

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

## Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

令和3年度 総括研究報告書

研究代表者 齋藤 伸治

令和4（2022）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	1
--------------------------------	-------	---

齋藤 伸治

### II. 分担研究報告

1. Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	4
-----------------------------------	-------	---

根岸 豊

2. Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	6
-----------------------------------	-------	---

黒澤 健司

3. Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	8
-----------------------------------	-------	---

高野 亨子

4. Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	10
-----------------------------------	-------	----

松原 圭子

5. Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究	-----	12
-----------------------------------	-------	----

西山 毅

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	14
---------------------	-------	----

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

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究代表者 齋藤伸治

名古屋市立大学・大学院医学研究科新生児・小児医学分野・教授

**研究要旨**

Schaaf-Yang症候群（SYS）は2013年に疾患概念が確立した新しい疾患である。我が国におけるSYSの実態を明らかにするために、SYS遺伝学的診断システムの構築、SYSの診断基準の策定を行い、全国疫学調査を実施した。さらに、疾患啓発リーフレットおよびホームページを作成した。全国疫学調査において1次調査にて29例の遺伝学的に確定した日本人患者を集積し、2次調査にてそのうち25名の詳しい臨床情報を集積することができた。集約した患者データベースを作成し、疾患レジストリー構築の基盤を作ることができた。本研究によりSYSの理解が進み、小児慢性疾患や指定難病への登録や患者サポートグループの活動が進み、SYS患者のQOLの向上が期待される。

**研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**

根岸豊・名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
黒澤健司・神奈川県立こども医療センター・遺伝科・部長  
高野亨子・信州大学・学術研究院医学系・講師  
松原圭子・国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・上級研究員  
西山毅・名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

**A. 研究目的**

Schaaf-Yang 症候群（SYS）は 2013 年に新しく疾患概念が確立した先天性疾患であり、重度知的障害、自閉症、関節拘縮などを主たる症状とする。SYS の原因は MAGEL2 遺伝子の短縮型変異である。MAGEL2 は Prader-Willi 症候群（PWS）の責任領域である 15 番染色体 q11-q13 に位置するインプリンティング遺伝子であり、父由来アレルのみが発現している。SYS は PWS よりも発達の遅れが強く、関節拘縮などの PWS では見られない症状を有する。このように SYS と PWS とは異なった疾患である。この違いは SYS では MAGEL2 変異タンパクが毒性を示す機能亢進型変異のためであると考えられている。

私たちは、昨年度の研究において、SYS 診断のための体系的な MAGEL2 解析方法を確立し

た。さらに、SYS の診断基準を策定し、日本小児遺伝学会において承認を受けた。

本年度は、策定した診断基準と遺伝学的解析システムを基盤として、全国疫学調査を実施し、我が国における SYS の実態を明らかにする。

**B. 研究方法**

本年度以下の取り組みを実施する。

**1) SYS の全国疫学調査**

全国の小児科施設（小児科学会専門医研修施設(460 施設)、小児神経学会専門医研修施設(161 施設)）に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施する（一次調査）。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力には Google form を用いて、Web ベースで行った。アンケート調査に際して、疾患啓発リーフレットを同封した。二次調査は遺伝学的に確定診断の得られた患者の主治医に臨床情報に関するアンケートを送付し、入力は一次調査と同様に Google form を用いて、Web ベースで行った。

**2) SYS レジストリーの作成**

SYS の疾患レジストリーを作成する。全国疫学調査で集約した患者情報のデータベースを作成する。継続的なレジストリーの維持は難病プラットフォーム（RADDAR-J）

の支援を受けて実施することを予定している。

#### (倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

### C. 研究結果

#### 1) SYS 全国疫学調査

一次調査の回答率は 231/621 (37%)であった。その結果、遺伝学的に確定された SYS 29 例及び臨床的に疑われたが遺伝学的診断が未実施の 20 例が集約された。20 例の未診断例のうち 4 例の遺伝学的解析が依頼されたが、いずれの例でも MAGEL2 の病因バリエーションは同定されず、確定診断に至らなかった。

遺伝学的に確定された 29 例を対象に、詳細な二次調査を実施した。回答は 25 例から得られた。25 例の内訳は男性 12 例、女性 13 例であり、平均年齢は 10 歳 3 か月 (3~20 歳) であり、死亡例が 2 例含まれていた。PWS の主たる症状である新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、発達遅滞はそれぞれ 96%、82%、100% でみられた。

SYS に特徴的な関節拘縮は 83% であった。発達検査が行われていた 18 例のうち 14 例では発達指数 (DQ) が 20 未満であり、最重度発達遅滞であり、PWS より明らかに程度が強かった。大多数の患者では生活全般にわたる介護が必要であった。急性脳症様のエピソードが 4 例 (17%) でみられた、重要な合併症の一つと考えられた。遺伝学的解析では全例に MAGEL2 短縮型変異が同定された。c.1996dupC バリエーションは 30% に見られ、ホットスポットであった。両親解析ができた 21 例中、14 例 (67%) は de novo であったが、7 例 (33%) は父親が保因者であった。

#### 2) SYS 啓発リーフレット (第二弾) の作成と送付

全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾を 1,000 部作成し、全国の小児科施設に送付し、疾患啓発を図った。

#### 3) SYS 啓発 HP の修正

昨年度に作成したホームページ (HP)

(<http://ncu-ped.com/sys/>) に全国疫学調査により得られた日本人 SYS 患者の情報を掲載し、疾患啓発を図った。

#### 4) SYS レジストリーの作成

全国疫学調査において同定された SYS 患者のデータベースを作成した。今後の疾患レジストリー構築の基盤を作成することができた。

### D. 考察

昨年度に SYS 診断基準を構築し、日本小児遺伝学会で承認を受けたことで、全国疫学調査が可能になった。本年度は全国疫学調査を実施し、我が国における SYS の実態を初めて知ることができた。一次調査において 29 例の遺伝学的に確定された SYS が確認され、二次調査によってそのうち 25 例の詳細を集約することができた。

今回の調査で得られた日本人 SYS の症状は基本的には国外での報告と共通していた。しかし、患者の重症度がこれまでの報告より高く、軽症患者が見過ごされている可能性が示唆された。SYS の遺伝学的解析は健康保険では実施できないため、疾患を強く疑わなければ遺伝子解析に至らない。実際、今回の調査で確定診断に至った検査は約半数の 12 例で希少疾患イニシャチブ (IRUD) であり、臨床的に SYS は疑われていなかった。SYS の未診断例を確定診断に繋げるためには、更なる疾患啓発が望まれる。

私たちは昨年度に疾患啓発リーフレットを作成し、アンケート調査と一緒に全国の施設に送付した。さらに、本年度は全国疫学調査の結果をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾を作成し、同様に配布を行った。同時にホームページにこれらの情報を載せることで、疾患啓発の基盤を構築することができた。しかし、リーフレットのような一時的な啓発では十分な認知は得られるとは思えず、疾患啓発の意味でも小児慢性疾患への認定が望まれる。

全国調査により 4 例に急性脳症様のエピソードが確認された。これらの症例では後遺症が残るため、適切な診断と治療が必要である。しかし、SYS の病態が十分に理解されていないことから、本質的な治療は困難である。私たちは、SYS の病態解明と治療法開発のために、モデル動物作成などの研究に取り組んでいる。これらの集学的な取り組みにより合併症の予防と治療が望まれる。

今回の全国疫学調査により集約した患者データベースを作成することができた。これを基盤として疾患レジストリーの構築を予定している。疾患レジストリーの構築により自然歴研究を行うと共に、創薬研究の基盤として機能することが期待される。

### E. 結論

SYS の全国疫学調査を実施し、遺伝学的に確定診断された 29 例の患者を確認した。そのうち、25 例について詳しい調査を実施し、日本人 SYS 患者の詳細を明らかにすることができた。集約された患者データベースを作成し、疾患レジストリーの基盤の構築を行った。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, Kosaki K, Hattori A, Saitoh S, Mizuno M. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A. *Brain Dev.* 2022;44(3):249-253.
- 2) Hayakawa K, Kawase K, Fujimoto M, Nakamura Y, Saitoh S. Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome. *Pediatr Int.* 2021;63(12):1534-1536.
- 3) Negishi Y, Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saito H, Saitoh S. SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation. *Brain Dev.* 2021;43(7):804-808.
- 4) Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, Saitoh S. Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings. *J Autism Dev Disord.* 2021;51(12):4655-4662.
- 5) Hori I, Ieda D, Ito S, Ebe S, Nakamura Y, Ohashi K, Aoyama K, Hattori A, Kokubo M, Saitoh S. Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant. *Brain Dev.* 2021;43(4):590-595.

##### 2. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会. Web 開催. 2022.11.12-14.
- 2) 大橋圭、川岡奈緒実、谷合弘子、三宅紀子、松本直通、齋藤伸治. NAA15 遺伝子の変異に伴う重度知的発達症ならびに自閉スペクトラム症の男児の一例. 第 63 回日本小児神経学会学術集会. Web 開催. 2021.5.27. ポスター. 国内

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者 根岸 豊

名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野 研究員

**研究要旨**

我が国におけるSchaaf-Yang症候群（SYS）の実態を明らかにするために、全国疫学調査を実施した。国内施設にアンケート調査を実施し、遺伝子診断により確定された29例を同定し、そのうち25例の詳しい情報を解析した。その結果、日本人SYS患者の主たる症状は国外での報告と共通していたが、重症度が高い傾向が見られた。さらに、急性脳症様のエピソードが4例（17%）でみられた、重要な合併症の一つと考えられた。

**A. 研究目的**

Schaaf-Yang症候群（SYS）は2013年に疾患概念が確立した比較的新しい疾患であり、国内での情報は限られる。そのため、日本人での症状が国外での報告と共通しているのかは不明である。全国疫学調査の結果を解析することで、日本人SYSの特徴を明らかにすることを目的とする。

**B. 研究方法**

SYSの全国疫学調査を実施において、研究分担者は事務作業の主たる役割を担った。疫学調査は全国の小児科施設を対象とした。具体的には小児科学会専門医研修施設（460施設）及び小児神経学会専門医研修施設（161施設）に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施した（一次調査）。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力はGoogle formを用いて、Webベースで行った。二次調査は確定診断されたSYSの主治医にアンケートを送付し、一次調査と同様に、入力はGoogle formを用いて、Webベースで行った。研究分担者はこれらアンケート調査の原案を作成した。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

**C. 研究結果**

二次調査で得られた25例の臨床症状とMcCarthyらの78例の報告（Am J Med Genet

2018;176:2564-2574）とを比較検討した。結果を下記の表に記す。

	Our study		McCarthy et al.[2]	
Neonatal hypotonia	23/24	96%	66/68	97%
Poor suck in infancy	19/23	82%	62/64	97%
Developmental delay	25/25	100%	70/70	100%
Distal joint contractures	21/25	83%	69/78	88%
Autism spectrum disorder	10/20	50%	25/32	78%
Characteristic facial features	25/25	100%	21/26	81%
Sleep apnea	11/21	52%	38/50	76%
Short stature	19/24	79%	12/20	60%
GH deficiency	11/13	85%		
Temperature instability	9/20	45%	40/60	67%
Respiratory distress	14/25	56%	41/58	71%
Chronic constipation	10/23	43%	39/55	71%
GERD	6/20	30%	34/60	57%
Scoliosis	17/24	71%	26/46	57%
Eye abnormalities	23/25	92%	14/18	78%
Hypogonadism	2/8	25%	26/64	41%
Genital hypoplasia	3/24	21%		
Small hands	23/25	92%	13/18	78%
Hyperphagia	3/22	14%	14/56	25%
Sleep disturbance	10/20	50%		
Characteristic behavior	5/18	28%		
Episode of encephalopathy	4/23	17%		

Prader-Willi 症候群 (PWS) の主たる症状である新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、発達遅滞はそれぞれ 96%、82%、100% でみられた。SYS に特徴的な関節拘縮は 83% であった。これらの主たる症状の頻度は McCarthy らの報告と大きな違いはなかった。しかし、自閉スペクトラム症の頻度は McCarthy らの 78% と比べて、日本人では 50% と低かった。さらに、大多数の患者では生活全般にわたる介護が必要であった。

## D. 考察

該当なし

日本人 SYS 患者の症状は基本的にはこれまでの国外での報告と共通していた。しかし、全体的に重症度が高かった。一方、自閉スペクトラム症の合併は少なかった。この違いは、主として日本では重症例が遺伝学的解析の対象となっていることによるバイアスを考えた。重症例では自閉スペクトラム症の評価が難しいと考えられる。

軽症例が診断されていないとすると、日本人 SYS には未診断例が存在すると考えられる。SYS は確定診断のためには遺伝学的診断が必須である。正確な診断を行うためには、遺伝学的診断の保険収載などにより遺伝学的診断へのアクセスの改善が望まれる。

## E. 結論

SYS の全国調査をもとに日本人 SYS 患者の臨床症状を解析し、国外での報告と比較検討を行った。日本人 SYS の症状は基本的には国外での報告と共通しているが、重症例に偏って診断されている可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) [Negishi Y](#), Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saito H, Saitoh S. SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation. *Brain Dev.* 2021;43(7):804-808.

### 2. 学会発表

- 1) [根岸豊](#)、[黒澤健司](#)、[高野享子](#)、[松原圭子](#)、[西山毅](#)、[齋藤伸治](#). Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会. Web 開催. 2022. 11. 12-14.

## H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者 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**

我が国におけるSchaaf-Yang症候群（SYS）の実態を明らかにするために、SYSの全国疫学調査を行った。その結果を研究班で解析し、特に臨床遺伝学的分析を担当した。集積した患者データベースを作成し、疾患レジストリー構築のワークフローを提案した。SYSはゲノムインプリンティング関連疾患であり、父親が保因者の可能性がある。SYSの遺伝カウンセリングの必要性について更なる啓発が必要である。

**A. 研究目的**

我が国におけるSchaaf-Yang症候群（SYS）の実態は不明である。SYSは遺伝学的診断でのみ確定診断ができる疾患であるため、臨床的に疑った患者がスムーズに遺伝学的診断に繋がる体制が望まれる。また、SYSはゲノムインプリンティング関連疾患のため、無症状の父親が保因者である可能性があり、遺伝カウンセリングが極めて重要である。今回の全国疫学調査の結果を解析し、日本人SYS患者の臨床遺伝学的検討を行い、適切な遺伝カウンセリングの開発を行うことを目的とする。

**B. 研究方法**

全国の小児科施設 621 施設を対象に SYS の既診断および疑い例の有無について調査を行った。一次調査で同定された 29 例、さらに、二次調査で詳細に情報が得られた 25 例について検討を行った。

集積された患者データベースを作成し、継続的なレジストリーの維持のために、難病プラットフォーム (RADDAR-J) によるレジストリーの作成を検討した。

**(倫理面への配慮)**

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

**C. 研究結果**

二次調査で回答が得られた 25 例について検討を行った。性別は男性 12 例、女性 13 例であ

り、平均年齢は 10 歳 3 か月（3～20 歳）、死亡例が 2 例であった。Prader-Willi 症候群

（PWS）の主症状である新生児期の筋緊張低下、哺乳不良、発達遅滞はそれぞれ 96%、82%、100%であった。その他の PWS と共通した症状として、低身長 79%、小さな手 92%と多数に認めた。一方、外性器低形成 21%と過食 14%は PWS よりも低かった。また、SYS に特徴的な関節拘縮は 83%であり、特徴的な顔貌は 100%であった。発達検査が行われていた 18 例のうち 14 例では発達指数（DQ）が 20 未満であり、最重度発達遅滞であり、PWS より明らかに程度が強かった。

遺伝学的解析の結果では MAGEL2 短縮型変異が全例に同定された。c. 1996dupC が 30%に同定された。両親解析ができた 21 例中、14 例

（67%）が de novo であり、7 例（33%）は父親に同様のバリエーションが同定され、保因者であった。

**D. 考察**

今回の調査の結果、SYS と PWS とに共通した症状を多く認めた。特に、新生児から乳児期には PWS が疑われた例の中に

**E. 結論**

SYS の診断基準を作成し、全国疫学調査を開始した。疾患啓発のためのリーフレットおよびホームページを作成した。

**F. 健康危険情報**

特になし。



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, Kurosawa K. Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14734.
- 2) Enomoto Y, Tsurusaki Y, Tominaga M, Kobayashi S, Inoue M, Fujita K, Kumaki T, Murakami H, Kurosawa K. A Recurrent Variant in POLR1B, c.3007C>T; p.Arg1003Cys, Associated with Atresia of the External Canal and Microtia in Treacher Collins Syndrome Type 4. *Mol Syndromol.* 2021;12(2):127-132.
- 3) 黒澤健司. 保険収載されている遺伝学的検査. *小児内科* 2022;54(2):319-324.

### 2. 著書

- 1) 黒澤健司. 遺伝学的検査 小児保健ガイドブック. 診断と治療社. 秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫編集. p197-200. 2021. 4. 22

### 3. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第44回日本小児遺伝学会学術集会. Web開催. 2022. 11. 12-14.
- 2) 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳. SETおよびSPTAN1を含む9q34.11欠失症候群は知的障害と特徴的顔貌を示す. 第61回日本先天異常学会学術集会 2021. 8. 7-8. 東京ウェブポスター
- 3) 黒澤健司. 先天異常の診かた考え方と小児科診療におけるゲノム医療の実装. 第173回日本小児科学会青森地方会 2021年11月6日 オンライン

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者 高野 亨子  
(国立大学法人信州大学・講師)

**研究要旨**

Schaaf-Yang症候群（SYS）は発達遅滞、多発先天異常症候群の一つである。その中心的な症状は神経系の症状であり、特異的治療がないために、治療は合併症への対応と療育が中心となる。本年度に実施した全国疫学調査の結果のうち、特に神経系の症状に着目して解析を担当した。その結果・ほとんどの例で重度発達遅滞が存在し、生活全面にわたる支援が必要であった。さらに、急性脳症様のエピソードが4例（17%）でみられた。SYSの神経学的な症状を知ることは小児神経領域の専門家にとって重要である。

**A. 研究目的**

Schaaf-Yang症候群（SYS）は発達遅滞、多発先天異常症候群の一つである。その中心的な症状は神経系の症状である。新生児期に筋緊張低下が主たる症状であることから、フロッピー院ファンとの鑑別診断としても重要である。治療面では、特異的治療がないために、治療は合併症への対応と療育が中心となる。SYSは遺伝疾患であるが、症状の主体は神経系の症状であり、診断と治療は主として小児神経専門医や療育関係者が担うと考えられる。そこで、小児神経科医の視点からSYSの症状と対応を検討する。

**B. 研究方法**

全国の小児科施設 621 施設を対象に SYS の既診断および疑い例の有無について調査を行った。一次調査で同定された 29 例、さらに、二次調査で詳細に情報が得られた 25 例について検討を行った。得られた臨床情報の中で神経系の症状に着目して検討を行った。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

**C. 研究結果**

診断基準に挙げられている主要な症状の一つである発達遅滞は 100%に見られた。新生児期の筋緊張低下は 96%とほとんどの例で見られ、哺乳障

害が 82%で見られた。これらのことから、SYS は新生児期のフロッピーインファントの鑑別診断として重要であることが明らかになった。SYS に特異的な関節拘縮は 83%にとどまるため、関節拘縮がなくても SYS を否定できない。また、自閉スペクトラム症は 50%で見られた。日常生活においては 70%以上が全面的な介護を要していた。感染症などに伴う急性脳症は 4 例（17%）に存在した。この 4 例の MRI 所見は 3 例では T2 高信号がみられたが、部位は一定しなかった。1 例では慢性期に小脳萎縮が確認された。

**D. 考察**

今回の全国疫学調査により日本人 SYS 症候群の臨床症状を知ることができた。新生児期、乳児期は Prader-Willi 症候群と似ていることが報告されていたが、今回の調査においても同様の傾向が示された。特に、筋緊張低下と哺乳不良が新生児期の初発症状であることが明らかになり、SYS はフロッピーインファントの鑑別診断として重要であることが示された。この情報は新生児科や小児神経科医師への啓発が重要であることを示している。

急性脳症様の症状が 4 例（17%）で確認された。偶然としては多い率であり、SYS は急性脳症の発症に対して脆弱である可能性がある。4 例の MRI の検討では、T2 強調での高信号が 3 例で見られたものの、部位は一致せず、また、1 例では見られなかった。SYS の神経学的予後を著しく低下させることから、病態の解明と治療法の開発が急務である。

## E. 結論

SYS の全国疫学調査の結果を基に、特に神経系の症状について詳しい解析を行った。SYS はフローピーインファントの鑑別診断として重要である。また、急性脳症様エピソードの合併頻度が高く注意が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野亨子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会. Web 開催. 2022. 11. 12-14.
- 2) 高野亨子、福山哲広、平林佳奈枝、山口智美、古庄知己. 月齢 1 カ月時に焦点起始発作群発で発症した Pitt-Hopkins 症候群の 1 例.
- 3) 原田由紀子、高野亨子、中嶋英子、木口サチ、小島洋文、本田 秀夫. 関節拘縮を呈した DeSanto-Shinawi 症候群の 1 例. 第 53 回日本小児神経学会学術集会. Web 開催 2021. 5. 27-29.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者（氏名）松原 圭子  
（所属・職名）国立成育医療研究センター分子内分泌研究部 上級研究員

**研究要旨**

2021年度に実施した Schaaf-Yang 症候群 (SYS) の全国疫学調査結果に基づき、遺伝学的検査の観点から解析を行った。また、研究分担者は小児内分泌学の専門性を有するため、SYS の内分泌学的合併症について検討した。全国調査で十分な情報が得られた 25 名では全例で MAGEL2 の短縮型変異が同定され、国外での報告と同様であった。ホットスポットである c.1996dupC バリエントは 30% に同定された。両親解析ができた 21 例中、14 例 (67%) は de novo であったが、7 例 (33%) は父親が保因者であった。

**A. 研究目的**

Schaaf-Yang 症候群 (SYS) はゲノムインプリンティング関連疾患であり、確定診断には変異の親由来の決定を含めた体系的な遺伝学的診断が必要である。これまで日本人における SYS の遺伝子変異についてまとまった報告はない。そこで、今回の全国疫学調査により日本人 SYS の遺伝子変異を集積し、国外での報告と比較検討を行う。さらに、両親の遺伝学的解析の情報を集積することにより、日本人での遺伝カウンセリングを実施するための基本情報を検討することを目的とした。さらに、研究分担者は小児内分泌も専門としているので、内分泌学的合併症についても検討を行う。

**B. 研究方法**

全国の小児科施設 621 施設を対象として、SYS の既診断および疑い例の有無について調査を行った。一次調査で同定された 29 例、さらに、二次調査で詳細に情報が得られた 25 例について検討を行った。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

**C. 研究結果**

遺伝学的解析において全例に MAGEL2 遺伝子にナンセンスバリエントもしくはフレームシフトバリエントの短縮型変異が同定された。そのうち c.1996dupC バリエントは 7 例 (30%)

に同定された。両親解析ができた 21 例中、14 例 (67%) は de novo であったが、7 例 (33%) は父親が保因者であった。

内分泌学的所見としては、低身長が 79% にみられた。成長ホルモン (GH) が測定された 13 例中 11 例 (85%) で成長ホルモン分泌不全が認められた。

**D. 考察**

SYS の遺伝学的背景としては、これまでの報告と同様に全例で MAGEL2 遺伝子の短縮型変異が同定された。SYS の確定診断のためには、短縮型変異が必要条件と考えられ、ミスセンスバリエントでは確定診断とできないと考えられる。30% に c.1996dupC バリエントが同定され、日本人においても c.1996dupC がホットスポットである。c.1996dupC は比較的重症の症状を示すことが知られており、このバリエントが 1/3 に存在することが重症度の高い一つの原因と考えられる。

両親解析においては、インプリンティング関連疾患に一致し、父親が保因者である例が 33% であった。父親は同じバリエントを有していても症状はない。このように SYS は典型的なインプリンティング関連疾患であり、遺伝カウンセリングの観点から重要である。

SYS に GH 分泌不全が合併することが報告されている。今回の調査において 85% に GH 分泌不全が同定され、日本人でも同様であることが確認された。SYS の臨床においては GH 分泌不全が重要であり、GH 補充療法を考慮することが必要である。

### 3. その他 特になし。

#### E. 結論

全国疫学調査の結果、日本人 SYS においても MAGEL2 短縮型変異が原因であり、c.1996dupC がホットスポットであることが確認された。父親の 33%が保因者であった。GH 分泌不全は 85%にみられ、重要な合併症である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Psychiatric behavioral effect and characteristics of type 2 diabetes mellitus on Japanese patients with Prader-Willi syndrome: a preliminary retrospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;35(1):89-96.
- 2) Oto Y, Murakami N, Inoue T, Matsubara K, Saima S, Ogata H, Ihara H, Nagai T, Matsubara T. Growth hormone treatment and bone mineral density in pediatric patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021;34(9):1181-1184.
- 3) Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. Clin Epigenetics. 2021;13(1):119.

##### 2. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第 44 回日本小児遺伝学会学術集会.Web 開催. 2022.11.12-14.

#### H. 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。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

「Schaaf-Yang症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」

研究分担者 西山毅  
名古屋市立大学大学院医学研究科・准教授

**研究要旨**

我が国における Schaaf-Yang 症候群 (SYS) の実態を明らかにするために、全国疫学調査を行った。さ全国の小児科学会専門医研修施設 460 施設及び、小児神経学会専門医研修施設 161 施設を対象とし、SYS の既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施した (一次調査)。さらに、遺伝学的確定例に対して詳細な二次調査を行った。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力は Google form を用いて、Web ベースで行った。一次調査の回答率は 231/621 (37%) であり、29 例の SYS 確定診断例が集積され、二次調査では 25 例から回答を得ることができた。

**A. 研究目的**

Schaaf-Yang 症候群 (SYS) は 2013 年に疾患概念が確立した比較的新しい疾患であり、我が国においては疾患の認知が十分でない。今回の全国疫学調査を通して、我が国での SYS の疫学を明らかにするとともに、疾患啓発を行うことを目的とする。研究分担者は疫学研究の専門家であり、疫学及び統計的観点から調査の方法を助言し、結果の解釈を支援する。

**B. 研究方法**

全国の小児科施設 (小児科学会専門医研修施設 460 施設、小児神経学会専門医研修施設 161 施設) に既診断および疑い例の有無についてのアンケートを実施する (一次調査)。アンケートは入力サイトを記載した文書を郵送し、入力は Google form を用いて、Web ベースで行った。アンケート調査に際して、疾患啓発リーフレットを同封した。二次調査は遺伝学的に確定診断の得られた患者の主治医に臨床情報に関するアンケートを送付し、入力は一次調査と同様に Google form を用いて、Web ベースで行った。さらに、調査結果をまとめた疾患啓発リーフレット第二弾を作成し、全国の施設に送付するとともに、ホームページで公開した。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査についての倫理審査は名古屋市立大学倫理審査委員会において承認を受けた。

**C. 研究結果**

一次調査の回答率は 231/621 (37%) であった。遺伝学的確定例 29 例が同定された。さらに、臨床的に疑われたが遺伝学的未診断の 20 例が同定された。20 例の未診断例には、遺伝学的診断を案内し、4 例の遺伝学的解析が依頼されたが、MAGEL2 の病因バリエーションが同定された例はなかった。

遺伝学的に確定された 29 例を対象に、二次調査を実施した。回答は 25 例から得られた。25 例の内訳は男性 12 例、女性 13 例であり、平均年齢は 10 歳 3 か月 (3~20 歳) であり、死亡例が 2 例含まれていた。

**D. 考察**

今回の全国疫学調査において 29 例の SYS の存在が確認された。回答率は 37% と低めであったが、確定診断の患者がいない場合は、Web 入力が行われない可能性があり、確定診断例については概ね集積できたと考えられる。しかし、一時調査において多くの施設では患者数が 1 から 2 例であったにも関わらず、一つの施設では 7 名が集積されていた。SYS の診療が集約されている可能性は低いいため、この差は診断努力の違いと考えられる。そのため、未診断例が多く存在する可能性があり、正確な患者数を知るためには、疾患啓発が最も重要であると考えられる。

また、確定診断例のうち 12 例は未診断疾患イニシャチブ (IRUD) による研究参加での診断例であった。IRUD は一定の要件が参加には必要な研究であることを考えると、疑い例は参加し

づらい。正確な診断が普及するためには、MAGEL2 遺伝子解析の早期の保険収載が望まれる。

#### E. 結論

SYS の全国疫学調査の設計に参加するとともに、結果の解釈を支援した。現時点での患者数は概ね把握できたと考えられるが、未診断例も多いと考えられ、疾患啓発と遺伝子検査の保険収載が課題である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuru Y, Nishiyama T, Sumi S, Suzuki F, Shiino T, Kimura T, Kikuchi S.  
Practical applications of brief screening questionnaires for autism spectrum disorder in a psychiatry outpatient setting. Int J Methods Psychiatr Res. 2021;30(2):e1857.

##### 2. 学会発表

- 1) 根岸豊、黒澤健司、高野享子、松原圭子、西山毅、齋藤伸治. Schaaf-Yang 症候群の全国疫学調査(第一報) 第44回日本小児遺伝学会学術集会. Web 開催. 2022. 11. 12-14.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, Kosaki K, Hattori A, <u>Saitoh S</u> , Mizuno M.	Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A.	Brain Dev	44	249-253	2022
Hayakawa K, Kawase K, Fujimoto M, Nakamura Y, <u>Saitoh S</u> .	Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome.	Pediatr Int	63	1534-1536	2021
Negishi Y, Aoki Y, Itomi K, Yasuda K, Taniguchi H, Ishida A, Arakawa T, Miyamoto S, Nakashima M, Saitsu H, <u>Saitoh S</u> .	SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation.	Brain Dev	43	804-808	2021
Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, <u>Saitoh S</u> .	Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings.	J Autism Dev Disord	51	4655-4662	2021
Hori I, Ieda D, Ito S, Ebe S, Nakamura Y, Ohashi K, Aoyama K, Hattori A, Kokubo M, <u>Saitoh S</u> .	Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant.	Brain Dev	43	590-595	2021



国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 名古屋市立大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 郡 健二郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授(氏名・フリガナ) 齋藤伸治 ・ サイトウシンジ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 名古屋市立大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 郡 健二郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 研究員

(氏名・フリガナ) 根岸 豊 ・ ネギシ ユタカ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

## 6. 利益相反の管理

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

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

令和4年4月11日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
機関名 神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 町田 治郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝科 部長

(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

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

令和 4年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人信州大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 中村 宗一郎(公印省略)

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医学保健学域・講師  
(氏名・フリガナ) 高野 亨子 (タカノ キョウコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 4 年 3 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

国立研究開発法人  
機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究所共同研究室・研究員

(氏名・フリガナ) 松原 圭子 ・ マツバラ ケイコ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年 5月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 名古屋市立大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 郡 健二郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 西山 毅・ニシヤマ タケシ

#### 4. 倫理審査の状況

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

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

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

#### 6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。