系における分子遺伝学的解析 第40回日本小児遺伝学会学術集会 2018. 1.12
- 4) 小崎里華 石丸大地 松本和 後藤雅式 成松久 高山真一郎 : 当センターにおける遺伝性多発性外骨腫の遺伝子解析 第62回日本人類遺伝学会 2017.11.16
- 5) 黒田知子 川崎奈美 林博子 大島一輝 藪内晶子 小崎里華 加藤恵一:四か所切断再配列保因者夫婦に対する着床前診断の経験 第62回日本人類遺伝学会 2017.11.16
- 6) 片山菜穂子 占部良介 神岡哲治 柿本優 武井剛 寺嶋宙 久保田雅也 小崎里華 岡明 : 眼球運動失行を初発症状とした NPHP1 遺伝子欠損のある Joubert 症候群関連疾患の2例 第59回日本小児神経学会学術集会 2017.6.16
- 7) 岡本伸彦 大橋博文 外木秀文 小崎里華 黒澤健司 小野正恵 岡田法大 小林由美 玉井浩 : 日本人ダウン症者に対する既存認知機能評価スケールの適切性の確認と認知機能プロファイルについて 一観察研究試験

からの報告— 第59回日本小児神経学会学術集会 2017.6.15

- 8) 谷山禎彦 中舘尚也 前川貴伸 福原康之 小崎里華 奥山虎之 宮寄治 石黒精 窪田満 : 大理石骨病4例の臨床的特徴 第120回 日本小児科学会学術集会 2017 4.15
- 9) 鏡雅代 長崎啓祐 小崎里華 齋藤伸治 中村明枝 松原圭子 深見真紀 緒方勤 : Temple症候群32症例における遺伝子診断に基づいた臨床像の検討 第120回 日本小児科学会学術集会 2017 4.14
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 小崎里華 : Rubinstein -Taybi 症候群 : 第58回 日本先天異常学会 2018.7.29
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 占部良介 早川格 上田 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Kawashima S, Mastubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Fukami M, Kagami M. X chromosome inactivation in patients with X chromosome rearrangements. European Society for Paediatric Endocrinology 2019.9.19-21
- 24) Kosaki R, Kubota M, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K: Consecutive Medical Exome Analysis at a Tertiary Center: Diagnostic and Health-economic Outcomes European Society of Human Genetics, 2019 6.16
- 25) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto S, Kosak R, Kato M, Kubota M Therapeutic effectiveness of phenytoin in epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation: an infantile case report 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2019) 2019. 9.19
- 26) Urabe R, Abe Y, Kawai M, Hayakawa I, Katayama-Ueda N, Takei G, Suzuki-Muromoto S, Kosak R, Kato M, Kubota M Two Sibling Cases of Familial Caveolinopathy Manifesting With Both Asymptomatic HyperCKemia and Rippling Muscle Disease. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2019) 2019. 9.19
- 27) Kosaki R, Okuno H, Kosaki K. :EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the

phenotype and genotype spectrum. American Society of Human Genetics, 2019.10.16

- 28)小崎里華 阿部裕一 久保田雅也 小崎健次郎: Bohring-Opitz 症候群症候群の3 症例 第122 回日本小児科学会学術集会 2019. 4.21
- 29)黒子由梨香 山本薫 横山美奈代 田惇朗 平林真介 真部淳 荻原正明 草川功 青木洋子 小崎里華 大頭症、軽度運動発達遅滞、白質信号異常を呈し、診断に苦慮した PTEN 遺伝子変異の男児例 第61 回 日本小児神経学会学術集会 . 2019.5.31-6.1
- 30)安田葉月 持丸奈央子 新関寛徳 久保田雅也 小崎里華 吉田 恵: 顔面血管線維腫を契機に診断し得た TSC2/PKD1 隣接遺伝子欠失症候群の1 例 第118 回 日本皮膚科学会総会 2019. 6.6
- 31)Sakakura S, Yuki K, Ota Y, Tsubota K, Muto K, Kosaki R, Kosaki K , Numabe H, Yamagata Z: Ocular manifestations in four cases of Hallermann-Streiff Syndrome 第30 回 日本緑内障学会 2019. 9.6-8
- 32)Sakakura S, Yuki K, Ota Y, Tsubota K, Muto K, Kosaki R, Kosaki K , Numabe H, Yamagata Z: Ocular manifestations in four cases of Hallermann-Streiff Syndrome 第30 回 日本緑内障学会 2019. 9.6-8
- 33)津島智子 長谷川冬雪 佐々木愛子 和田誠司、福原康之 小須賀基通 小崎里華 奥山虎之 左合治彦: 単一遺伝子疾患の出生前診断と遺伝カウンセリングにおける課題と遺伝看護 第43 回日本遺伝カウンセリ

ング学会・第26 回日本遺伝子診療学会 合同学術集会 2019.8.2-4

- 34)川嶋明香 松原圭子 土岐真智子 小崎里華 長谷川行洋 深見真紀 鏡雅代: コントロールおよび X 染色体構造異常を有する女性における X 染色体不活化 escape 遺伝子のメチル化状態 日本小児内分泌学会 2019.9.26 -28
- 35)小野寺洋平、赤石理奈、和田誠司、林彩世、栗野啓、舟木哲、金沢誠司、長谷川冬雪、西山深雪、室本仁、網田 光善、杉林里佳、小澤克典、和田 友香、丸山 秀彦、諫山 哲哉、伊藤 裕司、福原 康之、小崎 里華、左合治彦: 当院の胎児先天性心疾患における遺伝学的検査の実態 第64 回 日本人類遺伝学会 2019.11.7 長崎
- 36)小崎 里華 奥野弘庸 小崎 健次郎: EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the phenotype and genotype spectrum. 第64 回 日本人類遺伝学会 2019.11.8 長崎

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）
総合研究報告書

「RASopathiesにおける遺伝子特異的臨床症状と成人期における合併症の検討」

研究分担者 青木 洋子

東北大学大学院医学系研究科 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に合併する癭癭、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。これまでに収集した20歳以上のRASopathies患者13人についてのADLや現在の生活場所や学校・職業などの情報を収集した。

研究協力者

松原洋一（国立成育医療研究センター研究所）
緒方 勤（浜松医科大学・小児科）
黒澤健司（神奈川県立こども医療センター・遺伝科）
川目 裕（東北大学・東北メディカルメガバンク機構）
岡本伸彦（大阪府立母子医療センター・遺伝診療科）
大橋博文（埼玉県立小児医療センター・遺伝科）
水野誠司（愛知県心身障害者コロニー中央病院）
呉 繁夫（東北大学・大学院医学系研究科）
梅澤明弘（国立成育医療研究センター研究所）
新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科）
井上晋一（東北大学・大学院医学系研究科）
阿部太紀（東北大学・大学院医学系研究科）
堅田有宇（東北大学・大学院医学系研究科）
永井康貴（東北大学・大学院医学系研究科）
井上彩（東北大学・大学院医学系研究科）

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コステロ症候群および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つてからは、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で 1%以下のバリエントを検出した。

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 のレアバリエントが、1 人に PPP1CB のバリエントが同定された(梅木ら、Hum Genet 2019)。LZTR1 のバリエント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ントを有していた。これまでに報告したバリエント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)。

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。今回新規原因遺伝子として RRAS2 を同定し、機能解析を行い報告した。

2) 成人患者の臨床症状についての検討

これまでの全国調査などの結果からも特に Costello 症候群・CFC 症候群においては 30 代以上の患者は日本では報告が大ほとんどない。Noonan 症候群においても成人期の合併症や医療管理については検討されていない。

20 歳以上の RASopathies 患者において、悪性腫瘍の合併、心疾患、中枢神経系の異常などの臨床症状に加え、ADL (歩行、精神遅滞、会話、生活場所、学校・職場) も加えた intake list を作成し研究協力者へ配布し調査を開始し結果を収集した。

全国調査を行った 2012 年以降では、15 人の成人患者について調査票を配布した。13 人の年齢は 20 代が 8 人、30 代が 3 人、40 代が 3 人、50 代で 1 人であった。臨床診断としては CFC 症候群が 7 人 (うち BRAF 変異が 5 人、MAP2K1 変異が 1 人、MAP2K2 変異が 1 人)、Noonan 症候群が 6 人 (KRAS が 2 人、PTPN11、RIT1、SOS1、SOS2 が各 1 人)、NSML が 1 人、Costello 症候群が 1 人であった。CFC 症候群の中で情報を収集できた 7 人では、精神遅滞の程度は 5 人が最重度、1 人が重度精神遅滞、1 人は軽度精神遅滞、会話については不能が 4 人、簡単な会話可能が 3 人であった。現在の生活場所は 6 人が自宅、1 人は不明であり、知的障害者通所施設などの施設への通所は 4 人、なしが 2 人、不明が 1 人であった。

ヌーナン症候群では精神遅滞無しが 1 人おり、残りは軽度遅れがあるものの生活には支障なく、就職して働いている人もいた。

他の成人患者における臨床症状で特記すべきものとして 2 人の Noonan 症候群患者に冠動脈瘤の増大を認めた患者を経験した。1 人は 40 歳男性であり、循環器科受診時に左右冠動脈瘤と僧帽弁の colapse を認めた。その後遺伝子診断により KRAS 変異が同定され、Noonan/CFC 症候群と診断された。もう 1 人は 44 歳男性で、肥大型心筋症、精神遅滞、ヌーナン症候群を疑わせる特異的顔貌を有していた。紹介時、左前下降枝の走行異常と、右冠動脈と、左冠動脈主幹部に動脈瘤を認めたためバイパス手術を受けた。遺伝子解析にて PTPN11 の c.1517A>C (p.Q506P) が同定され Noonan 症候群と診断できた。

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ったため、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。

RASopathies の成人における症状や生活、自然歴などはまだ明らかではない。私たち研究班では、2012 年の全国調査時に、15 人の Costello 症候群・CFC 症候群成人患者の報告を行った。今回は 15 人の成人患者の生活歴などを含めた調査を行った。CFC 症候群と Noonan 症候群の情報についてそれぞれ 7 人、6 人が収集されたが、CFC 症候群では精神遅滞が最重度・重度の精神遅滞は 6 人であった。Noonan 症候群では軽度知的障害や学習障害を有する者もいるが、生活には支障なく生活を行っていた。しかしながら、KRAS と PTPN11 変異を持つ 40 代の成人患者に冠動脈の走行異常や冠動脈瘤が見られた。2019 年には、フランスの NSML の患者においても巨大な大動脈瘤合併の報告があり、RASopathies 成人患者の合併症として冠動脈瘤も留意する合併症である可能性が示唆された。

E. 結論

LZTR1 のバリエーションの分布と臨床症状と合併症を詳細に検討した。RASopathies 患者における臨床症状について検討を継続し、けいれん、腫瘍合併症例について検討を行った。RASopathies 成人患者 15 人の生活状況や臨床症状を解析し、2 人の患者に冠動脈瘤の合併を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S. I. Inoue, S. Takahara, T. Yoshikawa, T. Niihori, K. Yanai, Y. Matsubara, and Y. Aoki, “Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice,” *Hum Mol Genet*, vol. 26, no. 23, pp. 4715-4727, Dec 1, 2017
- 2) K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y. Aoki, and N. Okamoto, “Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype,” *Am J Med Genet A*, vol. 173, no. 9, pp. 2346-2352, Sep, 2017.
- 3) 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.

- 4) 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.
 - 5) 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]
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) Shoji Y, Ida S, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Etani Y, Kawai M. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J*. 28;66(11):983-994, 2019
 - 9) *Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, Okada S, Harada A, Kihara H, Arbogast T, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Abe T, Inoue SI, Tsai IC, Matsumoto N, Davis EE, *Katsanis N, Aoki Y. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*. 104(6):1233-1240, 2019
- ### 2. 学会発表
- 1) 青木 洋子. 単一遺伝子疾患におけるゲノム医療の発展：新しい疾患概念形成と治療

法開発へ 第60回日本腎臓学会学術総会
2017/5/26、国内

- 2) 青木 洋子. 遺伝性疾患の病態解明から新しい生命現象を明らかにする 第59回日本小児神経学会学術集会 2017/6/15、国内
- 3) 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 conmferemce Milan 2018 2018/6/15-16、国外
- 4) 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
- 5) 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
- 6) イブニング教育セミナー 2018/10/4、国内
- 7) 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
- 8) 青木洋子、梅木郁美、阿部太紀、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、長崎啓祐、吉田真、大橋博文、井上晋一、松原洋一、藤原幾磨、呉繁夫、新堀哲也 Noonan 症候群類縁疾患の網羅的解析と LZTR1 の機能

解明、第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 第26回日本遺伝子診療学会大会、2019/8/3日、国内

- 9) Yoko Aoki, Shin-Ichi Inoue, Taiki Abe, Yu Katata, Aya Shibui-Inoue, Koki Nagai and Tetsuya NiihoriRASopathies : genetic syndromes associ d with the Ras/MAPK pathway、Tohoku Forum for Creativity Thematic program 2019 International symposium1 Cancer Etiology、2019/9/24、国内
- 10) 青木洋子 「NGS を用いた希少遺伝性疾患の研究やその医療への応用」、第37回日本染色体遺伝子学会学術集会 教育講演2 2019/1/16日、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）
総合研究報告書

「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

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対して、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群の臨床情報を蓄積・分析し、疾患特有の症状を抽出することを目的とした。Williams 症候群 (WS)、鎖骨頭蓋異形成症 (CCD) を対象疾患とし、WS においては、先天性欠如歯の部位特異性が存在する可能性が示唆され、CCD においては、顎顔面形態の特徴として、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、短い後頭蓋底を認め、また三次元的な埋伏歯の形態および位置に関する情報を得ることができた。

辻 美千子 東京医科歯科大学顎顔面矯正学分野・助教

A. 研究目的

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対しては、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群の臨床情報ならびに生体試料を蓄積し、診療指針を作成するうえに必要な情報を歯科領域から発信することを目的とした。本研究期間では、Williams 症候群、鎖骨頭蓋異形成症を対象疾患とした。

B. 研究方法

1. 臨床情報の蓄積

顎顔面領域に奇形を呈する患者から、顎・顔面・口腔の硬軟組織形態の情報を採得し、データベース化した。

1) Williams 症候群

9 例 [男子 2 名、女子 7 名、初診時平均年齢 10.1 歳(6.6-15.1 歳)]

2) 鎖骨頭蓋異形成症

顎顔面形態に関する分析：22 例 [男性 13 名、女性 9 名、評価時平均年齢 16.4 歳 (6.0~39.3 歳)]

埋伏歯に関する分析：5 例 [男性 3 名、女性 2 名、撮影時平均年齢 18.2 歳 [15.0~25.4 歳]]

2. レントゲンによる解析：頭部 X 線規格写真、パノラマ X 線、歯科用コーンビーム CT (CBCT) の撮影と顎態分析を行った。

3. 歯列模型による解析：歯の大きさ、歯列弓の形態計測を行った。

4. 問診用紙による患者情報の蓄積：家族歴、全身状態の把握と記録を行った。

(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(D2014-002 号)。

C. 研究結果

1. Williams 症候群

1) 全 9 例で特異的顔貌、先天性心疾患、精神発達遅滞、高い社交性など特徴的な所見を認めた。

2) 下顎骨の位置はともに後方位の傾向を示し、上顎切歯の唇舌的傾斜は平均的であったが、下顎切歯は舌側傾斜していた。

3) 第一大臼歯の咬合関係は治療中の 1 例を除く全 8 例中 6 例が Class II、2 例が Class I であった。

4) 歯列弓幅径は上下顎ともに狭窄を認め、歯冠近遠心幅径は、上下顎中切歯、第一大臼歯において小さい値を示した。形態異常歯は全 9 例に認めた。

5) 先天性欠如歯の部位別発現頻度は、下顎側切歯 (31.0%)、上下顎第二小臼歯 (いずれも 17.2%) の順に高かった。先天性欠如歯の発現

頻度は77.8%、一人当たりの先天性欠如歯数は3.2本であった。

2. 鎖骨頭蓋異形成症

1) 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。

2) 埋伏過剰歯は近接永久歯に比較して、歯冠近遠心径、歯冠頬舌径、歯冠長、歯根長が統計学的に有意に小さい値となった。また、埋伏過剰歯において、前歯部では切縁、犬歯部では尖頭、小白歯部では2咬頭の歯冠形態が観察された。さらに、埋伏過剰歯は近接永久歯に対して、水平的には舌側 (87.9%)、遠心 (69.7%)、垂直的には歯冠側 (60.6%) に位置するものが多かった。

D. 考察

1. Williams 症候群

本研究においてWS患者では上下顎歯列弓の狭窄を認め、特に下顎に関して著しい狭窄を認めた。一方、Hertzbergらは、下顎歯列弓のみに狭窄が認められると報告しており、上顎歯列弓幅径の狭窄は今回新知見として得られた。

先天性欠如部位は、下顎側切歯が最も高頻度である点、上顎犬歯が高頻度である点は過去のWSの報告と一致しており、一般集団とは異なる部位、頻度であった。このことよりWS患者では、先天性欠如歯の部位特異性が存在する可能性が示唆された。

2. 鎖骨頭蓋異形成症

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。また、埋伏過剰歯の歯冠形態に関して、前歯部では切縁、犬歯部では尖頭、小白歯部では2咬頭の歯冠形態が観察され、存在部位との関連が示唆された。

E. 結論

本研究課題で得られた成長発育・合併症に関する知見を小児医療に従事する医療従事者間で共有することで、診療指針作成につながると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, Moriyama K, Long-term management and maxillofacial growth in a Klippel-Trenaunay syndrome patient, Cleft Palate Craniofac J, 2019, [Epub ahead of print]

- 2) Tsuji M, Suzuki H, Suzuki S, Moriyama K, Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia, Congenit Anom(Kyoto), 2019, [Epub ahead of print]
- 3) Matsuno S, Tsuji M, Hikita R, Matsumoto T, Baba Y, Moriyama K, Clinical study of dentocraniofacial characteristics in patients with Williams syndrome, Congenit Anom (Kyoto), 2019, 59(5), 162-168
- 4) Ahiko N, Baba Y, Tsuji M, Horikawa R, Moriyama K, Investigation of maxillofacial morphology and oral characteristics with Turner syndrome and early mixed dentition, Congenit Anom (Kyoto), 2019, 59(1), 11-17
- 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, Dev Dyn, 2018, 247(11), 1175-1185
- 6) 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, Prog Orthod, 2018, 19(1), 38
- 7) 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, Prog Orthod, 2018, 19(1), 30
- 8) 浅見拓也、辻美千子、庄司あゆみ、疋田理奈、馬場祥行、森山啓司 : Williams 症候群患者における顎顔面形態と口腔内の特徴.Orthod Waves-Jpn Ed 2018, 77(1) , 9-16
- 9) 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ー頭蓋縫合早期癒合症の臨床・研究を中心にー. 中・四国矯正歯科学会雑誌, 2018, 30(1), 1-6
- 10)Sawada H, Ogawa T, Kataoka K, Baba Y, Moriyama K, Measurement of distraction force in maxillary distraction osteogenesis for cleft lip and palate, J Craniofac Surg. 2017, 28(2) , 406-412
- 11)Ikeda M, Miyamoto JJ, Takada JI, Moriyama K, Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry, Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2017, 151(2) , 324-334

2. 学会発表

1) Minswe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H, Moriyama K. Aberrant activation of Wnt/ β -

catenin signaling in the coronal sutures of an Apert syndrome mouse model. 第78回日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22. 長崎

- 2) 横内里帆、小倉健司、庄司あゆみ、中島すみか、辻美千子、松本力、森山啓司. トリーチャー・コリンズ症候群患者の頭蓋顎顔面形態と上気道形態に関する検討. 第78回日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22. 長崎
- 3) 井上貴裕、庄司あゆみ、小倉健司、狩野桜子、佐川夕季、小林起穂、辻美千子、松本力、森山啓司. トリーチャー・コリンズ症候群患者の下顎骨における antegonial notch の形態に関する検討. 第78回日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22. 長崎
- 4) 平林恭子、辻美千子、森山啓司. 軟骨・毛髪低形成症と診断された1症例の顎顔面領域の臨床的特徴について. 第78回日本矯正歯科学会学術大会. 2019.11.20-22. 長崎
- 5) 辻美千子. 遺伝とつながる矯正歯科治療 ささえるケア. 日本遺伝看護学会第18回学術大会. 2019.09.28-29. 東京
- 6) Tsuji M, Shoji A, Hirabayashi K, Kobayashi Y, Moriyama K. Analysis of dentocraniofacial morphology in patients with achondroplasia. 第59回日本先天異常学会・The 13th World Congress of International Cleft Lip and Palate Foundation CLEFT 2019 ICPF 合同学術集会, 2019.07.26-29 愛知
- 7) 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. 2018.10.30-11.1. 神奈川
- 8) 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. 2018.7.27-29. 東京
- 9) 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. 2018.10.10-13. 神奈川

- 10) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Shoji A, Tsuji M, Moriyama K. Analysis of palatal morphology in craniosynostosis patients: Comparison between Apert syndrome and Crouzon syndrome. APOC2018, Boracay Island, Philippines, March 5-7, 2018.
- 11) 小倉健司、小林起穂、疋田理奈、辻美千子、森山啓司: 矯正歯科治療により咬合改善を行ったアペール症候群2症例におけるビザンチン口蓋の長期的形態変化. 第57回日本先天異常学会学術集会. 2017.8.18-19. 東京
- 12) 木下由紀子、高橋由記、幸田直己、齋藤小百合、宮崎貴行、ピョ ティハ、辻美千子、小林起穂、森山啓司: Stickler 症候群患者の口腔内の特徴に関する検討. 第76回日本矯正歯科学会学術大会. 2017.10.18-20. 北海道
- 13) 早川大地、幸田直己、高橋由記、姜順花、松本英和、ネイ ミヨ ミン スイ、辻美千子、小林起穂、森山啓司: Stickler 症候群と Robin sequence 患者の臨床症状の比較 - 頭蓋顎顔面形態と全身症状に着目して -. 第76回日本矯正歯科学会学術大会. 2017.10.18-20. 北海道

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）
総合研究報告書

京浜地区成育医療施設としての果たす先天異常症候群の支援と課題

黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

京浜地区の成育医療施設で経験した先天異常症候群の診断と医療管理についてまとめた。1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断から、先天異常症候群の医療管理の上で重要な症状の多様性を確認した。2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeveは生命予後に深くかかわることを確認した。3) 臨床で用いるマイクロアレイ染色体検査の留意事項をガイドンスとしてまとめ、実臨床で活用されるように広く公開した。先天異常症候群の検査・診断はその予後を向上させるための第1段階として有用である。根本治療は困難ではあるものの、自然歴を念頭にいた医療管理は重要である。地域の中核的役割を果たす成育医療施設の課題としてこうした先天異常症候群の研究の継続は重要である。

A. 研究目的

神奈川県立こども医療センターは、年間総出生数が約70,000におよぶ神奈川県の成育医療施設として中核的機能を有している。先天異常の発生頻度は一般に約3%であるが、遺伝的異質性が極めて高く、その病因・診断を明らかにすることは極めて困難である。多くが発生頻度が低いことから診断そのものが極めて専門性を必要とすることがある。診断を明らかにしたのちに、さらに診断に基づく医療管理に結び付けることは中核的機能を果たす成育医療施設として重要な役割でもある。本研究では、こうした京浜地区の成育医療施設で経験した先天異常症候群の診断と医療管理についてまとめた。

B. 研究方法

まとめるにあたって、ゲノム解析および分子細胞遺伝学的解析については、施設内解析機器を用い、広く公表されているガイドラインやデータベースを参照した。個別症例においては、診療記録を参考とした。すべての個人情報匿名化して解析を進めた。マイクロアレイ染色体検査のガイドンスを策定するにあたって、関連学会や研究班の支援を仰いだ。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査にあたっては、連結可能匿名化により個人情報の取り扱いを厳守した。

C. 研究結果

1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断

パネル解析により新規のKAT6B変異を検出したヤング・シンプソン症候群非典型2症例の医療管理をまとめた。

水腎症が著しい新生児例と自閉傾向が極めて強い成人例の2例を経験した。先天異常症候群の医療管理の上で重要な症状の多様性を確認した。

2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve

Apert症候群、Crouzon症候群と並んで特徴的なBeare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeveの医療管理の注意点をまとめた。定期的な気管の観察や頸椎脱臼の有無が予後に影響を与えることを確認した (Seki et al., 2019)。

3) マイクロアレイ染色体検査のガイドンス

先天異常症候群の診断に有用なマイクロアレイ染色体検査の国内の状況を考慮にしれつつ診療に有用な留意点を、ガイドンスとしてまとめた。

D. 考察

1) ヤング・シンプソン症候群の医療管理と非典型例の診断

ヤング・シンプソン症候群非定型例 2 例に対して遺伝子診断を行い、新規の **KAT6B** 変異を検出した。症例 2 の変異 (exon 16) と臨床症状 (歩行可能、自閉傾向が強いなどの行動特徴) から、症状スペクトラムの広がりを確認した。頻度は必ずしも高くないものの、医療管理上重要な合併症と考えられた。さらに症例の蓄積が必要となる。

2) Beare-Stevenson症候群におけるTracheal cartilaginous sleeve (TCS)

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。

3) マイクロアレイ染色体検査のガイダンス

今後、網羅的な遺伝学的検査が主流となる可能性があり、マイクロアレイ染色体検査もその範疇に入る可能性がある。網羅的であるゆえに、多くの留意事項を念頭に入れて実施すべきである。日本の実態に合わせたガイダンスが活用されることが望まれる。

E. 結論

先天異常症候群の検査・診断はその予後を上させるための第 1 段階として有用である。根本治療は困難ではあるものの、自然歴を念頭にいた医療管理も重要である。地域の中核的役割を果たす成育医療施設の課題としてこうした先天異常症候群の研究の継続は重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Kimura, M. Akahira-Azuma, N. Harada, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, and K.Kurosawa, Novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms, *Congenit Anom (Kyoto)*, 43130,, 2018
- 2) Y. Kuroda, Y. Mizuno, M. Mimaki, A. Oka, Y. Sato, S. Ogawa, and K.Kurosawa, Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy, *Clin Dysmorphol*, vol. 26, no. 4, 224-227, 2017
- 3) I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K.Kurosawa, and S. Saitoh, ,CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation., *J Med Genet*, vol. 54 no. 12, 836-842, 2017
- 4) H. Shimbo, T. Yokoi, N. Aida, S. Mizuno, H. Suzumura, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, and K.Kurosawa, ,Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome., *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5 no. 4, 429-437, 2017
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) S. Hayashi, T. Yokoi, C. Hatano, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, M. Kobayashi, H. Ida and K.Kurosawa. Biallelic mutations of EGFR in a compound heterozygous state cause ectodermal dysplasia with severe skin defects and gastrointestinal dysfunction. *Journal.;*5(Issue):11.2018
- 10) 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.
- 11) 黒澤健司, “ヤング・シンプソン症候群,” *新薬と臨牀*, vol. 67, no. 11, 1371-1374, 2018
- 12) 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.
- 13) 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.

- 14) H. Murakami, T. Uehara, Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, Y. Kuroda, N. Aida, K. Kosaki and K.Kurosawa. Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Brain Dev*;42:289-292.2020
- 15) S. Iwasawa, K. Yanagi, A. Kikuchi, Y. Kobayashi, K. Haginoya, H. Matsumoto, K.Kurosawa, M. Ochiai, Y. Sakai, A. Fujita, N. Miyake, T. Niihori, M. Shirota, R. Funayama, S. Nonoyama, S. Ohga, H. Kawame, K. Nakayama, Y. Aoki, N. Matsumoto, T. Kaname, Y. Matsubara, W. Shoji and S. Kure. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. *Ann Neurol*;85:927-933.2019
- 16) Y. Kuroda, H. Murakami, T. Yokoi, T. Kumaki, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki and K.Kurosawa. Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon. *Brain Dev*;41:538-541.2019
- 17) M. Tominaga, T. Saito, M. Masuno, Y. Umeda and K.Kurosawa. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. *Congenit Anom (Kyoto)*;2019
- 18) 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*;11.36.2019
- malformation syndrome. *American Society of Human Genetics* 2017, 2017.10.17-21. Orlando.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 1) Kurosawa K, Tominaga M, Saito T, Umeda Y, Masuno M. Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13. 第 59 回日本先天異常学会 2019.7.27-28. 名古屋
- 2) 西村直人, 榎本友美, 鶴崎美徳, 熊木達郎, 村上博昭, 黒田友紀子, 齋藤敏幸, 升野光雄, 黒澤健司 多発性腫瘍素因を認めた CDC73 を含む 1q31.2q41 構造異常の 1 例 日本人類遺伝学会第 64 回大会 2019.11.6-9 長崎
2. 学会発表
- 1) 横井貴之, 湊川真理, 羽田野ちひろ, 榎本友美, 齋藤敏幸, 永井淳一, 黒澤健司 WHSCR-2 の欠失は Wolf-Hirschhorn 症候群の表現型に十分ではない 第 120 回日本小児科学会 2017.4.14-16. 東京
- 2) 榎本友美, 黒澤健司 CNV 検出手法 XHMM と log2ratio 変換法の比較—実際の解析例について— 第 169 回染色体研究会 2017.4.8. 東京慈恵医大
- 3) Kurosawa K, Minatogawa M, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Harada N, Nagai J, Tsurusaki Y. Microdeletion of 17q21.31 causes a novel
- 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）
総合研究報告書

「埼玉地区成育医療施設としての支援機能：ウィリアムズ症候群、ソトス症候群」

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

本研究班において、埼玉地区成育医療施設としての支援機能についてウィリアムズ症候群、ソトス症候群を中心に担当した。3年間で行った研究は、1) 先天異常症候群についての集団外来の開催、2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査、の2つである。1) 先天異常症候群集団外来。本分担研究者が担当である疾患のウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含め、3年間で18疾患を対象に、延べ22回の集団外来を開催し、合計305家族が参加した。先天異常症候群の包括的診療として集団外来は、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重要であると考えられた。2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親にアンケート調査依頼し、157件（回収率41.5%）の回答を得た。本人へ疾患情報は67件（43%）で伝えられていた。本調査結果を今後本人への疾患情報提供のより良いあり方の検討に供したい。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

清水 健司（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
大場 大樹（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
井上 絢香（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医師）
金子実基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー）
渡辺 基子（埼玉県立小児医療センター遺伝科・認定遺伝カウンセラー）
渡辺 聡（長崎大学医学部・小児科）

A. 研究目的

先天異常症候群領域の指定難病等では遺伝学的確定診断技術の進展が目覚ましいものの、その自然歴情報を患者のQOLにつなげる道筋はまだ十分に進歩したとは言いがたい。また、疾患をもつ当事者家族は、疾患情報をインターネットを介して入手することは以前に比較して容易になったものの、稀少疾患であるがゆえに同じ疾患をもつ患者・家族との交流によって子育てのヒントを得たり、前向きな子育ての力を得る（ピアサポート）の機会が、極めて乏しい状態がある。これが、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が本分担研究として与えられた役割である。本分担研究として以下の2つを目

的とした。1) 先天異常症候群についての集団外来の開催、2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査、である。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群についての集団外来の開催。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再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ならびにソトス症候群を含めた先天異常症候群等をもつ患者について情報の収集整理を行い、当該年度に開催すべき対象疾患を選定し、集団外来対象者のリストアップ、案内の郵送、集団外来申込者の受付、集団外来の事前準備、集団外来当日のプログラム実施、集団外来の報告書作成、という手順で研究を実施した。
2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査。当センターに通院しているウィリ

アムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親に郵送でアンケート調査を依頼した。

(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。2)のアンケート調査においては当施設倫理委員会での承認を得た。

C. 研究結果

1) 先天異常症候群集団。本分担研究者が担当である疾患のウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含め、3年間で18疾患(ウィリアムズ症候群、ソトス症候群、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、カブキ症候群、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・マゲニス症候群、ヌーナン症候群、1q重複症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、モザイク型ダウン症候群、コストロ症候群)を対象に、延べ22回の集団外来を開催し、合計305家族が参加した(うち、県外からの参加者は117家族)。

2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。当センターに通院しているウィリアムズ症候群、ソトス症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、ヌーナン症候群、ラッセル・シルバー症候群、カブキ症候群、プラダー・ウィリー症候群の378人の親にアンケート調査を依頼し、157件(回収率41.5%)の回答を得た。本人へ疾患情報は67件(43%)で伝えられていた。情報を開示した年齢は、最も多かった時期は学童期前17件(26%)で、小学校高学年15件(22%)、小学校中学年10件(15%)、幼児期、小学校低学年、中学生それぞれ7件(10%)、高校生(16~18歳)1件(2%)、成人期以降(19歳~)0件、時期不詳3件(5%)だった。

D. 考察

1) 先天異常症候群についての集団外来の開催。先天異常症候群の包括的診療として集団外来は、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重要であると考えられた。

2) 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査。先天性の疾患の場合、本人にいつ疾患情報を伝えるかは重要な課題であるにも関わらず、今まで十分な検討がなされてこなかった事項である。本調査結果は今後本人への疾患

情報提供のより良いあり方の検討のための有益な情報になると考える。

E. 結論

ウィリアムズ症候群ならびにソトス症候群を含めた種々の先天異常症候群疾患についての集団外来の開催を進めた。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、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。また、遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知)の実態調査を行った。本調査結果を今後本人への疾患情報提供のより良いあり方の検討において有益な情報になると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, „Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome., Congenit Anom (Kyoto),,,
- 2) T. Nakane, E. Sawanobori, H. Ohashi, and K. Sugita, „Hyperechoic renal medullary pyramids in a boy with Simpson-Golabi-Behmel syndrome., Clin Dysmorphol, vol. 27 no. 1, 25-26,2018
- 3) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna, K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, „PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation., Hum Mol Genet, vol. 26 no. 22, 4429-4440,2017
- 4) T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo, „l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report, Brain Dev, vol. 40, no. 4, 353-356,2018
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I. Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and Y. Aoki. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*;104.1233-1240.2019
- 10) A. Daida, S. I. Hamano, S. Ikemoto, Y. Hirata, R. Matsuura, R. Koichihara, D. Oba and H. Ohashi. Use of Perampanel and a Ketogenic Diet in Nonketotic Hyperglycinemia: A Case Report. *Neuropediatrics*;2020
- 11) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. Mcgillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsuhashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 12) K. Shimizu, D. Oba, R. Nambu, M. Tanaka, E. Oguma, K. Murayama, A. Ohtake, K. I. Yoshiura and H. Ohashi. Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1129.2020
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）
総合研究報告書

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・サイリス症候群

研究分担者 古庄 知己

信州大学医学部遺伝医学教室・教授

研究要旨

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; 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The EDS Society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）、本研究期間に、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。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）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）。ミオパチー型、筋拘縮型といった稀少病型の新規患者を見出した。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、国内外研究者との共同研究により、自然歴構築および病態解明につながる様々な成果を発信してきた（Uehara, Kosho et al., Am J Med Genet A 176: 2331-2341, 2018; Hirose, Kosho et al., BBA-GS 1863: 623-631, 2019; Kosho et al., Genes 11, 43, 2020; Lautrup, Kosho, et al., Mol Genet Genomic Med e1197, 2020）。

コフィン・サイリス症候群（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。本研究期間に、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、*ARID1B*の新規患者を見出した。また、Management of Genetic Syndromesの第4版執筆を通じて、原因遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*SOX11*）をふまえた症例を臨床的に検討、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類の有用性を指摘した。さらに、国際共同研究に貢献した（van der Sluijs, Kosho et al., Genet Med 21: 1295-1307, 2019; Sekiguchi, Kosho, et al., J Hum Genet 64: 1173-1186, 2019）。

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の遺伝専門外来を含め、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。本研究期間に、マイクロアレイ解析の受託体制整備等を通じて、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である新潟大学小児科との連携を深化させた。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

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、本分担研究者も参画している International Consortium on EDS and Related Disorders (現在は The EDS Society) 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)
- Periodontal EDS (歯周型 EDS)

本研究の目的は、(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・サイリス症候群 (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)、*ARIDIA* (1p36.11)、*ARIDIB* (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、*ARIDIB* 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)。

本研究の目的は、(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。

本研究の目的は、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 (現在は The EDS Society) 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、本研究期間を通じて、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ス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、本研究期間を通じて、診療として実施してきた (クリニカルシーケンス)。

コフィン・サイリス症候群 (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てきた。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サ ion 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、オランダの Santen 博士が主導する ARID1B 異常症の国際共同研究、および、横浜市立大学

が推進する国際共同研究に協力した (van der Sluijs, Kosho, et al., Genet Med 21: 1295-1307, 2019; Sekiguchi, Kosho, et al., J Hum Genet 64: 1173-1186, 2019)。

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、マイクロアレイ染色体検査の解析受託を通じて、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、「遺伝性・先天性疾患に対するクリニカルシーケンス」 (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) 研究期間を通じて、毎年 4 月に英国にて T 開催される、The EDS Society 主催の

Medical and Scientific Board Meeting に参加した。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、データし収集に関する事項、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。

研究期間を通じて、日本エーラスダンロス症候群協会（友の会、JEFA）の定期集会に参加、講演し、会員と交流した。他、各種学会・研究会での講演の機会に、新命名法・分類法および関節型に関する国内指定難病の診断基準の問題の周知に努めてきた。令和元年 11 月 18～19 日にアジア初の EDS に関する国際会議「Scientific Meeting on the Rarer Types of Ehlers-Danlos Syndrome」を東京で開催した。国内外から EDS に関心のある臨床医、基礎研究者が集う歴史的な機会となった。

(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）を開始した。平成30年度より、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）。多くの古典型、血管型EDSの確定診断に貢献するとともに、稀少病型（ミオパチー型、*CHST14*変異による筋拘縮型、*DSE*変異による筋拘縮型）を見出した。

コフィン・サイリス症候群（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29年度、*ARID1B*のサプライズ変異を有し、顕著な肝腫大を呈した特異なケースを報告した（Natsume, Kosho, et al., *Pediatr Int* 60: 378-380, 2018）。

(2) 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の章の執筆者に選出され、そのなかで原因遺伝子（*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B*、*SOX11*）をふまえた症例を臨床的に検討、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類の有用性を指摘した。*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, Kosho, et al., *Genet Med* 21: 1295-1307, 2019）。横浜市立大学が推進する国際共同研究に協力しその成果がまとめられた（78症例：*ARID1B*遺伝子異常 [48症例]、*SMARCB1*遺伝子異常 [8症例]、*SMARCA4*遺伝子異常 [7症例]、*ARID1A* 遺伝子異常[6症例]、*SOX11*遺伝子異常 [4症例]、*SMARCE1* 遺伝子異常[1症例]、*PHF6* 遺伝子異常[1症例]）（Sekiguchi, Kosho, et al., *J Hum Genet* 64: 1173-1186, 2019）。

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体制整備等を通じて、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である新潟大学小児科との連携を深化させた。同小児科から受託したマイクロアレイ染色体検査の解析を実施、明らかな病的コピー数異常は検出されなかった。

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、本研究期間を通じて、日本の臨床現場や家族会にも浸透してきていると思われる。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）からも、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さ (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) 陰/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安定的に継続できている。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・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome ; CSS)

(1) 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。今後、CSS患者の臨床的スペクトラムの広がりについても有用な知見が得られることが期待される。

(2) 全世界規模の共同研究に参加する機会を得て、様々な遺伝子の臨床像に関して理解を深めることができた。今後は、分子遺伝学的背景を考慮した病型分類が有用である可能性が示唆された。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

新潟大学より受託したマイクロアレイ解析を完了し、上信越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、The EDS Society 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・解析面を含めた世界的拠点に成長してきた。2017年公開の新命名法・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・サイリス症候群 (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。国際共同研究へも貢献をしてきた。

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上信越地域の小児遺伝性・先天性疾患の医療に貢献できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Natsume T, Takano K, Motobayashi M, **Kosho T**. Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome. *Pediatr Int*. 2018 Mar 4. doi: 10.1111/ped.13508.
- 2) Yoshizawa T (corresponding author), Mizumoto S, Takahashi Y, Shimada S, Sugahara K, Nakayama J, Takeda S, Nomura Y, Nitahara-Kasahara Y, Okada T, Matsumoto K, Yamada S, **Kosho T (corresponding author)**. Vascular abnormalities in the placenta of Chst14^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency. *Glycobiology*. 2018, 28, 80-9, doi: 10.1093/glycob/cwx099.
- 3) Fukushima H, Shimizu K, Watahiki A, Hoshikawa S, **Kosho T**, Oba D, Sakano S, Arakaki M, Yamada A, Nagashima K, Okabe K, Fukumoto S, Jimi E, Bigas A, Nakayama KI, Nakayama K, Aoki Y, Wei W, Inuzuka H. NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCFFBW7-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis. *Mol Cell*. 2017, 68, 645-58.e5, doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.018.
- 4) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, **Kosho T**, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Var*. 2017, 4:17052, doi: 10.1038/hgv.2017.52. eCollection 2017.
- 5) Fukuda Y, Higuchi Y, Shinozaki K, Tanigawa Y, Abe T, Hanaoka N, Matsubayashi S, Yamaguchi T, **Kosho T**, Nakamichi K. Mobile Cecum in a Young Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med*. 2017, 56, 2791-6, doi: 10.2169/internalmedicine.8758-16.
- 6) Takano K, Goto K, Motobayashi M, Wakui K, Kawamura R, Yamaguchi T, Fukushima Y, **Kosho T**. Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Eur J Med Genet*. 2017, 60, 521-6, doi: 10.1016/j.ejmg.2017.07.008.
- 7) Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Kamimura M, Ikegami S, Suzuki T, Uchiyama

- S, Yamaguchi T, **Kosho T**, Kato H. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Tohoku J Exp Med.* 2017, 242, 115-20, doi: 10.1620/tjem.242.115.
- 8) Morikawa M, Takano K, Motobayashi M, Shiba N, **Kosho T**, Nakazawa Y, Inaba Y. Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review. *Brain Dev.* 2017, 39, 804-7, doi: 10.1016/j.braindev.2017.05.003.
- 9) Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, **Kosho T**, Kato H, Uno K. Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017, 42, E1380-E1385, doi: 10.1097/BRS.0000000000002170.
- 10) Mizumoto S, **Kosho T**, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem.* 2017, 50, 670-7, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.018.
- 11) 山口智美, 古庄知己. NGS を活用した臨床シーケンスの現状と課題 遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス. *臨床病理.* 2017, 65, 683-90.
- 12) 山口智美, 古庄知己. 【Marfan 症候群の診断と治療】 Marfan 症候群と類縁疾患の Precision Medicine. *医学のあゆみ.* 2018, 264, 227-33.
- 13) 古庄 知己. 【遺伝性がんはここまで解明された】耳鼻咽喉科領域の遺伝性がん. *成人病と生活習慣病.* 2017, 47, 903-7.
- 14) 古庄 知己. 【出生前診断と遺伝カウンセリング】 遺伝診療における産婦人科と小児科の考え方の違い. *産婦人科の実際.* 2017, 66, 491-6.
- 15) 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
- 16) 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** (corresponding), Watanabe T (corresponding). 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
- 17) Uehara M, **Kosho T** (corresponding), Yamamoto N, Takahashi HE, Shimakura T, Nakayama J, Kato H, Takahashi J b . 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.
- 18) Koitabashi N, Yamaguchi T, Fukui D, Nakano T, Umeyama A, Toda K, Funada R, Okada K, Hatamochi A, **Kosho T** (corresponding), 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.
- 19) Nishi E, Takasugi M, Kawamura R, Shibuya S, Takamizawa S, Hiroma T, Nakamura T, **Kosho T** (corresponding). Clinical course of children with trisomy 13 receiving intensive neonatal and pediatric treatment. *Am J Med Genet A.* 2018:176(9):1941-1949.
- 20) 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.
- 21) 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** (corresponding). 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
- 22) 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, Marcellis 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, Riehmer V, Robertson SP, Roifman M, Rooryck C, Ropers FG, Rosello M, Ruivenkamp CAL, Sagiroglu MS, Salleveld 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*. 2019 Sep;21(9):2160-2161. doi: 10.1038/s41436-018-0368-y.
- 23) 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
- 24) 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. *JBJS Case Connect*. 8(2) e22. 2018 Apr-Jun
- 25) 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
- 26) Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, **Kosho T (corresponding)**. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar 4; e1197. doi: 10.1002/mgg3.1197. [Epub ahead of print]
- 27) Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, **Kosho T**, Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G, Vandersteen A, van Dijk FS. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Feb 24. doi: 10.1002/ajmg.a.61523. [Epub ahead of print]
- 28) Uehara M, **Kosho T**, Takano K, Inaba Y, Kuraishi S, Ikegami S, Oba H, Takaizawa T, Munakata R, Hatakenaka T, Takahashi J. Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogyrosis Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019 Nov 22. doi: 10.1097/BRS.0000000000003347.
- 29) **Kosho T (corresponding)**, Mizumoto S, Watanabe T, Yoshizawa T, Miyake N, Yamada S, Recent advances in the pathophysiology of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome. *Genes* 11, 43, 2020; doi:10.3390/genes11010043
- 30) 佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, 山口智美, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, **古庄知己**, 倉林正彦. 腎動脈破裂で発症し, 次世代シーケンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例. *心臓* 51(9): 949-955, 2019.
- 31) 鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橘涼太, 福嶋義光, **古庄知己**, 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里: 腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例. *信州医学雑誌* 67(3): 209-215, 2019
- 32) Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, Isidor B, Ong WP, Haniffa M, White SM, Matsuo M, Saito K, Phadke S, **Kosho T**, Yap P, Goyal M, Clarke LA, Sachdev R, McGillivray G, Leventer RJ, Patel C, Yamagata T, Osaka H, Hisaeda Y, Ohashi H, Shimizu K, Nagasaki K, Hamada J, Dateki S, Sato T, Chinen Y, Awaya T, Kato T, Iwanaga K, Kawai M, Matsuoka T, Shimoji Y, Tan TY, Kapoor S, Gregersen N, Rossi M, Marie-Laure M, McGregor L, Oishi K, Mehta L, Gillies G, Lockhart PJ, Pope K, Shukla A, Girisha KM, Abdel-Salam GMH, Mowat D, Coman D, Kim OH, Cordier MP, Gibson K, Milunsky J, Liebelt J, Cox H, El Chehadeh S, Toutain A, Saida K, Aoi H, Minase G, Tsuchida N, Iwama K, Uchiyama Y, Suzuki T, Hamanaka K, Azuma Y, Fujita A, Imagawa E,

- Koshimizu E, Takata A, Mitsunashi S, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet.* 2019 Dec;64(12):1173-1186. doi: 10.1038/s10038-019-0667-4.
- 33) Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI, Kitano T, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Abe S, Ozaki A, Motegi R, Matsui H, Teraoka M, Kobayashi Y, **Kosho T**, Usami SI. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. *Genes (Basel).* 2019 Sep 16;10(9). pii: E715. doi: 10.3390/genes10090715.
- 34) Kawano-Matsuda F, Shimada Y, Omotobara-Yabe T, Itonaga T, Maeda M, Maeda T, Yamaguchi T, **Kosho T**, Ihara K. A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations. *Clin Dysmorphol.* 2019 Apr 2. doi: 10.1097/MCD.0000000000000278. [Epub ahead of print]
- 35) Yamaguchi T, Takano K (corresponding), Inaba Y, Morikawa M, Motobayashi M, Kawamura R, Wakui K, Nishi E, Hirabayashi S, Fukushima Y, Kato H, Takahashi J, **Kosho T (corresponding)**. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyposis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A.* 2019 Jun;179(6):948-957. doi: 10.1002/ajmg.a.61142.
- 36) Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, Gomi S, Takamizawa S, **Kosho T**, Saito S, Sugano K. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11. *Clin J Gastroenterol* 12(5):429-433, 2019
- 37) Yamasaki M, Abe K, **Kosho T**, Yamaguchi T. Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jul;108(1):e49. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.015.
- 38) Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, Suzuki T, Iijima M, Arakawa Y, Ida K, **Kosho T**, Kato H. Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Feb 25;15:303-307. doi: 10.2147/TCRM.S186855. eCollection 2019.
- 39) Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, **Kosho T**, Fukushima Y, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. *Sci Rep.* 2019 Mar 13;9(1):4408. doi: 10.1038/s41598-019-40586-7.
- 40) 降旗めぐみ, **古庄知己**: 難治性疾患(難病)を学ぶ Ehlers-Danlos 症候群. *遺伝子医学* 9(4): 81-89, 2019
2. 学会発表
- 1) The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromesについて, **古庄知己**, 日本エーラスダンロス症候群協会(友の会)医療講演会&交流会, 2017/6/17, マイドームおおさか.
- 2) 遺伝性・先天性疾患のクリニカルシーケンス実現に向けて~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~, 口演, **古庄知己**, 第3回クリニカルバイオバンク研究会, 2017/7/7-8, 千葉大学医学部.
- 3) 次世代シーケンスの基礎, 口演, **古庄知己**, 遺伝カウンセリング研修会, 2017/7/15-17, 京都大学.
- 4) ゲノム情報に基づく次世代医療の実現, 口演, **古庄知己**, キッセイ薬品講演会, 2017/9/9, キッセイ薬品中央研究所.
- 5) 信州大学医学部附属病院におけるゲノム医療とクリニカルシーケンスの現状, 口演, **古庄知己**, 東北大学病院遺伝子診療部特別セミナー, 2017/11/8, 東北大学病院.
- 6) 稀少疾患の診断から治療へ~次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療~, 口演, **古庄知己**, 日本人類遺伝学会第62回大会, 2017/11/16-18, 神戸国際会議場.
- 7) ゲノム医療における人材育成(NGSDプロジェクト)とゲノム医療実装の取り組み, 口演, **古庄知己**, 第15回全国遺伝子医療部門連絡会議, 2017/11/18, 神戸国際会議場.
- 8) 13、18トリソミー児へのよりよい医療を目指して, 口演, **古庄知己**, 第24回信濃町新生児研究会, 2017/11/25, ベルサール八重洲.
- 9) 信州大学におけるHBOC診療への取り組み, 口演, **古庄知己**, 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC) Scientific Exchange Meeting, 2017/12/7, ホテルブエナビスタ.

- 10) 新型エーラスダンロス症候群（筋拘縮型）の発見と病態改名，口演，古庄知己，第9回信越・北関東小児内分泌セミナー，2018/2/10，ホテルメルパルク長野。
- 11) CHST14/D4ST1欠損に基づく新型エーラス・ダンロス症候群（筋拘縮型）の発見、病態解明、そして治療法開発に向けた挑戦，口演，古庄知己，第25回大阪母子医療センター母と子のすこやか基金シンポジウム，2018/2/16，大阪母子医療センター。
- 12) 次世代シーケンスが開く遺伝性結合組織疾患の包括的診療，口演，古庄知己，第12回南大阪遺伝診療研究会，2018/2/16，ホテル・アゴーラリージェンシー堺。
- 13) D4ST1欠損に基づく Ehlers-Danlos症候群における巨大皮下血腫の病態解明，口演，古庄知己，福嶋義光，第120回日本小児科学会学術集会，2017/4/14-16，グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪。
- 14) D4ST1欠損に基づくエーラスダンロス症候群の病態解明と治療法の開発，ポスター，古庄知己，岡田尚巳，吉沢隆浩，岳鳳鳴，水本秀二，野村義宏，中山淳，平成26年度小児医学研究振興財団研究助成金受賞者セッション，第120回日本小児科学会学術集会，2017/4/14-16，グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪。
- 15) Pathophysiology of large subcutaneous hematomas in Musculocontractural EDS-CHST14: an iPS cells-based comprehensive investigation, ポスター，T. Kosho, F. Yue, T. Era, J. Nakayama, T. Yamaguchi, N. Miyake, S. Mizumoto, S. Yamada, R. Kawamura, K. Wakui, T. Yoshizawa, Y. Takahashi, K. Matsumoto, T. Hirose, J. Minaguchi, K. Takehana, M. Uehara, J. Takahashi, M. Ishikawa, C. Masuda, S. Shimazu, Y. Nitahara-Kasahara, A. Watanabe, T. Okada, K. Matsumoto, A. Hashimoto Y. Nomura, Y. Kakuta, A. Hatamochi, Y. Fukushima, K. Sasaki, European Society of Human Genetics 2017, 2017/6/27-30, Copenhagen Convention Center.
- 16) Spinal manifestations of patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency (mcEDS-CHST14), T. Kosho, M. Uehara, H. Kato, J. Takahashi, American Society of Human Genetics 66th Annual Meeting, 2017/10/17-21, Orland Convention Center.
- 17) Musculocontractural EDS-CHST14における脊椎病変の包括的検討，口演，古庄知己，上原将志，中山淳，島倉剛俊，高橋榮明，山本智章，加藤博之，高橋淳，日本人類遺伝学会第62回大会，2017/11/16-18，神戸国際会議場。
- 18) Musculocontractural EDS-CHST14における脊椎病変の包括的検討，口演，古庄知己，上原将志，中山淳，島倉剛俊，高橋榮明，山本智章，加藤博之，高橋淳，第40回日本小児遺伝学会学術集会，2018/1/12-13，慶應義塾三田キャンパス。
- 19) 平成30年度 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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，Kosho T et al, ASHG2018, 2018/10/16-20, サンディエゴ
- 27) 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
- 28) 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

- 29) 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
- 30) 全国遺伝子医療部門連絡会議が推進する日
本の遺伝医療，古庄知己，第4回遺伝カウ
ンセリングコース，2019/5/11，東京
- 31) エーラスダンロス症候群をめぐる世界の動
向，古庄知己，2019年度JEFA会合（医療
講演会・交流会），2019/5/25，大阪
- 32) 筋ジストロフィーの遺伝医療「筋ジストロ
フィー診療における遺伝科の役割」，古庄
知己，第1回長野県筋ジストロフィー市民
公開講座，2019/9/28，長野
- 33) 遺伝子診療の現場から(クリニカルシーケ
ンスからの MGeND 登録)，古庄知己，
2019年度AMED溝上班「ヒトバリエーション
データ研究倫理勉強会」，2019/10/9，大阪
- 34) Otological features in patients with
musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome
caused by mutations in CHST14 (mcEDS-
CHST14)，Kosho T et al, ASHG2019，
2019/10/15-19，アメリカ
- 35) ゲノム医療の最前線，古庄知己，長野赤十
字病院 第181回がん診療研修会
2019/10/30，長野
- 36) 遺伝子、ゲノム、生殖細胞・体細胞の変化
とは？，古庄知己，がんゲノム看護セミナ
ーin信州2019，2019/12/21，長野
- 37) 筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群の発
見、病態解明、そして治療法開発に向けた
挑戦，古庄知己，名城大学総合研究所難治
性疾患発症メカニズム研究センター・第1
回セミナー，2020/2/15，愛知

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）
総合研究報告書

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

浜松医科大学小児科 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、我々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。本研究期間の主たる成果は以下の通りである。

- Silver-Russell 症候群における国際診断・治療ガイドラインの作成
- Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定
- 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 に限局するエピ変異の同定
- Silver-Russell 症候群の主原因の 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
- 極めて稀な IGF2 変異症例における変異パターンと臨床像の特徴の解明

これらの成果は、Silver-Russell 症候群の遺伝的異質性や、原因毎の特徴的症状を理解するうえで重要な知見を与えるものである。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：鏡雅代・国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 室長

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、我々はヒトインプリンティング疾患について検討を進めた。

B. 研究方法

Silver-Russell 症候群 (SRS)あるいは子宮内発育不全 (IUGR)表現を有する患者において、インプリンティング疾患発症関連 DMR のメチル化解析や全エクソーム解析を含む網羅的な分子遺伝学的解析、ならびに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

1. 国際診断・治療ガイドラインの作成：SRS の臨床診断は、症状の組み合わせでなされる。そして、各々の症状が非特異的であることから、Lai ら (1994 年)、Price ら (1999 年)、Nechine ら (2007 年)、Bartholdi ら (2009 年)、Dias ら (2013 年)、Azzi ら (2015 年)から、様々な診断基準が提唱されてきた。これらのうち、Azzi らが報告した Netchine-Harbisson clinical scoring system は、唯一の prospective study であり、発表されたスコアリングシステムの中で最も高い感受性と特異性を示すことが確認された。そして、上記国際会議において、若干の修正が加えられ、Netchine-Harbisson SRS clinical scoring system として承認された。
2. Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定：Kagami-Ogata 症候群は、極めて特徴的な臨床像を示す。我々は、曖昧な症状が認められる患者を紹介され、その解析を行ったところ第 14 染色体父性ダイソミーと正常細胞のモザイクが同定された。その発症機序として、体細胞分裂で生じた trisomy rescue と monosomy rescue が考えられ

る。

3. 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：我々は原因不明の 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。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、我々が昨年度報告した 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。
4. Temple 症候群患者における MEG3:TSS-DMR に限局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。
5. 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。我々は、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。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。
6. 父由来染色体上に存在する IGF2 変異陽性患者の 5 例の同定と IGF2/H19:IG-DMR エピ変異症例との臨床像比較：我々は今回同定された非モザイク患者 4 例および文献に報告された非モザイク患者 4 例と文献に報告

された非モザイク患者 10 例型 14 例の臨床症状をまとめ、それを H19/IGF2:IG-DMR エピ変異症例の臨床所見を比較した。その結果、IGF2 変異群は、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異群に比し、全例 SRS 診断クライテリアを満足すること、摂食障害が強いこと、半身低形成を欠くこと、相対的頭圍拡大の程度が低いこと、血清 IGF-II が低いこと、四肢形成不全、性分化疾患、心血管奇形が多いことが判明した。そして、これらの表現型の差異は、(1) インプリンティングを受ける組織 (ほぼ全身) の IGF2 発現が、IGF2 変異群では消失し、一方、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異群では leaky に存在すること (したがって、IGF2 変異群が、より典型的な SRS を招く)、(2) IGF2 変異が全身に存在することに対し、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異はモザイク状態で存在すること (したがって、半身低形成が出現する)、(3) インプリンティングを受けない組織 (脳の一部や肝臓) の IGF2 発現が、IGF2 変異群では半減し、一方、H19/IGF2-DMR エピ変異群では正常であることで説明される。

7. 第 20 染色体母性ダイソミー (UPD (20)mat) の内分泌学的特徴：UPD (20)mat は、極めて稀な病態であり、現在までに SRS/IUGR をしばしば招くことが知られている。我々は、5 例の UPD (20)mat 症例を同定し、全例が成長障害を呈すること、さらに 3 例が SRS の診断クライテリアを満足することが判明した。さらに、詳細な内分泌学的検査を行い、母由来 GNAS-Gs α に一致する血清 Ca 高値を 2 例で、iPTH 低値を 1 例で、甲状腺機能亢進を 1 例で見出した。これは、世界で初めて GNAS-Gs α 過剰が内分泌的異常所見を呈することを見出したものである。

D. 考察

これらの成果は、インプリンティング疾患 (特に Silver-Russell 症候群) の遺伝的異質性や、原因毎の特徴的症状を理解するうえで重要な知見を与えるものである。

E. 結論

種々のインプリンティング疾患 (特に Silver-Russell 症候群) において、新しい発症機序を同定し、詳細な表現型を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori, Y. Katoh-Fukui, A. Nakamura, K. Matsubara, T. Kamimaki, H. Tanaka, S. Dateki, M. Adachi, K. Muroya, S. Yoshida, S. Ida, M. Mitani, K. Nagasaki, T. Ogata, E. Suzuki, K.

- Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Narumi, T. Tanaka, and M. Fukami, „Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature., *Endocr J*, vol. 64 no. 10, 947-954,2017
- 2) S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, Y. Matsubara, T. Ogata, H. Nakai, and M. Fukami, „Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations., *Andrology*, vol. 5 no. 4, 824-831,2017
 - 3) 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, 159-174,2018
 - 4) K. Yamoto, H. Saitsu, N. Nakagawa, H. Nakajima, T. Hasegawa, Y. Fujisawa, M. Kagami, M. Fukami, and T. Ogata, „De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 8, 953-958,2017
 - 5) 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, 139-143,2018
 - 6) E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Blied, A. P. Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, T. Ogata, I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tümer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay, and I. Netchine, „Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement., *Nat Rev Endocrinol*, vol. 13 no. 2, 105-124,2017
 - 7) 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, and S. Sugihara, „Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes., *Pediatr Diabetes*, vol. 19 no. 2, 243-250,2018
 - 8) K. Takasawa, M. Igarashi, M. Ono, A. Takemoto, S. Takada, A. Yamataka, T. Ogata, T. Morio, M. Fukami, and K. Kashimada, „Phenotypic Variation in 46.XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review., *Sex Dev*, vol. 11 no. 5-6, 284-288,2017
 - 9) E. Suzuki, R. Bo, K. Sue, H. Awano, T. Ogata, S. Narumi, M. Kagami, S. Sano, and M. Fukami, „A de novo 50-bp GNAS Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a., *Cytogenet Genome Res*, vol. 153 no. 3, 125-130,2017
 - 10) M. Shozu, H. Ishikawa, R. Horikawa, H. Sakakibara, S. I. Izumi, T. Ohba, Y. Hirota, T. Ogata, Y. Osuga, and K. Kugu, „Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea., *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 43 no. 11, 1738-1742,2017
 - 11) 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, 81-85,2018
 - 12) S. Sano, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nagasaki, M. Fukami, M. Kagami, and T. Ogata, „(Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I., *J Endocr Soc*, vol. 2 no. 1, 9-23,2018
 - 13) S. Sakata, S. Okada, K. Aoyama, K. Hara, C. Tani, R. Kagawa, A. Utsunomiya-Nakamura, S. Miyagawa, T. Ogata, H. Mizuno, and M. Kobayashi, „Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D. a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report., *Front Genet*, vol. 8,210,2017
 - 14) 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. 1,2287,2018
 - 15) 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,

177-184,2018

- 16) Y. Onda, S. Sugihara, T. Ogata, S. Yokoya, T. Yokoyama, and N. Tajima, „Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study., *Diabet Med*, vol. 34 no. 7, 909-915,2017
- 17) 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, and M. Fukami, „Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes., *Diabet Med*, vol. 35 no. 3, 376-380,2018
- 18) K. Ohtaka, Y. Fujisawa, F. Takada, Y. Hasegawa, T. Miyoshi, T. Hasegawa, H. Miyoshi, H. Kameda, M. Kurokawa-Seo, M. Fukami, and T. Ogata, „FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 5, 503-506,2017
- 19) 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, 240-247,2018
- 20) 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*, Mar 23, ,2018
- 21) 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.
- 22) A. 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*, Apr 30, ,2018
- 23) Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, „Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 2, 81-88,2017
- 24) N. Miyake, N. I. Wolf, F. K. Cayami, J. Crawford, A. Bley, D. Bulas, A. Conant, S. J. Bent, K. W. Gripp, A. Hahn, S. Humphray, S. Kimura-Ohba, Z. Kingsbury, B. R. Lajoie, D. Lal, D. Micha, A. Pizzino, R. J. Sinke, D. Sival, I. Stolte-Dijkstra, A. Superti-Furga, N. Ulrick, R. J. Taft, T. Ogata, K. Ozono, N. Matsumoto, B. A. Neubauer, C. Simons, and A. Vanderver, „X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1., *Neurogenetics*, vol. 18 no. 4, 185-194,2017
- 25) M. Miyado, K. Yoshida, K. Miyado, M. Katsumi, K. Saito, S. Nakamura, T. Ogata, and M. Fukami, „Knockout of Murine Mamld1 Impairs Testicular Growth and Daily Sperm Production but Permits Normal Postnatal Androgen Production and Fertility., *Int J Mol Sci*, vol. 18 no. 6, ,2017
- 26) T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, T. Ogata, K. Tatebayashi, A. Watanabe, S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono, „Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 87 no. 1, 10-19,2017
- 27) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, „Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients., *Genet Med*, vol. 19 no. 12, 1356-1366,2017
- 28) T. Isojima, S. Sakazume, T. Hasegawa, T. Ogata, T. Nakanishi, T. Nagai, and S. Yokoya, „Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth in children with Turner syndrome., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 3, 153-164,2017
- 29) T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, „Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects., *Clin Epigenetics*, vol. 9,52,2017

- 30) Y. Hosokawa, R. Kawakita, S. Yokoya, T. Ogata, K. Ozono, O. Arisaka, Y. Hasegawa, S. Kusuda, M. Masue, H. Nishibori, T. Sairenchi, and T. Yorifuji, „Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry., *Endocr J*, vol. 64 no. 9, 867-880, 2017
- 31) 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, 95-104, 2018
- 32) M. G. Haug, A. Brendehaug, G. Houge, M. Kagami, and T. Ogata, „Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome., *Clin Case Rep*, vol. 6 no. 1, 91-95, 2018
- 33) M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, Y. Matsubara, J. Yamauchi, and T. Ogata, „Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty., *J Cell Mol Med*, vol. 21 no. 10, 2623-2626, 2017
- 34) M. Fukami, E. Suzuki, M. Igarashi, M. Miyado, and T. Ogata, „Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 88 no. 3, 351-359, 2018
- 35) M. Fukami, H. Shima, E. Suzuki, T. Ogata, K. Matsubara, and T. Kamimaki, „Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline., *Clin Genet*, vol. 91 no. 5, 653-660, 2017
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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 Galpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis., *J Am Soc Nephrol*, vol. 30, no. 5, 877-889, May, 2019.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) R. Matsushita, K. Nagasaki, T. Ayabe, Y. Miyoshi, S. Kinjo, H. Haruna, K. Ihara, T. Hasegawa, S. Ida, K. Ozono, K. Minamitani and E. Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric. Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2: a nationwide survey in Japan 1997-2017. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 32(6) 585-595. 2019
- 50) 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.
- 51) K. Ushijima, S. Narumi, T. Ogata, I. Yokota, S. Sugihara, T. Kaname, Y. Horikawa, Y. Matsubara, M. Fukami, T. Kawamura, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes*;20.712-719.2019
- 52) K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet*;27.1845-1857.2019
- 53) 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*;11.42.2019
- 54) 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*;32accepted.2020
- 55) K. Hamanaka, A. Takata, Y. Uchiyama, S. Miyatake, N. Miyake, S. Mitsushashi, 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*;28.2319-2329.2019
- 56) E. Uehara, A. Hattori, H. Shima, A. Ishiguro, Y. Abe, T. Ogata, E. Ogawa and M. Fukami. Unbalanced Y;7 Translocation between Two Low-Similarity Sequences Leading to SRY-Positive 45,X Testicular Disorders of Sex Development. *Cytogenet Genome Res*;158.115-120.2019
- 57) T. Yoshida, M. Miyado, M. Mikami, E. Suzuki, K. Kinjo, K. Matsubara, T. Ogata, H. Akutsu, M. Kagami and M. Fukami. Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod*;34.1762-1769.2019
- 58) D. Shimizu, R. Sakamoto, K. Yamoto, H. Saitsu, M. Fukami, G. Nishimura and T. Ogata. De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet*;64.1041-1044.2019
- 59) Y. Masunaga, T. Inoue, K. Yamoto, Y. Fujisawa, Y. Sato, Y. Kawashima-Sonoyama, N. Morisada, K. Iijima, Y. Ohata, N. Namba, H. Suzumura, R. Kuribayashi, Y. Yamaguchi, H. Yoshihashi, M. Fukami, H. Saitsu, M. Kagami and T. Ogata. IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*;105.116-125.2020
- 60) A. Ohishi, Y. Masunaga, S. Iijima, K. Yamoto, F. Kato, M. Fukami, H. Saitsu and T. Ogata. De novo ZBTB7A variant in a patient with

macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet*;65.181-186.2020

なし

3. その他

なし

61) T. Fukuda, T. Hiraide, K. Yamoto, M. Nakashima, T. Kawai, K. Yanagi, T. Ogata and H. Saitsu. Exome reports A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Eur J Med Genet*;63.103804.2020

62) K. Ushijima, M. Okuno, T. Ayabe, N. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, I. Yokota, S. Amemiya, T. Uchiyama, T. Kikuchi, T. Ogata, S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes. *Diabet Med*;20.712-719.2019

63) K. Imura, S. Ikeya, T. Ogata and Y. Tokura. Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare GJB3 mutation. *J Dermatol*;47.e111-e113.2020

64) T. Hiraide, K. Kubota, Y. Kono, S. Watanabe, T. Matsubayashi, M. Nakashima, T. Kaname, T. Fukao, N. Shimozawa, T. Ogata and H. Saitsu. POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev*;42.363-368.2020

65) K. Kinjo, T. Yoshida, Y. Kobori, H. Okada, E. Suzuki, T. Ogata, M. Miyado and M. Fukami. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr*;7.1.2020

66) T. Hiraide, S. Watanabe, T. Matsubayashi, K. Yanagi, M. Nakashima, T. Ogata and H. Saitsu. A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1145.2020

67) T. Hayashi, K. Hosono, A. Kubo, K. Kurata, S. Katagiri, K. Mizobuchi, M. Kurai, N. Mamiya, M. Kondo, T. Tachibana, H. Saitsu, T. Ogata, T. Nakano and Y. Hotta. Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A*;2020

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「アンジェルマン症候群とピットホプキンス症候群
および類縁疾患の遺伝学的臨床的解析」

研究分担者 齋藤 伸治

名古屋市立大学・大学院医学研究科 教授

研究要旨

ASが疑われた患者に対して系統的な遺伝学的診断を実施し、ASの確定診断がつかなかった例に対して、7遺伝子（*UBE3A*、*TCF4*、*MECP2*、*SLC9A6*、*CDK5L*、*FOXG1*、*MBD5*）のパネル解析を実施した。その結果遺伝学的に確定診断されたAS 100例を集積した。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。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が強いことが示された。パネル解析により、*TCF4*変異3例、*MECP2*変異4例、*SLC9A6*変異1例、*FOXG1*変異1例を同定した。それぞれ、Pitt-Hopkins症候群、Rett症候群、Christianson症候群、Rett類縁疾患と診断した。同定された変異はすべてde novoであり、ACMGガイドラインにより病原性と判断された。ASが疑われる非典型例のなかに、一定の割合で異なる疾患が存在することが明らかになった。ASと確定診断された例でも遺伝型により経過が異なる。また、類縁疾患ではそれぞれ経過が異なるため、正確な診断がQOL改善には必要である。ASが臨床的に疑われた例のQOL改善には系統的な遺伝学的診断が重要である。

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。比較的頻度が高いが、特に、乳児期の症状は発達の遅れとてんかん発作が主体であり、非特異的である。そのため、異なった遺伝性疾患がASと疑われる可能性がある。Pitt-Hopkins症候群、Rett症候群（指定難病156）、Christianson症候群などがASと似た症状を示すことが知られている。私たちは、ASおよびASと鑑別が問題になる疾患がどの程度存在し、それらの臨床経過の違いがQOLに与える影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

ASの最も多い欠失が商業的検査でのFISH法で否定された患者を対象とした。ASの遺伝学的診断は*SNURF-SNRPN*領域のDNAメチル化テストを行い、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。両親の検体が得られなかった時は片親性ダイソミー（UPD）/ 刷り込み変異（ID）と分類した。メ

チル化テスト正常の場合 *UBE3A* の翻訳領域をSanger法で解析した。いずれにおいても異常が同定されなかった例をパネル解析の対象とした。

パネル解析には *UBE3A*、*TCF4*、*MECP2*、*SLC9A6*、*CDK5L*、*FOXG1*、*MBD5* のエクソン領域をAmpliSeq™ Custom Panel (Life Technologies)にてライブラリを作成し、次世代シーケンサー（Ion GeneStudio S5）にて塩基解読を行った。解析はCLC Genomics Workbench7.0にて実施した。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名が集積され、解析が実施できた。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。

AS類似疾患では、TCF4変異3例、MECP2変異4例、SLC9A6変異1例、FOXG1変異1例を同定した。それぞれ、Pitt-Hopkins症候群、Rett症候群、Christianson症候群、Rett類縁疾患と診断した。同定された変異はすべてde novoであり、ACMGガイドラインにより病原性と判断された。SLC9A6の変異は-8のイントロン領域の変異であったが、末梢白血球由来RNAを用いたRT-PCR解析にて正常なスプライシングが存在しないことを確認し、病原性と判断した。

AS類似疾患の臨床症状は乳児期では互いに鑑別が困難であったが、年齢が上がるに従い、それぞれの特徴が明らかになっていた。

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。

臨床的にASが疑われたが、遺伝学的に否定された患者の中で多かったのはPitt-Hopkins症候群とRett症候群であった。Pitt-Hopkins症候群はTakanoらの先行研究でAS疑いに中で一定頻度存在すると報告されている。このように、臨床的な診断のみではこれらの疾患を区別することはできなかった。これらの疾患は乳児期の発達遅滞、てんかんの合併に加えて、顔貌や行動特性に重なりが見られる。一方、Rett症候群は神経学的退行、Christianson症候群は進行性の小脳萎縮がASとは異なる症候となるが、乳児期にははっきりしない。このように乳児期には症状が重なっているが、その後の経過は異なるために、正確な診断はQOLの向上のために重要である。

E. 結論

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。ASの遺伝学的群における臨床症状の違いを踏まえて、患者の自然歴を予想することで、AS患者の経過観察および適切な療育の計画に資することが期待でき、ひいては、患者および家族のQOLの向上を図ることに活用できる。AS類似疾患は乳児期には症状が互いにオーバーラップしているが、その後の経過が異なるため、正確な診断がQOL改善には必要である。そのため、ASが臨床的に疑われた例のQOL改善には系統的な遺伝学的診断が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, „Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability., J Neurochem, vol. 140 no. 1, 82-95,2017
- 2) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroovich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S. Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, „IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis., Sci Rep, vol. 8 no. 1,5608,2018

- 3) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, „Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients., *Genet Med*, vol. 19 no. 12, 1356-1366, 2017
- 4) T. Okazaki, Y. Saito, R. Hiraiwa, S. Saitoh, M. Kai, K. Adachi, Y. Nishimura, E. Nanba, and Y. Maegaki, „Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child with a mutation in SYNGAP1., *Epileptic Disord*, vol. 19 no. 3, 339-344, 2017
- 5) Y. Nakamura, Y. Togawa, Y. Okuno, H. Muramatsu, K. Nakabayashi, Y. Kuroki, D. Ieda, I. Hori, Y. Negishi, T. Togawa, A. Hattori, S. Kojima, and S. Saitoh, „Biallelic mutations in SZT2 cause a discernible clinical entity with epilepsy. developmental delay. macrocephaly and a dysmorphic corpus callosum., *Brain Dev*, vol. 40 no. 2, 134-139, 2018
- 6) I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K. Kurosawa, and S. Saitoh, „CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation., *J Med Genet*, vol. 54 no. 12, 836-842, 2017
- 7) N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 6, 1644-1648, 2017
- 8) N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S. Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 10, 927-929, 2017
- 9) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, „A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly., *BMC Med Genet*, vol. 18 no. 1, 4, 2017
- 10) K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S. Saitoh, „A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia. polymicrogyria and cleft palate., *J Hum Genet*, vol. 62 no. 9, 861-863, 2017
- 11) I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S. Saitoh, „Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement., *Sci Rep*, vol. 7 no. 1, 3552, 2017
- 12) 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.
- 13) 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.
- 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) 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.
- 16) 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.

- 17) D.Ieda, I. Hori, Y. Nakamura, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, A. Arisaka, S. Hasegawa and S. Saitoh. A novel splicing mutation in SLC9A6 in a boy with Christianson syndrome. Hum Genome Var;6.15.2019
- 18) Y. Negishi, D. Ieda, I. Hori, Y. Nozaki, T. Yamagata, H. Komaki, J. Tohyama, K. Nagasaki, H. Tada and S. Saitoh. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. Orphanet Journal of Rare Diseases;14.277.2019
- 19) 齋藤伸治 Angelman 症候群. 小児科.60.961-966.2019

2. 学会発表

- 1) Negishi Y, Ieda D, Miyamoto T, Hori I, Hattori A, Nozaki Y, Komaki H, Tohyama J, Nagasaki K, Tada H, Oishi H, Saitoh S. Truncating *MAGEL2* mutations produce fetal lethality in mice and may recapitulate pathogenesis of Schaaf-Yang syndrome. 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017/10/18-21(Orland, USA)ポスター発表
- 2) Nakamura Y, Togawa Y, Okuno Y, Muramatsu H, Ieda D, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S. A patient with compound heterozygous mutations in *SZT2* represents a discernible clinical entity with developmental delay, macrocephaly and dysmorphic corpus callosum. 第 59 回日本小児神経学会学術集会 (大阪) 2017/6/16-18 口頭発表
- 3) 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 (名古屋) 2019/1/11-12. 口頭発表
- 4) Nakamura Y, 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 (SanDiego, USA) ポスター発表.

- 5) 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 (幕張) 2018/5/31 口頭発表
- 6) Hori I, Miya F, Nakamura Y, Ieda D, Negishi Y, Hattori A, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Clinical, genetic, and biochemical analyses for PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. 第 61 回日本小児神経学会学術集会 (名古屋) 2019/5/31 口頭発表
- 7) Nakamura Y, Kato K, Tsuchida N, Matsumoto N, Takahashi Y, Saitoh S. Constitutive activation of mTORC1 signaling induced by biallelic loss-of-function mutations in *SZT2* underlies a discernible neurodevelopmental disease. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表
- 8) Kato K, Oka Y, Muramatsu H, Vasilev F, Otomo T, Oishi H, Kawano Y, Nakazawa Y, Ogi T, Takahashi Y, Saitoh S. Biallelic *VPS35L* pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex. 69th American Society of Human Genetics Annual Meeting (Houston, USA) 2019/10/16 ポスター発表

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）
総合研究報告書

「先天異常症候群の新たな表現型の検討及び医療における
患者相互支援事業の実現性の検討」

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
愛知県医療療育総合センター中央病院 副院長

研究協力者 稲葉美枝・愛知県医療療育総合センター中央病院 遺伝診療科医長

A. 研究目的

本研究班の分担研究として、中京地区における成育医療施設としてMowat-Wilson症候群をはじめとする各種の先天異常症候群の表現型の解析及びその患者家族を支援する仕組みを構築することを目的とした。

B. 研究方法

当院に通院中の先天異常症候群の患児の中から同一疾患において年齢層及び成長発達特性の類似した症例を抽出し、その遺伝子型と表現型を検討する。

同一の先天異常症候群において年齢や成長発達の特徴、生活上の問題点が類似した症例を複数集めてそれぞれの患者家族の同意を得て、患者交流会を開催する。その患者満足度を後日聞き取り調査する。

（倫理面への配慮）

網羅的遺伝子解析は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて実施され、かつ当該施設においても倫理審査を経て実施されている。対象の患者は未成年であり研究への参加としての情報の収集、及び患者交流会における他の患者への情報提供に際しては親権者である両親に対して説明を行い、同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. 従来の原因不明とされていた先天異常症候群の患児の中から、全Exome解析でCREBBPの病的バリエントが同定されたが従来の

Rubinstein-Taybi症候群の顔貌を呈さない3例の遺伝子型と表現型を検討した。いずれも臨床診断基準の一つであるコルメラの特徴を欠いていた他、眼瞼裂斜下、低身長も認められず、本症候群のゲシュタルト診断の参考になると言われる特徴的笑い顔（Grimacing smile）も見られなかった。指の形態の特徴も軽微であり、従来の本症候群の記述から本症を診断することは困難であると考えられた。バリエントはいずれもExon 31に位置していた（p.S2063*、p.Q2081*、p.M2053V）。

2. Mowat-Wilson 症候群の身体的特徴の検討、手指の形態について全症例の手指の写真の評価してその共通する特徴を検討した。先細りのない細長い手指と皺の多い柔らかい皮膚が特徴で有り、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た。

3. 網羅的遺伝子解析で診断された同一の稀少疾患の患者を対象とした家族相互支援の取り組みを計画し、患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として実施した。

D. 考察

近年の次世代シーケンス技術による網羅的遺伝子解析によって現在知的障害の原因となる単一の遺伝子は 800 近く同定され、解析対象となる患者の半数においてその原因が明らかとなっ

ている。知的障害の患者がその原因を診断されることにより得られるメリットの一つが、その変異を有することにより現れる表現型すなわち成長発達の特長や合併症である。

今回の研究事業においては、表現型の詳細な検討で明らかになった成長発達や身体的特徴や合併症という医学情報を患者家族に還元する方法として医療の現場における患者交流事業を試験的に実施した。

相当な準備と複数の職種の協力を得て患者への情報提供、遺伝カウンセリング、リハビリテーション、診察を包括した医療として患者交流事業が実現可能であることを示した。

E. 結論

網羅的解析により診断された稀少先天異常症候群の成長発達や合併症を含む表現型の検討を行い Rubinstein-Taybi 症候群及び Mowat-Wilson 症候群において新たな知見を得た。研究により明らかになった医学情報を患者家族に還元する方法の一つとして、医療としての患者家族交流事業を実施しその意義と実現可能性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, “Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients,” *Genet Med*, vol. 19 no. 12, 1356-1366, 2017
- 3) T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects,” *Clin Epigenetics*, vol. 9, 52, 2017
- 4) 水野 誠司,【ガイドランス 小児コンサルテーション・リエゾン】疾患別にみたアセスメントと具体的介入 染色体疾患・遺伝性疾患, 小児の精神と神経, vol. 57 no. 増刊, 54-55, 2017
- 5) M. Teraishi, M. Takaishi, K. Nakajima, M. Ikeda, Y. Higashi, S. Shimoda, Y. Asada, A. Hijikata, O. Ohara, Y. Hiraki, S. Mizuno, T. Fukada, T. Furukawa, N. Wakamatsu, and S. Sano, “Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome,” *Sci Rep*, vol. 7, 46565, 2017
- 6) J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y. Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, “Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties,” *Hum Mutat*, vol. 38 no. 7, 805-815, 2017
- 7) T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kosaki, and S. Mizuno, “Growth pattern of Rahman syndrome,” *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 3, 712-714, 2018
- 8) 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, 431-437, 2018
- 9) 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, 45470-45483, 2017
- 10) H. Shimbo, T. Yokoi, N. Aida, S. Mizuno, H. Suzumura, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, and K. Kurosawa, “Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome,” *Mol Genet Genomic Med*, vol. 5 no. 4, 429-437, 2017
- 11) N. Kurahashi, N. Miyake, S. Mizuno, E. Koshimizu, H. Kurahashi, K. Yamada, J. Natsume, Y. Aoki, M. Nakamura, H. Taniai, Y. Maki, C. Abe-Hatano, N. Matsumoto, and K. Maruyama, “Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations,” *Brain Dev*, vol. 39 no. 8, 672-677, 2017
- 12) 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, 1-9, 2017

- 13) S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, „Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).”, *PLoS One*, vol. 12 no. 8, e0181791, 2017
- 14) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S. Saitoh, „A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.”, *BMC Med Genet*, vol. 18 no. 1, 4, 2017
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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. Marcellis, 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. Sagioglu, S. Sallevelt, 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, J. Clayton-Smith, and G. W. E. Santen, “Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome,” *Genet Med*, Jan 29, 2019.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P.

- Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 26) K. C. J. Nixon, J. Rousseau, M. H. Stone, M. Sarikahya, S. Ehresmann, S. Mizuno, N. Matsumoto, N. Miyake, D. D. D. Study, D. Baralle, S. Mckee, K. Izumi, A. L. Ritter, S. Heide, D. Heron, C. Depienne, H. Titheradge, J. M. Kramer and P. M. Campeau. A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am J Hum Genet*;104.596-610.2019
- 27) S. K. Fiordaliso, A. Iwata-Otsubo, A. L. Ritter, M. Quesnel-Vallieres, K. Fujiki, E. Nishi, M. Hancarova, N. Miyake, J. E. V. Morton, S. Lee, K. Hackmann, M. Bando, K. Masuda, R. Nakato, M. Arakawa, E. Bhoj, D. Li, H. Hakonarson, R. Takeda, M. Harr, B. Keena, E. H. Zackai, N. Okamoto, S. Mizuno, J. M. Ko, A. Valachova, D. Prchalova, M. Vlckova, T. Pippucci, C. Seiler, M. Choi, N. Matsumoto, N. Di Donato, Y. Barash, Z. Sedlacek, K. Shirahige and K. Izumi. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment. *Am J Hum Genet*;105.987-995.2019
- 28) 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. Sallevelt, A. Sanchis 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, T. Kosho, D. Wieczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*;21.1295-1307.2019
- 29) 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*;179.896-899.2019
2. 学会発表
- 1) Seiji Mizuno, Masako Izawa, Satoko Miyatake, Mie Inaba, Yukako Muramatsu, Hiroko Taniai, Naomichi Matsumoto PUF60 splicing variant in a boy with coloboma, short stature and subtle facial features Annual meeting of European Society of Human Genetics. Gothenburg, 2019.6.14
- 2) 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
- 3) 稲葉美枝、根岸豊、原香織、鏡雅代、齋藤伸治、水野誠司 11p15重複と4p16欠失による Beckwith-Weidemann症候群と Wolf-Hirschhorn症候群の合併例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12

- 4) 加藤耕治、水野誠司、要匡、若松学、奥野友介、村松秀城、中村勇治、家田大輔、堀いくみ、服部文子、高橋義行、齋藤伸治 知的障害、脳梁低形成、特徴的顔貌を呈し、WDFY3 遺伝子のPHドメインに新規のミスセンス変異を認めた1例 第41回日本小児遺伝学会学術集会 名古屋市 2019.1.12
- 5) 稲葉美枝、加藤耕治、片岡伸介、奥野友介、村松秀城、鈴木康子、山田憲一郎、村松友佳子、谷合弘子、水野誠司 AHDC1の新規変異の同定された知的障害と特徴的形態を有するの女兒例 第40回日本小児遺伝学会学術集会 東京都 2018.1.12

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究」

研究分担者 岡本 伸彦

大阪母子医療センター(研究所) 遺伝診療科 主任部長・研究所長

研究要旨

3年間にわたって関西地区、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。平成29年度は当センターを受診した歌舞伎症候群60例について、発達状況と合併症の関連について検討を行った。歌舞伎症候群の20%以上で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられた。平成30年度はAu-Kline症候群において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報告した。令和元年度は当センターでの最近10年間の頭蓋縫合早期癒合症例の臨床遺伝学的検討を行った。ウィリアムズ症候群、歌舞伎症候群、ヌーナン症候群をはじめとする一般的な先天異常症候群において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。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

大阪母子医療センター遺伝診療科 西恵理子（副部長）、植田紀美子（副部長）、長谷川結子（医師）
松田圭子、三島祐子、川戸和美（遺伝カウンセラー）

A. 研究目的

大阪母子医療センターは関西地区において成育医療施設としての重要な役割を持つ。多数の染色体異常症や遺伝性疾患を有する小児が受診する。臨床遺伝学的診療の中で、染色体異常症や先天異常症候群等の中に頭蓋縫合早期癒合症の合併がしばしばみだされる傾向があることに気づいた。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常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報告した。

歌舞伎症候群についても平成29年の本研究報告書で報告した。歌舞伎症候群は比較的頻度の高い先天異常症候群であり、1万人に1人程度の可能性もある。大多数は孤発例であるが、常染色体優性遺伝の家系が存在する。特異顔貌、精神運動発達遅滞、内臓奇形、成長障害、内分泌異常など多彩な症状を認める。平成29年度の研究では歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合

症が約20%の症例で認められ、有意に多い合併症であることを報告した。

平成30年度には、新規症候群であるAu-Kline症候群2例で頭蓋縫合早期癒合症の合併を報告し、本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報告した。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。

令和元年度はこうした研究に加え、最近10年間に経験した頭蓋縫合早期癒合症を呈する染色体異常症や先天異常症候群を総合的に検討した。

B. 研究方法

大阪母子医療センターを受診した染色体異常症や先天異常症候群例について、合併症や臨床経過を後方視的に検討した。頭蓋縫合早期癒合症について着目した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断にあたっては倫理面の配慮を行い、全例に遺伝カウンセラーによるカウンセリングを実施した

C. 研究結果

染色体異常や先天異常症候群において頭蓋縫合早期癒合症を多数例で同定した。合計54例であった。

表にその一覧をあげる。

表

疾患名	症例数
歌舞伎症候群	11例
ウィリアムズ症候群	10例
CFC症候群	4例
ヌーナン症候群	3例
ダウン症候群	3例
9p-症候群	3例
プラダー・ウィリ症候群	2例
Au-Kline症候群	2例
その他1例のみの症例 合計16例 前頭骨幹端異形成症、KAT6A異常症、 Langer-Giedion症候群など	

D. 考察

アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen 症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候であることが広く知られた症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合がしばしば報告される。ウィリアムズ症候群については Ueda らが、頭蓋縫合早期癒合症を 8 例で合併したことを報告した。その後も症例数が増えた。脳外科的対応を要する例も含まれた。ヌーナン症候群についても Ueda らが頭蓋縫合早期癒合症の合併についてすでに報告した。

歌舞伎症候群は有名な症候群であり、比較的頻度も高い。過去には散発的に歌舞伎症候群と頭蓋縫合早期癒合症の合併の報告がみられた。平成 29 年度は大阪母子医療センター遺伝診療科で経験した歌舞伎症候群 60 例における検討において、頭蓋縫合早期癒合症は少なくとも歌舞伎症候群の 20%以上で合併することが示唆された。低年齢でまだ CT による評価を行っていない例もあり、合併率はさらに高い可能性がある。頭蓋縫合早期癒合症は歌舞伎症候群の重要な合併症であるといえる。歌舞伎症候群はヒストン修飾異常が原因であるが、頭蓋縫合早期癒合の発症機序については今後のさらなる検討が必要である。

また、歌舞伎症候群については国際共同研究を行い、標準的な国際診断クライテリアを構築した (J Med Genet. 2019;56:89-95)。

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。我々は平成 30 年度の本研究班において、Au-Kline 症候群 2 症例で頭蓋縫合早期癒合症の経験を報告した。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は確定的である。

本年度の研究ではダウン症候群の 3 例、プラダー・ウィリ症候群の 2 例で頭蓋縫合早期癒合症がみられた。こうした疾患群では頭囲増加が不良な例や頭蓋形態に異常を認める例では積極的な CT 検査が必要と考えられる。他に、9p-症候群では三角頭蓋の合併に注意する必要がある。

3 年間の研究を通じて、ヒストン修飾系の疾患や RASopathy 関連症候群は頻度が高く、日常診療において注意が必要であると考えられた。診察の際に頭部形態、大泉門の大きさ、頭囲発育曲線などに注意を払う必要がある。ただし、全例が脳神経外科的治療の対象になるわけではなく、外科治療の適応は脳神経外科の判断が必要となる。

E. 結論

アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゾン症候群、Saethre-Chotzen 症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にも染色体異常症や先天異常症候群では頭蓋縫合早期癒合症の頻度は高い場合があり、経過をフォローする上で注意すべき合併症である。放置すると頭蓋内圧上昇から、頭痛などの症状が出現する可能性がある。長期的には神経発達に影響する可能性がある。頭部 CT などによる的確な診断が必要である。頭蓋形成術などの外科的対応が必要な場合があるが、適応については脳神経外科との検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Mitsushashi, S. Miyatake, A. Takata, N. Miyake, K. Hata, T. Kaname, Y. Matsubara, H. Saitsu, and N. Matsumoto, Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two

- distinct disorders., *Hum Mol Genet*, vol. 27 no. 8, 1421-1433,2018
- 2) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, „Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability., *J Neurochem*, vol. 140 no. 1, 82-95,2017
 - 3) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S. Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K. Kosaki, and T. Tsunoda, „IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis., *Sci Rep*, vol. 8 no. 1,5608,2018
 - 4) A. Unzaki, N. Morisada, K. Nozu, M. J. Ye, S. Ito, T. Matsunaga, K. Ishikura, S. Ina, K. Nagatani, T. Okamoto, Y. Inaba, N. Ito, T. Igarashi, S. Kanda, K. Ito, K. Omune, T. Iwaki, K. Ueno, M. Yahata, Y. Ohtsuka, E. Nishi, N. Takahashi, T. Ishikawa, S. Goto, N. Okamoto, and K. Iijima, „Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 5, 647-656,2018
 - 5) K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, Y. Aoki, and N. Okamoto, „Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 9, 2346-2352,2017
 - 6) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H. Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, „Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome., *Congenit Anom (Kyoto)*,
 - 7) S. Mizumoto, T. Kosho, A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, N. Okamoto, N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara, „Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency., *Clin Biochem*, vol. 50 no. 12, 670-677,2017
 - 8) J. Tanigawa, H. Mimatsu, S. Mizuno, N. Okamoto, D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, Y. Aoki, S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami, „Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 7, 805-815,2017
 - 9) S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, S. Mizuno, Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, N. Okamoto, and J. Inazawa, „Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH)., *PLoS One*, vol. 12 no. 8, e0181791,2017
 - 10) 植田 紀美子, 岡本 伸彦 他, CSPP1 変異による Joubert syndrome 本邦第 1 例目, 脳と発達, vol. 49 no. 6, 427-428,2017
 - 11) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, 心疾患を合併した歌舞伎症候群の臨床像, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 8, 1333-1337,2017
 - 12) 豊川 富子, 稲村 昇, 岡本 伸彦 他, Down 症候群をもつ乳児とその家族に対する集団外来の取り組み, 日本小児科学会雑誌, vol. 121 no. 11, 1872-1878,2017
 - 13) T. Yamamoto, K. Shimojima, Y. Ondo, S. Shimakawa, and N. Okamoto, „MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism., *Am J Med Genet A*, vol. 173 no. 5, 1264-1269,2017
 - 14) E. Sollis, P. Deriziotis, H. Saitsu, N. Miyake, N. Matsumoto, M. J. V. Hoffer, C. A. L. Ruivenkamp, M. Alders, N. Okamoto, E. K. Bijlsma, A. S. Plomp, and S. E. Fisher, „Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 11, 1542-1554,2017
 - 15) K. Shimojima, Y. Ondo, N. Okamoto, and T. Yamamoto, „A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder., *Hum Genome Var*, vol. 4,17029,2017
 - 16) K. Shimojima, N. Okamoto, H. Goel, Y. Ondo, and T. Yamamoto, „Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly., *Eur J Med Genet*, vol. 60 no. 12, 650-654,2017
 - 17) N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K. Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J.

- R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, N. Okamoto, C. Jacobsen, J. Tryggstad, S. Chernausek, L. A. Schimmenti, B. Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, K. I. Yoshiura, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski, „SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 238-248,2017
- 18) N. Okamoto, M. Watanabe, T. Naruto, K. Matsuda, T. Kohmoto, M. Saito, K. Masuda, and I. Imoto, „Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection., Hum Genome Var, vol. 4,16045,2017
- 19) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and D. Kitagawa, „A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology., Am J Med Genet A, vol. 173 no. 10, 2690-2696,2017
- 20) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, I. Kuki, T. Yamamoto, H. Saito, D. Kitagawa, and N. Matsumoto, „Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation., Mol Genet Genomic Med, vol. 5 no. 5, 585-591,2017
- 21) N. Okamoto, H. Nakao, T. Niihori, and Y.Aoki, „Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation., Congenit Anom (Kyoto), vol. 57 no. 6, 201-204,2017
- 22) N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation., Am J Med Genet A, vol. 173 no. 6, 1644-1648,2017
- 23) N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K. Kosaki, „Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation., J Hum Genet, vol. 62 no. 10, 927-929,2017
- 24) N. Okamoto, E. Ehara, Y. Tsurusaki, N. Miyake, and N. Matsumoto, „Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation., Congenit Anom (Kyoto), vol. 58 no. 3, 105-107,2018
- 25) Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, M. Nakanishi, and S.Saitoh, „A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly., BMC Med Genet, vol. 18 no. 1,4,2017
- 26) S. Miyatake, N. Okamoto, Z. Stark, M. Nabetani, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, T. Mizuguchi, A. Ohtake, H. Saito, and N. Matsumoto, „ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome., J Hum Genet, vol. 62 no. 8, 741-746,2017
- 27) M. Matsuo, A. Yamauchi, Y. Ito, M. Sakauchi, T. Yamamoto, N. Okamoto, Y. Tsurusaki, N. Miyake, N. Matsumoto, and K. Saito, „Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures., Brain Dev, vol. 39 no. 2, 177-181,2017
- 28) M. Koizumi, S. Ida, Y. Shoji, Y. Etani, Y. Hatsukawa, and N. Okamoto, „Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases., Clin Pediatr Endocrinol, vol. 26 no. 2, 89-98,2017
- 29) T. Kohmoto, N. Okamoto, T. Naruto, C. Murata, Y. Ouchi, N. Fujita, H. Inagaki, S. Satomura, N. Okamoto, M. Saito, K. Masuda, H. Kurahashi, and I. Imoto, „A case with concurrent duplication. triplication. and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements., Mol Cytogenet, vol. 10,15,2017
- 30) T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saito, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, „A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy., Brain Dev, vol. 39 no. 3, 256-260,2017
- 31) K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, and S.Saitoh, „A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia. polymicrogyria and cleft palate., J Hum Genet, vol. 62 no. 9, 861-863,2017

- 32) E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, „Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome., Hum Mutat, vol. 38 no. 6, 637-648,2017
- 33) I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K. Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S.Saitoh, „Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement., Sci Rep, vol. 7 no. 1,3552,2017
- 34) H. Hanafusa, N. Morisada, Y. Ishida, R. Sakata, K. Morita, S. Miura, M. J. Ye, T. Yamamoto, N. Okamoto, K. Nozu, and K. Iijima, „The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features., Hum Genome Var, vol. 4,17050,2017
- 35) C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, K. I. Yoshiura, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, N. Okamoto, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H. Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Ragge, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokmaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade, „De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 249-255,2017
- 36) 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. Marcellis, 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. Sallevelt, 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. de Vries, J. Clayton-Smith, and G. W. E. Santen, “Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome,” Genet Med, Jan 29, 2019.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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. Matsuiishi, "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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) K. Shimajima, 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.
- 51) 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.
- 52) K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).*Eur J Hum Genet*;27.1845-1857.2019
- 53) T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I. Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and Y. Aoki. Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome.*Am J Hum Genet*;104.1233-1240.2019
- 54) F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, N. Okamoto, K. W. Teik, S. Mizuno, H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K.

- Saito, S. Phadke, T. Kosho, P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Nagasaki, J. Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*;64.1173-1186.2019
- 55) 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 Burg, P. M. Campeau, N. Canham, K. Chrzanoswska, 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. Marcellis, 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. Sallevelt, A. Sanchis Calvo, P. O. Simsek-Kiper, G. Soares, L. Solaeché, 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*;21.1295-1307.2019
- 56) H. Watanabe, K. Higashimoto, N. Miyake, S. Morita, T. Horii, M. Kimura, T. Suzuki, T. Maeda, H. Hidaka, S. Aoki, H. Yatsuki, N. Okamoto, T. Uemura, I. Hatada, N. Matsumoto and H. Soejima. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J*;34.960-973.2020
- 57) L. Snijders Blok, T. Kleefstra, H. Venselaar, S. Maas, H. Y. Kroes, A. M. A. Lachmeijer, K. L. I. Van Gassen, H. V. Firth, S. Tomkins, S. Bodek, D. D. D. Study, K. Ounap, M. H. Wojcik, C. Cunniff, K. Bergstrom, Z. Powis, S. Tang, D. N. Shinde, C. Au, A. D. Iglesias, K. Izumi, J. Leonard, A. Abou Tayoun, S. W. Baker, M. Tartaglia, M. Niceta, M. L. Dentici, N. Okamoto, N. Miyake, N. Matsumoto, A. Vitobello, L. Faivre, C. Philippe, C. Gilissen, L. Wiel, R. Pfundt, P. Deriziotis, H. G. Brunner and S. E. Fisher. De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Genet*;105.403-412.2019
- 58) Y. Shoji, S. Ida, T. Niihori, Y. Aoki, N. Okamoto, Y. Etani and M. Kawai. Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome. *Endocr J*;66.983-994.2019
- 59) T. Yamamoto, T. Imaizumi, K. Yamamoto-Shimajima, Y. Lu, T. Yanagishita, S. Shimada, P. F. Chong, R. Kira, R. Ueda, A. Ishiyama, E. Takeshita, K. Momosaki, S. Ozasa, T. Akiyama, K. Kobayashi, H. Oomatsu, H. Kitahara, T. Yamaguchi, K. Imai, H. Kurahashi, A. Okumura, H. Oguni, T. Seto and N. Okamoto. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev*;41.776-782.2019
- 60) S. E. Raible, D. Mehta, C. Bettale, S. Fiordaliso, M. Kaur, L. Medne, M. Rio, E. Haan, S. M. White, K. Cusmano-Ozog, E. Nishi, Y. Guo, H. Wu, X. Shi, Q. Zhao, X. Zhang, Q. Lei, A. Lu, X. He, N. Okamoto, N. Miyake, J. Piccione, J. Allen, N. Matsumoto, M. Pipan, I. D. Krantz and K. Izumi. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *Am J Med Genet A*;179.1126-1138.2019
- 61) N. Okamoto, H. Arai, T. Onishi, T. Mizuguchi and N. Matsumoto. Intellectual disability and dysmorphic features in male siblings arising from a novel TAF1 mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*;60.40-41.2020
- 62) N. Okamoto, A. Takata, N. Miyake and N. Matsumoto. RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome-like phenotype. *Congenit Anom (Kyoto)*;59.195-196.2019

63) Ueda, K. Yanagi, T. Kaname and N. Okamoto. A novel mutation in the GATAD2B gene associated with severe intellectual disability. Brain Dev;41.276-279.2019

2. 学会発表

- 1) "Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saito H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A."
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Yanagi, K. Minatogawa, M. Takeshita, M. Satou, K. Okamoto N, Matsubara, Y. Kaname, T. Entire structure of MECP2cDNA expressed in a patient with Rett syndrome bearing a large deletion between the exon 4 of MECP2 and the upstream region of IRAK 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019
- 6) Okamoto N, Miya, F. Tsunoda, T. Kato, M. Saitoh, S. Kanemura, Y. Kosaki, K. .Microcephaly and intellectual disability with novel compound heterozygous WARS

mutations 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019

- 7) Nishi, E. Uehara, T. Kosaki, K. Okamoto N. The Clinical features of individuals of Hypotonia, ataxia, and delayed development syndrome (HADDS) with recurrent EBF3 mutations 欧州人類遺伝学会. スウェーデン. ポスター. 2019
- 8) Nishi, E. Mishima, Y. Kishimoto, Y. Kaname, T. Okamoto N. Clinical features of individual with Birk Barel syndrome. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 9) Hosoki, K. Miyatake, S. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto N. Rare syndromes with X-linked cerebellar hypoplasia revealed by whole-exome sequencing. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 10) K. Hosoki, S. Miyatake, N. Miyake, N. Matsumoto, N. Okamoto Novel SON de novo mutation in a patient with a severe neurodevelopmental disorder. 米国人類遺伝学会. ヒューストン. ポスター. 2019
- 11) IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome. Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation 2019.7.26-29. 国内、口頭

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）
総合研究報告書

「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

所属・職位 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 5 家系について病因および病態解析を実施した。その結果、2 家系に既知の原因遺伝子である BUB1B に変異を同定した。変異が認められなかった 3 家系のうち 1 家系に新規原因遺伝子として CDC20 を同定した。CDC20 にミスセンス変異を保有していた 54 歳女性は著明な早老症を呈しており、紡錘体形成チェックポイント異常と早老性の関連性がヒトで初めて明確に示された。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

宮本達雄・広島大学・准教授

阿久津シルビア夏子・広島大学・助教

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。

B. 研究方法

PCS (MVA) 症候群の非典型 5 家系を収集して遺伝子型と表現型の関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、稀少性遺伝病のゲノム DNA を使用することから、個人情報保護を必要がある。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

PCS (MVA) 症候群は、国内外で約 50 例が知られている。患児は出生前から発育遅滞を示し、重度の小頭症を呈する。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症する。両眼の白内障・小眼

球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をときに認める。ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫を発症する。

非典型的な経過を示す PCS (MVA) 症候群の 5 家系を収集した。1 例目は、4 歳男児。言葉の後れと特異顔貌、中等度難聴を認めた。染色体検査で PCS 核板を 24.5% に認め、遺伝子検査で、BUB1B のミスセンス変異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。先天性乳糜胸水と、出生後から傾眠傾向を認めた。染色体検査で PCS 核板を 24.5% に認めたが、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が認められた。生後 6 ヶ月の染色体検査では、多彩異数性モザイクが検出された。筋緊張が低下しており、気管切開を実施した。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。

4 家系目は、横紋筋肉腫発症を発症した 4 歳と 8 歳の兄弟例。いずれも本疾患に特徴的な症状を

認めなかったが、染色体検査でPCS核板を約70%に検出し、遺伝子検査でBUB1Bの遺伝子間領域変異とスプライス変異の複合ヘテロ接合体であることが判明した。5家系目は、早老症の54歳の女性。末梢血白血球に多彩異数性モザイクを認めた。患者と両親の全エクソーム解析により、染色体分離を促進する細胞周期調節因子CDC20にミスセンス変異が同定された。

D. 考察

本研究により、PCS(MVA)症候群の遺伝的異質性が明らかとなった。今後は、さらに症例を収集し、個々人の病態に応じた医療管理ガイドラインを作成して、最終的に患児のQOLに貢献したいと考えている。

E. 結論

PCS(MVA)症候群の非典型例5家系について病因と病態解明を行った。その結果、1家系に新規原因遺伝子としてCDC20を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, Y. Masatsuna, K. Hosoba, H. Kawakami, T. Yamamoto, K. Shimizu, H. Ohashi, and S. Matsuura, PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation., *Hum Mol Genet*, vol. 26 no. 22, 4429-4440, 2017
- 2) E. Royba, T. Miyamoto, S. Natsuko Akutsu, K. Hosoba, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto, and S. Matsuura, Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells., *Sci Rep*, vol. 7 no. 1, 5996, 2017
- 3) H. Nagashima, K. Shiraishi, S. Ohkawa, Y. Sakamoto, K. Komatsu, S. Matsuura, A. Tachibana, and H. Tauchi, Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events., *J Radiat Res*, vol. 59 no. suppl_2, ii11-ii17, 2018
- 4) T. Miyamoto, S. N. Akutsu, and S. Matsuura, Updated summary of genome editing technology in human cultured cells linked to human genetics studies., *J Hum Genet*, vol. 63 no. 2, 133-143, 2018
- 5) S. Matsuura, The effects of radiation on the human body., *Peace Culture*, vol. 78 no. 1, 9-12, 2017
- 6) A. 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.

- 7) 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.
 - 8) Yoshida, S. Yamaoka, M. Yoshida, K. Nakabayashi, R. Shirai, T. Osumi, C. Kiyotani, S. Akutsu, T. Miyamoto, K. Hata, N. Kiyokawa, Y. Yoza, K. Matsumoto, S. Matsuura and M. Kato. OS25-1-3 Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B. *Pediatr Blood Cancer* 66.e28049.2019
 - 9) S. N. Akutsu, K. Fujita, K. Tomioka, T. Miyamoto and S. Matsuura. Applications of Genome Editing Technology in Research on Chromosome Aneuploidy Disorders. *Cells*;9.2020
 - 10) T. Miyamoto, K. Hosoba, T. Itabashi, A. H. Iwane, S. N. Akutsu, H. Ochiai, Y. Saito, T. Yamamoto and S. Matsuura. Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome. *EMBO J*;e103499.2020
- ##### 2. 学会発表
- 1) Fujita H, et al. Genetic characterization of a patient with a progeroid phenotype and mosaic variegated aneuploidy. KEYSTONE SYMPOSIA MEETING, Aging and Mechanism of Aging-Related Disease (Yokohama) May 15-19, 2017
 - 2) 宮本達雄, 他 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の定量的評価としてのヒト培養細胞株におけるゲノム編集 第58回原子爆弾後障害研究会 (広島) 2017年6月4日
 - 3) 宮本達雄, 他 ヒト培養細胞におけるCRISPR - ObLiGaRe法を用いた放射線発がんリスクの個人差を規定する遺伝素因の探索 第2回日本ゲノム編集学会 (大阪) 2017年6月28~30日
 - 4) Royba E. et al. Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells 第42回中国地区放射線影響研究会 (広島) 2017年7月27日
 - 5) Miyamoto T, et al. PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 is required for proper mitotic spindle orientation 第75回日

- 本癌学会学術総会（横浜）2017年9月29～30日
- 6) 宮本達雄 他 分裂期キナーゼ PLK1 による遺伝性小頭症原因遺伝子産物 WDR62 のリン酸化を介した細胞分裂軸安定化機構 第60回日本放射線影響学会（千葉）2017年10月25～28日
 - 7) 小林純也 他 低線量率放射線照射によるミトコンドリア影響と ROS 産生との関係 第60回日本放射線影響学会（千葉）2017年10月25～28日
 - 8) 宮本達雄 他 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 共同利用・共同研究拠点「放射線災害・医科学研究拠点」県民公開大学（福島）2018年1月20日
 - 9) Akutsu SN, et al. 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
 - 10) 宮本達雄, 他 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
 - 11) Akutsu SN, et al. 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
 - 12) 宮本達雄, 他 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）2018年10月10～13日
 - 13) 宮本達雄, 他 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
 - 14) 河村香寿美, 他 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
 - 15) Akutsu SN, et al. 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
 - 16) 宮本達雄, 他 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
 - 17) 河村香寿美, 他 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
 - 18) Miyamoto T, et al. 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
 - 19) Nagashima H, et al. 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
 - 20) 宮本達雄, 他 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
 - 21) 松浦伸也, 他 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
 - 22) 宮本達雄, 他 放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索とリスク定量 第4回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス（広島）2019年6月1日
 - 23) 富岡啓太, 他 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としての NBS1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価 原子爆弾後障害研究会（広島）2019年6月2日
 - 24) 阿久津シルビア夏子, 他 CRISPR-ObLiGaRe 法を用いた iPS 細胞における蛍光核標識によるモザイク・トリソミー21 のモデル細胞系の開発 第4回日本ゲノム編集学会（東京）2019年6月3～5日
 - 25) Akutsu SN, et al. The generation of mosaic trisomy 21 model cells using cells from a patient with full trisomy 21 by trisomy rescue during cell reprogramming and their modification with fluorescent nuclear markers by genome editing technique. The 65th Brazilian Congress of Genetics (São Paulo) 17-20 September, 2019
 - 26) Akutsu SN, et al. Generation of Down syndrome iPS cells tagged with fluorescence marker in chromosome 21 using genome editing technology. 第64回日本人類遺伝学会（長

崎) 2019年11月6~9日

- 27)田内 広,他 DNA二重鎖切断修復を標的とした放射線治療創薬の取り組み 第62回日本放射線影響学会(京都)2019年11月14~16日
- 28)富岡啓太,他 NBS1遺伝子I171V多型の放射線感受性に対する定量的評価 第62回日本放射線影響学会(京都)2019年11月14~16日
- 29)河村香寿美,他 ATLD細胞におけるMRN複合体形成タンパク質の発現制御メカニズム 第62回日本放射線影響学会(京都)2019年11月14~16日
- 30)Yoshida K, et al. BUB1Bの生殖細胞系列の両アレルバリエーションによる家族性横紋筋肉腫 第61回小児血液・がん学会学術集会(広島)2019年11月14~16日
- 31)富岡啓太,他 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS1遺伝子I171V多型の逆遺伝学的解析 第42回日本分子生物学会年会(福岡)2019年12月3~6日
- 32)河村香寿美,他 新規ATLD変異細胞を用いたMRN複合体形成タンパク質の発現制御メカニズムの解析 第42回日本分子生物学会年会(福岡)2019年12月3~6日
- 33)Tomioka K, et al. Quantitative evaluation of the NBS1 I171V variant on radiosensitivity. The 4th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Hiroshima) 12 February, 2020

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）
総合研究報告書

「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

佐賀大学医学部・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・ウィードマン症候群（BWS）疑い症例のエピゲノム・ゲノム解析を行った。本研究期間中に解析したBWS症例数は56例で、これまでの解析総数は282例となり、本邦BWSの発症原因別頻度を明らかにした。父性片親性ダイソミー（patUPD）モザイクのうち10%が全ゲノムpatUPDモザイクであった。全ゲノムpatUPDモザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高いことから、patUPDモザイクが判明した症例は11番染色体以外の染色体についても解析する必要があると考えられた。生殖補助医療で出生したBWSの原因はKvDMR1-LOMが有意に多いこと、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。また、H19DMR内に変異を持つBWS家系において、変異が母から子に伝わる際、世代を経るに従いDNAメチル化異常がより高度かつ広範囲になる「DNAメチル化促進現象」を見いだした。BWSの有償遺伝子解析に対する患児・家族のニーズは引き続き増加傾向にあり、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。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。関連疾患として、Silver-Russell症候群、Weaver症候群、Perlman症候群、CTCF欠失症候群、ソトス症候群の解析を行った。これらの疾患では、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。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

東元 健 佐賀大学医学部・講師（特定）
八木ひとみ 佐賀大学医学部・技術専門職員

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・ウィードマン症候群（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）や臨床症状がオーバーラップするソトス症候群、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。

一方、BWS 親の会が実施したアンケート調査の一部データの提供を受け、患者における診断後の症状の変化等について明らかにする。

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。

ソトス症候群 (SS) は、エピゲノム修飾因子であるヒストン H3K36 メチル化酵素 (モノメチル化、ジメチル化; H3K36me1/2) をコードする NSD1 遺伝子のハプロ不全によって発症し、精神発達遅滞、過成長、大頭、骨年齢促進、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群である。NSD1 によって生じた H3K36me2 は、SETD2 によりトリメチル化され H3K36me3 となる。H3K36me2 と H3K36me3 は新規 DNA メチル化酵素 (DNMT3A, DNMT3B) によって認識され、ゲノムの DNA メチル化を制御している。これらは、NSD1 と DNA メチル化の強い関連性を示しているため、DNA メチル化の具体的な標的遺伝子を同定することを試みた。

当研究室では、2012 年より有償でインプリンティング疾患の遺伝子解析を行っている。

B. 研究方法

1. BWS/SRS のエピゲノム・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、BWS 症状について統計的に解析した。

3. BWS 関連疾患の解析

BWS の鑑別疾患の一つである Perlman 症候群 1 例について、原因遺伝子 DIS3L2 遺伝子の変異解析を行った。

軽度の成長障害を呈する 2 例 (女児) については、IGF2/H19 ドメインの ICR に結合しインスレーターとして機能する CTCF 遺伝子のヘテロ欠失を示すことが事前に判明していたため、Illumina HumanMethylation450 BeadChip array によるメチル化解析と RNA FISH による X 染色体不活性化解析を行った。

NSD1 と DNA メチル化に関連性があることから、DNA メチル化で遺伝子発現が制御されているインプリンティング領域を対象にメチル化解析を行った。31 名の SS 患者末梢血 DNA を用いてゲノム中の 28 カ所のインプリント DMR を MALDI-TOF-MS および bisulfite-pyrosequencing にて解析した。

(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/SRS のエピゲノム・ゲノム解析

本研究期間中に解析した BWS 症例数は 56 例で、KvDMR1-LOM 22 例、H19DMR-GOM 4 例、patUPD モザイク 8 例、CDKN1C 機能喪失変異 3 例、11p15 父性重複 1 例を見いだした。既知の異常を認めない症例は 18 例であった。通算の解析総数は 282 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 = 282)

発症原因	症例数	頻度	ART 出生児
KvDMR1-LOM	97	34.4%	15
H19DMR-GOM	20	7.1%	0
patUPD モザイク	57	20.2%	2
CDKN1C 変異	17	6.0%	0
11p15 父性重複	9	3.2%	0
既知の異常なし	82	29.1%	5

patUPD モザイクのうち、6 名 (10.5%) が全染色体 patUPD モザイク (GWpUPD モザイク) であった。

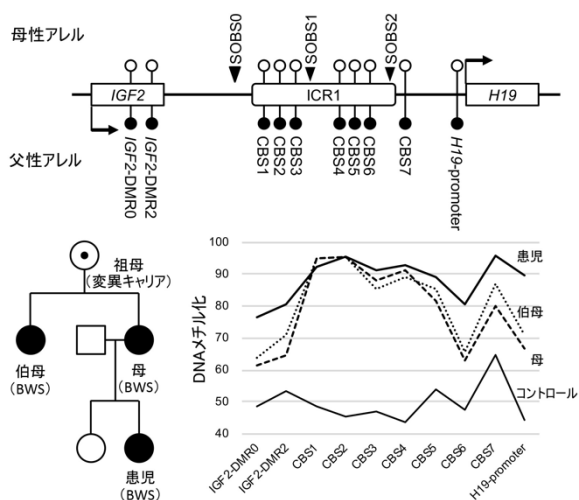
生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology: ART、具体的には ICSI と IVF）で出生した患児は計 22 名で、このうち 15 名が KvDMR1-LOM を呈しており、ART 出生 BWS 児は有意に低メチル化異常を呈していた (χ^2 検定、 $p = 0.0222$)。

既知の異常を認めない症例の WES 解析の結果、1 例で PRC2 複合体のサブユニットである SUZ12 の変異を同定した。本症例の臨床症状と PRC2 複合体のサブユニットである EZH2 と EED が Weaver 症候群の原因遺伝子であることから、本症例は Weaver 症候群と診断した。また、SUZ12 は Weaver 症候群の原因遺伝子の一つであ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。

H19DMR-GOM の約 20%は H19DMR 内にある OCT4 結合部位 (OBS) の変異に起因する。OBS 変異が母由来で子に伝わった際、H19DMR が高メチル化し、BWS が発症する。OBS に変異を持つ BWS 家系を解析したところ、変異が母から子に伝わると、世代を経るに従い H19DMR がより高度かつ広範囲にメチル化する「DNA メチル化促進現象」が生じることを見いだした (図 1。図中 ICR1 は H19DMR を示す。)

図 1 DNA メチル化促進現象



本研究期間中に解析した SRS 症例数は 3 例で、2 例に H19DMR の低メチル化を認めたが、1 例は既知の異常を認めなかった。通算の解析総数は 13 例となり、H19DMR-LOM : 5 例 (38.5%)、upd(7)mat : 1 例 (7.7%)、既知の異常なし : 7 例 (53.8%) であった。

2. 家族会アンケート調査

家族会アンケート調査は、65 名の回答があった。平均年齢 10.3 ± 7.5 (0~32 歳)、性比は男:女 = 32:33 であった。主な症状について表 2 にまとめた。

表 2 主な症状

症状	あり	総数	症状ありの頻度
過成長	42	65	64.6%
臍帯ヘルニア	25	65	38.5%
腹直筋離開	9	65	13.8%
臍ヘルニア	22	65	33.8%
巨舌	63	64	98.4%
耳の奇形	35	65	53.8%
低血糖	29	65	44.6%
腹腔内臓器腫大	19	64	29.7%
片側肥大	32	65	49.2%
火焰状母斑	20	64	31.3%
心疾患	6	65	9.2%

腫瘍は 9 例 (13.8%) に認め、Wilms 腫瘍 4 例、肝臓腫瘍 3 例、神経芽腫 4 例であった。このうち 2 例は、肝芽腫と神経芽腫を合併していた。また、女兒のうち乳腺腫瘍を発症したのは 3 例 (9.1%) で、発症年齢の中央値は 16.5 歳であった。

興味深いことに尿路結石と側彎症については、有症状患者と無症状患者の平均年齢に統計学的な有意差があり、これらの症状は少なくとも学童期以降に発症することが示唆された (表 3)。

表 3 尿路結石・側彎症

	あり	なし	頻度 or p 値
腎結石	6	59	9.2%
平均年齢	21.5 ± 2.7	9.2 ± 0.9	$p = 0.0017$
尿管結石	4	61	6.2%
平均年齢	22.3 ± 3.5	9.5 ± 0.9	$p = 0.0030$
側彎症	11	54	16.9%
平均年齢	18.2 ± 2.0	8.7 ± 0.9	$p = 0.0004$

3. BWS 関連疾患の解析

Perlman 症候群 1 例において、DIS3L2 遺伝子の複合ヘテロ変異を見いだした。

CTCF 欠失症例 2 例の解析では、インプリント DMR のメチル化は正常であったが、CTCF 結合部位では全体的に高メチル化を示すことが明らかとなった。このうち、臨床症状に関連すると思われる候補遺伝子として PRKCZ と FGFR2 を同定した。X 染色体不活化は正常であった。

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。

約半数の SS 症例で IGF2-DMR0 と IG-DMR の低メチル化が生じていることを見いだした。培養細胞を用いた実験から、IGF2-DMR0 が IGF2 の P0 プロモーター特異的エンハンサーであること、IGF2-DMR0 の低メチル化により P0 プロモーター特異的 IGF2 転写物の発現が上昇することを証明した。IGF2-DMR0 の低メチル化による P0 プロモーター特異的 IGF2 の発現上昇がソトス症候群の症状の一つである過成長に関連することを強く示唆する結果であった。

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。特に、patUPD モザイクのうち 10% が GWpUPD モザイクであったことは注目すべき結果である。GWpUPD モザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高い（80%以上）ことから、patUPD モザイクが判明した症例は 11 番染色体以外の染色体についても解析する必要がある。

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、既知の遺伝子異常がない BWS 症例の中に、鑑別診断の一つである Weaver 症候群症例が同定された。既知の遺伝子異常がない症例に関しては非典型例も含めて WES などによる正確な遺伝子診断を行うことが重要で、診断結果に基づいた診療による QOL 向上につながると考えられる。

家族会アンケート調査から尿路結石と側彎症が学童期以降に発症することが示唆された。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。

BWS の鑑別診断の一つである Perlman 症候群は常染色体劣性遺伝病で、乳児死亡率が高く、長期生存例はまれである。今回解析した症例は 6 才で生存中であることから、過去の報告例とあわせて遺伝子型と生存期間について調べた。その結果、リボヌクレアーゼ II ドメインの機能が残存しているアレルが残っていると生存期間が長くなることが示唆された。正確な遺伝子診断により、生命予後を見据えた診療が可能になると思われる。

CFCT 欠失症例については過去の報告例をあわせ CTCF 欠失症候群という疾患概念を提唱し、臨床症状が CTCF ハプロ不全による DNA メチル化異常に起因することが示唆された。

Temple 症候群疑いの解析に関しては、原因となる異常を見いだすことができなかったが、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。

SS では、NSD1 ハプロ不全による DNA メチル化異常の標的部位として IGF2-DMR0 を同定し、インプリント遺伝子 IGF2 の発現調節に関わることを明らかにした。SS と BWS はどちらも過成長症候群であり、臨床症状のオーバーラップが知られている。IGF2 の過剰発現は、BWS の発症原因の一つであることから、臨床症状のオーバーラップは IGF2 過剰発現に関連することが推測された。

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 が有意に多いこと、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、母性アレルの OBS 変異が世代を経て伝わると DNA メチル化促進現象が生じることを明らかにした。既知の遺伝子異常がない BWS 症例に対しては、WES などによる正確な遺伝子診断が重要であることが示唆された。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。また、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。

BWS 関連疾患の解析から、Perlman 症候群については遺伝子型-表現型関連を、CTCF 欠失症候群については疾患概念と臨床症状の二因を見いだすことができた。SS では、NSD1 ハプロ不全による DNA メチル化異常の標的部位を同定し、病態との関連性を明らかにした。

BWS の鑑別診断には、指定難病であるコストロ症候群、ソトス症候群、ウィーバー症候群があるが、遺伝子診断により鑑別可能である。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る。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higashimoto K, Joh K, Soejima H. Genomic Imprinting Syndromes and Cancer, Part III DNA and Histone Methylation-Related Events Underlying Cancer, Kaneda A and Tsukada Y (eds.) DNA and Histone Methylation as Cancer Targets. New York, Humana Press, pp297-344, 2017
- 2) T. Akiyama, T. Katsumura, S. Nakagome, S. I. Lee, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, R. Kimura, H. Ishida, T. Hanihara, A. Yasukouchi, Y. Satta, S. Higuchi, and H. Oota, "An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression," PLoS One, vol. 12, no. 6, pp. e0178373, 2017.
- 3) Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K. Kurosawa, and S. Saitoh, "CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation," J Med Genet, vol. 54, no. 12, pp. 836-842, Dec, 2017.
- 4) E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saito, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, "Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome," Hum Mutat, vol. 38, no. 6, pp. 637-648, Jun, 2017.
- 5) Y. Kawasaki, M. Makimoto, A. Samejima, N. Yoneda, K. Higashimoto, H. Soejima, and T. Yoshida, "Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith-Wiedemann syndrome," Pediatr Neonatol, Nov 21, 2017.
- 6) K. Koganebuchi, K. Haneji, T. Toma, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, H. Ishida, M. Ogawa, T. Hanihara, S. Harada, S. Kawamura, and H. Oota, "The allele frequency of ALDH2*Glu504Lys and ADH1B*Arg47His for the Ryukyu islanders and their history of expansion among East Asians," Am J Hum Biol, vol. 29, no. 2, Mar, 2017.
- 7) N. Soma, K. Higashimoto, M. Imamura, A. Saitoh, H. Soejima, and K. Nagasaki, "Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2," Am J Med Genet A, vol. 173, no. 4, pp. 1077-1081, Apr, 2017.
- 8) Y. Takamatsu, K. Higashimoto, T. Maeda, M. Kawashima, M. Matsuo, T. Abe, T. Matsushima, and H. Soejima, "Differences in the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu, Japan," Neurol Med Chir (Tokyo), vol. 57, no. 11, pp. 607-611, Nov 15, 2017.
- 9) K. Nishioka, X. F. Wang, H. Miyazaki, H. Soejima, and S. Hirose, "Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman," Development, vol. 145, no. 5, Mar 9, 2018.
- 10) 副島英伸. 第6講義エピジェネティクス コアカリ準拠臨床遺伝学テキストノート 日本人類遺伝学会編集 診断と治療社 東京 pp72-83 2018
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群. 産科と婦人科. 85(6):667-672, 2018
- 16) 副島英伸. III章胎盤をより詳しく知るために (ホットトピックス) 4インプリンティング異常 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学 日本胎盤学会編集 メジカルビュー社 東京 pp329-335 2019
- 17) Acharya G, Bartolomei M, Carter AM, Chamley

- L, Cotton CF, Hasegawa J, Hasegawa Y, Hayakawa S, Kawaguchi M, Konwar C, Magawa S, Miura K, Nishi H, Salomon C, Sato K, Soejima H, Soma H, Sørensen A, Takahashi H, Tomita T, Whittington CM, Yuan V, O'Tierney-Ginn P. IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy. *Placenta*. 84:4-8, 2019
- 18) Sun F, Higashimoto K, Awaji A, Ohishi K, Nishizaki N, Tanoue Y, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Soejima H. The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Hum Genet*, 64(9):937-943, 2019
- 19) Nishida Y, Hara M, Higaki Y, Taguchi N, Nakamura K, Nanri H, Horita M, Shimano C, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higashimoto K, Soejima H, Tanaka K. Habitual light-intensity physical activity and ASC methylation in a middle-aged population. *Int J Sports Med*, 40(10):670-677, 2019
- 20) Tomiga Y, Ito A, Sudo M, Ando S, Eshima H, Sakai K, Nakashima S, Uehara Y, Tanaka H, Soejima H, Higaki Y. One-week, but not 12-hours, cast immobilization alters promoter DNA methylation patterns in the nNOS gene in mouse skeletal muscle. *J Physiol*, 597(21):5145-5159, 2019
- 21) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J* 34(1):960-973, 2020
2. 学会発表
- 1) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコーンサイレンシングの堅牢性を担保している (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 2) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. マウス Commd1 と Zrsr1 のゲノムインプリンティング機構の研究 (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 3) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析 (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 4) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸. NSD1 ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 5) 副島英伸. ゲノムインプリンティングの overview と Beckwith-Wiedemann 症候群 (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 6) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、松本直通、副島英伸. NSD1 ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 7) 今川英里、東元健、酒井康成、沼倉周彦、岡本伸彦、松永智子、梁明秀、佐藤由典、實藤雅文、井原健二、高田結、西村玄、才津浩智、水口剛、宮武聡子、中島光子、三宅紀子、副島英伸、松本直通. ポリコーン抑制複合体 2 の構成蛋白質の遺伝子変異が Weaver 症候群を引き起こす (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 8) 副島英伸. 間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常 (口頭) 第 25 回日本胎盤学会学術集会. 2017.11.24-25. 長崎県雲仙市ホテル東洋館
- 9) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコーンサイレンシングの堅牢性を担保している (口頭・ポスター) 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 10) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. マウス Commd1 と Zrsr1 のゲノムインプリンティング機構の研究 (口頭・ポスター) 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 11) 川口晃司、卜部馨介、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、東元健、副島英伸、渡邊健一郎. Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した後継

- 隔神経芽腫の1例(口頭)第73回東海小児がん研究会 2018.2.17 名古屋大学
- 12) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Matsumoto N, Soejima H. NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes (Poster) The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.
 - 13) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saito H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.
 - 14) 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)
 - 15) 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)
 - 16) 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)
 - 17) 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)
 - 18) 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))
 - 19) 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)
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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)
 - 23) 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)
 - 24) 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)
 - 25) 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13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29。国内、ポスター
 - 26) Sun F, Higashimoto K, Soejima H. The extended DNA methylation anticipation due to ICR1 mutation in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients.第13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29。国内、ポスター
 - 27) Sun F, Higashimoto K, Soejima H. Methylation anticipation extends to the outside of ICR1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients with ICR1 mutation. European Society of Human Genetics Conference 2019. 2019.6.15-18。海外、ポスター
 - 28) Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome. The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World

Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation 2019.7.26-29. 国内、口頭

- 29) 小寺千聡、大場 隆、副島英伸、片渕秀隆.
本邦の間葉性異形成胎盤症例における妊娠
高血圧症候群の発症に関する検討—PMD
全国調査の副次的解析— 第40回日本妊娠
高血圧学会学術集会 2019.9.21-22 国内、
ポスター
- 30) 副島英伸. ヒト疾患のエピゲノム. 日本人
類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国内、
口頭 (教育セッション)
- 31) 副島英伸. 先天異常症候群のエピゲノム異
常. 日本人類遺伝学会第64回大会
2019.11.6-9 国内、口頭 (シンポジウム)
- 32) Sun F, Higashimoto K, Soejima H. The extent
of DNA methylation anticipation due to a
genetic defect in ICR1 in
Beckwith-Wiedemann syndrome. 日本人類遺
伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国内、口
頭
- 33) 大隈恵美、橋口真理子、山本徒子、西山哲、
光貴子、中尾佳史、副島英伸、横山正俊.
乳癌と卵巣癌を合併する症例の検討. 日本
人類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国
内、ポスター
- 34) Soejima H, Sun F, Tanoue Y, Yatsuki H,
Higashimoto K. Atypical DNA methylation
defects of ICR1 cause two opposite imprinting
disorders, Beckwith-Wiedemann syndrome and
Silver-Russell syndrome. 第42回日本分子生
物学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター
- 35) 東元健、渡邊英孝、三宅紀子、森田純代、
堀居拓郎、畑田出穂、松本直通、副島英伸.
IGF2-DMR0はDNAメチル化依存的なIGF2
P0プロモーター特異的エンハンサーである
-ソトス症候群のインプリントDMRのD
NAメチル化解析から-第42回日本分子生物
学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター

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）
総合研究報告書

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

研究分担者 吉浦 孝一郎

長崎大学原爆後障害医療研究所・教授

研究要旨

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

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

吉浦孝一郎・長崎大学原爆後障害医療研究所・教授

A. 研究目的

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

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

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

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

なった重症度分類・患者層別化の方法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

有効な可能性がある。今後、解析試料数を増やしてさらに検討が必要である

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

E. 結論

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1) N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K. Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J. R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, N. Okamoto, C. Jacobsen, J. Tryggestad, S. Chernausek, L. A. Schimmenti, B.

Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, K. I. Yoshiura, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski, „SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 238-248,2017

- 2) C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, K. I. Yoshiura, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, N. Okamoto, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H. Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Ragge, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade, „De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development., Nat Genet, vol. 49 no. 2, 249-255,2017
- 3) A. Seki, T. Ishikawa, X. Daumy, H. Mishima, J. Barc, R. Sasaki, K. Nishii, K. Saito, M. Urano, S. Ohno, S. Otsuki, H. Kimoto, A. E. Baruteau, A. Thollet, S. Fouchard, S. Bonnaud, P. Parent, Y. Shibata, J. P. Perrin, H. Le Marec, N. Hagiwara, S. Mercier, M. Horie, V. Probst, K. I. Yoshiura, R. Redon, J. J. Schott, and N. Makita, „Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation, J Am Coll Cardiol, vol. 70 no. 3, 358-370,2017,
- 4) Y. Oshima, T. Yamamoto, T. Ishikawa, H. Mishima, A. Matsusue, T. Umehara, T. Murase, Y. Abe, S. I. Kubo, K. I. Yoshiura, N. Makita, and K. Ikematsu, „Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death., J Hum Genet, vol. 62 no. 11, 989-995,2017
- 5) M. Motokawa, S. Watanabe, A. Nakatomi, T. Kondoh, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Sawada, T. Nishimura, H. Nuno, K. I. Yoshiura, H. Moriuchi, and S. Dateki, „A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki

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

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

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

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

2. 学会発表

(1) 国際学会

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

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

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

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

(2) 国内学会

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

伝子に新生突然変異を認め SHORT 症候群と診断した一例. 【ポスター】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

候群様新規プロテアソーム関連自己炎症症候群の病態解明。【ポスター】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

第 72 回日本人類学会大会 公開シンポジウム 2 DNA からみた人の進化 ~故宝来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】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「ハーラーマン・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

東京医科大学病院・遺伝子診療センター・准教授

研究要旨

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討を目的に、有病率や診断状況を調査するために、まず平成29年度までに仮の診断基準ならびに診療指針を策定した。その後、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、ハーラーマン・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、確定診断例5例、疑診例3例が存在することが明らかとなった。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投稿中である。また、患者自助団体からの聴き取りにより視力や眼科合併症が患者のQOLやADLに影響を与えていることが判明したため、これらを管理指針に盛り込む予定である。

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

ハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針に関する学際的・網羅的検討を行うため、本疾患の有病率や診断状況を調査した。

遺伝カウンセリングに際しては、さまざまな視聴覚資料が有用となるが、本邦においては自由に利用できる著作権フリーの資料は十分とは言えない。本研究では新たに遺伝カウンセリングに役立つ画像資料を加工しやすいパワーポイント形式で作成し、公開することを目的とした。

B. 研究方法

平成29年度までにまずハーラーマン・ストライフ症候群の仮の診断基準ならびに診療指針を策定した。その後、この診断基準を基にして、全国の240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、ハーラーマン・ストライフ症候群の確定診断例、診療経験や診療内容に関するアンケート調査を行った。この調査とは別に、ハーラーマン・ストライフ症候群の自助団体である「唯結」の協力を得て、年次総会時に参加者から情報を聴取、収集した。更に文献的検討を加え、日本におけるハーラーマン・ストライフ症候群の診療指針策定のための情報収集を行った。

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用に独自に作成した画像資料を蓄積している。作成に当たっては著作権に留意した。また、遺伝医学に限らず、医学一般に関する資料も作成している。これらの資料の公開にあたっては、研究費ベースでのウェブ公開は持続性に乏しいことから、遺伝医学関連学会の協力を得て、ウェブ経由で公開予定である。

(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。

C. 研究結果

ハーラーマン・ストライフ症候群の患者数はアンケート調査結果により、全国の240の小児病院・大学病院等において、確定診断例5例、疑診例3例が存在することが明らかとなった。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が得られた。

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8名参加しており、うち4名は論文報告済、1名は新規診断小児

であり、最終的に最低10例の確定診断例のほか7名程度の疑診例があることが判明した。

遺伝カウンセリングに役立つ資料の作成にあたっては、利用者が改変しやすいパワーポイントファイル形式を中心にして行った。講義用画像も兼ねて作成したものも多く、総計3千点以上を作成したが、著作権のある画像も一部には含まれることから、これらに関しては、オリジナル画像の出典のみを記載して、画像は非表示としてある。これらの画像ファイルは公開可能な状況となっている。

D. 考察

ハーラーマン・ストライフ症候群の有病率のより正確な把握には、小児科を中心とした診療科のみならず眼科医の協力や、患者自助団体の協力も必要と考える。

患者自助団体での聴き取りによれば、患者のQOLやADLは視力や眼科的合併症の影響が大きいことが判明しており、今後は眼科的合併症に関する調査研究を進め、診断基準や医療管理指針に反映させてゆきたい。

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、今後のニーズに合わせて著作権にも留意しながら更に動画も含めた資料を作成・蓄積してゆく予定である。

E. 結論

ハーラーマン・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、査読後の修正論文を投稿中である。

ハーラーマン・ストライフ症候群患者のQOLやADLには眼科学的合併症の関与が大きいいため、これらのエビデンスを反映した診療指針の策定を進めることが必要である。

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中である。公開準備中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

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）
総合研究報告書

難病指定医と連携した患者リクルートの検討と
指定難病登録データ利活用における課題

研究分担者 樋野村 亜希子

所属・職位 滋賀医科大学倫理審査室・事務補佐員

研究要旨

平成27年1月の「難病の患者に対する医療等に関する法律」の施行から約4年を経て、同法に基づく医療費助成申請時に収集された指定難病患者データを第三者に提供するための「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」が平成31年2月に定められ、データの提供が開始された。本研究では、難病法で求められる早期確定診断のために滋賀医科大学で体制構築を行うとともに、指定難病の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の現状を調査し、今後の指定難病患者データ等の利活用についての課題について検討した。

研究協力者

倉田真由美 滋賀医科大学臨床研究開発センター・講師、倫理審査室・室長
丸尾良浩 滋賀医科大学小児科学講座・教授

A. 研究目的

研究目的

平成27年1月の「難病の患者に対する医療等に関する法律（以下、「難病法」）」の施行により、患者は難病指定医の診断を受け、診断基準と重症度分類に基づき、医療費助成の対象者となるか選定されることになった。医療費助成に関しては、長期の療養による医療費の経済的負担が大きい患者を支援するという目的と、治療方法の開発等に資するため助成の際に必要な臨床調査個人票を用いた指定難病患者データの収集を行い、治療研究を推進するという目的がある。本研究班で診断基準が検討された指定難病の登録状況を把握するとともに、登録された指定難病患者データの利活用の状況を調査し、希少疾患の難病等患者データの利活用における課題について検討した。

また、難病法において定められた、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」（平成27年9月15日厚生労働省告示375号）、「第3難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項（1）基本的な考え方について」では、「難病は、発症してから確定診断までに時間を要する場合が多いことから、できる限り早期に正しい診断ができる体制を構築するとともに、診断後はより身近な医療機関

で適切な医療を受けることができる体制を確保する。その際、難病の診断及び治療には、多くの医療機関や診療科等が関係することを踏まえ、それぞれの連携を強化するよう努める。」と記載されている。難病指定医の元には、医療費助成の対象となる症状を有する患者だけでなく、いまだ診断のついていない患者や医療費助成の対象とはならない様々な症状の患者が診察を受けていることになる。そこで本研究では、難病指定医と連携し、診断のついていない症例の確定診断を行い適切な医療を提供することを目的とした、患者リクルート体制の構築についても検討を行った。

B. 研究方法

（1）指定難病の患者数調査

政府統計のポータルサイト e-Stat に公開されている衛生行政報告例より、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を対象とした。本研究班の研究対象疾病に該当する21疾病について、平成30年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の年齢階層別及び都道府県別をそれぞれ抽出し、年齢階層別については平成29年度と比較を行った。

・平成30年度衛生行政報告例（令和元年10月31日公表）

<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?stInfId=000031873765&fileKind=1>

・平成 29 年度衛生行政報告例（平成 30 年 10 月 25 日公表）

<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?stInfId=000031761451&fileKind=1>

(2) 指定難病患者データ活用の状況

厚生労働省ホームページで公開されている下記資料を精読した。

①第 60 回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第 35 回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会（平成 31 年 2 月 20 日開催）～第 64 回厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会・第 40 回社会保障審議会児童部会小児慢性特定疾患児への支援の在り方に関する専門委員会（令和 2 年 1 月 31 日開催）（計 5 回）

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_127746.html

②指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースに関するホームページ
https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html（令和元年 12 月 20 日取得）

③指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する有識者会議
第 1 回（平成 30 年 9 月 13 日開催）～第 5 回（平成 31 年 1 月 16 日開催）

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128641_00001.html

④指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するワーキンググループ
第 1 回（令和元年 10 月 25 日開催）

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128641_00005.html

(3) 難病指定医と連携した患者リクルート

滋賀県近隣の医療機関を受診している希少疾患や診断がつかない患者を、滋賀医科大学に紹介してもらい、網羅的遺伝子解析を前提とした研究に参加いただく体制の構築を行った。

本学以外の主治医にかかる患者が、本学で実施する研究に参加できるような体制を整えウェブサイトで公開し、滋賀県内の難病指定医 1551 人のうち、滋賀医科大学に所属する医師を除いた 1370 人の難病指定医に周知し協力を依頼した。

（倫理面への配慮）

特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は行政として公開されている情報の利用であり、問題はない。網羅的遺伝子解析を前提とした患者リクルートの研究は、滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した。（整理番号：29-231）

C. 研究結果

(1) 指定難病の患者数調査

平成 30 年度時点の指定難病は 331 疾病において、平成 30 年度末における特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 912,714 人であり、平成 29 年度の 892,445 人より前年比 102%に増加していた。平成 29 年度及び 30 年度衛生行政報告例から、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（年齢階級別）について、本研究班の研究対象疾病 21 疾病を抜粋したものを表 1 に示した。平成 30 年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数において、年齢階級別で前年比が減少したのは 4 階級で、①0～9 歳 83%、②10～19 歳 89%、③30～39 歳 99%、④60～69 歳 97%であった。研究班の研究対象疾病において、前年より特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（総数）が増加した疾病は、21 疾病中 14 疾病であった。

(2) 指定難病患者データ活用の状況

「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン（以下、「ガイドライン」）が定められ、指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データ（以下、「難病等患者データ」）の第三者提供が開始された。ガイドラインでは大きく 3 点、難病等患者

表 1 平成29～30年度特定医療費（指定難病）年齢階級・対象疾患別受給者証所持者数
（研究班対象 21 疾病抜粋）

年齢階級	小児慢性特定疾病との疾病名の一覧																																													
	告知番号	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																									
	102	103	104	105	107	108	175	176	178	179	181	182	186	187	194	195	196	200	201	281	310																									
	ルビシユタインチイビ症候群	CFR症候群	ゴステロ症候群	チャージン症候群	マルファン症候群	エーラス・ダンロス症候群	ワイバー症候群	コフィン・ローリー症候群	モック・ウィルソン症候群	ワイリアムズ症候群	クルーレン症候群	アペール症候群	コフィン・シリズ症候群	敬露候症候群	ソトス症候群	ヌーナン症候群	ヤング・シンフン症候群	第14番染色体父親性ダイミー症候群	アンジェルマン症候群	クリッペル・レドレノ・ウェーバー症候群	先天異常症候群																									
年度	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30	H29	H30																								
総数	892445	912714	5	8	5	4	3	5	9	10	363	693	97	128	-	-	3	4	15	15	27	35	8	9	6	5	4	5	4	5	6	7	8	11	35	38	-	-	1	4	20	21	188	180	7	18
0～9歳	742	619	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-	6	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	2	20	11	1	4						
10～19歳	7054	6254	1	1	1	-	-	3	3	19	17	1	3	-	-	-	-	7	8	6	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	2	1	4	1	37	28	3	4				
20～29歳	44229	45989	4	5	3	3	3	4	2	5	309	130	18	26	-	-	-	-	3	3	2	2	12	18	7	8	4	3	-	-	1	2	4	3	5	17	17	-	-	10	15	29	30	3	8	
30～39歳	74802	74091	-	2	-	-	-	-	-	138	148	28	28	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	7	9	-	-	2	3	29	29	1		
40～49歳	123609	125093	-	-	1	1	-	-	-	143	176	29	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	5	7	-	-	1	-	24	27	1
50～59歳	128048	133328	-	-	-	-	-	-	-	116	142	13	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	28	30	-	-			
60～69歳	184713	179747	-	-	-	-	-	-	-	47	57	6	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	19	-	-			
70～74歳	103528	111185	-	-	-	-	-	-	-	9	14	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-			
75歳以上	229920	238428	-	-	-	-	-	-	-	4	11	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4	-	-			

※平成30年度に平成29年度と比較して増加した箇所を赤字とした。

データの提供に際しての基本原則、提供依頼申出手続、提供後に利用者に求められる責務等について規定されている。本ガイドラインに基づいて、初回の提供依頼申出が11件（指定難病データ7件、小児慢性特定疾病児童等データ2件、指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データ2件）あり、指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する審査会（以下、「審査会」）の審査を経て提供が開始された。本ガイドラインの概要を図1に示す。

図1 「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン（平成31年2月 厚生労働省）」の概要

■提供に際しての基本原則

1. ガイドラインの目的

…厚生労働省の事務処理を明確化・標準化と、利用者の適切な利用を促す。

2. 用語の定義

3. 難病等患者データ提供の基本原則

…個人用法保護に関する法律に基づき適切な利用措置を講じるものとする。

■提供の手続

4. 難病等患者データ提供を行う際の処理

…厚生労働省は氏名・住所等個人が直接特定される情報を削除して提供する。

5. 難病等患者データの提供依頼申出手続

…手続を定めホームページであらかじめ明示する。原則として他データベースとの照合や個人の特定は禁止。

6. 申出に対する審査

…審査会が審査基準に則り審査を行う。

7. 審査結果の通知等

…厚生労働大臣が審査の可否を文書で通知する。

8. 提供が決定された後の難病等患者データの手続

…利用者は所属機関の登記事項証明書及び誓約書を提出する。

9. 提供後の変更手続

…記載事項変更依頼申出書により手続を行う。

10. 提供後の利用制限

…申出書に記載の利用目的の範囲内でのみ利用可能。

■提供後に利用者に求められる責務等

11. 利用後の措置等

…終了後直ちにデータを破棄、返却すること。

12. 研究成果等の公表

…最小集計単位に配慮して公表する。研究成果の公表に当たっては必要に応じて審査会で確認。

13. 実績報告書の作成・提出

14. 難病等患者データの不適切利用への対応

15. 厚生労働省による実地調査

平成30年1月より、希少疾患や診断がいない患者を滋賀医科大学に紹介する体制である「希少・未診断疾患研究推進コンソーシアム滋賀」を構築した。本体制を周知するウェブサイトを開示し、滋賀県内の難病指定医にチラシを郵送した。日本小児科学会滋賀地方会のウェブサイトでも本体制を周知する予定で公開準備中である。

(<http://www.shiga-med.ac.jp/sumsrare/index.html>)

平成30年1月～令和2年2月までに28件の登録と、登録には至らなかったが問い合わせ4件を受けた。登録された症例については慶應義塾大学に解析を依頼し、これまでに Renpenning Syndrome 等4例の診断が確定した。登録時年齢の内訳は0歳(3例、11%)、1-2歳(5例、18%)、3-5歳(6例、21%)、6-12歳(7例、25%)、13-18歳(4例、14%)、19歳以上(3例、11%)、であった。

D. 考察

難病等患者データの第三者提供について定められたガイドラインにおいて課題と考えられるのは、(1) 他データベースとの照合禁止、(2) 研究成果公表における最小集計単位の原則、(3) 手続きの煩雑さの3点である。特に(2)は患者数の数が原則として10未満になる集計単位について公表する場合、原則としてデータ登録時の同意に加え、当該患者から公表について再同意を得なければならないというものである。

平成30年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数において本研究班で対象とする21疾病のうち11疾病が総数10未満であり、本研究班では半数の疾病で再同意を取得しなければならないことになる。

難病等患者データの活用は長く課題とされてきたが、データ提供の手続きが定められたことで、今後データ利活用の推進が期待される。一方で患者数の少ない疾患の場合、再同意取得などの煩雑な手続きに比して得られるデータを考慮すると、難病等患者データを利用せず当該患者を診ている医師・研究者とのネットワークをもとに自らレジストを構築した方が情報が収集できる可能性もあると考える。

本学で実施した滋賀県の未診断患者リクルートでは、19歳以上の登録が3件(11%)あり、小児科から成人へのトランジションが困難な状況が明らかになった。今回登録に至った症例は、当該事業に登録する以前から、大学附属病院等複数の医療機関を受診し、遺伝子検査・染色体検査等をしたが不明であった例が多数であった。難病法の基本方針に基づき平成29年4月14日に発出された「都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について」(健難

平成31年2月に

(3) 難病指定医と連携した患者リクルート

発 0414 第 3 号) に準じて本学附属病院が難病診療連携拠点病院として位置付けられた。今後は、当該事業における滋賀県の難病診療分野別拠点病院 (17 施設) 並びに難病医療協力病院 (26 施設) の関連施設および滋賀県小児在宅療養事業と連携を図り、希少・未診断疾患研究推進コンソーシアム滋賀への紹介を推進する。未診断の症例については診断をつける事で継続した支援が受けられることにつながる事から本事業へのリクルートを推奨していく。

難病法の施行から 5 年がたち、指定難病の対象疾病の拡大や、難病診療連携拠点病院を中心とした医療提供体制が整備され、指定難病の受給者証所持者数は増加している。今後は登録により集積された難病等患者データの活用が求められている。軽症患者の登録など悉皆的なデータ登録についての検討とあわせ、集積されたデータがどのような研究に活用できるのか、研究成果の公表が望まれる。今後、提供申出数の推移をウォッチし、利活用の増加が見込まれないようならば、データベースに登録する情報項目を減らすという対応も必要なのではないだろうか。今後の難病法改正も視野にいれ、難病等患者データの登録についても検討する必要がある。

E. 結論

先天異常症候群領域における指定難病登録状況について調査した。指定難病登録データの利活用のガイドライン及び関連会議資料から、ガイドラインの課題を抽出し、希少疾患分野においては、指定難病登録データの利用ではなく別のレジストリ研究を構築することの可能性について提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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(解説)」薬理と治療(0386-3603)47 巻 4 号 Page562-565、2019.04
- 2) 倉田真由美、前川由美、長野郁子、矢野郁、樋野村亜希子、「臨床研究法に基づいた事務局運用上の留意点 本学での取り組みを通して(解説)」、薬理と治療(0386-3603)47 巻 Suppl.2 Page s174-s179、2019.12

2. 学会発表

- 1) 樋野村亜希子、倉田真由美、久津見弘、吉中勇人、山中真由美、小崎健次郎「滋賀県における希少・未診断疾患研究推進コンソーシアムの取組み」第40回日本小児遺伝学会学術集会、東京、2018年1月12-13日
- 2) 倉田真由美、樋野村亜希子、長野郁子、小林有里、前川由美、高橋博子、矢野郁、山中真由美、久津見弘「地域全体での臨床研究実施体制の整備に向けた取組み—滋賀県下での実態調査の結果から見えてきた現状と課題」第3回研究倫理を語る会、東京、2018年2月10日
- 3) 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
- 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
- 5) 樋野村亜希子、高橋博子、倉田真由美、「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 31 回日本生命倫理学会年次大会、仙台、2019 年 12 月 7-8 日
- 6) 前川由美、長野郁子、矢野郁、樋野村亜希子、田原育恵、森広美、倉田真由美「医学系指針適用外の倫理申請の運用について—一本学での取り組みについて」日本臨床試験学会第11回学術集会総会、東京、2020年2月14-15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）
総合研究報告書

「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(平成 29 年、30 年)／難波 栄二 (令和元年)

鳥取大学研究推進機構・助教／同・教授

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が、知的障害以外に特徴的な症状が無い場合も多く、確定診断されている患者数は少ない。本研究では、診断基準（案）、確定診断に至るまで、ならびに確定診断後に必要となる遺伝カウンセリング体制、臨床的な特徴について検討した。臨床的には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、積極的に遺伝学的検査を実施することが必要である。また、正常から全変異までの CGG 繰り返し配列を正確に検出できる FragilEase/バイオアナライザ法により、モザイク例も診断できた。脆弱 X 症候群の家系の方々は、それぞれの CGG 繰り返し配列の長さが異なっており、正確な遺伝学的検査結果を元に遺伝カウンセリングを実施することが必要である。

研究協力者

難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構 研究戦略室・教授（平成 29 年、30 年）

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教（令和元年）

岡崎 哲也 鳥取大学 医学部 脳神経小児科・助教

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FMR1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。FMR1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、核内封入体病などと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、症例の検討とともに、その遺伝学的検査体制を検討し、診断基準や遺伝カウンセリングに資することを目的とする。

B. 研究方法

1. 遺伝カウンセリング体制の検討

遺伝カウンセリング体制の構築ならびに地域での連携について検討するために、沖縄県の医療機関（沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、沖縄中部療育医療センター）を訪問し、情報収集と検討を行った。

2. 診断基準（案）の作成

海外の論文等を参考にし、AMED 研究班「脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群随伴振戦/失調症候群の治療推進に向けた臨床基盤整備の研究」とも連携しながら、診断基準（案）を作成した。

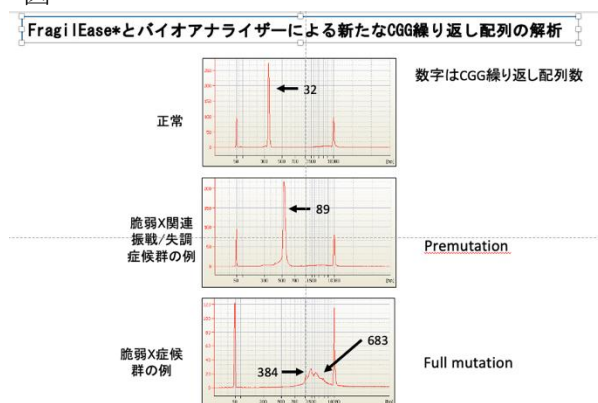
3. 日本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴の検討

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。

4. 遺伝学的検査体制について

遺伝学的検査は、PCR 法をベースとした FragilEase (PerkinElmer 社) キットを用いて DNA 検体を反応させ、バイオアナライザ電気泳動システム (アジレント・テクノロジー) にて CGG 繰り返し配列の長さを同定した。本キットでは、正常から全変異までのすべての長さの CGG 繰り返し配列が検出できることを確認している (図)。この方法を用いて登録衛生検査所 BML 社で実施された遺伝学的検査のうち、2017 年 7 月～2019 年 9 月実施分を対象とした。

図



* Kwok YK, Wong KM, Lo FM, et al. Validation of a robust PCR-based assay for quantifying fragile X CGG repeats. *Clin Chim Acta* 2016; 456: 137-43.

5. 遺伝学的検査の非典型例について (モザイクなど)

モザイクなどの非典型例についてサザンブロットでも確認するとともに、遺伝カウンセリングへの対応について検討した。

(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 FMR1 遺伝子の CGG 繰り返し回数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

1. 遺伝カウンセリング体制の検討

2018 年 10 月に沖縄県の医療機関（沖縄県立中部病院、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、沖縄中部療育医療センター）を訪問し、脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患についての情報提供（疾患概要、遺伝学的検査、治療法、遺伝カウンセリングの際に注意すべき点など）を行った。上記 3 つの病院・センターでは定期的に勉強会が開催され、他施設からも参加が可能となっており、普段から交流と連携が密に取られていた。患者さんの診断や臨床情報についても共有されており、療育医療センターで検査を希望する場合には南部医療センターで対応する、といった措置も執られているとのことであった。

2. 診断基準（案）の作成

作成した診断基準（案）を提示する。

【脆弱 X 症候群の診断基準】

A. 症状

- 1). 知的障害（男性では重度、女性は軽度から重度まで幅がある）は必須症状。
- 2). 顔貌の特徴（大耳介、細長い顔）、巨大睾丸、行動異常（自閉的症状、多動、注意欠如）、学習障害、関節の過伸展、扁平足などは参考症状。

B. 検査所見

遺伝学的検査以外に特徴的な検査所見はない。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
知的障害、自閉スペクトラム症

D. 遺伝学的検査

- 1). FMR1 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（通常 201 繰り返し以上））を証明することが確定診断となる。
- 2). 染色体検査での Xq27.3 の脆弱部位の検出は参考とする（全ての患者で陽性にはならない）。

<診断のカテゴリー>

Definite : A-1 を満たし、D-1 を満たすもの。

【脆弱 X 症候群関連疾患（脆弱 X 関連振戦／運動失調症候群）の診断基準】

A. 症状

小脳失調、企図時振戦、パーキンソニズム、認知症、知的障害

B. 検査所見

MRI 検査にて中小脳脚（middle cerebellar peduncles：MCP）徴候

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

核内封入体病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ハンチントン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症

D. 遺伝学的検査

FMR1 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列の延長（55～200 繰り返し））を証明することが確定診断となる。

<診断のカテゴリー>

Definite：A のうち 1 項目以上+B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

3. 日本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴の検討

7症例についての検討を行った。その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

4. 遺伝学的検査体制について

2017年7月～2019年9月に389検体の遺伝学的検査が実施された。その結果は、中間型1検体、前変異8検体、全変異14検体、モザイク（前変異と全変異）1検体であった。

5. モザイクについて

通常のPCR法では全変異やモザイクの検出は困難であるが、FragilEase/バイオアナライザを用いた方法では、FragilEase/バイオアナライザを用いた方法では、全変異やモザイクもサザンプロットと同等に検出できた。

D. 考察

1. 遺伝カウンセリング体制の検討

脆弱X症候群では、知的障害以外に特徴的な症状が見られない場合も多いことから、幼少時に検査を受ける機会を逃し、療育センター等でフォローされている症例も多いと推測される。沖縄県では、地域の療育センターと病院との連携・協力体制が取られており、それによって未

診断の患者さんの確定診断が付く可能性もあり得る。

2. 診断基準（案）の作成

診断基準（案）の作成にあたっては、脆弱X症候群では知的障害、自閉スペクトラム症を疑う場合には遺伝学的検査での確認が重要であること、脆弱X症候群関連疾患では、鑑別診断の対象疾患を中心に整理を行った。未診断の知的障害症例では、原因精査のために繰り返し検査が行われることが多い。確定診断が付くことにより、これらの検査の負担がなくなり、また疾患に応じた管理が可能となる。診断基準の整備による診断率の向上によって、患者のQOL向上に寄与することが期待できる。

3. 日本人脆弱 X 症候群症例の臨床的特徴の検討

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。

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。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サザンブロットや PCR 法などの遺伝子解析の手法が確実な診断のためには重要である。

4. 遺伝学的検査について

脆弱X症候群患者家系においては母親が前変異であることが多く、様々な長さのCGG繰り返し配列を持つ方々が同一家系内に存在し、その遺伝カウンセリングにおいては、すべてのCGG繰り返し配列の長さを正確に同定する技術が求められる。

遺伝学的検査の方法による長所や短所を表に示した。今回用いたFragilEase/バイオアナライザの方法は、正常から全変異まですべてのCGG繰り返し配列の延長を検出することができる。さらに、モザイク例もサザンブロットと同様に検出でき、家系の遺伝カウンセリングには最も適当な方法と考えられた。

表

	サザンブロット	PCR/キャピラリーシーケンス	FragilEase*/バイオアナライザ
必要な検体量 検査手法と時間	比較的多量 複雑/3日以上	少量 簡便/2日以内	少量 簡便/1日
リポート検出			
Full mutation (FM)	○	× (○*)	○
Premutation (PM)	△	△ (○*)	○
Intermediate	×	○	○
Normal	△	○	○
FXSの診断	○	× (○*)	○
FXTAS/FXPOIの診断	△	△ (○*)	○
結論	患者家系の検査には向かない	TP-PCR法ではFM、PM検出可だがCGG数は不明	患者と家系のすべての検査が可能

*TP-PCR: Triplet repeat primed PCR

5. 遺伝学的検査の非典型例について（モザイクなど）

脆弱 X 症候群等の遺伝学的検査結果の解釈や遺伝カウンセリングへの対応に必要な場合として、不完全なメチル化、モザイク、正常境界のCGG繰り返し配列などがある。遺伝学的検査の長さやメチル化のモザイクは、本CGG繰り返し配列の遺伝学的検査においては稀ではないと報告されている (61/148 41% ;Nolin SL et al. Am J Med Genet 1994)。しかし、日本での報告はほとんどない。この中で、82%が全変異/前変異のモザイクと報告されており最も多く、今回例はこれに該当する。これらの症例においては、症状が軽くなる傾向があるが、全変異/前変異の割合もあり、症例ごとのばらつきも大きいようである。また、メチル化が不完全なモザイク例においてはにおいても、症状が軽くなる傾向がある。

脆弱 X 症候群の家系内の方々は、それぞれCGG繰り返し配列の長さが異なり、場合によってはモザイクの方も存在する。一見無症状に見える方にも、前変異やモザイクが存在する可能性があり、遺伝カウンセリングは重要になる。

脆弱 X 症候群の家系内の遺伝カウンセリングにおいては、症状に関係なく、FragilEase/バイオアナライザなどによるCGG繰り返し配列回数 of 正確な情報を元に行うことが必要になる。

E. 結論

- 地域単位で連携する体制は非常に有用であり、沖縄県の体制をモデルとして、山陰地区でも他施設との遺伝カウンセリング体制の連携を検討する。
- 本疾患では表現促進現象が見られ、また家系内には臨床的には無症状でもCGG繰り返し配列の延長をもつ方が存在し、家族、親族に対しての遺伝カウンセリングが重要となる。遺伝カウンセリングを実施し、遺

伝に関して十分に理解して頂く必要がある。

- 日本人の脆弱 X 症候群患者においても知的障害、顔貌の特徴、行動異常が認められたが、知的障害以外に目立った特徴を認めない場合があり、原因不明の知的障害患者には、保険診療による遺伝学的検査を積極的に推進することが必要である。
- 脆弱 X 症候群および脆弱 X 症候群関連疾患の家系の遺伝カウンセリングにおいては、すべての長さの CGG 繰り返し配列を正確に検出できる遺伝学的検査が必要になる。
- PCR ベースの FragilEase/バイオアナライザ法は正常から全変異まですべての長さの CGG 繰り返し配列を正確に検出できる。
- 脆弱 X 症候群の遺伝学的検査結果の解釈や遺伝カウンセリングへの対応に工夫が必要な場合として、不完全なメチル化、モザイク、正常境界の CGG 繰り返し配列などがある。
- モザイク例なども日本で見つかってきており、家系全体の遺伝カウンセリングに資する遺伝学的検査の体制が整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 難波栄二、足立香織、中山祐二、松浦徹、石井一弘、後藤雄一。脆弱X症候群ならびに脆弱X随伴振戦/失調症候群の遺伝学的検査体制の構築～保険診療でカバーされる外注検査となる～。第59回日本小児神経学会学術集会。2017年6月15日-17日。
- 2) 足立香織、松浦徹、石井一弘、中山祐二、岡崎哲也、後藤雄一、難波栄二。脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患の遺伝学的検査体制の構築。日本人類遺伝学会 第62回大会。2017年11月15日-18日。
- 3) 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症候群関連疾患のレジストリ構築に向けて。第40回日本小児遺伝学会学術集会。2018年1月12日-13日。

- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) Eiji Nanba. Diagnosis of fragile X syndrome in Japan. Satellite Symposium of 61th Annual meeting of the Japanese Society of Child Neurology (Kyoto). 2019 年 5 月 29 日。
- 8) 難波栄二、足立香織、岡崎哲也、井上知愛、田所健一。脆弱 X 症候群・脆弱 X 症候群関連疾患の診断：保険診療での実施状況。第 61 回日本小児神経学会学術集会。2019 年 5 月 30 日-6 月 1 日。
- 9) 足立香織、難波栄二、岡崎哲也、井上知愛、田所健一。日本人における脆弱 X 症候群・脆弱 X 症候群関連疾患の遺伝学的検査。日本人類遺伝学会 第 64 回大会。2019 年 11 月 6 日-9 日。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

「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・部長

研究要旨

結合組織疾患であるエーラスダンロス症候群(EDS)は、指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている。EDSは、複数の病型を有しており、2つの結合組織疾患において病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。EDSでは各病型で主たる症状や原因遺伝子が異なり、発症年齢や症状出現部位が異なっている。診断までの過程には、診断基準、疑う主要症状や遺伝学的検査の位置づけが大きい、遺伝型により必ずしも重症度を反映していない症例が散見された。今後、疾患だけでなく、病型ごとの症例集積による、自然歴の解明がQOLの向上には重要な要素と考えられる。

EDSの主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイシン欠損症との関連を検討した。関節症状を主とする関節（可動亢進）型EDSは旧分類ではテネイシン欠損症が含まれていた。テネイシン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型EDSでは半数がテネイシン低下を来していた。原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられた。

A. 研究目的

結合組織疾患、エーラスダンロス症候群(EDS)は、指定難病、小児慢性特定疾患になっている。EDSは、主たる6病型は主となる病変部位や好発年齢が異なり原因遺伝子も違っており、皮膚病変が主たる古典型、関節型、血管、腸管が主たる血管型等がある。本研究では、病型の違いによる診断までの経緯、臨床症状やQOLについて検討した。

関節可動亢進はEDSの主症状の1つであり、程度に幅がありながら各病型で伴っている。主症状の1つである関節可動亢進について検討を加え、新分類で病型の1つになったテネイシン欠損症との関連を検討した。また、EDSと同様に指定難病とともに小児慢性特定疾患になっている低ホスファターゼ症（HPP）と比較し、診断までの経緯、とともにQOLについて検討する。北陸地域における地域としての疾患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EDS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、各病型の比較検討を行った。

HPPにおいては金沢市で第13回ALPS研究会の開催に伴い患者会を支援する機会があり、EDSと同様に複数の病型を有する本症においてQOL向上どのように支援するか検討を加えた。

(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。解析に当たっては、施設内倫理承認を得たのち、文書による同意を全例（日本医科大学付属病院）で得た。

C. 研究結果

EDSは、古典型EDSではつかまり立ちを機会に出現する特徴的な症状（額、下腿の癬痕形成）があるにもかかわらず、診断に結び付くまでの時間が長くなる症例が散見され、創傷対応等の予防の機会を逸しているケースが散見された。関節型EDSにおいては、思春期以降の多関節の関節可動亢進、疼痛がQOLに影響してい

る。関節可動亢進、疼痛、他の合併症の有無に幅を認めた。

EDS では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、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きた。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。

関節症状を主とする関節（可動亢進）型 EDS は旧分類ではテネイン欠損症が含まれていた。テネイン欠損症は、新分類では類古典型に位置付けられたが、関節型 EDS では半数がテネイン低下を来していた。

HPP 患者会では、全国から患者家族は集まり、地域における課題があることが示唆された。

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、また病型が気づかれる症状、好発年齢の明確化が本疾患の周知に繋がると考えられた。

EDS の共通症状である関節可動亢進を通して、EDS 新分類における関節型について検討を加えた。まだ、原因が判明していない関節型において、複数の原因により生じている可能性を示唆すると考えられる。重症度との関連の精査は今後の課題である。

EDS だけでなく、同じように病型分類がされている HPP と比較対照することで、遺伝性疾患、希少疾患が有する周知、啓発が重要であると再認識された。

E. 結論

EDS においては新国際分類を日本において周知する機会が重要となる。特に、関節可動亢進という症状だけでは、原因（遺伝子）が判明していない現状で病型との関連の判断が難しくなることが示唆された。

EDS の日本における QOL 向上への要素として、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医療体制の連携強化、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向けた啓発活動等のサポートの改善が求められ、引き続き検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi Y, Sawai H, Murotsuki J, Satoh S, Yamada T, Hayakawa H, Kouduma Y, Sase M, Watanabe A, Miyazaki O, Nishimura G : Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia. *Prenat Diagn* 37, 491-496, 2017
- 2) Kitaoka T, Tajima T, Nagasaki K, Kikuchi T, Yamamoto K, Michigami T, Okada S, Fujiwara I, Kokaji M, Mochizuki H, Ogata T, Tatebayashi K, Watanabe A, Yatsuga S, Kubota T, Ozono K : Safety and Efficacy of Treatment with Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP): Results from Japanese Investigator-Initiated Clinical Trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87, 10-19, 2017
- 3) Kaneko T, Arai M, Watanabe A, Tsuruoka S: Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility. *J Nippon Med Sch* 84, 274-279, 2017
- 4) 渡邊淳 : 希少疾患の児童との向き合い方. *こどもと保健* 95, 10-11, 2017
- 5) 渡邊淳, 市石博, 巽純子, 中川奈保子, 松田雅代, 米田勝将, 武田正道, 大野智久, 菅野治虫, 佐々木元子, 田村和朗, 櫻井晃洋 : 学校教育における「ヒトの遺伝・遺伝学」導入の実践—初等・中等教育において「ヒトの遺伝」をどのように導入するか. *生物の科学 遺伝* 72, 86-92, 2018
- 6) 渡邊淳 : 希少疾患のこども・家族との向き合い方—低ホスファターゼ症を通して. 「難病の早期診断のために小児歯科医ができること—低ホスファターゼ症—」小児歯科臨床 23, 33-37, 2018
- 7) 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, pp.1-177, 2019
- 8) 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*;40:132-4, 2020
- 9) 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: Prospective HLA-A*31:01 screening and the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in the Japanese patients. *JAMA Neurology* 75, 842-9, 2018
- 10) 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.* 10, 361-70, 2018
- 11) 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 283-8, 2018;
- 12) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Arais Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res.* 188:115-8, 2020
- 13) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S: Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study *J Hum Genet.* 65: 337-43, 2020
- 14) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K: Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS One.* 14, e0222931, 2019
- 15) Yamada K, Watanabe A, Takeshita H, Fujita A, Miyake N, Matsumoto N, Matsumoto K-i: Measurement of Serum Tenascin-X in Joint Hypermobility Syndrome Patients. *Biol Pharm Bull* 42, 1596-9, 2019
- 16) 渡邊淳: Ehlers-Danlos 症候群. 特集診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために. *小児科臨床* (in press)
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
- 3) 小島 慎也、渡邊 淳、川村 摩耶、佐原 知子、宮川 世志幸、笠原 優子、折茂 英生、南史朗、岡田 尚巳: 骨粗鬆症のリスクファクター、層別化における低 ALP 血症、ALPL 病的変異の意義—成人型低ホスファターゼ症の症状の1つが骨粗鬆症である. 第13回 ALPS 研究会. 金沢、2019.7、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）
総合研究報告書

「中隔視神経形成異常症」

分担研究者 加藤 光広

昭和大学医学部小児科学講座・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、初年度は、眼科診療におけるSODの現状に関して専門の眼科医にアンケート調査を、2年度は新規登録症例の解析を、3年度は脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにするために、1338家系の脳形成異常で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と遺伝学的な原因を調査した。

眼科の調査では40例中、3徴候を示すのは15例（37.5%）、眼と神経症状が16例（40.0%）、眼と内分泌症状が8例（20.0%）、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例（2.5%）であった。SOD疑いの3症例中、診断確定は1例のみであった。眼の異常が認められた71家系の脳形成異常の分類は、Aicardi症候群が30家系、SODが6家系であった。遺伝学的原因としてTUBA1A変異が4家系、DYNC1H1、PLK4、SOX2、4q24微細欠失の各変異がそれぞれ1家系で認められた。

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。SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。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。脳形成異常を併発するSODでは4割で眼病変を併発しないため、内分泌異常の確認が重要である。その他の脳形成異常でも、眼の異常を伴う症例が数%存在し、潜在的なSODを留意する必要がある。TUBA1A変異は多様な表現型を示し、SOD類似症状を示し、SODの病因である可能性がある。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

佐藤美保・浜松医科大学眼科学講座・病院教授

里龍晴・長崎大学病院小児科・助教

北條彰・昭和大学医学部小児科学講座・講師

小林梢・昭和大学医学部小児科学講座・講師

日隈のどか・昭和大学医学部小児科学講座・大学院生

宮武聡子・横浜市立大学附属病院遺伝子診療科・講師

松本直通・横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・教授

中島光子・浜松医科大学医学部医化学講座・准教授

才津浩智・浜松医科大学医学部医化学講座・教授

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。以前は、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。

初年度は、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ことを目的とした。一部の SOD は遺伝学的背景を有しており、2 年度は SOD および SOD 類似例における診断実態の解明と共に、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ことを目的とした。透明中隔欠損の他に脳梁欠損、視交叉低形成などの正中脳構造の異常が全例に認められる事から、3 年度は、脳形成異常と眼病変の併発例の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

初年度：脳形成異常データベースに、SOD と診断され平成 29 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。小児眼科、神経眼科に精通している約 200 名の眼科医に e-mail で SOD の眼科診療の実態調査の協力を依頼し、現在診療中の SOD あるいは SOD 類縁疾患と思われる症例を集積した。

2 年度：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。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。

3 年度：患児もしくは保護者から同意を得て血液（一部唾液）と臨床情報（病歴および頭部 MRI）を収集した。臨床情報は脳形成異常症例登録データベースに入力した。これまでに集積した脳形成異常データベース（1338 家系 1375 例）で、眼の異常を伴う症例を抽出し、疾患背景と原因を調査した。血液から DNA を抽出し、Sanger 法もしくはエクソーム解析を行った。エクソーム解析は横浜市立大学院医学研究科遺伝学講座もしくは浜松医科大学医化学講座で行われた。

（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

初年度：平成29年度に登録された脳形成異常138例中、SODは4例(女3例)であった。SODの診断基準である2項目以上を満たす症例は3例であった。いずれの症例も透明中隔欠損は認められなかった。重症度分類ではSODの指定難病の診断基準を満たす3例とも、①知的障害、②知的障害、視覚障害、内分泌症状、③内分泌所見の項目を満たし、対象に該当した。眼科の調査では、14施設から48例の報告があった。眼所見のみの8例を除き、40例を分析した。視神経低形成、透明中隔欠損、内分泌異常の3徴候がそろっているものは15例(37.5%)で、眼と神経症状が16例(40.0%)、眼と内分泌症状が8例(20.0%)、検眼鏡的な視神経低形成を伴わないものが1例(2.5%)であった。透明中隔欠損を伴わない12例のうち、2例は脳梁欠損であった。透明中隔の有無で眼科初診時期、診断時期、視力障害の重症度やその他の症状に有意差は見られなかった。

2 年度：新規に紹介、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 SOD の診断基準三徴を満たすことが確認された。1 例は 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であった。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。

3 年度：71 家系 73 例が何らかの眼の異常を併発していた。71 家系中 30 家系は Aicardi 症候群、SOD は 6 家系 6 名であった。他に、裂脳症 4 家系、脳室周囲結節性異所性灰白質 3 家系などが認められた。データベースの登録症例数は、Aicardi 症候群が 35 家系、SOD が 10 家系、多小脳回 232 家系、小頭症 111 家系、裂脳症 53 家系であった。眼の異常を伴う脳形成異常で同定された原因遺伝子は、*TUBA1A* が 4 家系、*DYNC1H1*、*PLK4*、*SOX2*、4q24 微細欠失が各 1 家系で認められた。*SOX2* は SOD で同定された既報告の 1 家系であった。

D. 考察

新規登録症例4例中SODの指定難病診断基準に合致する症例は3例であった。4例中もっともSODの中核群に位置すると考えられた症例は、海外で診断されて紹介された。指定難病の診断基準は、海外での報告も参考にして作成されており、国際的にも大きな齟齬はないと考えられる。4例中、透明中隔欠損を示す例はなかった。病名に基づき以前は透明中隔欠損を重視して診断されていたが、透明中隔欠損が必須ではない診断基準の概念が理解され始めたと考えられる。

眼科診療の調査では、SODでは視神経低形成がほぼ必発であること、視力および全身所見の重症度が多彩であることが再確認された。全身症状の明らかでない視神経低形成症例であっても、将来、知的障害や内分泌障害が出現する可能性を考慮して小児科医による全身検査を行うのが妥当であると考え。一方、重篤な発達遅延を伴う症例や、片眼のみの視力障害や視力障害が軽症な症例は、小児科医から眼科への紹介が遅れる可能性がある。眼科医、小児神経科、小児内分泌科で連携した診療を行う必要がある。

SODの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の眼の所見が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。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載されているが、まだ不足していると考えられ、一般向けの情報提供をさらに充実させる必要がある。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。脳形成異常に眼の異常を伴う症例として、Aicardi症候群がもっとも多く、SODが次ぎに多かった。Aicardi症候群とSODの眼病変併発率は、Aicardi症候群が86%に対し、SODは

60%であった。SODでは眼病変を必須としおらず、脳形成異常と内分泌異常の2つでもSODの診断が可能であり、眼病変の併発率にAicardi症候群との差が生じた理由と考えられる。逆に脳形成異常併発例ではSODの4割では眼病変を併発しないと言え、内分泌異常の確認が重要であることを示唆する。

Aicardi症候群とSOD以外の脳形成異常でも頻度と比率(2.6%-7.5%)は少ないが、眼の異常を伴う症例の存在を確認できた。これらは、SODの典型例ではないが、SODの内分泌異常は思春期に発現することもあり、潜在的なSODがないか注意する必要がある。SOD類似例ではTUBA1A変異の同定が多いことが裏付けられた。TUBA1AはSODの原因遺伝子の可能性があり、SODおよびSOD類似例における変異スクリーニングが望ましい。

E. 結論

SODの臨床像の組み合わせはさまざまであり、眼科、小児神経科、小児内分泌科の連携が重要である。SODの診断基準は、医療従事者には周知されつつあるが、一般人向けにわかりやすい情報提供が必要である。SODの脳形成異常併発例では眼病変の併発が60%であった。ほかの脳形成異常でも眼病変を数%に認め、内分泌異常などを精査し、潜在的なSODの存在に留意が必要である。TUBA1A変異はSOD類似病変をきたす。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Mitsushashi, 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. *Pediatr Blood Cancer*. vol. 65 no. 6, e26959,2018
- 2) T. Osumi, S. I. 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. *Interv Neuroradiol*. vol. 23 no. 2, 206-210,2017
- 3) N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K. Kosaki, H. Tabata, S. Saitoh, and K. I. Nagata, .Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the

- corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* vol. 108, 125-131,2018
- 4) D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa, K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, N. Okamoto, S.Saitoh, M. Kato, M. Yamasaki, T. Matsunaga, H. Mutai, K.Kosaki, and T. Tsunoda, .IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and gapped global-local alignment with split read analysis. *日本医事新報.* no. 4846, 29-31,2017
 - 5) T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, H.Ohashi, T. Takatani, N. Okamoto, G. Nishimura, M. Kato, and N. Shimojo, .Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome.*Brain Dev.*vol. 40, no. 4,353-356,2018
 - 6) T. Shiohama, H. Ohashi, K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, M. Kato, and N. Shimojo.l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report *産婦人科の実際.* vol. 66 no. 4, 491-496,2017
 - 7) Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, .Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* vol. 87 no. 1, 10-19,2017
 - 8) 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. *Clin Endocrinol (Oxf).* vol. 88 no. 3, 351-359,2018
 - 9) N. Okamoto, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K.Kosaki, and D. Kitagawa, .A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. *Am J Med Genet A.* vol. 173 no. 6, 1644-1648,2017
 - 10)N. Okamoto, F. Miya, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K.Kosaki, .Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *BMC Med Genet.* vol. 18 no. 1,4,2017
 - 11)N. Okamoto, F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, M. Kato, S.Saitoh, M. Yamasaki, Y. Kanemura, and K.Kosaki, .Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation. *J Hum Genet.* vol. 62 no. 8, 741-746,2017
 - 12)Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, S. Mizuno, A. Umemura, Y. Kishimoto, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K.Kosaki, M. Nakanishi, and S.Saitoh, .A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *Clin Pediatr Endocrinol.* vol. 26 no. 2, 89-98,2017
 - 13)T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, N. Okamoto, M. Nakashima, H. Saitsu, M. Kato, N. Matsumoto, and K. Imai, .A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. *Sci Rep.*vol. 7 no. 1,3552,2017
 - 14)K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, N. Okamoto, M. Kato, T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, K.Kosaki, and S.Saitoh, .A novel missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate. *Hum Genome Var.* vol. 4,17050,2017
 - 15)I.Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, N. Okamoto, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, M. Kato, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, K.Kosaki, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and S.Saitoh, .Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome,a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement. *Sci Rep.* vol. 7 no. 1,5996,2017
 - 16)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医学のあゆみ.266 (5) ,416-420,2018
 - 17)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 *Hum Genome Var.*5,8,2018
- 18) 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 *Clin Case Rep.*6 (7) ,1202-1207,2018
- 19) 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. Sallevelt, 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen. Correction: The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome *J Neurol Sci.*399 (214-216,2019,
- 20) 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 *Am J Med Genet A.*179 (6) ,896-899,2019
- 21) I. 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 *Gene.*655,65-70,2018
- 22) A. 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 Dev.*41 (3) ,257-262,2019
- 23) 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 *Brain Dev.*40 (9) ,819-823,2018
- 24) T. Sato, M. Kato, K. Moriyama, K. Haraguchi, H. Saitsu, N. Matsumoto and H. Moriuchi. A case of tubulinopathy presenting with porencephaly caused by a novel missense mutation in the TUBA1A gene *Ann Clin Transl Neurol.*6(11),2334-2339.,2019
- 25) 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 *Oncol Rep.* 42(6),2303-2308.,2019
- 26) 山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝. 東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討. *JOHNS.* Vol. 35 No.10,1452-1454,2019
- 27) 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. Sallevet, A. Sanchis 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, T. Kosho, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton-Smith and G. W. E. Santen.. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Am J Hum Genet.* 105(2),403-412.,2019
- 28) K. Yoshida, S. Yamaoka, M. Yoshida, K. Nakabayashi, R. Shirai, T. Osumi, C. Kiyotani, S. Akutsu, T. Miyamoto, K. Hata, N. Kiyokawa, Y. Yoza, K. Matsumoto, S. Matsuura and M. Kato.. OS25-1-3 Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B.Placenta..84,4-8.,2019
- 29) 加藤光広. 先天性核上性球麻痺 *Eur J Hum Genet.* 27(3),378-383,2019
- 30) 加藤光広. 神経系発達のメカニズム *Neurology.* 93(3),e237-e251,2019
- 31) T. Hiraide, H. Kaba Yasui, M. Kato, M. Nakashima and H. Saitsu.. A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly...,
- 32) K. Hamanaka, Y. Sugawara, T. Shimoji, T. I. Nordtveit, M. Kato, M. Nakashima, H. Saitsu, T. Suzuki, K. Yamakawa, I. Aukrust, G. Houge, S. Mitsuhashi, A. Takata, K. Iwama, A. Alkanaq, A. Fujita, E. Imagawa, T. Mizuguchi, N. Miyake, S. Miyatake and N. Matsumoto.. De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies...,
- 33) Fujita, T. Higashijima, H. Shirozu, H. Masuda, M. Sonoda, J. Tohyama, M. Kato, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, S. Mitsuhashi, T. Mizuguchi, A. Takata, S. Miyatake, N. Miyake, M. Fukuda, S. Kameyama, H. Saitsu and N. Matsumoto.. Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma.
2. 学会発表
- 1) Mitsuhiro Kato: The Genetic Bases of cortical development and its disorders. The 14th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN 2017): Fukuoka, Japan, May 11-14, 2017 (invited lecture)
 - 2) 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. 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会: 横浜 2017年7月18日
 - 3) 加藤光広, 佐藤美保, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究. 第59回日本小児神経学会学術集会(共同研究支援委員会主催セミナー): 大阪 2017年6月15日
 - 4) 佐藤美保, 加藤光広, 田島敏広, 川村孝: 中隔視神経異形成症の眼科診療に関する研究. 第42回日本小児眼科学会総会: 金沢 2017年6月16-17日
 - 5) 加藤光広: 大脳形成にかかわる遺伝子の異常と画像診断 up-to-date. 第12回小児神経放射線研究会: 京都 2017年11月24日
 - 6) 加藤光広: 脳発生障害の分子病態と構造異常. 第29回臨床MR脳機能研究会: 東京 2017年4月8日
 - 7) 小林梢, 北條彰, 加藤光広: 完全脳梁欠損と皮質形成異常を伴う Epileptic spasms without hypsarrhythmia の1例. 第3回城南小児神経懇話会: 東京 2017年11月1日
 - 8) 加藤光広: 脳形成異常の基礎と臨床: 分子標的治療の実現に向けて. 2017年滑脳症親の会定例会: 大阪 2017年6月17日
 - 9) 加藤光広: 大脳発生障害の基礎と臨床の架け橋. 愛知県心身障害者コロニーセミナー: 春日井 2017年1月6日
 - 10) 加藤光広: 小児神経疾患の遺伝子解析最前線: 脳形成異常とてんかん性脳症. 日本人類遺伝学会第64回大会: 長崎 2019年11月6日-9日
 - 11) Mitsuhiro Kato: Perspective of treatment of brain malformation based on its etiology. 第61回日本

小児神経学会学術集会：名古屋 2019年5月
31日-6月2日

- 12)宮冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦：
Prediction analysis of transcriptome abnormalities using AI for WES and WGS data of Mendelian disease. 日本人類遺伝学会第64回大会：長崎 2019年11月6日-9日
- 13)遠山潤、小松原孝夫、小林悠、眞柄慎一、放上萌美、中山有美、松井亨、加藤光広、下島圭子、山本俊至：石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第41回日本小児遺伝学会学術集会：名古屋 2019年1月11-12日
- 14)大吉由希美、竹下絵里、南成祐、本橋裕子、石山昭彦、齋藤貴志、小牧宏文、中川栄二、加藤光広、黒子由梨香、足洗美穂、梅原直、小澤美和、佐々木征行：重症な臨床経過、中

枢神経病変を認め 3kb 挿入変異と deep intron の点変異をヘテロ接合性に認めた福山型先天性筋ジストロフィーの女兒例. 第70回日本小児神経学会関東地方会：大宮 2019年3月16日

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Y. Sakaguchi, T. Takenouchi, T. Uehara, K. Kishi, T. Takahashi, and <u>K.Kosaki</u> ,	Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 10	2831-2833	2017
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	1662-1666	2018
T. Hamanaka, M. Kimura, T. Sakurai, N. Ishida, J. Yasuda, M. Nagasaki, N. Nariai, A. Endo, K. Homma, F. Katsuoka, <u>Y. Matsubara</u> , M. Yamamoto, and N. Fuse,	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	ol. 58, no. 5	2818-2831	2017
A. Hattori, Y. Katoh-Fukui, A. Nakamura, K. Matsubara, T. Kamimaki, H. Tanaka, S. Dateki, M. Adachi, K. Muroya, S. Yoshida, S. Ida, M. Mitani, K. Nagasaki, <u>T. Ogata</u> , E. Suzuki, K. Hata, K. Nakabayashi, <u>Y. Matsubara</u> , S. Narumi, T. Tanaka, and M. Fukami,	Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature.	Endocr J	vol. 64 no. 10	947-954	2017
A. Honda, N. Umegaki-Arao, T. Sasaki, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>Y. Matsubara</u> , A. Tanikawa, M. Amagai, and A. Kubo,	Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi. woolly hair and palmoplantar keratosis.	J Dermatol	vol. 44 no. 6	e109-e110	2017
S. I. Inoue, S. Takahara, T. Yoshikawa, T. Niihori, K. Yanai, <u>Y. Matsubara</u> , and <u>Y. Aoki</u> ,	Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice.	Hum Mol Genet	vol. 26 no. 23	4715-4727	2017

<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>vol. 27 no. 8</p>	<p>1421-1433</p>	<p>2018</p>
<p>S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, <u>Y. Matsubara</u>, <u>T. Ogata</u>, H. Nakai, and M. Fukami,</p>	<p>Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations.</p>	<p>Andrology</p>	<p>vol. 5 no. 4</p>	<p>824-831</p>	<p>2017</p>
<p>D. Oba, S. I. Inoue, S. Miyagawa-Tomita, Y. Nakashima, T. Niihori, S. Yamaguchi, <u>Y. Matsubara</u>, and <u>Y. Aoki</u>,</p>	<p>Mice with an Oncogenic HRAS Mutation are Resistant to High-Fat Diet-Induced Obesity and Exhibit Impaired Hepatic Energy Homeostasis.</p>	<p>EBioMedicine</p>	<p>vol. 27</p>	<p>138-150</p>	<p>2018</p>
<p>T. Osumi, S. I. 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>Pediatr Blood Cancer</p>	<p>vol. 65 no. 6</p>	<p>e26959</p>	<p>2018</p>
<p>K. Ozono, <u>T. Ogata</u>, R. Horikawa, <u>Y. Matsubara</u>, <u>Y. Ogawa</u>, K. Nishijima, and S. Yokoya,</p>	<p>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.</p>	<p>Endocr J</p>	<p>vol. 65 no. 2</p>	<p>159-174</p>	<p>2018</p>

H. Shima, A. Ishii, Y. Wada, J. Kizawa, T. Yokoi, N. Azuma, <u>Y. Matsubara</u> , E. Suzuki, A. Nakamura, S. Narumi, and M. Fukami,	SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism.	Endocr J	vol. 64 no. 8	813-817	2017
R. Aoki, K. Srivatanakul, T. Osada, K. Hotta, T. Sorimachi, M. Matsumae, and <u>H. Morisaki</u> ,	Endovascular treatment of a dural arteriovenous fistula in a patient with Loeys-Dietz syndrome: A case report.	Interv Neuroradiol	vol. 23 no. 2	206-210	2017
T. Fujiyoshi, K. Minatoya, Y. Ikeda, H. Ishibashi-Ueda, T. Morisaki, <u>H. Morisaki</u> , and H. Ogino,	Impact of connective tissue disease on the surgical outcomes of aortic dissection in patients with cystic medial necrosis.	J Cardiothorac Surg	vol. 12 no. 1	97	2017
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	vol. 105 no. 2	e59-e61	2018
A. Hirashiki, S. Adachi, Y. Nakano, Y. Kamimura, T. Ogo, N. Nakanishi, T. Morisaki, <u>H. Morisaki</u> , A. Shimizu, K. Toba, T. Murohara, and T. Kondo,	Left main coronary artery compression by a dilated main pulmonary artery and left coronary sinus of Valsalva aneurysm in a patient with heritable pulmonary arterial hypertension and FLNA mutation.	Pulm Circ	vol. 7 no. 3	734-740	2017
A. W. Hudoyo, T. Hirase, A. Tandellin, M. Honda, M. Shirai, J. Cheng, <u>H. Morisaki</u> , and T. Morisaki,	Role of AMPD2 in impaired glucose tolerance induced by high fructose diet.	Mol Genet Metab Rep	vol. 13	23-29	2017
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, <u>H. Morisaki</u> , S. A. Morris, A. L. Mitchell, J. R.	Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations.	Genet Med	20	1206-1215	2018

<p>Ostergaard, J. Richer, D. Sallee, S. Shalhub, M. Tekin, A. Estrera, P. Musolino, A. Yetman, R. Pyeritz, and D. M. Milewicz,</p>					
<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>vol. 39 no. 5</p>	<p>621-634</p>	<p>2018</p>
<p>Y. Seike, K. Minatoya, H. Sasaki, H. Tanaka, T. Itonaga, Y. Inoue, <u>H. Morisaki</u>, T. Morisaki, H. Ishibashi-Ueda, and J. Kobayashi,</p>	<p>Clinical outcomes of aortic repair in young adult patients with ACTA2 mutations.</p>	<p>Gen Thorac Cardiovasc Surg</p>	<p>vol. 65 no. 12</p>	<p>686-691</p>	<p>2017</p>
<p>S. Tatebe, K. Sugimura, T. Aoki, S. Yamamoto, N. Yaoita, H. Suzuki, H. Sato, K. Kozu, R. Konno, K. Satoh, K. Fukuda, O. Adachi, R. Saito, N. Nakanishi, <u>H. Morisaki</u>, K. Oyama, Y. Saiki, Y. Okada, and H. Shimokawa,</p>	<p>The Efficacy of a Genetic Analysis of the BMPR2 Gene in a Patient with Severe Pulmonary Arterial Hypertension and an Atrial Septal Defect Treated with Bilateral Lung Transplantation.</p>	<p>Intern Med</p>	<p>vol. 56 no. 23</p>	<p>3193-3197</p>	<p>2017</p>

森崎 裕子	【循環器疾患を有する患者の妊娠・出産】 治す遺伝カウンセリングが必要な循環器疾患と実際本人・家族にはどのようなことを話しておくか.	Heart View	vol. 21 no. 4	433-437	2017
森崎 裕子,森崎 隆幸	【次世代遺伝子解析技術が血栓止血にもたらした新知見】 遺伝性大動脈疾患 NGS 時代の遺伝子診断.	日本血栓止血学会誌	vol. 28 no. 1	41-49	2017
池本 裕美子,森崎 裕子	中枢性尿崩症を合併した Loyes-Dietz 症候群の 1 症例.	小児科臨床	vol. 70 no. 10	1531-1535	2017
S. Katagiri, S. Nishina, T. Yokoi, M. Mikami, Y. Nakayama, M. Tanaka, and N. Azuma,	Retinal Structure and Function in Eyes with Optic Nerve Hypoplasia.	Sci Rep	vol. 7	42480	2017
S. Katagiri, S. Tanaka, T. Yokoi, T. Hayashi, E. Matsuzaka, K. Ueda, T. Yoshida-Uemura, A. Arakawa, S. Nishina, K. Kadonosono, and N. Azuma,	Clinical features of a toddler with bilateral bullous retinoschisis with a novel RS1 mutation.	Am J Ophthalmol Case Rep	vol. 5	76-80	2017
T. Yokoi, S. Katagiri, M. Hiraoka, Y. Nakayama, K. Hosono, Y. Hotta, S. Nishina, and N. Azuma	ATYPICAL FORM OF RETINOPATHY OF PREMATURITY WITH SEVERE FIBROVASCULAR PROLIFERATION IN THE OPTIC DISK REGION.	Retina	Aug 9		2017
S. Nishina, S. Katagiri, A. Nakazawa, C. Kiyotani, T. Yokoi, and N. Azuma,	Atypical intravitreal growth of retinoblastoma with a multi-branching configuration.	Am J Ophthalmol Case Rep	vol. 7	4-8	2017
H. Ozawa, M. Yamane, E. Inoue, T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S. Nishina, and N. Azuma,	Long-term surgical outcome of conventional trabeculectomy for childhood glaucoma.	Jpn J Ophthalmol	vol. 61 no. 3	237-244	2017
Y. Seko, N. Azuma, T. Yokoi, D. Kami, R. Ishii,	Anteroposterior Patterning of Gene Expression in the	Curr Eye Res	vol. 42 no. 1	145-154	2017

S. Nishina, M. Toyoda, H. Shimokawa, and A. Umezawa,	Human Infant Sclera: Chondrogenic Potential and Wnt Signaling.				
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	63-67	2018
T. Yokoi, T. Tanaka, E. Matsuzaka, F. Tamalu, S. I. Watanabe, S. Nishina, and N. Azuma,	Effects of neuroactive agents on axonal growth and pathfinding of retinal ganglion cells generated from human stem cells.	Sci Rep	vol. 7 no. 1	16757	2017
T. Yoshida-Uemura, S. Katagiri, T. Yokoi, S. Nishina, and N. Azuma,	Different foveal schisis patterns in each retinal layer in eyes with hereditary juvenile retinoschisis evaluated by en-face optical coherence tomography.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol	vol. 255 no. 4	719-723	2017
吉田 朋世,仁科幸子	小児眼科疾患 若年網膜分離症.	眼科	vol. 59 no. 7	731-736	2017
吉田 朋世,仁科幸子,松岡 真未 他	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	61-66	2018
吉田 朋世,仁科幸子,萬束 恭子 他	乳児内斜視早期手術後の両眼視機能.	眼科臨床紀要	vol. 10 no. 1	58-63	2017
細野 克博,仁科幸子,倉田 健太郎 他	Leber 先天盲の日本人患者に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断.	日本眼科学会雑誌	vol. 121 no. 臨増	230	2017
若山 曉美,仁科幸子,三木 淳司 他	調節麻痺薬の使用に関する施設基準および副作用に関する調査 多施設共同研究.	日本眼科学会雑誌	vol. 121 no. 7	529-534	2017
太刀川 貴子,仁科幸子 他	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	103-113	2018

津村 悠介,益田 博司, <u>仁科幸子</u> 他	視神経乳頭腫脹が遷延した川崎病 症例報告と文献レビュー.	日本臨床免疫学会 会誌	vol. 40 no. 5	377-381	2017
萬束 恭子, <u>仁科幸子</u> 他	斜視を伴う小児に対するSpot Vision Screener の使用経験.	日本視能訓練士協 会誌	vol. 46	167-174	2017
N. Hamada, Y. Negishi, M. Mizuno, F. Miya, A. Hattori, <u>N. Okamoto</u> , <u>M. Kato</u> , T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, <u>K.Kosaki</u> , H. Tabata, <u>S.Saitoh</u> , and K. I. Nagata,	Role of a heterotrimeric G-protein. Gi2. in the corticogenesis: possible involvement in periventricular nodular heterotopia and intellectual disability.	J Neurochem	vol. 140 no. 1	82-95	2017
M. Hosoya, M. Fujioka, T. Sone, S. Okamoto, W. Akamatsu, H. Ukai, H. R. Ueda, K. Ogawa, <u>T. Matsunaga</u> , and H. Okano,	Cochlear Cell Modeling Using Disease-Specific iPSCs Unveils a Degenerative Phenotype and Suggests Treatments for Congenital Progressive Hearing Loss.	Cell Rep	vol. 18 no. 1	68-81	2017
A. Kanno, H. Mutai, K. Namba, N. Morita, A. Nakano, N. Ogahara, T. Sugiuchi, K. Ogawa, and <u>T. Matsunaga</u> ,	Frequency and specific characteristics of the incomplete partition type III anomaly in children.	Laryngoscope	vol. 127 no. 7	1663- 1669	2017
K. Matsushima, A. Nakano, Y. Arimoto, H. Mutai, K. Yamazawa, K. Murayama, and <u>T. Matsunaga</u> ,	High-level heteroplasmy for the m.7445A>G mitochondrial DNA mutation can cause progressive sensorineural hearing loss in infancy.	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	vol. 108	125-131	2018
N. Morimoto, H. Mutai, K. Namba, H. Kaneko, <u>R.K.Kosaki</u> , and <u>T. Matsunaga</u> ,	Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1.	Auris Nasus Larynx	vol. 45 no. 2	222-226	2018
H. Mutai, T. Watabe, <u>K.Kosaki</u> , <u>K. Ogawa</u> , and <u>T. Matsunaga</u> ,	Mitochondrial mutations in maternally inherited hearing loss.	BMC Med Genet	vol. 18 no. 1	32	2017
D. Shigemizu, F. Miya, S. Akiyama, S. Okuda, K. A. Boroevich, A. Fujimoto, H. Nakagawa,	IMSindel: An accurate intermediate-size indel detection tool incorporating de novo assembly and	Sci Rep	vol. 8 no. 1	5608	2018

K. Ozaki, S. Niida, Y. Kanemura, <u>N. Okamoto</u> , <u>S. Saitoh</u> , <u>M. Kato</u> , M. Yamasaki, <u>T. Matsunaga</u> , H. Mutai, <u>K. Kosaki</u> , and T. Tsunoda,	gapped global-local alignment with split read analysis.				
A. Unzaki, N. Morisada, K. Nozu, M. J. Ye, S. Ito, <u>T. Matsunaga</u> , K. Ishikura, S. Ina, K. Nagatani, T. Okamoto, Y. Inaba, N. Ito, T. Igarashi, S. Kanda, K. Ito, K. Omune, T. Iwaki, K. Ueno, M. Yahata, Y. Ohtsuka, E. Nishi, N. Takahashi, T. Ishikawa, S. Goto, <u>N. Okamoto</u> , and K. Iijima,	Clinically diverse phenotypes and genotypes of patients with branchio-oto-renal syndrome.	J Hum Genet	vol. 63 no. 5	647-656	2018
K. Yamazawa, Y. Yamada, T. Kuroda, H. Mutai, <u>T. Matsunaga</u> , O. Komiyama, and T. Takahashi,	Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome.	Am J Med Genet A	vol. 176 no. 2	496-498	2018
<u>松永達雄</u>	【今、話題になっていること-耳鼻咽喉科編】 遺伝性難聴と内耳再生医療.	日本医事新報	no. 4846	29-31	2017
Y. Ichimiya, Y. Wada, S. Kunishima, K. Tsukamoto, <u>R. Kosaki</u> , H. Sago, A. Ishiguro, and Y. Ito,	11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report.	J Med Case Rep	vol. 12 no. 1	3	2018
<u>R. Kosaki</u> , R. Horikawa, E. Fujii, and <u>K. Kosaki</u> ,	Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms.	Am J Med Genet A	vol. 176 no. 2	404-408	2018
K. Takahashi, A. Sasaki, S. Wada, Y. Wada, K. Tsukamoto, <u>R. Kosaki</u> , Y. Ito, and H. Sago,	The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 4	966-971	2017
<u>小崎里華</u>	ダウン症候群.	1336 専門家による私の治療 2017-18 年度版		1548-9	

K. Ueda, M. Yaoita, T. Niihori, <u>Y. Aoki</u> , and <u>N. Okamoto</u> ,	Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 9	2346-2352	2017
M. Ikeda, J. J. Miyamoto, J. I. Takada, and <u>K. Moriyama</u>	Association between 3-dimensional mandibular morphology and condylar movement in subjects with mandibular asymmetry.	Am J Orthod Dentofacial Orthop	Vol.151 no.2	324-334	2017
H. Sawada, T. Ogawa, K. Kataoka, Y. Baba, and <u>K. Moriyama</u>	Measurement of Distraction Force in Cleft Lip and Palate Patients During Le Fort I Maxillary Advancement With Rigid External Distraction.	J Craniofac Surg	Vol.28 no.2	406-412	2017
辻美千子, 浅見拓也, 庄司あゆみ, 足田理奈, 馬場祥行, <u>森山啓司</u>	Williams 症候群患者における顎顔面形態と口腔内の特徴	Orthod Waves-Jpn Ed	Vol.77 no.1	9-16	2018
Y. Kimura, M. Akahira-Azuma, N. Harada, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, and <u>K. Kurosawa</u>	Novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms	Congenit Anom (Kyoto)	Jan 30		2018
Y. Kuroda, Y. Mizuno, M. Mimaki, A. Oka, Y. Sato, S. Ogawa, and <u>K. Kurosawa</u>	Two patients with 19p13.2 deletion (Malan syndrome) involving NFIX and CACNA1A with overgrowth, developmental delay, and epilepsy	Clin Dysmorphol	vol. 26, no. 4	224-227	2017
T. Shiohama, K. Fujii, K. Shimizu, <u>H. Ohashi</u> , T. Takatani, <u>N. Okamoto</u> , G. Nishimura, <u>M. Kato</u> , and N. Shimojo,	Progressive subglottic stenosis in a child with Pallister-Killian syndrome.	Congenit Anom (Kyoto)	vol. 58 no. 3	102-104	2018
T. Nakane, E. Sawanobori, <u>H. Ohashi</u> , and K. Sugita,	Hyperechoic renal medullary pyramids in a boy with Simpson-Golabi-Behmel syndrome.	Clin Dysmorphol	vol. 27 no. 1	25-26	2018
T. Miyamoto, S. N. Akutsu, A. Fukumitsu, H. Morino, <u>Y. Masatsuna</u> , K. Hosoba, H. Kawakami, T.	PLK1-mediated phosphorylation of WDR62/MCPH2 ensures proper mitotic spindle orientation.	Hum Mol Genet	vol. 26 no. 22	4429-4440	2017

Yamamoto, K. Shimizu, <u>H.Ohashi</u> , and <u>S. Matsuura</u> ,					
T. Shiohama, <u>H. Ohashi</u> , K. Shimizu, K. Fujii, D. Oba, T. Takatani, <u>M. Kato</u> , and N. Shimojo	l-Thyroxine-responsive drop attacks in childhood benign hereditary chorea: A case report	Brain Dev	vol. 40, no. 4	353-356	2018
山口 智美, <u>古庄 知己</u>	【Marfan 症候群の診断と治療】 Marfan 症候群と類縁疾患の Precision Medicine.	医学のあゆみ	vol. 264 no. 3	227-233	2018
山口 智美, <u>古庄 知己</u>	NGS を活用した臨床シーケンスの現状と課題 遺伝性結合組織疾患の臨床シーケンス.	臨床病理	vol. 65 no. 6	683-690	2017
<u>古庄 知己</u>	【出生前診断と遺伝カウンセリング】 遺伝診療における産婦人科と小児科の考え方の違い.	産婦人科の実際	vol. 66 no. 4	491-496	2017
<u>古庄 知己</u>	【遺伝性がんはここまで解明された】 耳鼻咽喉科領域の遺伝性がん.	成人病と生活習慣病	vol. 47 no. 7	903-907	2017
T. Yoshizawa, S. Mizumoto, Y. Takahashi, S. Shimada, K. Sugahara, J. Nakayama, S. Takeda, Y. Nomura, Y. Nitahara-Kasahara, T. Okada, K. Matsumoto, S. Yamada, and <u>T.Kosho</u> ,	Vascular abnormalities in the placenta of Chst14 ^{-/-} fetuses: implications in the pathophysiology of perinatal lethality of the murine model and vascular lesions in human CHST14/D4ST1 deficiency.	Glycobiology	vol. 28 no. 2	80-89	2018
T. Yoshinaga, K. Nakamura, M. Ishikawa, T. Yamaguchi, K. Takano, K. Wakui, <u>T.Kosho</u> , K. Yoshida, Y. Fukushima, and Y. Sekijima,	A novel frameshift mutation of SYNE1 in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8.	Hum Genome Var	vol. 4	17052	2017
M. Uehara, Y. Nakamura, J. Takahashi, M. Kamimura, S. Ikegami, T. Suzuki, S. Uchiyama, T.	Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta.	Tohoku J Exp Med	vol. 242 no. 2	115-120	2017

Yamaguchi, <u>T.Kosho</u> , and H. Kato,					
K. Takano, K. Goto, M. Motobayashi, K. Wakui, R. Kawamura, T. Yamaguchi, Y. Fukushima, and <u>T.Kosho</u> ,	Early manifestations of epileptic encephalopathy. brain atrophy. and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration.	Eur J Med Genet	vol. 60 no. 10	521-526	2017
H. Oba, J. Takahashi, K. Takano, Y. Inaba, M. Motobayashi, G. Nishimura, S. Kuraishi, M. Shimizu, S. Ikegami, T. Futatsugi, M. Uehara, <u>T.Kosho</u> , H. Kato, and K. Uno,	Rigid Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-Month-Old Toddler With Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata: A Case Report.	Spine (Phila Pa 1976)	vol. 42 no. 23	E1380-e1385	2017
T. Natsume, K. Takano, M. Motobayashi, and <u>T.Kosho</u> ,	Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome.	Pediatr Int	vol. 60 no. 4	378-380	2018
M. Morikawa, K. Takano, M. Motobayashi, N. Shiba, <u>T.Kosho</u> , Y. Nakazawa, and Y. Inaba,	Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review.	Brain Dev	vol. 39 no. 9	804-807	2017
S. Mizumoto, <u>T.Kosho</u> , A. Hatamochi, T. Honda, T. Yamaguchi, <u>N.Okamoto</u> , N. Miyake, S. Yamada, and K. Sugahara,	Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency.	Clin Biochem	vol. 50 no. 12	670-677	2017
H. Fukushima, K. Shimizu, A. Watahiki, S. Hoshikawa, <u>T.Kosho</u> , D. Oba, S. Sakano, M. Arakaki, A. Yamada, K. Nagashima, K. Okabe, S. Fukumoto, E. Jimi, A. Bigas, K. I. Nakayama, K. Nakayama, <u>Y. Aoki</u> , W. Wei, and H. Inuzuka,	NOTCH2 Hajdu-Cheney Mutations Escape SCF(FBW7)-Dependent Proteolysis to Promote Osteoporosis.	Mol Cell	vol. 68 no. 4	645-658	2017

Y. Fukuda, Y. Higuchi, K. Shinozaki, Y. Tanigawa, T. Abe, N. Hanaoka, S. Matsubayashi, T. Yamaguchi, <u>T.Kosho</u> , and K. Nakamichi,	Mobile Cecum in a Young Woman with Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility type: A Case Report and Review of the Literature.	Intern Med	vol. 56 no. 20	2791-2796	2017
K. Yamoto, H. Saitsu, N. Nakagawa, H. Nakajima, T. Hasegawa, Y. Fujisawa, M. Kagami, M. Fukami, and <u>T. Ogata</u> ,	De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly.	Hum Mutat	vol. 38 no. 8	953-958	2017
K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saitsu, 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	vol. 176 no. 1	139-143	2018
E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Bliiek, A. P. Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, <u>T. Ogata</u> , I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tumer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay, and I. Netchine,	Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement.	Nat Rev Endocrinol	vol. 13 no. 2	105-124	2017
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,	Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes.	Pediatr Diabetes	vol. 19 no. 2	243-250	2018

K. Hata, K. Nakabayashi, <u>Y. Matsubara</u> , S. Amemiya, <u>T. Ogata</u> , I. Yokota, and S. Sugihara,					
K. Takasawa, M. Igarashi, M. Ono, A. Takemoto, S. Takada, A. Yamataka, <u>T. Ogata</u> , T. Morio, M. Fukami, and K. Kashimada,	Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review.	Sex Dev	vol. 11 no. 5-6	284-288	2017
E. Suzuki, R. Bo, K. Sue, H. Awano, <u>T. Ogata</u> , S. Narumi, M. Kagami, S. Sano, and M. Fukami,	A de novo 50-bp GNAS Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a.	Cytogenet Genome Res	vol. 153 no. 3	125-130	2017
M. Shozu, H. Ishikawa, R. Horikawa, H. Sakakibara, S. I. Izumi, T. Ohba, Y. Hirota, <u>T. Ogata</u> , Y. Osuga, and K. Kugu,	Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea.	J Obstet Gynaecol Res	vol. 43 no. 11	1738-1742	2017
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	vol. 55 no. 2	81-85	2018
S. Sano, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nagasaki, M. Fukami, M. Kagami, and <u>T. Ogata</u> ,	(Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I.	J Endocr Soc	vol. 2 no. 1	9-23	2018
S. Sakata, S. Okada, K. Aoyama, K. Hara, C. Tani, R. Kagawa, A. Utsunomiya-Nakamura, S. Miyagawa, <u>T. Ogata</u> ,	Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D. a Gene Associated with	Front Genet	vol. 8	210	2017

H. Mizuno, and M. Kobayashi,	Kabuki Syndrome: A Case Report.				
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	vol. 8 no. 1	2287	2018
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	vol. 178	177-184	2018
Y. Onda, S. Sugihara, <u>T. Ogata</u> , S. Yokoya, T. Yokoyama, and N. Tajima,	Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study.	Diabet Med	vol. 34 no. 7	909-915	2017
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, and M. Fukami,	Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes.	Diabet Med	vol. 35 no. 3	376-380	2018
K. Ohtaka, Y. Fujisawa, F. Takada, Y. Hasegawa, T. Miyoshi, T. Hasegawa, H. Miyoshi, H. Kameda, M. Kurokawa-Seo, M. Fukami, and <u>T. Ogata</u> ,	FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region.	Hum Mutat	vol. 38 no. 5	503-506	2017
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	vol. 74 no. 2	240-247	2018

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	Mar 23		2018
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, Y. Matsubara, <u>T. Ogata</u> , M. Fukami and M. Kagami.	Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients.	J Clin Endocrinol Metab.	103(6)	2083-2088	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	Apr 30		2018
Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, <u>M. Kato</u> , C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, <u>T. Ogata</u> , and K. Ozono,	Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists.	Clin Pediatr Endocrinol	vol. 26 no. 2	81-88	2017
N. Miyake, N. I. Wolf, F. K. Cayami, J. Crawford, A. Bley, D. Bulas, A. Conant, S. J. Bent, K. W. Gripp, A. Hahn, S. Humphray, S. Kimura-Ohba, Z. Kingsbury, B. R. Lajoie, D. Lal, D. Micha, A. Pizzino, R. J. Sinke, D. Sival, I. Stolte-Dijkstra, A. Superti-Furga, N. Ulrick, R. J. Taft, <u>T. Ogata</u> , K. Ozono, N. Matsumoto, B. A. Neubauer, C.	X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1.	Neurogenetics	vol. 18 no. 4	185-194	2017

Simons, and A. Vanderver,					
M. Miyado, K. Yoshida, K. Miyado, M. Katsumi, K. <u>Saito</u> , S. Nakamura, <u>T. Ogata</u> , and M. Fukami,	Knockout of Murine Mamld1 Impairs Testicular Growth and Daily Sperm Production but Permits Normal Postnatal Androgen Production and Fertility.	Int J Mol Sci	vol. 18 no. 6		2017
T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, <u>T. Ogata</u> , K. Tatebayashi, <u>A. Watanabe</u> , S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono,	Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial.	Clin Endocrinol (Oxf)	vol. 87 no. 1	10-19	2017
M. Kagami, K. Nagasaki, <u>R. Kosaki</u> , R. Horikawa, Y. Naiki, <u>S. Saitoh</u> , T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, <u>S. Mizuno</u> , A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and <u>T. Ogata</u> ,	Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients.	Genet Med	vol. 19 no. 12	1356-1366	2017
T. Isojima, S. Sakazume, T. Hasegawa, <u>T. Ogata</u> , <u>T. Nakanishi</u> , T. Nagai, and S. Yokoya,	Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth in children with Turner syndrome.	Clin Pediatr Endocrinol	vol. 26 no. 3	153-164	2017
T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, <u>S. Mizuno</u> , Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki,	Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects.	Clin Epigenetics	vol. 9	52	2017

A. Oka, <u>T. Ogata</u> , M. Fukami, and M. Kagami,					
Y. Hosokawa, R. Kawakita, S. Yokoya, <u>T. Ogata</u> , K. Ozono, O. Arisaka, Y. Hasegawa, S. Kusuda, M. Masue, H. Nishibori, T. Sairenchi, and T. Yorifuji,	Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective. open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry.	Endocr J	vol. 64 no. 9	867-880	2017
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	vol. 137 no. 1	95-104	2018
M. G. Haug, A. Brendehaug, G. Houge, M. Kagami, and <u>T. Ogata</u> ,	Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome.	Clin Case Rep	vol. 6 no. 1	91-95	2018
M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, <u>Y. Matsubara</u> , J. Yamauchi, and <u>T. Ogata</u> ,	Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty.	J Cell Mol Med	vol. 21 no. 10	2623-2626	2017
M. Fukami, E. Suzuki, M. Igarashi, M. Miyado, and <u>T. Ogata</u> ,	Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders.	Clin Endocrinol (Oxf)	vol. 88 no. 3	351-359	2018
M. Fukami, H. Shima, E. Suzuki, <u>T. Ogata</u> , K. Matsubara, and T. Kamimaki,	Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline.	Clin Genet	vol. 91 no. 5	653-660	2017
T. Okazaki, Y. Saito, R. Hiraiwa, <u>S. Saitoh</u> , M. Kai, K. Adachi, Y.	Pharmacoresistant epileptic eyelid twitching in a child	Epileptic Disord	vol. 19 no. 3	339-344	2017

Nishimura, E. Nanba, and Y. Maegaki,	with a mutation in SYNGAP1.				
Y. Nakamura, Y. Togawa, Y. Okuno, H. Muramatsu, K. Nakabayashi, Y. Kuroki, D. Ieda, I. Hori, Y. Negishi, T. Togawa, A. Hattori, S. Kojima, and <u>S.Saitoh</u> ,	Biallelic mutations in SZT2 cause a discernible clinical entity with epilepsy, developmental delay, macrocephaly and a dysmorphic corpus callosum.	Brain Dev	vol. 40 no. 2	134-139	2018
I. Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, <u>H. Soejima</u> , <u>K. Kurosawa</u> , and <u>S.Saitoh</u> ,	CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation.	J Med Genet	vol. 54 no. 12	836-842	2017
水野 誠司	【ガイドンス 小児コンサルテーション・リエゾン】 疾患別にみたアセスメントと具体的介入 染色体疾患・遺伝性疾患.	小児の精神と神経	vol. 57 no. 増刊	54-55	2017
M. Teraishi, M. Takaishi, K. Nakajima, M. Ikeda, Y. Higashi, S. Shimoda, Y. Asada, A. Hijikata, O. Ohara, Y. Hiraki, <u>S. Mizuno</u> , T. Fukada, T. Furukawa, N. Wakamatsu, and S. Sano,	Critical involvement of ZEB2 in collagen fibrillogenesis: the molecular similarity between Mowat-Wilson syndrome and Ehlers-Danlos syndrome.	Sci Rep	vol. 7	46565	2017
J. Tanigawa, H. Mimatsu, <u>S. Mizuno</u> , <u>N. Okamoto</u> , D. Fukushi, K. Tominaga, H. Kidokoro, Y. Muramatsu, E. Nishi, S. Nakamura, D. Motooka, N. Nomura, K. Hayasaka, T. Niihori, <u>Y. Aoki</u> , S. Nabatame, M. Hayakawa, J. Natsume, K. Ozono, T. Kinoshita, N. Wakamatsu, and Y. Murakami,	Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties.	Hum Mutat	vol. 38 no. 7	805-815	2017

T. Takenouchi, T. Uehara, <u>K.Kosaki</u> , and <u>S. Mizuno</u> ,	Growth pattern of Rahman syndrome.	Am J Med Genet A	vol. 176 no. 3	712-714	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	vol. 176 no. 2	431-437	2018
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	vol. 8 no. 28	45470-45483	2017
H. Shimbo, T. Yokoi, N. Aida, <u>S. Mizuno</u> , H. Suzumura, J. Nagai, K. Ida, Y. Enomoto, C. Hatano, and <u>K. Kurosawa</u> ,	Haploinsufficiency of BCL11A associated with cerebellar abnormalities in 2p15p16.1 deletion syndrome.	Mol Genet Genomic Med	vol. 5 no. 4	429-437	2017
N. Kurahashi, N. Miyake, <u>S. Mizuno</u> , E. Koshimizu, H. Kurahashi, K. Yamada, J. Natsume, <u>Y. Aoki</u> , M. Nakamura, H. Taniai, Y. Maki, C. Abe-Hatano, N. Matsumoto, and K. Maruyama,	Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations.	Brain Dev	vol. 39 no. 8	672-677	2017
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	vol. 153 no. 1	1-9	2017
S. Hayashi, D. T. Uehara, K. Tanimoto, <u>S. Mizuno</u> , Y. Chinen, S. Fukumura, J. I. Takanashi, H. Osaka, <u>N. Okamoto</u> , and J. Inazawa,	Comprehensive investigation of CASK mutations and other genetic etiologies in 41 patients with intellectual disability and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH).	PLoS One	vol. 12 no. 8	e0181791	2017

植田 紀美子,岡本 伸彦 他	CSPP1 変異による Joubert syndrome 本邦第 1 例目	脳と発達	vol. 49 no. 6	427-428	2017
豊川 富子,稲村 昇,岡本 伸彦 他	心疾患を合併した歌舞伎症候群の臨床像	日本小児科学会雑誌	vol. 121 no. 8	1333-1337	2017
豊川 富子,稲村 昇,岡本 伸彦 他	Down 症候群をもつ乳児とその家族に対する集団外来の取り組み	日本小児科学会雑誌	vol. 121 no. 11	1872-1878	2017
T. Yamamoto, K. Shimojima, Y. Ondo, S. Shimakawa, and <u>N. Okamoto</u> ,	MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 5	1264-1269	2017
E. Sollis, P. Deriziotis, H. Saitsu, N. Miyake, N. Matsumoto, M. J. V. Hoffer, C. A. L. Ruivenkamp, M. Alders, <u>N. Okamoto</u> , E. K. Bijlsma, A. S. Plomp, and S. E. Fisher,	Equivalent missense variant in the FOXP2 and FOXP1 transcription factors causes distinct neurodevelopmental disorders.	Hum Mutat	vol. 38 no. 11	1542-1554	2017
K. Shimojima, Y. Ondo, <u>N. Okamoto</u> , and T. Yamamoto,	A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder.	Hum Genome Var	vol. 4	17029	2017
K. Shimojima, <u>N. Okamoto</u> , H. Goel, Y. Ondo, and T. Yamamoto,	Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly.	Eur J Med Genet	vol. 60 no. 12	650-654	2017
N. D. Shaw, H. Brand, Z. A. Kupchinsky, H. Bengani, L. Plummer, T. I. Jones, S. Erdin, K. A. Williamson, J. Rainger, A. Stortchevoi, K. Samocha, B. B. Currall, D. S. Dunican, R. L. Collins, J. R. Willer, A. Lek, M. Lek, M. Nassan, S. Pereira, T. Kammin, D. Lucente, A. Silva, C. M. Seabra, C. Chiang, Y. An, M. Ansari, J. K.	SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome.	Nat Genet	vol. 49 no. 2	238-248	2017

<p>Rainger, S. Joss, J. C. Smith, M. F. Lippincott, S. S. Singh, N. Patel, J. W. Jing, J. R. Law, N. Ferraro, A. Verloes, A. Rauch, K. Steindl, M. Zweier, I. Scheer, D. Sato, <u>N. Okamoto</u>, C. Jacobsen, J. Tryggestad, S. Chernausek, L. A. Schimmenti, B. Brasseur, C. Cesaretti, J. E. Garcia-Ortiz, T. P. Buitrago, O. P. Silva, J. D. Hoffman, W. Muhlbauer, K. W. Ruprecht, B. L. Loeys, M. Shino, A. M. Kaindl, C. H. Cho, C. C. Morton, R. R. Meehan, V. van Heyningen, E. C. Liao, R. Balasubramanian, J. E. Hall, S. B. Seminara, D. Macarthur, S. A. Moore, <u>K. I. Yoshiura</u>, J. F. Gusella, J. A. Marsh, J. M. Graham, Jr., A. E. Lin, N. Katsanis, P. L. Jones, W. F. Crowley, Jr., E. E. Davis, D. R. FitzPatrick, and M. E. Talkowski,</p>					
<p><u>N. Okamoto</u>, M. Watanabe, T. Naruto, K. Matsuda, T. Kohmoto, M. Saito, K. Masuda, and I. Imoto,</p>	<p>Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection.</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>vol. 4</p>	<p>16045</p>	<p>2017</p>
<p><u>N. Okamoto</u>, Y. Tsuchiya, F. Miya, T. Tsunoda, K. Yamashita, K. A. Boroevich, <u>M. Kato</u>, <u>S.Saitoh</u>, M. Yamasaki, Y. Kanemura, <u>K.Kosaki</u>, and D. Kitagawa,</p>	<p>A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology.</p>	<p>Am J Med Genet A</p>	<p>vol. 173 no. 10</p>	<p>2690-2696</p>	<p>2017</p>
<p><u>N. Okamoto</u>, Y. Tsuchiya, I. Kuki, T. Yamamoto, H. Saitsu, D. Kitagawa, and N. Matsumoto,</p>	<p>Disturbed chromosome segregation and multipolar spindle formation in a patient with CHAMP1 mutation.</p>	<p>Mol Genet Genomic Med</p>	<p>vol. 5 no. 5</p>	<p>585-591</p>	<p>2017</p>

<u>N. Okamoto</u> , H. Nakao, T. Niihori, and <u>Y. Aoki</u> ,	Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation.	Congenit Anom (Kyoto)	vol. 57 no. 6	201-204	2017
<u>N. Okamoto</u> , F. Miya, T. Tsunoda, <u>M. Kato</u> , <u>S.Saitoh</u> , M. Yamasaki, Y. Kanemura, and <u>K.Kosaki</u> ,	Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 6	1644-1648	2017
<u>N. Okamoto</u> , F. Miya, Y. Hatsukawa, Y. Suzuki, K. Kawato, Y. Yamamoto, T. Tsunoda, <u>M. Kato</u> , <u>S.Saitoh</u> , M. Yamasaki, Y. Kanemura, and <u>K.Kosaki</u> ,	Siblings with optic neuropathy and RTN4IP1 mutation.	J Hum Genet	vol. 62 no. 10	927-929	2017
<u>N. Okamoto</u> , E. Ehara, Y. Tsurusaki, N. Miyake, and N. Matsumoto,	Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation.	Congenit Anom (Kyoto)	vol. 58 no. 3	105-107	2018
Y. Negishi, F. Miya, A. Hattori, Y. Johmura, M. Nakagawa, N. Ando, I. Hori, T. Togawa, K. Aoyama, K. Ohashi, S. Fukumura, <u>S. Mizuno</u> , A. Umemura, Y. Kishimoto,	A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.	BMC Med Genet	vol. 18 no. 1	4	2017

<u>N. Okamoto</u> , <u>M. Kato</u> , T. Tsunoda, M. Yamasaki, Y. Kanemura, <u>K. Kosaki</u> , M. Nakanishi, and <u>S. Saitoh</u> ,					
S. Miyatake, <u>N. Okamoto</u> , Z. Stark, M. Nabetani, Y. Tsurusaki, M. Nakashima, N. Miyake, T. Mizuguchi, A. Ohtake, H. Saitsu, and N. Matsumoto,	ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome.	J Hum Genet	vol. 62 no. 8	741-746	2017
M. Matsuo, A. Yamauchi, Y. Ito, M. Sakauchi, T. Yamamoto, <u>N. Okamoto</u> , Y. Tsurusaki, N. Miyake, N. Matsumoto, and K. Saito,	Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures.	Brain Dev	vol. 39 no. 2	177-181	2017
M. Koizumi, S. Ida, Y. Shoji, Y. Etani, Y. Hatsukawa, and <u>N. Okamoto</u> ,	Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases.	Clin Pediatr Endocrinol	vol. 26 no. 2	89-98	2017
T. Kohmoto, <u>N. Okamoto</u> , T. Naruto, C. Murata, Y. Ouchi, N. Fujita, H. Inagaki, S. Satomura, <u>N. Okamoto</u> , M. Saito, K. Masuda, H. Kurahashi, and I. Imoto,	A case with concurrent duplication, triplication, and uniparental isodisomy at 1q42.12-qter supporting microhomology-mediated break-induced replication model for replicative rearrangements.	Mol Cytogenet	vol. 10	15	2017
T. Kimizu, Y. Takahashi, T. Oboshi, A. Horino, T. Koike, S. Yoshitomi, T. Mori, T. Yamaguchi, H. Ikeda, <u>N. Okamoto</u> , M. Nakashima, H. Saitsu, <u>M. Kato</u> , N. Matsumoto, and K. Imai,	A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy.	Brain Dev	vol. 39 no. 3	256-260	2017
K. Kato, F. Miya, I. Hori, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, <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 missense mutation in the HECT domain of NEDD4L identified in a girl with periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria and cleft palate.	J Hum Genet	vol. 62 no. 9	861-863	2017

<p>E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, <u>N. Okamoto</u>, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saitsu, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, <u>H. Soejima</u>, and N. Matsumoto,</p>	<p>Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome.</p>	<p>Hum Mutat</p>	<p>ol. 38 no. 6</p>	<p>637-648</p>	<p>2017</p>
<p>I. Hori, T. Otomo, M. Nakashima, F. Miya, Y. Negishi, H. Shiraishi, Y. Nonoda, S. Magara, J. Tohyama, <u>N. Okamoto</u>, T. Kumagai, K. Shimoda, Y. Yukitake, D. Kajikawa, T. Morio, A. Hattori, M. Nakagawa, N. Ando, I. Nishino, <u>M. Kato</u>, T. Tsunoda, H. Saitsu, Y. Kanemura, M. Yamasaki, <u>K. Kosaki</u>, N. Matsumoto, T. Yoshimori, and <u>S. Saitoh</u>,</p>	<p>Defects in autophagosome-lysosome fusion underlie Vici syndrome, a neurodevelopmental disorder with multisystem involvement.</p>	<p>Sci Rep</p>	<p>vol. 7 no. 1</p>	<p>3552</p>	<p>2017</p>
<p>H. Hanafusa, N. Morisada, Y. Ishida, R. Sakata, K. Morita, S. Miura, M. J. Ye, T. Yamamoto, <u>N. Okamoto</u>, K. Nozu, and K. Iijima,</p>	<p>The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features.</p>	<p>Hum Genome Var</p>	<p>vol. 4</p>	<p>17050</p>	<p>2017</p>
<p>C. T. Gordon, S. Xue, G. Yigit, H. Filali, K. Chen, N. Rosin, <u>K. I. Yoshiura</u>, M. Oufadem, T. J. Beck, R. McGowan, A. C. Magee, J. Altmuller, C. Dion, H. Thiele, A. D. Gurzau, P. Nurnberg, D. Meschede, W. Muhlbauer, <u>N. Okamoto</u>, V. Varghese, R. Irving, S. Sigaudy, D. Williams, S. F. Ahmed, C. Bonnard, M. K. Kong, I. Ratbi, N. Fejjal, M. Fikri, S. C. Elalaoui, H.</p>	<p>De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development.</p>	<p>Nat Genet</p>	<p>vol. 49 no. 2</p>	<p>249-255</p>	<p>2017</p>

Reigstad, C. Bole-Feysot, P. Nitschke, N. Ragge, N. Levy, G. Tuncbilek, A. S. Teo, M. L. Cunningham, A. Sefiani, H. Kayserili, J. M. Murphy, C. Chatdokmaiprai, A. M. Hillmer, D. Wattanasirichaigoon, S. Lyonnet, F. Magdinier, A. Javed, M. E. Blewitt, J. Amiel, B. Wollnik, and B. Reversade,					
E. Royba, T. Miyamoto, S. Natsuko Akutsu, K. Hosoba, H. Tauchi, Y. Kudo, S. Tashiro, T. Yamamoto, and <u>S. Matsuura</u> ,	Evaluation of ATM heterozygous mutations underlying individual differences in radiosensitivity using genome editing in human cultured cells.	Sci Rep	vol. 7 no. 1	5996	2017
H. Nagashima, K. Shiraishi, S. Ohkawa, Y. Sakamoto, K. Komatsu, <u>S. Matsuura</u> , A. Tachibana, and H. Tauchi,	Induction of somatic mutations by low-dose X-rays: the challenge in recognizing radiation-induced events.	J Radiat Res	vol. 59 no. suppl_2	ii11-ii17	2018
T. Miyamoto, S. N. Akutsu, and <u>S. Matsuura</u> ,	Updated summary of genome editing technology in human cultured cells linked to human genetics studies.	J Hum Genet	vol. 63 no. 2	133-143	2018
<u>S. Matsuura</u> ,	The effects of radiation on the human body.	Peace Culture	vol. 78 no. 1	9-12	2017

Y. Takamatsu, K. Higashimoto, T. Maeda, M. Kawashima, M. Matsuo, T. Abe, T. Matsushima, and <u>H. Soejima</u> ,	Differences in the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu. Japan.	Neurol Med Chir (Tokyo)	vol. 57 no. 11	607-611	2017
N. Soma, K. Higashimoto, M. Imamura, A. Saitoh, <u>H. Soejima</u> , and K. Nagasaki,	Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2.	Am J Med Genet A	vol. 173 no. 4	1077-1081	2017
K. Nishioka, X. F. Wang, H. Miyazaki, <u>H. Soejima</u> , and S. Hirose,	Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman.	Development	vol. 145 no. 5		2018
Y. Kawasaki, M. Makimoto, A. Samejima, N. Yoneda, K. Higashimoto, <u>H. Soejima</u> , and T. Yoshida,	Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith-Wiedemann syndrome.	Pediatr Neonatol	Nov 21		2017
T. Akiyama, T. Katsumura, S. Nakagome, S. I. Lee, K. Joh, <u>H. Soejima</u> , K. Fujimoto, R. Kimura, H. Ishida, T. Hanihara, A. Yasukouchi, Y. Satta, S. Higuchi, and H. Oota,	An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression.	PLoS One	vol. 12 no. 6	e0178373	2017
A. Seki, T. Ishikawa, X. Daumy, H. Mishima, J. Barc, R. Sasaki, K. Nishii, K. Saito, M. Urano, S. Ohno, S. Otsuki, H. Kimoto, A. E. Baruteau, A. Thollet, S. Fouchard, S. Bonnaud, P. Parent, Y. Shibata, J. P. Perrin, H. Le Marec, N. Hagiwara, S. Mercier, M. Horie, V. Probst, <u>K. I.</u>	Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation.	J Am Coll Cardiol	vol. 70 no. 3	358-370	2017

<u>Yoshiura</u> , R. Redon, J. J. Schott, and N. Makita,					
Y. Oshima, T. Yamamoto, T. Ishikawa, H. Mishima, A. Matsusue, T. Umehara, T. Murase, Y. Abe, S. I. Kubo, <u>K. I. Yoshiura</u> , N. Makita, and K. Ikematsu,	Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death.	J Hum Genet	vol. 62 no. 11	989-995	2017
M. Motokawa, S. Watanabe, A. Nakatomi, T. Kondoh, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Sawada, T. Nishimura, H. Nunoi, <u>K. I. Yoshiura</u> , H. Moriuchi, and S. Dateki,	A hot-spot mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and novel phenotypes in the third patient with Takenouchi-Kosaki syndrome.	J Hum Genet	vol. 63 no. 3	387-390	2018
Y. Morimoto, M. Shimada-Sugimoto, T. Otowa, S. Yoshida, A. Kinoshita, H. Mishima, N. Yamaguchi, T. Mori, A. Imamura, H. Ozawa, N. Kurotaki, C. Ziegler, K. Domschke, J. Deckert, T. Umekage, M. Tochigi, H. Kaiya, Y. Okazaki, K. Tokunaga, T. Sasaki, <u>K. I. Yoshiura</u> , and S. Ono,	Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder.	Transl Psychiatry	vol. 8 no. 1	41	2018
Y. Morimoto, S. Ono, A. Imamura, Y. Okazaki, A. Kinoshita, H. Mishima, H. Nakane, H. Ozawa, <u>K. I. Yoshiura</u> , and N. Kurotaki,	Deep sequencing reveals variations in somatic cell mosaic mutations between monozygotic twins with discordant psychiatric disease.	Hum Genome Var	vol. 4	17032	2017
K. Miura, T. Kurabayashi, C. Satoh, K. Sasaki, T. Ishiguro, <u>K. I. Yoshiura</u> , and H. Masuzaki,	Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumor arising from a mature ovum.	J Hum Genet	vol. 62 no. 9	803-808	2017

M. Kitajima, K. Miura, T. Inoue, Y. Murakami, Y. Kitajima, N. Murakami, K. Taniguchi, <u>K. I. Yoshiura</u> , and H. Masuzaki,	Two consecutive successful live birth in woman with 17alpha hydroxylase deficiency by frozen-thaw embryo transfer under hormone replacement endometrium preparation.	Gynecol Endocrinol	vol. 34 no. 5	381-384	2018
A. Iwanaga, Y. Okubo, M. Yozaki, Y. Koike, Y. Kuwatsuka, S. Tomimura, Y. Yamamoto, H. Tamura, S. Ikeda, K. Maemura, E. Tsuiki, T. Kitaoka, Y. Endo, H. Mishima, <u>K. I. Yoshiura</u> , T. Ogi, H. Tanizaki, M. Wataya-Kaneda, T. Hattori, and A. Utani,	Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	J Dermatol	vol. 44 no. 6	644-650	2017
T. Ishikawa, S. Ohno, T. Murakami, K. Yoshida, H. Mishima, T. Fukuoka, H. Kimoto, R. Sakamoto, T. Ohkusa, T. Aiba, A. Nogami, N. Sumitomo, W. Shimizu, <u>K. I. Yoshiura</u> , H. Horigome, M. Horie, and N. Makita,	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction.	Heart Rhythm	vol. 14 no. 5	717-724	2017
M. Horai, S. Satoh, M. Matsuo, M. Iwanaga, K. Horio, T. Jo, Y. Takasaki, Y. Kawaguchi, H. Tsushima, S. Yoshida, M. Taguchi, H. Itonaga, Y. Sawayama, J. Taguchi, Y. Imaizumi, T. Hata, Y. Moriuchi, D. Haase, <u>K. I. Yoshiura</u> , and Y. Miyazaki,	Chromosomal analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.	Br J Haematol	vol. 180 no. 3	381-390	2018
S. Dateki, A. Nakatomi, S. Watanabe, H. Shimizu, Y. Inoue, H. Baba, <u>K. I. Yoshiura</u> , and H. Moriuchi,	Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation.	J Hum Genet	vol. 62 no. 7	717-721	2017

T. Asano, H. Furukawa, S. Sato, M. Yashiro, H. Kobayashi, H. Watanabe, E. Suzuki, T. Ito, Y. Ubara, D. Kobayashi, N. Iwanaga, Y. Izumi, K. Fujikawa, S. Yamasaki, T. Nakamura, T. Koga, T. Shimizu, M. Umeda, F. Nonaka, M. Yasunami, Y. Ueki, K. Eguchi, N. Tsuchiya, S. Tohma, <u>K. I. Yoshiura</u> , H. Ohira, A. Kawakami, and K. Migita,	Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease.	Arthritis Res Ther	vol. 19 no. 1	199	2017
<u>渡邊 淳</u>	【難病の早期診断のために小児歯科医ができること-低ホスファターゼ症-】 希少疾患のこども・家族との向き合い方 低ホスファターゼ症を通して.	小児歯科臨床	vol. 23 no. 2	33-37	2018
<u>渡邊 淳</u>	学校教育における「ヒトの遺伝・遺伝学」導入の実践—初等・中等教育において「ヒトの遺伝」をどのように導入するか.	生物の科学 遺伝	vol. Vol.72 No.1		2018
<u>渡邊 淳</u>	希少疾患の児童との向き合い方.	子どもと保健	vol. No.95	10-11	2017
Y. Takahashi, H. Sawai, J. Murotsuki, S. Satoh, T. Yamada, H. Hayakawa, Y. Kouduma, M. Sase, <u>A. Watanabe</u> , O. Miyazaki, and G. Nishimura,	Parental serum alkaline phosphatase activity as an auxiliary tool for prenatal diagnosis of hypophosphatasia.	Prenat Diagn	vol. 37 no. 5	491-496	2017
T. Kaneko, M. Arai, <u>A. Watanabe</u> , and S. Tsuruoka,	Effectiveness of Measuring Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes of Tacrolimus within One Medical Facility.	J Nippon Med Sch	vol. 84 no. 6	274-279	2017
佐藤美保、 <u>加藤光広</u> 、田島敏広、川村孝、 <u>仁科幸子</u> 、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	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(5)	395	2018

由香、三原美晴、野村耕治、富田香、林思音、磯貝正智、堀田喜裕					
T. S. Takenouchi, Y., H. Sato, H. Suzuki, T. Uehara, Y. Ohson 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
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
<u>小崎健次郎</u>	【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
<u>小崎健次郎</u>	【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
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
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.	Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNPH1 gene fusion	Haematologica	104 (1)	128-137	2019

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					
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, H. Ohashi, S. I. Inoue, <u>Y. Matsubara</u> , I. Fujiwara, S. Kure and <u>Y. Aoki</u>	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
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	An unclassified variant of CHD7 activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome	Hum Genome Var	5	18006	2018
S. Okano, A. Miyamoto, I. Fukuda, H. Tanaka, K. Hata, T. Kaname, <u>Y. Matsubara</u> and Y. Makita	Genitopatellar syndrome: the first reported case in Japan	Hum Genome Var	5	8	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
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.	Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection	J Am Coll Cardiol	72 (6)	605-615	2018

Milewicz and J. De Backer					
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	Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing	J Mol Diagn	20 (5)	572-582	2018
K. Yokoo, G. Yamada, H. Chiba, A. Ishikawa, H. <u>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
<u>森崎裕子</u>	【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
A. Wakayama, <u>S. Nishina</u> , 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	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, Cryptochrome 1a, 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. Saitsu, 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 <u>仁科幸子</u>	【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
<u>仁科幸子</u>	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
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
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>	Deterioration in Distortion Product Otoacoustic Emissions in Auditory Neuropathy Patients With Distinct Clinical and Genetic Backgrounds	Ear Hear	40 (1)	184-191	2019
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	ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs	Genet Med			2019

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	A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism	Horm Res Paediatr		1-8	2019
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>	Expert specification of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for genetic hearing loss	Hum Mutat	39 (11)	1593-1613	2018
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 <u>松永達雄</u>	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 iPSC 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, S. Saito, <u>R.</u> <u>Kosaki</u> , A. Hirasawa, Y. Okazaki, K. Imai, <u>T.</u> <u>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
<u>松永達雄</u>	【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
<u>松永達雄</u>	【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
<u>松永達雄</u>	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
<u>R. Kosaki</u> , 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, 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	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
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,	Examination of craniofacial morphology in Japanese patients with congenitally	Prog Orthod	19 (1)	38	2018

J. I. Takada and <u>K. Moriyama</u>	missing teeth: a cross-sectional study				
<u>森山啓司</u>	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
S. Hayashi, T. Yokoi, C. Hatano, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki, T. Naruto, M. Kobayashi, H. Ida and <u>K. Kurosawa</u> .	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
<u>黒澤健司</u>	指定難病最前線 ヤング・シン普森症候群	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 <u>T.Kosho</u> .	PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyrosis 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, <u>M. Kato</u>, 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, <u>S. Mizuno</u>, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl-Jaschkowitz, <u>N. Okamoto</u>, 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. Sagioglu, S. Sallevelt, 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.</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>	
--	--	------------------	--	-------------	--

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. Wieczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. 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.	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, <u>S. Nishina</u> , 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

<p>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</p>	<p>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</p>	<p>日本遺伝カウンセリング学会誌</p>	<p>39 (1)</p>	<p>53-59</p>	<p>2018</p>
<p>M. Igarashi, K. Mizuno, M. Kon, S. Narumi, Y. Kojima, Y. Hayashi, <u>T. Ogata</u> and M. Fukami</p>	<p>GATA4 mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly</p>	<p>Asian J Androl</p>	<p>20 (6)</p>	<p>629-631</p>	<p>2018</p>
<p>H. Mano, S. Fujiwara, K. Takamura, H. Kitoh, S. Takayama, <u>T. Ogata</u>, S. Hashimoto and N. Haga</p>	<p>Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology</p>	<p>BMC Musculoskelet Disord</p>	<p>19 (1)</p>	<p>262</p>	<p>2018</p>
<p>T. Hiraide, <u>T. Ogata</u>, S. Watanabe, M. Nakashima, T. Fukuda and H. Saitsu</p>	<p>Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases</p>	<p>Brain Dev</p>	<p>41 (5)</p>	<p>474-479</p>	<p>2019</p>
<p>D. Shimizu, S. Iwashima, K. Sato, S. Hayano, M. Fukami, H. Saitsu and <u>T. Ogata</u></p>	<p>GATA4 variant identified by whole-exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: Implications for male sex development</p>	<p>Clin Case Rep</p>	<p>6 (11)</p>	<p>2229-2233</p>	<p>2018</p>
<p>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</p>	<p>Association of four imprinting disorders and ART</p>	<p>Clin Epigenetics</p>	<p>11 (1)</p>	<p>21</p>	<p>2019</p>
<p>M. Kagami, A. Yanagisawa, M. Ota, K. Matsuoka, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nakabayashi, S. Takada, M. Fukami and <u>T. Ogata</u></p>	<p>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</p>	<p>Clin Epigenetics</p>	<p>11 (1)</p>	<p>42</p>	<p>2019</p>
<p>K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>K.</u></p>	<p>Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible</p>	<p>Clin Epigenetics</p>	<p>11 (1)</p>	<p>36</p>	<p>2019</p>

<u>Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami and M. Kagami</u>	region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions				
T. Yoshida, T. Matsuzaki, M. Miyado, K. Saito, T. Iwasa, <u>Y. Matsubara, T. Ogata, M. Irahara and M. Fukami</u>	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, J. Medrano, M. E. Poo-Llanillo, C. Simon, S. Moran, M. Esteller, J. Tenorio, P. Lapunzina, M. Kagami, D. Monk and K. Nakabayashi</u>	Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform	Epigenomics	10 (7)	941-954	2018
E. Suzuki, H. Shima, M. Kagami, S. Soneda, T. Tanaka, S. Yatsuga, J. Nishioka, Y. Oto, T. Kamiya, Y. Naiki, <u>T. Ogata, Y. Fujisawa, A. Nakamura, S. Kawashima, S. Morikawa, R. Horikawa, S. Sano and M. Fukami</u>	(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty	Hum Genome Var	6	7	2019
M. Miyado, M. Fukami, S. Takada, M. Terao, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>Y. Matsubara, Y. Tanaka, G. Sasaki, K. Nagasaki, M. Shiina, K. Ogata, Y. Masunaga, H. Saitu and T. Ogata</u>	Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Galpha-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, H. Saitu and N. Matsumoto</u>	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	Sep 21		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
R. Matsushita, K. Nagasaki, T. Ayabe, Y. Miyoshi, S. Kinjo, H. Haruna, K. Ihara, T. Hasegawa, S. Ida, K. Ozono, K. Minamitani and E. Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric.	Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2: a nationwide survey in Japan 1997-2017.	J Pediatr Endocrinol Metab	32(6)	585-595	2019
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
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, S. Saitoh, 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.	Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder	Cell Rep	22 (3)	734-747	2018

Mori, N. Ozaki and N. Matsumoto					
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	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 S. Saitoh	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. 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 S. Saitoh	Distinctive facies, macrocephaly, and developmental delay are signs of a PTEN mutation in childhood	Brain Dev	40 (8)	678-684	2018
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. Matsuiishi	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
K. Yamamoto-Shimajima, M. Kouwaki, Y. Kawashima, K. Itomi, K. Momosaki, S. Ozasa, <u>N. Okamoto</u> , K. Yokochi and T. Yamamoto	Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities	Congenit Anom (Kyoto)			2018
M. Taniguchi-Ikeda, N. Morisada, H. Inagaki, Y. Ouchi, Y. Takami, M. Tachikawa, W. Satake,	Two patients with PNKP mutations presenting with	Clin Genet	93 (4)	931-933	2018

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	microcephaly, seizure, and oculomotor apraxia				
T. Imaizumi, Y. Mogami, <u>N. Okamoto</u> , K. Yamamoto-Shimajima and T. Yamamoto	De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome	Congenit Anom (Kyoto)		2019	
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	KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants	Genet Med	21 (4)	850-860	2019
Y. Mogami, Y. Suzuki, Y. Murakami, T. Ikeda, S. Kimura, K. Yanagihara, <u>N. Okamoto</u> and T. Kinoshita	Early infancy-onset stimulation-induced myoclonic seizures in three siblings with inherited glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency	Epileptic Disord	20 (1)	42-50	2018

<u>N. Okamoto</u> , T. Kohmoto, T. Naruto, K. Masuda and I. Imoto	Primary microcephaly caused by novel compound heterozygous mutations in ASPM	Hum Genome Var	5	18015	2018
K. Shimojima, <u>N. Okamoto</u> , K. Ohmura, H. Nagase and T. Yamamoto	Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA	Hum Genome Var	5	18007	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 mosaic 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
<u>副島英伸</u>	【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	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
<u>吉浦孝一郎</u>	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
Y. Ishijima, T. Iizuka, K. Kagami, S. Masumoto, K. Nakade, Y. Mitani, Y. Niida, <u>A. Watanabe</u> , R. Yamazaki, M. Ono and H. Fujiwara.	Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia.	J Obstet Gynaecol	40(1)	132-134	2020
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, S. Saitoh, T. Kinoshita, <u>M. Kato</u> , N. Yamada, N. Akamatsu, T. Fukuchi, S. Ishida, S.	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

Yasumoto, A. Takahashi, T. Ozeki, T. Furuta, Y. Saito, N. Izumida, Y. Kano, T. Shiohara, M. Kubo and G. S. Group					
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
<u>渡邊淳</u>	【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. Saitsu, 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
<u>加藤光広</u>	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
M. Kamada, M. Nakatsui, R. Kojima, S. Nohara, E. Uchino, S. Tanishima, M. Sugiyama, <u>K. Kosaki</u> , K. Tokunaga, M. Mizokami and Y. Okuno.	MGeND: an integrated database for Japanese clinical and genomic information.	Hum Genome Var.	6	53	2019
H. Suzuki, T. Yoshida, N. Morisada, T. Uehara, <u>K. Kosaki</u> , K. Sato, K. Matsubara, T. Takano-Shimizu and T. Takenouchi.	De novo NSF mutations cause early infantile epileptic encephalopathy.	Ann Clin Transl Neurol.	6(11)	2334-2339.	2019
T. Takeda, K. Banno, Y. Kobayashi, M. Adachi, M. Yanokura, E. Tominaga, <u>K. Kosaki</u> and D. Aoki.	Mutations of RAS genes in endometrial polyps.	Oncol Rep.	42(6)	2303-2308.	2019

T. Takenouchi, H. Okuno and <u>K. Kosaki</u> .	Kosaki overgrowth syndrome: A newly identified entity caused by pathogenic variants in platelet-derived growth factor receptor-beta.	Am J Med Genet C Semin Med Genet.	181(4)	650-657.	2019
T. Uehara, T. Tsuchihashi, M. Yamada, H. Suzuki, T. Takenouchi and <u>K. Kosaki</u> .	CNOT2 haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with characteristic facial features.	Am J Med Genet A.	179(12)	2506-2509.	2019
M. Yamada, H. Suzuki, Y. Shiraishi and <u>K. Kosaki</u> .	Effectiveness of integrated interpretation of exome and corresponding transcriptome data for detecting splicing variants of genes associated with autosomal recessive disorders.	Mol Genet Metab Rep.	21	100531	2019
M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, H. Fukushima, N. Morisada, K. Tominaga, M. Onoda and <u>K. Kosaki</u> .	IFT172 as the 19th gene causative of oral-facial-digital syndrome.	Am J Med Genet A.	179(12)	2510-2513.	2019
S. Umetsu, A. Inui, S. Kobayashi, M. Shimura, T. Uehara, H. Uchida, R. Irie, T. Sogo, H. Komatsu, T. Yoshioka, K. Murayama, <u>K. Kosaki</u> , M. Kasahara and T. Fujisawa.	First cases of MPV17 related mitochondrial DNA depletion syndrome with compound heterozygous mutations in p.R50Q/p.R50W: a case report.	Hepatoma Research.			2020
G. S. Baynam, S. Groft, F. H. Van Der Westhuizen, S. D. Gassman, K. Du Plessis, E. P. Coles, E. Selebatso, M. Selebatso, B. Gaobinelwe, T. Selebatso, D. Joel, V. A. Llera, B. C. Vorster, B. Wuebbels, B. Djoudalbaye, C. P. Austin, J. Kumuthini, J. Forman, P. Kaufmann, J. Chipeta, D. Gavhed, A. Larsson, M. Stojiljkovic, A. Nordgren, E. J. A.	A call for global action for rare diseases in Africa.	Nat Genet.	52(1)	21-26.	2020

Roldan, D. Taruscio, D. Wong-Rieger, K. Nowak, G. A. Bilkey, S. Easteal, S. Bowdin, J. K. V. Reichardt, S. Beltran, <u>K. Kosaki</u> , C. D. M. Van Karnebeek, M. Gong, Z. Shuyang, R. Mehrian-Shai, D. R. Adams, R. D. Puri, F. Zhang, N. Pachter, M. Muenke, C. Nellaker, W. A. Gahl, H. Cederroth, S. Broley, M. Schoonen, K. M. Boycott and M. Posada.					
T. Fujisawa, Y. Aizawa, Y. Katsumata, K. Kimura, K. Hashimoto, T. Yamashita, H. Miyama, T. Kimura, <u>K. Kosaki</u> , S. Takatsuki, W. Shimizu and K. Fukuda.	Mexiletine shortens the QT interval in a pedigree of KCNH2 related long QT syndrome.	J Arrhythm.	36(1)	193-196.	2020
T. Fukaishi, I. Minami, S. Masuda, Y. Miyachi, K. Tsujimoto, H. Izumiyama, K. Hashimoto, M. Yoshida, S. Takahashi, K. Kashimada, T. Morio, <u>K. Kosaki</u> , Y. Maezawa, K. Yokote, T. Yoshimoto and T. Yamada.	A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles.	Endocr J.	67(2)	211-218.	2020
T. Hiraide, M. Kataoka, H. Suzuki, Y. Aimi, T. Chiba, S. Isobe, Y. Katsumata, S. Goto, K. Kanekura, Y. Yamada, H. Moriyama, H. Kitakata, J. Endo, S. Yuasa, Y. Arai, N. Hirose, T. Satoh, Y. Hakamata, M. Sano, S. Gamou, <u>K. Kosaki</u> and K. Fukuda.	Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension.	J Heart Lung Transplant.	39(2)	103-112.	2020
L. Li, C. Y. Fong, C. G. Tay, S. K. Tae, H. Suzuki, <u>K. Kosaki</u> and M. K. Thong.	Infantile neuroaxonal dystrophy in a pair of Malaysian siblings with progressive cerebellar atrophy: Description of an expanded phenotype with novel PLA2G6 variants.	J Clin Neurosci.	71	289-292.	2020

H. Murakami, T. Uehara, Y. Tsurusaki, Y. Enomoto, Y. Kuroda, N. Aida, <u>K. Kosaki</u> and <u>K. Kurosawa</u> .	Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15.	Brain Dev.	42(3)	289-292.	2020
N. Oiso, A. Kubo, A. Shimizu, H. Suzuki, <u>K. Kosaki</u> , T. Chikugo, K. Nakabayashi, K. Hata, S. Yanagihara, O. Ishikawa, <u>Y. Matsubara</u> , M. Amagai and A. Kawada.	Epidermodysplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: alpha-human papillomavirus infection in the evolving verruca.	Int J Dermatol.			2020
Y. Sakaguchi, T. Uehara, M. Sasaki, K. Fujimura, K. Kishi, <u>K. Kosaki</u> and T. Takenouchi.	Hereditary spastic paraplegia masqueraded by congenital melanocytic nevus syndrome: Dual pathogenesis of germline non-mosaicism and somatic mosaicism.	Eur J Med Genet.	63(4)	103803	2020
Y. Takeshita, T. Ohto, T. Enokizono, M. Tanaka, H. Suzuki, H. Fukushima, T. Uehara, T. Takenouchi, <u>K. Kosaki</u> and H. Takada.	Novel ARX mutation identified in infantile spasm syndrome patient.	Hum Genome Var.	7	9	2020
D. Taruscio, G. Baynam, H. Cederroth, S. C. Groft, E. W. Klee, <u>K. Kosaki</u> , P. Lasko, B. Melegh, O. Riess, M. Salvatore and W. A. Gahl.	The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more!	Mol Genet Metab.	129(4)	243-254.	2020
T. Uehara, M. Yamada, S. Umetsu, H. Nittono, H. Suzuki, T. Fujisawa, T. Takenouchi, A. Inui and <u>K. Kosaki</u> .	Biallelic Mutations in the LSR Gene Cause a Novel Type of Infantile Intrahepatic Cholestasis.	J Pediatr.	221	251-254.	2020
R. A. Vos, T. Katayama, H. Mishima, S. Kawano, S. Kawashima, J. D. Kim, Y. Moriya, T. Tokimatsu, A. Yamaguchi, Y. Yamamoto, H. Wu, P. Amstutz, E. Antezana, N. P. Aoki, K. Arakawa, J. T. Bolleman, E. Bolton,	BioHackathon 2015: Semantics of data for life sciences and reproducible research.	F1000Res.	9	136	2020

<p>R. J. P. Bonnal, H. Bono, K. Burger, H. Chiba, K. B. Cohen, E. W. Deutsch, J. T. Fernandez-Breis, G. Fu, T. Fujisawa, A. Fukushima, A. Garcia, N. Goto, T. Groza, C. Hercus, R. Hoehndorf, K. Itaya, N. Juty, T. Kawashima, J. H. Kim, A. R. Kinjo, M. Kotera, K. Kozaki, S. Kumagai, T. Kushida, T. Lutteke, M. Matsubara, J. Miyamoto, A. Mohsen, H. Mori, Y. Naito, T. Nakazato, J. Nguyen-Xuan, K. Nishida, N. Nishida, H. Nishide, S. Ogishima, T. Ohta, S. Okuda, B. Paten, J. L. Perret, P. Prathipati, P. Prins, N. Queralt-Rosinach, D. Shinmachi, S. Suzuki, T. Tabata, T. Takatsuki, K. Taylor, M. Thompson, I. Uchiyama, B. Vieira, C. H. Wei, M. Wilkinson, I. Yamada, R. Yamanaka, K. Yoshitake, A. C. Yoshizawa, M. Dumontier, <u>K. Kosaki</u> and T. Takagi.</p>					
<p>M. Yamada, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi, A. Inui, M. Ikemiyagi, I. Kamimaki and <u>K. Kosaki</u>.</p>	<p>Shortfall of exome analysis for diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome: Mismapping due to the pseudogene SBDSP1.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>			<p>2020</p>
<p>K. Tanase-Nakao, K. Mizuno, Y. Hayashi, Y. Kojima, M. Hara, K. Matsumoto, <u>Y. Matsubara</u>, M. Igarashi, M. Miyado and M. Fukami.</p>	<p>Dihydrotestosterone induces minor transcriptional alterations in genital skin fibroblasts of children with and without androgen insensitivity.</p>	<p>Endocr J.</p>	<p>66(4)</p>	<p>387-393.</p>	<p>2019</p>
<p>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.</p>	<p>Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Galpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis.</p>	<p>J Am Soc Nephrol.</p>	<p>30(5)</p>	<p>877-889.</p>	<p>2019</p>

Masunaga, H. Saitsu and <u>T. Ogata</u> .					
S. Iwasawa, K. Yanagi, A. Kikuchi, Y. Kobayashi, K. Haginoya, H. Matsumoto, <u>K. Kurosawa</u> , M. Ochiai, Y. Sakai, A. Fujita, N. Miyake, T. Niihori, M. Shirota, R. Funayama, S. Nonoyama, S. Ohga, H. Kawame, K. Nakayama, <u>Y. Aoki</u> , N. Matsumoto, T. Kaname, <u>Y. Matsubara</u> , W. Shoji and S. Kure.	Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes.	Ann Neurol.	85(6)	927-933.	2019
J. D. Lewis, A. L. Caldara, S. E. Zimmer, S. N. Stahley, A. Seybold, N. L. Strong, A. S. Frangakis, I. Levental, J. K. Wahl, 3rd, A. L. Mattheyses, T. Sasaki, K. Nakabayashi, K. Hata, <u>Y. Matsubara</u> , A. Ishida-Yamamoto, M. Amagai, A. Kubo and A. P. Kowalczyk.	The desmosome is a mesoscale lipid raft-like membrane domain.	Mol Biol Cell.	30(12)	1390-1405.	2019
Y. Oda, Y. Uchiyama, A. Motomura, A. Fujita, Y. Azuma, Y. Harita, T. Mizuguchi, K. Yanagi, H. Ogata, K. Hata, T. Kaname, <u>Y. Matsubara</u> , K. Wakui and N. Matsumoto.	Entire FGF12 duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome.	J Hum Genet.	64(10)	1005-1014.	2019
A. Kubo, T. Sasaki, H. Suzuki, A. Shiohama, S. Aoki, S. Sato, H. Fujita, N. Ono, N. Umegaki-Arao, T. Kawai, K. Nakabayashi, K. Hata, D. Yamada, <u>Y. Matsubara</u> , <u>K. Kosaki</u> and M. Amagai.	Clonal Expansion of Second-Hit Cells with Somatic Recombinations or C>T Transitions Form Porokeratosis in MVD or MVK Mutant Heterozygotes.	J Invest Dermatol.	139(12)	2458-2466 e9.	2019
A. Hattori, K. Okamura, Y. Terada, R. Tanaka, Y. Katoh-Fukui, <u>Y. Matsubara</u> , K.	Transient multifocal genomic crisis creating chromothriptic and non-chromothriptic	BMC Med Genomics.	12(1)	77	2019

Matsubara, M. Kagami, R. Horikawa and M. Fukami.	rearrangements in prezygotic testicular germ cells.				
K. Ushijima, S. Narumi, T. Ogata, I. Yokota, S. Sugihara, T. Kaname, Y. Horikawa, Y. Matsubara, M. Fukami, T. Kawamura, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent.	KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes.	Pediatr Diabetes.	20(6)	712-719.	2019
A. Masamune, H. Kotani, F. L. Sorgel, J. M. Chen, S. Hamada, R. Sakaguchi, E. Masson, E. Nakano, Y. Kakuta, T. Niihori, R. Funayama, M. Shirota, T. Hirano, T. Kawamoto, A. Hosokoshi, K. Kume, L. Unger, M. Ewers, H. Laumen, P. Bugert, M. X. Mori, V. Tsvilovskyy, P. Weissgerber, U. Kriebs, C. Fecher-Trost, M. Freichel, K. N. Diakopoulos, A. Berninger, M. Lesina, K. Ishii, T. Itoi, T. Ikeura, K. Okazaki, T. Kaune, J. Rosendahl, M. Nagasaki, Y. Uezono, H. Algul, K. Nakayama, Y. Matsubara, Y. Aoki, C. Ferec, Y. Mori, H. Witt and T. Shimosegawa.	Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis.	Gastroenterology.	158(6)	1626-1641 e8.	2020
Y. Maeda, K. Takasawa, T. Ishii, A. Nagashima, M. Mouri, J. Kunieda, H. Morisaki, T. Ito, M. Mori, K. Kashimada, S. Doi and T. Morio.	A Nonsense SMAD3 Mutation in a Girl with Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection without Joint Abnormality.	Cardiology.	144(1-2)	53-59.	2019
R. Mori, H. Matsumoto, S. Muro, H. Morisaki and R. Otsuki.	Loeys-Dietz Syndrome Presented with Giant Bullae and Asthma.	J Allergy Clin Immunol Pract.			2020
Y. Seike, K. Minatoya, H. Matsuda, H. Ishibashi-Ueda, H.	Histologic differences between the ascending and descending aortas in young	J Thorac Cardiovasc Surg.	159(4)	1214-1220 e1.	2020

<u>Morisaki</u> , T. Morisaki and J. Kobayashi.	adults with fibrillin-1 mutations.				
T. Yokokawa, K. Sugimoto, Y. Kimishima, T. Misaka, A. Yoshihisa, <u>H. Morisaki</u> , O. Yamada, K. Nakazato, T. Ishida and Y. Takeishi.	Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation.	Intern Med.	59(2)	221-227.	2020
<u>森崎裕子</u> .	エーラス・ダンロス症候群.	日本医師会雑誌.	148	144	2019
<u>森崎裕子</u> .	Marfan 症候群の遺伝学.	小児科臨床.	82	919-925.	2019
<u>森崎裕子</u> .	マルファン症候群.	小児科臨床.	73	757-762.	2020
<u>森崎裕子</u> .	マルファン症候群.	遺伝子医学.	10	109-114.	2020
<u>増井徹</u>	バイオバンクの自己点検票				2020
<u>増井徹</u>	Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures-European Research Infrastructure, Consortium (BBMRI-ERIC).	Modern Media	66 (1)	表紙 3p	2020
<u>増井徹</u>	UK Biobank.	Modern Media	66 (2)	表紙 3p	2020
ISO/TC276 WG2 (International member: <u>T. Masui</u>)	ISO/DIS 21899 General requirements for the validation and verification of processing methods for biological material in biobanks	ISO/DIS 21899: 2019			2020
<u>増井徹</u>	ゲノム創薬におけるバイオバンクの役割、	Precision medicine	2 (6) ,	508-511	2019
ISO/TC276 WG2 (International member, <u>T.Masui</u> .)	Draft International Standard, Biotechnology-Biobanking-Process and quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines:	ISO/DIS 21709: 2019.			2019

S. Tanaka, T. Yokoi, S. Katagiri, T. Yoshida, <u>S. Nishina</u> and N. Azuma.	Severe Recurrent Fibrovascular Proliferation after Combined Intravitreal Bevacizumab Injection and Laser Photocoagulation for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity.	Retin Cases Brief Rep.			2019
D. Miyamichi, <u>S. Nishina</u> , K. Hosono, T. Yokoi, K. Kurata, M. Sato, Y. Hotta and N. Azuma.	Retinal structure in Leber's congenital amaurosis caused by RPGRIP1 mutations.	Hum Genome Var.	6	32	2019
N. S. Yoshida T, Matsuoka M, Akaike S, Ogonuki S, Yokoi T, Azuma N.	Pediatric strabismus cases possibly related to excessive use of information and communication technology devices.	Jaapos.	22(4)	E19-E20.	2018
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
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
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, Cryptochrome 1a, and Cryptochrome2a function in establishing light-dependent behavioral rhythms and/or total activity levels in zebrafish.	Sci Rep.	9(1)	196	2019
飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、 <u>仁科幸子</u> 、東範行	亜) 急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—	眼臨紀	13 (1)	42-47,	2020

中尾志郎、 <u>仁科幸子</u> 、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行	外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例.	眼臨紀	13 (2)	105-110	2020
石井杏奈、 <u>仁科幸子</u> 、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	日視会誌	48	73-80	2019
林思音、 <u>仁科幸子</u> 、森隆史、清水ふき、南雲幹、臼井千恵、杉山能子、八子恵子	三歳児眼科健診における屈折検査の有用性：システマティックレビュー.	眼臨紀	12 (5)	373-377,	2019
田中慎、 <u>仁科幸子</u> 、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.	眼臨紀	12 (4)	323-327,	2019
重安千花、山田昌和、大家義則、川崎諭、東範行、 <u>仁科幸子</u> 、木下茂、外園千恵、大橋裕一、白石敦、坪田一男、榛村重人、村上晶、島崎潤、宮田和典、前田直之、山上聡、臼井智彦、西田幸二	厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班、角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班：前眼部形成異常の診断基準および重症度分類.	日眼会誌	124 巻 2 号	89-95	2020
<u>仁科 幸子</u>	フォトスクリーナーによる弱視の早期発見	保育と保健	26 (1)	102-104	2020
<u>仁科 幸子</u>	デジタルデバイスと急性内斜視.	日本の眼科	91 (3)	338-339	2020
<u>仁科 幸子</u>	乳幼児の視覚スクリーニング	日本の眼科	90 (10)	1291-1292,	2019
<u>仁科 幸子</u>	乳幼児の視覚スクリーニング	東京小児科医会報	38 (1)	63-69	2019
<u>仁科 幸子</u> ・佐藤美保	序説 弱視と斜視のカレントトピックス	あたらしい眼科	36 (8)	971-972	2019
吉田朋世・ <u>仁科 幸子</u>	急性後天性共同性内斜視. 特集 弱視と斜視のカレントトピックス	あたらしい眼科	36 (8)	995-1001	2019

吉田朋世・ <u>仁科 幸子</u>	デジタルデバイスと急性内斜視. 特集 デジタルデバイス時代の視機能管理.	あたらしい眼科	36 (7)	877-882	2019
<u>仁科 幸子</u>	レーバー先天盲. ~知っておきたい稀な網膜・硝子体ジストロフィー	オクリスタ	75 (6)	31-37	2019
<u>仁科 幸子</u>	手持ちフォトスクリーナー装置、乳幼児期の眼鏡・コンタクトレンズ	チャイルドヘルス	22 (6)	21-23, 47-49	2019
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.	A Familial Case of a Whole Germline CDC73 Deletion Discordant for Primary Hyperparathyroidism.	Horm Res Paediatr.	92(1)	56-63.	2019
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.	ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs.	Genet Med.	21(10)	2239-2247.	2019
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.	Correction: ClinGen expert clinical validity curation of 164 hearing loss gene-disease pairs.	Genet Med.	21(10)	2409	2019

S. B. Minami, K. Nara, H. Mutai, N. Morimoto, H. Sakamoto, T. Takiguchi, K. Kaga and T. Matsunaga.	A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome.	Gene.	704	86-90.	2019
J. Shen, A. M. Oza, I. Del Castillo, H. Duzkale, T. Matsunaga, A. Pandya, H. P. Kang, R. Mar-Heyming, S. Guha, K. Moyer, C. Lo, M. Kenna, J. J. Alexander, Y. Zhang, Y. Hirsch, M. Luo, Y. Cao, K. Wai Choy, Y. F. Cheng, K. B. Avraham, X. Hu, G. Garrido, M. A. Moreno-Pelayo, J. Greinwald, K. Zhang, Y. Zeng, Z. Brownstein, L. Basel-Salmon, B. Davidov, M. Frydman, T. Weiden, N. Nagan, A. Willis, S. E. Hemphill, A. R. Grant, R. K. Siegert, M. T. Distefano, S. S. Amr, H. L. Rehm, A. N. Abou Tayoun and G. Clingen Hearing Loss Working.	Consensus interpretation of the p.Met34Thr and p.Val37Ile variants in GJB2 by the ClinGen Hearing Loss Expert Panel.	Genet Med.	21(11)	2442-2452.	2019
K. Wasano, S. Takahashi, S. K. Rosenberg, T. Kojima, H. Mutai, T. Matsunaga, K. Ogawa and K. Homma.	Systematic quantification of the anion transport function of pendrin (SLC26A4) and its disease-associated variants.	Hum Mutat.	41(1)	316-331.	2020
A. Maeda-Katahira, N. Nakamura, T. Hayashi, S. Katagiri, S. Shimizu, H. Ohde, T. Matsunaga, K. Kaga, T. Nakano, S. Kameya, T. Matsuura, K. Fujinami, T. Iwata and K. Tsunoda.	Autosomal dominant optic atrophy with OPA1 gene mutations accompanied by auditory neuropathy and other systemic complications in a Japanese cohort.	Mol Vis.	25	559-573.	2019
山本修子、南修司郎、榎本千江子、加藤秀敏、松永達雄、伊藤文展、遠藤理奈子、橋本陽介、石川直明、加我君孝。	東京医療センターにおける成人人工内耳症例の適応と有用性の検討。	日本耳鼻咽喉科学会 会報	122(8)	1118-1126	2019

松永達雄*.	「第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム」難聴のゲノム医療	日本耳鼻咽喉科学会 会報	122	16-21	2019
松永達雄*.	視覚聴覚二重障害の診療.	JOHNS	35(9)	1377-1378	2019
松永達雄*.	遺伝情報をどう管理し、活用するか—耳科領域—.	JOHNS	Vol. 35 No.10	1452-1454	2019
R. Kosaki, M. Kubota, T. Uehara, H. Suzuki, T. Takenouchi and K. Kosaki.	Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes.	Am J Med Genet A.			2020
S. Suzuki-Muromoto, R. Kosaki, K. Kosaki and M. Kubota.	Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: Phenotypic variations and carbamazepine efficacy.	Brain Dev.	42(3)	293-297.	2020
Y. Yamashita, T. Ogawa, K. Ogaki, H. Kamo, T. Sukigara, E. Kitahara, N. Izawa, H. Iwamuro, G. Oyama, K. Kamagata, T. Hatano, A. Umemura, R. Kosaki, M. Kubota, Y. Shimo and N. Hattori.	Neuroimaging evaluation and successful treatment by using directional deep brain stimulation and levodopa in a patient with GNAO1-associated movement disorder: A case report.	J Neurol Sci.	411	116710	2020
小崎里華	検査値を読む 2020 A. 先天性疾患遺伝子・染色体検査 先天性疾患染色体検査	臨床雑誌内科	125(4)		2020
K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata.	Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2).	Eur J Hum Genet.	27(12)	1845-1857.	2019
T. Niihori, K. Nagai, A. Fujita, H. Ohashi, N. Okamoto, S. Okada, A. Harada, H. Kihara, T. Arbogast, R. Funayama, M. Shirota, K. Nakayama, T. Abe, S. I.	Germline-Activating RRAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome.	Am J Hum Genet.	104(6)	1233-1240.	2019

Inoue, I. C. Tsai, N. Matsumoto, E. E. Davis, N. Katsanis and <u>Y. Aoki</u> .					
T. Ogawa, E. S. Cheng, K. Muramoto and <u>K. Moriyama</u> .	Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient.	Cleft Palate Craniofac J.	57(6)	782-790.	2020
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).	59(5)	162-168.	2019
M. Tsuji, H. Suzuki, S. Suzuki and <u>K. Moriyama</u> .	Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia.	Congenit Anom (Kyoto).			2019
Y. Kuroda, H. Murakami, T. Yokoi, T. Kumaki, Y. Enomoto, Y. Tsurusaki and <u>K. Kurosawa</u> .	Two unrelated girls with intellectual disability associated with a truncating mutation in the PPM1D penultimate exon.	Brain Dev.	41(6)	538-541.	2019
M. Tominaga, T. Saito, M. Masuno, Y. Umeda and <u>K. Kurosawa</u> .	Developmental delay and dysmorphic features in a girl with a de novo 5.4 Mb deletion of 13q12.11-q12.13.	Congenit Anom (Kyoto).			2019
A. Daida, S. I. Hamano, S. Ikemoto, Y. Hirata, R. Matsuura, R. Koichihara, D. Oba and <u>H. Ohashi</u> .	Use of Perampanel and a Ketogenic Diet in Nonketotic Hyperglycinemia: A Case Report.	Neuropediatrics.			2020
F. Sekiguchi, Y. Tsurusaki, <u>N. Okamoto</u> , K. W. Teik, <u>S. Mizuno</u> , H. Suzumura, B. Isidor, W. P. Ong, M. Haniffa, S. M. White, M. Matsuo, K. Saito, S. Phadke, <u>T. Kosho</u> , P. Yap, M. Goyal, L. A. Clarke, R. Sachdev, G. McGillivray, R. J. Leventer, C. Patel, T. Yamagata, H. Osaka, Y. Hisaeda, <u>H. Ohashi</u> , K. Shimizu, K. Nagasaki, J.	Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients.	J Hum Genet.	64(12)	1173-1186.	2019

<p>Hamada, S. Dateki, T. Sato, Y. Chinen, T. Awaya, T. Kato, K. Iwanaga, M. Kawai, T. Matsuoka, Y. Shimoji, T. Y. Tan, S. Kapoor, N. Gregersen, M. Rossi, M. Marie-Laure, L. Mcgregor, K. Oishi, L. Mehta, G. Gillies, P. J. Lockhart, K. Pope, A. Shukla, K. M. Girisha, G. M. H. Abdel-Salam, D. Mowat, D. Coman, O. H. Kim, M. P. Cordier, K. Gibson, J. Milunsky, J. Liebelt, H. Cox, S. El Chehadeh, A. Toutain, K. Saida, H. Aoi, G. Minase, N. Tsuchida, K. Iwama, Y. Uchiyama, T. Suzuki, K. Hamanaka, Y. Azuma, A. Fujita, E. Imagawa, E. Koshimizu, A. Takata, S. Mitsunashi, S. Miyatake, T. Mizuguchi, N. Miyake and N. Matsumoto.</p>					
<p>K. Shimizu, D. Oba, R. Nambu, M. Tanaka, E. Oguma, K. Murayama, A. Ohtake, <u>K. I. Yoshiura</u> and <u>H. Ohashi</u>.</p>	<p>Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation.</p>	<p>Mol Genet Genomic Med.</p>	<p>8(3)</p>	<p>e1129.</p>	<p>2020</p>
<p>C. K. Lautrup, K. W. Teik, A. Unzaki, S. Mizumoto, D. Syx, H. H. Sin, I. K. Nielsen, S. Markholt, S. Yamada, F. Malfait, N. Matsumoto, N. Miyake and <u>T. Kosho</u>.</p>	<p>Delineation of musculocontractural Ehlers- Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency.</p>	<p>Mol Genet Genomic Med.</p>	<p>8(5)</p>	<p>e1197.</p>	<p>2020</p>
<p>S. Ayoub, N. Ghali, C. Angwin, D. Baker, S. Baffini, A. F. Brady, M. L. Giovannucci Uzielli, C. Giunta, D. S. Johnson, <u>T. Kosho</u>, K. Neas, F. M. Pope, F. Rutsch, G. Scarselli, G. Sobey, A. Vandersteen and F. S. Van Dijk.</p>	<p>Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers- Danlos syndrome.</p>	<p>Am J Med Genet A.</p>	<p>182(5)</p>	<p>994-1007.</p>	<p>2020</p>

M. Uehara, <u>T. Kosho</u> , K. Takano, Y. Inaba, S. Kuraishi, S. Ikegami, H. Oba, T. Takizawa, R. Munakata, T. Hatakenaka and J. Takahashi.	Proximal Junctional Kyphosis After Posterior Spinal Fusion for Severe Kyphoscoliosis in a Patient With PIEZO2-deficient Arthrogryposis Syndrome.	Spine (Phila Pa 1976).	45(10)	E600-E604.	2020
<u>T. Kosho</u> , S. Mizumoto, T. Watanabe, T. Yoshizawa, N. Miyake and S. Yamada.	Recent Advances in the Pathophysiology of Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome.	Genes (Basel).	11(1).		2019
佐野幸恵, 小坂橋紀通, 渋谷圭, 宮崎将也, 山口智美, 中野考英, 長坂崇司, 佐藤万基人, 梅山敦, 船田竜一, <u>古庄知己</u> , 倉林正彦.	腎動脈破裂で発症し, 次世代シーケエンサーを用いて診断に至った血管型エーラス・ダンロス症候群の1例.	心臓	51(9)	949-955.	2019
鹿島大靖, 岡賢二, 品川真奈花, 山中桜, 小野元紀, 竹内穂高, 井田耕一, 樋口正太郎, 山田靖, 小原久典, 菊地範彦, 宮本強, 橘涼太, 福嶋義光, <u>古庄知己</u> , 家里明日美, 伊藤研一, 浅香志穂, 上原剛, 塩沢丹里.	腹腔鏡下リスク低減卵管卵巣摘出術により両側卵管采に漿液性卵管上皮内病変が発見された遺伝性乳癌卵巣癌症候群の1例.	信州医学雑誌.	67(3)	209-215.	2019
K. Sugiyama, H. Moteki, S. I. Kitajiri, T. Kitano, S. Y. Nishio, T. Yamaguchi, K. Wakui, S. Abe, A. Ozaki, R. Motegi, H. Matsui, M. Teraoka, Y. Kobayashi, <u>T. Kosho</u> and S. I. Usami.	Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss.	Genes (Basel).	10(9).		2019
F. Kawano-Matsuda, Y. Shimada, T. Omotobara-Yabe, T. Itonaga, M. Maeda, T. Maeda, T. Yamaguchi, <u>T. Kosho</u> and K. Ihara.	A case of septo-optic dysplasia with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a previously unrecognized combination of malformations.	Clin Dysmorphol.	29(1)	49-52.	2020
T. Yamaguchi, K. Takano, Y. Inaba, M. Morikawa, M. Motobayashi, R. Kawamura, K. Wakui, E.	PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: A new case and literature review.	Am J Med Genet A.	179(6)	948-957.	2019

Nishi, S. I. Hirabayashi, Y. Fukushima, H. Kato, J. Takahashi and <u>T. Kosho</u> .					
T. Sado, Y. Nakayama, S. Kato, H. Homma, M. Kusakari, N. Hidaka, S. Gomi, S. Takamizawa, <u>T. Kosho</u> , S. Saito and K. Sugano.	Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of STK11.	Clin J Gastroenterol.	12(5)	429-433.	2019
M. Yamasaki, K. Abe, <u>T. Kosho</u> and T. Yamaguchi.	Familial Aortic Dissection in a Young Adult Caused by MYH11 Gene Mutation.	Ann Thorac Surg.	108(1)	e49.	2019
M. Uehara, Y. Nakamura, J. Takahashi, T. Suzuki, M. Iijima, Y. Arakawa, K. Ida, <u>T. Kosho</u> and H. Kato.	Efficacy of denosumab therapy for a 21-year-old woman with Prader-Willi syndrome, osteoporosis and history of fractures: a case report.	Ther Clin Risk Manag.	15	303-307.	2019
Y. Yokota, H. Moteki, S. Y. Nishio, T. Yamaguchi, K. Wakui, Y. Kobayashi, K. Ohyama, H. Miyazaki, R. Matsuoka, S. Abe, K. Kumakawa, M. Takahashi, H. Sakaguchi, N. Uehara, T. Ishino, <u>T. Kosho</u> , Y. Fukushima and S. I. Usami.	Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions.	Sci Rep.	9(1)	4408	2019
降籟めぐみ, <u>古庄知己</u> .	難治性疾患（難病）を学ぶ Ehlers-Danlos 症候群.	遺伝子医学.	9(4)	81-89.	2019
FGFR1 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.	32(6)	accepted.	2020
K. Hamanaka, A. Takata, Y. Uchiyama, S. Miyatake, N. Miyake, S.	MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex	Hum Mol Genet.	28(14)	2319-2329.	2019

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.	development: bioinformatics consideration.				
E. Uehara, A. Hattori, H. Shima, A. Ishiguro, Y. Abe, <u>T. Ogata</u> , E. Ogawa and M. Fukami.	Unbalanced Y;7 Translocation between Two Low-Similarity Sequences Leading to SRY-Positive 45,X Testicular Disorders of Sex Development.	Cytogenet Genome Res.	158(3)	115-120.	2019
T. Yoshida, M. Miyado, M. Mikami, E. Suzuki, K. Kinjo, K. Matsubara, <u>T. Ogata</u> , H. Akutsu, M. Kagami and M. Fukami.	Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool.	Hum Reprod.	34(9)	1762-1769.	2019
D. Shimizu, R. Sakamoto, K. Yamoto, H. Saitsu, M. Fukami, G. Nishimura and <u>T. Ogata</u> .	De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation.	J Hum Genet.	64(10)	1041-1044.	2019
Y. Masunaga, T. Inoue, K. Yamoto, Y. Fujisawa, Y. Sato, Y. Kawashima-Sonoyama, N. Morisada, K. Iijima, Y. Ohata, N. Namba, H. Suzumura, R. Kuribayashi, Y. Yamaguchi, H. Yoshihashi, M. Fukami, H. Saitsu, M. Kagami and <u>T. Ogata</u> .	IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.	105(1)	116-125.	2020
A. Ohishi, Y. Masunaga, S. Iijima, K. Yamoto, F. Kato, M. Fukami, H. Saitsu and <u>T. Ogata</u> .	De novo ZBTB7A variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions.	J Hum Genet.	65(2)	181-186.	2020
T. Fukuda, T. Hiraide, K. Yamoto, M. Nakashima,	Exome reports A de novo GNB2 variant associated	Eur J Med Genet.	63(4)	103804	2020

T. Kawai, K. Yanagi, <u>T. Ogata</u> and H. Saitsu.	with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features.				
K. Ushijima, M. Okuno, T. Ayabe, N. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, I. Yokota, S. Amemiya, T. Uchiyama, T. Kikuchi, <u>T. Ogata</u> , S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent.	Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes.	Diabet Med.	20(6)	712-719.	2019
K. Imura, S. Ikeya, <u>T. Ogata</u> and Y. Tokura.	Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare GJB3 mutation.	J Dermatol.	47(4)	e111-e113.	2020
T. Hiraide, K. Kubota, Y. Kono, S. Watanabe, T. Matsubayashi, M. Nakashima, T. Kaname, T. Fukao, N. Shimozawa, <u>T. Ogata</u> and H. Saitsu.	POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination.	Brain Dev.	42(4)	363-368.	2020
K. Kinjo, T. Yoshida, Y. Kobori, H. Okada, E. Suzuki, <u>T. Ogata</u> , M. Miyado and M. Fukami.	Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome.	Mol Cell Pediatr.	7(1)	1	2020
T. Hiraide, S. Watanabe, T. Matsubayashi, K. Yanagi, M. Nakashima, <u>T. Ogata</u> and H. Saitsu.	A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder.	Mol Genet Genomic Med.	8(3)	e1145.	2020
T. Hayashi, K. Hosono, A. Kubo, K. Kurata, S. Katagiri, K. Mizobuchi, M. Kurai, N. Mamiya, M. Kondo, T. Tachibana, H. Saitsu, <u>T. Ogata</u> , T. Nakano and Y. Hotta.	Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1.	Am J Med Genet A.			2020
D. Ieda, I. Hori, Y. Nakamura, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, A. Arisaka, S. Hasegawa and <u>S. Saitoh</u> .	A novel splicing mutation in SLC9A6 in a boy with Christianson syndrome.	Hum Genome Var.	6	15	2019

Y. Negishi, D. Ieda, I. Hori, Y. Nozaki, T. Yamagata, H. Komaki, J. Tohyama, K. Nagasaki, H. Tada and <u>S. Saitoh</u> .	Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy.	Orphanet Journal of Rare Diseases.	14	277	2019
<u>齋藤伸治</u>	Angelman 症候群.	小児科	60	961-966	2019
K. C. J. Nixon, J. Rousseau, M. H. Stone, M. Sarikahya, S. Ehresmann, <u>S. Mizuno</u> , N. Matsumoto, N. Miyake, D. D. D. Study, D. Baralle, S. Mckee, K. Izumi, A. L. Ritter, S. Heide, D. Heron, C. Depienne, H. Titheradge, J. M. Kramer and P. M. Campeau.	A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies.	Am J Hum Genet.	104(4)	596-610.	2019
S. K. Fiordaliso, A. Iwata-Otsubo, A. L. Ritter, M. Quesnel-Vallieres, K. Fujiki, E. Nishi, M. Hancarova, N. Miyake, J. E. V. Morton, S. Lee, K. Hackmann, M. Bando, K. Masuda, R. Nakato, M. Arakawa, E. Bhoj, D. Li, H. Hakonarson, R. Takeda, M. Harr, B. Keena, E. H. Zackai, <u>N. Okamoto</u> , <u>S. Mizuno</u> , J. M. Ko, A. Valachova, D. Prchalova, M. Vlckova, T. Pippucci, C. Seiler, M. Choi, N. Matsumoto, N. Di Donato, Y. Barash, Z. Sedlacek, K. Shirahige and K. Izumi.	Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment.	Am J Hum Genet.	105(5)	987-995.	2019
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.	The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome.	Genet Med.	21(6)	1295-1307.	2019

<p> 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, <u>M. Kato</u>, 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. Metcalf, J. Milunsky, <u>S.</u> <u>Mizuno</u>, J. B. Moeschler, C. Netzer, C. W. Ockeloen, B. Oehl- Jaschkowitz, <u>N.</u> <u>Okamoto</u>, 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. Sagioglu, S. Salleveld, A. Sanchis 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.</u> <u>Kosho</u>, D. Wiczorek, E. Eichler, R. Pfundt, B. B. A. De Vries, J. Clayton- </p>					
--	--	--	--	--	--

Smith and G. W. E. Santen.					
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
H. Watanabe, K. Higashimoto, N. Miyake, S. Morita, T. Horii, M. Kimura, T. Suzuki, T. Maeda, H. Hidaka, S. Aoki, H. Yatsuki, <u>N. Okamoto</u> , T. Uemura, I. Hatada, N. Matsumoto and <u>H. Soejima</u> .	DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer.	FASEB J.	34(1)	960-973.	2020
L. Snijders Blok, T. Kleefstra, H. Venselaar, S. Maas, H. Y. Kroes, A. M. A. Lachmeijer, K. L. I. Van Gassen, H. V. Firth, S. Tomkins, S. Bodek, D. D. D. Study, K. Ounap, M. H. Wojcik, C. Cunniff, K. Bergstrom, Z. Powis, S. Tang, D. N. Shinde, C. Au, A. D. Iglesias, K. Izumi, J. Leonard, A. Abou Tayoun, S. W. Baker, M. Tartaglia, M. Niceta, M. L. Dentici, <u>N. Okamoto</u> , N. Miyake, N. Matsumoto, A. Vitobello, L. Faivre, C. Philippe, C. Gilissen, L. Wiel, R. Pfundt, P. Deriziotis, H. G. Brunner and S. E. Fisher.	De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder.	Am J Hum Genet.	105(2)	403-412.	2019
Y. Shoji, S. Ida, T. Niihori, <u>Y. Aoki</u> , <u>N. Okamoto</u> , Y. Etani and M. Kawai.	Genotype-phenotype correlation analysis in Japanese patients with Noonan syndrome.	Endocr J.	66(11)	983-994.	2019
T. Yamamoto, T. Imaizumi, K. Yamamoto-Shimojima, Y. Lu, T. Yanagishita, S. Shimada, P. F. Chong, R. Kira, R.	Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed	Brain Dev.	41(9)	776-782.	2019

Ueda, A. Ishiyama, E. Takeshita, K. Momosaki, S. Ozasa, T. Akiyama, K. Kobayashi, H. Oomatsu, H. Kitahara, T. Yamaguchi, K. Imai, H. Kurahashi, A. Okumura, H. Oguni, T. Seto and <u>N. Okamoto</u> .	neurodevelopmental disorders.				
S. E. Raible, D. Mehta, C. Bettale, S. Fiordaliso, M. Kaur, L. Medne, M. Rio, E. Haan, S. M. White, K. Cusmano-Ozog, E. Nishi, Y. Guo, H. Wu, X. Shi, Q. Zhao, X. Zhang, Q. Lei, A. Lu, X. He, <u>N. Okamoto</u> , N. Miyake, J. Piccione, J. Allen, N. Matsumoto, M. Pipan, I. D. Krantz and K. Izumi.	Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome.	Am J Med Genet A.	179(7)	1126-1138.	2019
<u>N. Okamoto</u> , H. Arai, T. Onishi, T. Mizuguchi and N. Matsumoto.	Intellectual disability and dysmorphic features in male siblings arising from a novel TAF1 mutation.	Congenit Anom (Kyoto).	60(1)	40-41.	2020
<u>N. Okamoto</u> , A. Takata, N. Miyake and N. Matsumoto.	RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome-like phenotype.	Congenit Anom (Kyoto).	59(6)	195-196.	2019
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. Yoshida, S. Yamaoka, M. Yoshida, K. Nakabayashi, R. Shirai, T. Osumi, C. Kiyotani, S. Akutsu, T. Miyamoto, K. Hata, N. Kiyokawa, Y. Yoza, K. Matsumoto, <u>S. Matsuura</u> and <u>M. Kato</u> .	OS25-1-3 Familial rhabdomyosarcoma due to germline bi-allelic variants of BUB1B.	Pediatr Blood Cancer 66(5)	e28049.		2019
S. N. Akutsu, K. Fujita, K. Tomioka, T. Miyamoto and <u>S. Matsuura</u> .	Applications of Genome Editing Technology in Research on Chromosome Aneuploidy Disorders.	Cells.	9(1).		2020

T. Miyamoto, K. Hosoba, T. Itabashi, A. H. Iwane, S. N. Akutsu, H. Ochiai, Y. Saito, T. Yamamoto and <u>S. Matsuura</u> .	Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome.	EMBO J.		e103499.	2020
G. Acharya, M. Bartolomei, A. M. Carter, L. Chamley, C. F. Cotton, J. Hasegawa, Y. Hasegawa, S. Hayakawa, M. Kawaguchi, C. Konwar, S. Magawa, K. Miura, H. Nishi, C. Salomon, K. Sato, <u>H. Soejima</u> , H. Soma, A. Sorensen, H. Takahashi, T. Tomita, C. M. Whittington, V. Yuan and P. O'tierney-Ginn.	IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy.	Placenta.	84	4-8.	2019
F. Sun, K. Higashimoto, A. Awaji, K. Ohishi, N. Nishizaki, Y. Tanoue, S. Aoki, H. Watanabe, H. Yatsuki and <u>H. Soejima</u> .	The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome.	J Hum Genet.	64(9)	937-943.	2019
Y. Nishida, M. Hara, Y. Higaki, N. Taguchi, K. Nakamura, H. Nanri, M. Horita, C. Shimanoe, J. Yasukata, N. Miyoshi, Y. Yamada, K. Higashimoto, <u>H. Soejima</u> and K. Tanaka.	Habitual Light-intensity Physical Activity and ASC Methylation in a Middle-aged Population.	Int J Sports Med.	40(10)	670-677.	2019
Y. Tomiga, A. Ito, M. Sudo, S. Ando, H. Eshima, K. Sakai, S. Nakashima, Y. Uehara, H. Tanaka, <u>H. Soejima</u> and Y. Higaki.	One week, but not 12 hours, of cast immobilization alters promotor DNA methylation patterns in the nNOS gene in mouse skeletal muscle.	J Physiol.	597(21)	5145-5159.	2019
S. Dateki, S. Watanabe, H. Mishima, T. Shirakawa, M. Morikawa, E. Kinoshita, <u>K. I. Yoshiura</u> and H. Moriuchi.	A homozygous splice site ROBO1 mutation in a patient with a novel syndrome with combined pituitary hormone deficiency.	J Hum Genet.	64(4)	341-346.	2019
H. Shimizu, S. Watanabe, A. Kinoshita, H. Mishima, G.	Identification of a homozygous frameshift variant in RFLNA in a	J Hum Genet.	64(5)	467-471.	2019

Nishimura, H. Moriuchi, <u>K. I. Yoshiura</u> and S. Dateki.	patient with a typical phenotype of spondylocarpotarsal synostosis syndrome.				
Y. Morimoto, S. Yoshida, A. Kinoshita, C. Satoh, H. Mishima, N. Yamaguchi, K. Matsuda, M. Sakaguchi, T. Tanaka, Y. Komohara, A. Imamura, H. Ozawa, M. Nakashima, N. Kurotaki, T. Kishino, <u>K. I. Yoshiura</u> and S. Ono.	Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities.	Neurology.	92(20)	e2364-e2374.	2019
Y. Yamashita, A. Nishikawa, Y. Iwahashi, M. Fujimoto, I. Sasaki, H. Mishima, A. Kinoshita, H. Hemmi, N. Kanazawa, K. Ohshima, K. I. Imadome, S. I. Murata, <u>K. I. Yoshiura</u> , T. Kaisho, T. Sonoki and S. Tamura.	Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia.	Int J Hematol.	109(6)	744-750.	2019
S. Matsuno, H. Furuta, K. Kosaka, A. Doi, T. Yorifuji, T. Fukuda, T. Senmaru, S. Uraki, N. Matsutani, M. Furuta, H. Mishima, H. Iwakura, M. Nishi, K. Yoshiura, M. Fukui and T. Akamizu.	Identification of a variant associated with early-onset diabetes in the intron of the insulin gene with exome sequencing.	J Diabetes Investig.	10(4)	947-950.	2019
H. Mishima, H. Suzuki, M. Doi, M. Miyazaki, S. Watanabe, T. Matsumoto, K. Morifuji, H. Moriuchi, <u>K. I. Yoshiura</u> , T. Kondoh and <u>K. Kosaki</u> .	Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan.	J Hum Genet.	64(8)	789-794.	2019
D. Masui, S. Fukahori, T. Mizuochoi, Y. Watanabe, K. Fukui, S. Ishii, N. Saikusa, N. Hashizume, N. Higashidate, S. Sakamoto, A. Takato, <u>K. I. Yoshiura</u> , Y. Tanaka and M. Yagi.	Cystic biliary atresia with paucity of bile ducts and gene mutation in KDM6A: a case report.	Surg Case Rep.	5(1)	132	2019

Y. Hamaguchi, M. Aoki, S. Watanabe, H. Mishima, <u>K. I. Yoshiura</u> , H. Moriuchi and S. Dateki.	KAT6B-related disorder in a patient with a novel frameshift variant (c.3925dup).	Hum Genome Var.	6	54	2019
M. Shibano, <u>A. Watanabe</u> , N. Takano, H. Mishima, A. Kinoshita, <u>K. I. Yoshiura</u> and T. Shibahara.	Target Capture/Next-Generation Sequencing for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in the Japanese Population.	Cleft Palate Craniofac J.	57(1)	80-87.	2020
A. Tanaka, M. Matsuse, V. Saenko, T. Nakao, K. Yamanouchi, C. Sakimura, H. Yano, E. Nishihara, M. Hirokawa, K. Suzuki, A. Miyauchi, S. Eguchi, <u>K. I. Yoshiura</u> , S. Yamashita, T. Nagayasu and N. Mitsutake.	TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas.	Thyroid.	29(8)	1105-1114.	2019
Y. Endo, T. Koga, M. Nakashima, H. Mishima, <u>K. I. Yoshiura</u> and A. Kawakami.	Atypical phenotype without fever in a Japanese family with an autosomal dominant transmission of familial Mediterranean fever due to heterozygous MEFV Thr577Asn mutations.	Clin Exp Rheumatol.	37 Suppl 121(6)	161-162.	2019
M. Taguchi, H. Mishima, Y. Shiozawa, C. Hayashida, A. Kinoshita, Y. Nannya, H. Makishima, M. Horai, M. Matsuo, S. Sato, H. Itonaga, T. Kato, H. Taniguchi, D. Imanishi, Y. Imaizumi, T. Hata, M. Takenaka, Y. Moriuchi, Y. Shiraishi, S. Miyano, S. Ogawa, <u>K. I. Yoshiura</u> and Y. Miyazaki.	Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.	Haematologica.	105(2)	358-365.	2020
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(解説)」.	薬理と治療 (0386-3603)47 巻(4)	562-565.		2019

倉田真由美;前川由美; 長野郁子;矢野郁; <u>樋野</u> <u>村亜希子</u> .	「臨床研究法に基づいた 事務局運用上の留意点 本学での取組みを通して (解説)」.	薬理と治療 (0386- 3603)47 卷(Suppl.2)	s174-s179.		2019
<u>渡邊淳</u> .	Ehlers-Danlos 症候群 特 集診断・治療可能な遺伝 性疾患を見逃さないため に.	小児科臨床.	73(5)	219-222.	2020
T. Togashi, M. Meguro- Horike, S. Nagaya, S. Sugihara, T. Ichinohe, Y. Araiso, K. Yamaguchi, K. Mori, Y. Imai, K. Kuzasa, S. I. Horike, H. Asakura, <u>A. Watanabe</u> and E. Morishita.	Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC.	Thromb Res.	188	115-118.	2020
M. Nagata, K. Setoh, M. Takahashi, K. Higasa, T. Kawaguchi, H. Kawasaki, T. Wada, <u>A.</u> <u>Watanabe</u> , H. Sawai, Y. Tabara, T. Yamada, F. Matsuda and S. Kosugi.	Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study.	J Hum Genet.	65(3)	337-343.	2020
R. Okawa, K. Kokomoto, T. Kitaoka, T. Kubota, <u>A.</u> <u>Watanabe</u> , T. Taketani, T. Michigami, K. Ozono and K. Nakano.	Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types.	PLoS One.	14(10)	e0222931.	2019
K. Yamada, <u>A.</u> <u>Watanabe</u> , H. Takeshita, A. Fujita, N. Miyake, N. Matsumoto and K. I. Matsumoto.	Measurement of Serum Tenascin-X in Joint Hypermobility Syndrome Patients.	Biol Pharm Bull.	42(9)	1596-1599.	2019
<u>加藤光広</u>	先天性核上性球麻痺	指定難病ペディア 2019『日本医師会雑 誌』	148(1)・(生涯 教育シリー ズ 96)	S130	2019
<u>加藤光広</u>	神経系発達のメカニズム	ペリネイタルケア 2019年夏季増刊 助産師必携 体・胎 児・新生児の生理と 病態早わかり図解	505	216-221	2019

<p>T. Hiraide, H. Kaba Yasui, <u>M. Kato</u>, M. Nakashima and H. Saitsu.</p>	<p>A de novo variant in RAC3 causes severe global developmental delay and a middle interhemispheric variant of holoprosencephaly.</p>	<p>J Hum Genet.</p>	<p>64(11)</p>	<p>1127-1132</p>	<p>2019</p>
<p>K. Hamanaka, Y. Sugawara, T. Shimoji, T. I. Nordtveit, <u>M. Kato</u>, M. Nakashima, H. Saitsu, T. Suzuki, K. Yamakawa, I. Aukrust, G. Houge, S. Mitsunashi, A. Takata, K. Iwama, A. Alkanaq, A. Fujita, E. Imagawa, T. Mizuguchi, N. Miyake, S. Miyatake and N. Matsumoto.</p>	<p>De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies.</p>	<p>Eur J Hum Genet.</p>	<p>27(3)</p>	<p>378-383</p>	<p>2019</p>
<p>A. Fujita, T. Higashijima, H. Shirozu, H. Masuda, M. Sonoda, J. Tohyama, <u>M. Kato</u>, M. Nakashima, Y. Tsurusaki, S. Mitsunashi, T. Mizuguchi, A. Takata, S. Miyatake, N. Miyake, M. Fukuda, S. Kameyama, H. Saitsu and N. Matsumoto.</p>	<p>Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma.</p>	<p>Neurology.</p>	<p>93(3)</p>	<p>e237-e251</p>	<p>2019</p>