

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握
:Reverse phenotypingを包含したアプローチ

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎健次郎

令和4(2022)年3月

目 次

I. 総括研究報告

先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：

Reverse phenotyping を包含したアプローチ

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・・・・・・・・・・・・・・・1

II. 分担研究報告

1. ヌーナン症候群関連疾患の研究

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 理事 松原洋一・・・・・・・・・・・・18

2. エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群の診断と臨床情報採集、

先天異常症候群、疾患ガイドラインの改定、疾患レジストリ作成

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・・・・・・・・・・・・・・・20

3. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像と病態の解析

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

小児外科系専門診療部眼科 診療部長 仁科幸子・・・・・・・・・・・・23

4. 耳鼻咽喉科領域の CHARGE 症候群の乳幼児期臨床像

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・・・・・・・・・・・・27

5. 診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

小児内科系専門診療部遺伝診療科 診療部長 小崎里華・・・・・・・・・30

6. RAS 信号伝達系に関連する先天異常症候群等、東北地方成育施設としての支援機能

コストロ症候群・CFC 症候群、先天異常症候群

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授 青木洋子・・・・・・33

7. 上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究

国立大学法人東京医科歯科大学大学院 顎顔面矯正学分野 教授 森山啓司・・・・・・36

8. 神奈川県における先天異常症候群発生頻度の推定

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・・・・・・・・・38

9. 先天異常症候群の本人への疾患情報開示とソトス症候群の側弯に関する検討

埼玉県立小児医療センター遺伝科 科長兼部長 大橋博文・・・・・・・・・40

10. 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・サシリス症候群

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・・・・・・43

11. 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、先天異常症候群等

国立大学法人浜松医科大学医学部 特命研究教授 緒方勤・・・・・・47

12. インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群の遺伝学的臨床的検討

公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科

新生児・小児医学分野 教授 齋藤伸治・・・・・・・・・51

13. 頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症候群の鑑別としての CDC45 異常症 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病院長兼遺伝診療科部長 水野誠司	53
14. メンケ・ヘネカム症候群 5 症例の臨床遺伝学的研究 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	55
15. 早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究 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	58
16. 過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患 国立大学法人佐賀大学医学部 教授 副島英伸	60
17. 歌舞伎症候群の疾患レジストリ作成と 診療ガイドライン・重症度分類の改定へむけてのデータ取得 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	64
18. 先天異常症候群の患者・家族への情報提供のためのウェブサイトの構築 東京医科大学 遺伝診療センター 教授 沼部博直	66
19. 未成年階級における指定難病と小児慢性特定疾病の認定状況 滋賀医科大学倫理審査室 事務補佐員 樋野村亜希子	68
20. 脆弱 X 症候群、脆弱 X 症候群関連疾患の診療と患者レジストリの作成 国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 教授 難波栄二	74
21. 北陸地区成育医療施設としての支援機能 Ehlers-Danlos 症候群。 金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授 渡邊淳	77
22. 中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群 昭和大学医学部小児科学講座 教授 加藤光広	79
23. 診療ガイドライン・重症度分類改定に向けたジュベール症候群はじめ先天異常症候群の情報収集 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 小児内科・遺伝診療科 医長 上原朋子	82
24. 先天異常症候群の心理社会的影響に関する質問紙調査の把握と検討 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝カウンセラー 渡辺智子	84
25. 先天異常症候群に対するマイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールの開発 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 専任講師 鈴木寿人	86
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87

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

先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と
合併症の把握：Reverse phenotypingを包含したアプローチ

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

申請者らは平成23年度から、「希少性・原因不明・治療方法未確立・生活面への長期支障の4要素」を満たす先天異常症候群の研究を実施し、対象となる先天異常症候群53疾患について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き、18疾患について診断基準の作成・診療指針等を策定した。その結果、医療の質や患者QOLの向上に貢献し、13疾患の遺伝学的検査が診療報酬改定に伴い対象疾患と認定された。これまでの研究では、**Reverse phenotyping**による全ライフステージを網羅することにより、真の自然歴と合併症を明らかにしている。それに並行して、指定難病に類縁する症候群について指定難病としての適格性を評価した。また指定難病18疾患の原因遺伝子と、タンパク相互作用や信号伝達経路の観点から関連する遺伝子群の変異によって惹起される類縁疾患について先天異常症候群（310）としての要件を満たすかどうかを評価した。先天異常症候群のような超稀少疾患ではランダム化比較試験が困難なことから、質の高い自然歴データが対照群データとされる。

研究2年目となる本年は、対象となる難病及びその類縁疾患と考えられる先天異常症候群について分担研究者と協力し、臨床情報の収集、得られた情報を各年代別に分類して過去に得られた自然歴に追加し、合併症の出現時期などを把握した。また得られた情報を使用し、診断基準や重症度分類の見直しもさらに進めた。また、非典型症例や臨床診断困難例については遺伝学的検査を利用して診断を行い、得られた結果から対象疾患の類縁疾患と考えられる症例を抽出したのち、臨床情報を収集して、比較検討した。その結果から、ガイドライン作成と公開を行い、既存のガイドラインに関して改訂の提言を行った。

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 理事
森崎 裕子	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 臨床遺伝科 医長
仁科 幸子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 眼科 診療部長
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 小児内科系専門診療部 遺伝診療科 診療部長
青木 洋子	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山 啓司	国立大学法人東京医科歯科大学大学院 顎顔面矯正学分野 教授
黒澤 健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長兼部長
古庄 知己	国立大学法人信州大学 医学部遺伝医学教室 教授
緒方 勤	国立大学法人浜松医科大学 医学部 特命研究教授
齋藤 伸治	公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

水野 誠司	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・遺伝子医療研究部・非常勤研究員 愛知県医療療育総合センター中央病院 病院長兼遺伝診療科 部長
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医療センター（研究所） 遺伝診療科 主任部長・研究所所長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学 医学部 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 教授
樋野村 亜希子	国立大学法人滋賀医科大学 倫理審査室 事務補佐員
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 遺伝診療部 特任教授
加藤 光広	昭和大学医学部 小児科学講座 教授
上原 朋子	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 小児内科・遺伝診療科 医長
渡辺 智子	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝カウンセラー
鈴木 寿人	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 専任講師

研究協力者

増井 徹	青山学院大学・理工学部・客員教授
武内 俊樹	慶應義塾大学・医学部・小児科学教室 専任講師
柳橋 達彦	自治医科大学・精神医学講座 学内講師 慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター 非常勤講師
山田 菜未子	慶應義塾大学・医学部・臨床遺伝学センター 助教
奥野 博庸	慶應義塾大学・医学部・生理学教室 助教
山口 有	群馬県立小児医療センター・遺伝科 部長

A. 研究目的

申請者らは平成23年度から、「希少性・原因不明・治療方法未確立・生活面への長期支障の4要素」を満たす先天異常症候群の研究を実施してきた。その成果として18疾患について診断基準の作成・診療指針等を策定し、医療の質や患者QOLの向上に貢献した。これまでの研究では主に学童期・成人期早期を中心として研究を展開してきたが、本研究では、既に分子遺伝学的に確定された乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析（いわゆる Reverse phenotyping）する。医療機関だけではなく、家族会、患者会に参加し、詳細な情報を収集することによりライフステージを網羅し、真の自然歴と合併症を明らかにする。成人期における腫瘍などの合併が判明した場合は、治療方針に組み込むことを目指す。

先行研究で診断基準の作成等を行った18疾患の原因遺伝子と、タンパク相互作用や信号伝達経路の観点から関連する遺伝子群の変異によって惹起される類縁疾患について先天異常症候群（310）としての要件を満たすかどうかを評価する。

先天異常症候群のような超稀少疾患ではランダム化比較試験が困難なことから、質の高い自

然歴データが対照群データとされる。先天異常症候群の相当数はヒストン修飾やRAS信号伝達経路など限られた過程の異常により発症する。ヒストン修飾酵素修飾薬・RAS経路阻害剤などシーズの開発が進んでいることから、ライフステージ全体の精度の高い自然歴の把握は急務である。先天異常症候群患者の自然歴及び合併症について把握し、文献と比較検討を行う。合わせて分担研究者とともに、特にヌーナン症候群関連疾患、エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群およびその関連疾患、ジュベール症候群、ターナー症候群、CHARGE症候群、クルーズン症候群、歌舞伎症候群、コフィン・シリス症候群、インプリンティング関連疾患、ソトス症候群、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群および過成長をきたす症候群、脆弱X症候群及びその関連疾患、コストロ症候群、SOD及びその関連疾患、視覚器の異常を伴う先天異常症候群についても研究を行う。

B. 研究方法 研究体制

日本小児遺伝学会・日本先天異常学会・日本人類遺伝学会と連携して疾患研究者と稀少遺伝性

疾患の専門医群の研究ネットワーク体制を構築済みである。

<研究対象>

指定難病である先天異常症候群：ルビンシュタイン・テイビ症候群、CFC 症候群、コストロ症候群、CHARGE 症候群、エーラス・ダンロス症候群、VATER 症候群、ウィーバー症候群、コフィン・ローリー症候群、ジュベール症候群関連疾患、モワット・ウィルソン症候群、コフィン・シリス症候群、歌舞伎症候群、ソトス症候群、ヤング・シンプソン症候群、第 14 番染色体父親性ダイソミー、脆弱 X 症候群、脆弱 X 症候群関連疾患、1q 部分重複症候群、9q34 欠失症候群、コルネリア・デラング症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群、マルファン症候群、クルーズン症候群、アペール症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、およびこれらの症候群の関連遺伝子の変異による類縁疾患。

1. 全ライフステージを網羅する診断基準への改訂

18 疾患について乳幼児期・成人期後期の臨床症状・合併症を重点的に収集する。現行診断基準は学童期・成人期早期の臨床症状に立脚しており、他のライフステージの患者の診断には適合しにくい。全ライフステージにおいて有効な診断基準となるように必要に応じて改訂作業を進めた。

① 遺伝子解析を契機に診断された乳幼児期・成人期後期症例の臨床症状を系統的に再整理・解析し(Reverse phenotyping)、年齢に依存した臨床症状・合併症を明らかにした。詳細な情報を得るために家族会・患者会に参加した。治療の開発のため iPSC 細胞を利用した実験も行った。

② 先行する研究成果や最近の海外研究により明らかになってきた乳幼児期・成人期後期の合併症の発症頻度を明らかにし、ガイドラインの改訂や早期スクリーニング検査の必要性を示唆した。

2. 指定難病に類縁する症候群の指定難病としての適格性の評価

指定難病として指定済の 18 疾患の原因遺伝子とタンパク相互作用や信号伝達経路の観点から関連の深い遺伝子群の変異によって発症する類縁疾患について、指定難病(310)の要件を満たすか評価した。上掲のように IRUD 事業等の全国規模のゲノム研究により確定診断されている患者の臨床情報を収集・活用する類縁疾患の自然歴を明らかにすることが研究の主目的である。

3. 乳児期から成人までの全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築

これまでの先天異常研究班の成果として、対象 18 症候群の自然歴・合併症の知見の蓄積があり、申請者が運営する Database of Pathogenic Variants に主治医をキーとして登録した。また診断の向上のためのソフト開発や患者への情報提供を目的とした Web サイトやイラストの公開も行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、解析の前後に遺伝カウンセリングを行い、書面で意思確認を行った。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。また検討にあたっては全ての個人情報潜在化された。

C. 研究結果

1. 全ライフステージを網羅する診断基準への改訂

松原とともにヌーナン症候群の診断基準および診療方針について検討した。本年度に報告された SPRED2 について検討を行い、SPRED2 の変異がヌーナン(様)症候群の原因の一つであることが明らかになったことから、ヌーナン症候群の遺伝子パネルに SPRED2 の追加が必要であることを示した。

森崎とともにマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群およびその類縁疾患も含め遺伝学的検査が確定した患者の臨床情報を収集し、その診断の整合性や鑑別、合併症の予測、予後の改善について検討した。その結果から、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。また、大動脈基部病変が重症度を考慮する際に重要であることも示された。さらに治療に関して運動療法は予後改善に結びつく可能性があることから、運動用法の安全性を確認し、研究を続けていく必要があることを示した。

松永とともに、CHARGE 症候群の乳児における遺伝学的検査と臨床症状の特徴について検討した。CHARGE 症候群と診断された症例から遺伝学的検査を行い、検出されたバリエーションと臨床症状、検査所見を検討した。遺伝的原因となる CDH7 遺伝子のバリエーションにはこれまで小児領域で報告された特徴と異なる点は認めなかったが、聴器 CT では全例に内耳奇形が認められ、とくに半規管奇形は全例に認められた。難聴以外の随伴症状には、精神運動発達の遅れが 12 例中 8 例と最多であり、心臓大血管奇形・眼障害が 7 例であった。単独で CHARGE 症候群を示すほどの特異度は高くないが、関

連を認識するには十分な所見であることが示された。

小崎(里)とともにルビンスタイン・テイビ症候群について遺伝学的検討を行い、家族会・患者会に参加し情報収集を行い、成人特有の合併症について調査した。

青木とともに遺伝子変異陽性の RASopathies 患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOL を明らかにしており、今年度はコストロ症候群と診断され、HRAS 遺伝子内重複をもつ症例についての臨床症状の検討を行った。その結果、コストロ症候群に頭蓋骨早期癒合症が合併した症例を報告することができた。また 10 歳代からの膀胱がんの合併が知られていたが、今回最新の文献の検討より、10 歳以上のコストロ症候群の患者の 90% に膀胱鏡で 90% の患者に前悪性病変が見られたという報告があり、今後、膀胱鏡によるスクリーニングの必要性を示唆することができた。

吉浦とともに歌舞伎症候群の診断法について検討を行った。歌舞伎症候群の診断は原因遺伝子 KMT2D および KDM6A の変異解析だけでは確定診断は不可能であることから、見逃しが少なくなるように酵素的変換後シークエンス解析と従来の亜硫酸返還後シークエンス法と比較した。その結果、酵素的変換後シークエンス解析法は同等かそれ以上の安定性を持って診断に適用可能であることを示した。

大橋とともにソトス症候群をはじめとする先天異常症候群の患者 378 人の患者家族を対象とした本人への疾患情報開示の実態調査を行った。その結果の解析を行い、論文として報告した。さらに患者本人だけでなく、家族、特に同胞がおかれている立場を理解するため、同胞に対する追加調査を行った。このことは今まで十分な注意が払われなかった同胞に関する理解に、今後大きく寄与することが期待される。

古庄、渡邊(淳)とともにエーラス・ダンロス症候群を含めた遺伝性結合組織疾患の患者の詳細な自然歴を示した。その際、2017 年に新国際命名法・分類法・診断基準の中で、関節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に未だ反映されていないことを指摘されておらず、急ぎ対応する必要があることも提起した。病型の違いによる自然歴を重症度に合わせて検討し明確化することの重要性も示唆された。

またコフィン・シリス症候群の遺伝学的検査については、カスタムパネル解析により患者を見出す体制が維持されており、今後安定的に全国展開を模索している。

水野とともに頭蓋骨早期癒合症の原因となる遺伝子異常症について検討を行った。CDC45 のbiallelic なミスセンスバリエーションがその原因として 2016 年に示され、Meier-Gorlin 症候群として登録、鑑別として重要と考えられる。今回、頭蓋骨早期癒合症の患者の遺伝学的検査を行い、同定したその臨床像を調査した。Meier-Gorlin 症候群は膝蓋骨低形成や鎖肛を同時に有することが特異的であり、その組み合わせから身体的特徴による臨床診断が可能な症候群であることを示した。

難波とともに脆弱 X 症候群及びその関連疾患の解析キットについての検討を行った。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比較的簡便な FragilEase/バイオアナライザ法の製造が中止になるにあたり、別の方法の検討を開始しており、検査に支障をきたさない機関で方法の変更することが可能であるとの見込みである。また、患者・家族のための情報提供のための小冊子とデジタルブックの作成を行った。参加アンケートでは高い満足度が得られた。

上原とともにジュベール症候群およびその類縁疾患について患者から臨床情報の収集を行った。知的障害などは個人差が大きく、また若年が多く、ガイドラインに記載のない症状や合併症が存在する可能性があり今度との注意深く情報収集と調査が必要なことが示唆された。

仁科とともに視覚器の異常を伴う先天異常症の臨床像と病態の解析を行った。第一に、ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のために、先天異常症に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症を分析した。網膜ジストロフィーの症例においては網膜機能に関する詳細なデータベースを作成することができた。その結果、非典型例の解析により、先天性グリコシル化異常症の診断に結びついた。また全国調査を行い、症例によっては眼科への初回受診が遅くなるのが未だに多いことが示され、成人期での QOL 向上のためには積極的に遺伝科、眼科、耳鼻科、小児科の連携をしていくことが今後の課題であることも示された。

松浦とともに早老症状を呈する先天性異常症の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療などの研究を行った。またトリソミーモザイクの患者の成長曲線を検討した。論文で報告したトリソミーレスキュー現象は新たな治療法への応用が期待される。

渡辺(智)とともに先天異常症の患者・家族の心理社会的影響に注目し、質問紙調査の把握・検討を行った。先行研究の質問項目を比較・検討した後に Web での入力フォームを構築した。

2. 指定難病に類縁する症候群の指定難病としての適格性の評価

森山とともに、顎顔面領域に構造異常を認める先天異常症候群患者から顎・顔面・口腔の硬軟組織形態の情報を採得し、データベース化を行った。その結果、Turner 症候群は SHOX 遺伝子の欠失または突然変異により高口蓋を呈すると考えられていたが、今回のデータベース化で高口蓋ではなく、狭口蓋であることが示唆された。これは Turner 症候群の診断および歯科矯正学的治療法を選択する上で重要な発見である。

齋藤とともに 15q11-13 のインプリンティングに関する疾患として Prader-Willi(PWS)、Angelman 症候群(AS)、Schaaf-Yang 症候群(SYS)の体系的遺伝学的解析を実施した。昨年よりさらに解析症例を追加することができ、累計として、PWS 疑い 173 例を解析し、片親性ダイソミー 25 例、刷り込み変異 3 例を集積した。AS 疑いは 190 例を解析し、片親性ダイソミー 10 例、刷り込み変異 4 例、UBE3A 変異 31 例を集積している。さらにかずさ DNA 研究所に技術移転を行った UBE3A のパネル解析 55 例の解析支援を行い、5 例の UBE3A 変異例の診断を行うことができた。

緒方とともにインプリンティング疾患が想定される患者を国内外から集積し、遺伝学的検査を行い、その原因に基づいて表現型を再検討した。今年度は、プラダーヴィリー症候群コンセンサスガイドラインを作成し、日本小児内分泌学会 HP より公開した。

(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)これによりプラダーヴィリー症候群の診断・治療の向上や医療の均てん化が促進されると期待される。またエピ変異患者における多座位低メチル化発生機序の解明を行った。その他、世界初となる Temple 症候群と MLID を呈する女兒における接合体因子 NF445 の両アレル変異の同定などの報告も行った。

副島とともに過成長を主徴とする先天異常疾患、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群(BWS)とソトス症候群を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにした。さらに女兒の一卵性双生児が多いことから双生児例を抽出し、解析した。その結果、古典的 BWS で no alteration を示した症例は分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWS_p スコアが低いことが示された。双胎例の解析では MD 双胎と DD 双胎における症状の一致性の違いは低メチル化細胞の各臓器における分布の違いを反映していることが今回の解析で示唆された。

また 2012 年度から BWS の分子遺伝学的解析を有料化しているが、有料化や COVID-19 の影響についても解析した。有料化により解析症例は半減したが、COVID-19 の影響は認められなかった。

ソトス症候群成人患者の臨床症状に関しては先行研究によりその特徴が明らかになった。

加藤とともに脳形成異常を有する患者のうち、透明中隔または目の異常を伴う患者について、現在の診断基準の妥当性と表現型の幅を明らかにするため、本年度に新たに明らかになった 108 家系の脳形成異常の症例から正中脳構造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。その結果、中隔視神経形成異常症 1 家系、全前脳胞症 1 家系を含む 5 家系が透明中隔異常を呈した。その結果、眼、神経の異常の指摘は比較的早期に診断されていることが判明したが、内分泌不全を示唆する臨床症状が少ないためか、内分泌検査は行われていなかった。表現型の重なりは何らかの共通点があることを示唆することから、脳形成異常においてもがん病変だけではなく内分泌不全の有無を確認することが望ましいことが示唆された。

岡本とともにメンケ・ヘネカム症候群について臨床遺伝学的に検討を行った。メンケ・ヘネカム症候群はルビンシュタイン・テイビ症候群(RTS)の責任遺伝子である CREBBP に変異があり、RTS とは表現型のことなる疾患である。5 例のヘネ・ケネカム症候群を解析したところ、表現型は RTS を考える身体所見は認めなかったが、特徴的身体所見から認識可能な症候群と考えられた。RTS はすでに小児慢性特定疾患に指定されているが、ヘネ・ケネカム症候群は適応がなく検討が必要であり、今後さらなる臨床像の確立のため、症例の蓄積と長期フォローによる自然歴の把握が重要であることが示唆された。

3. 乳児期から成人までの全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築

黒澤とともに先天異常症候群症例の発生頻度について再検討を行った。ルビンシュタイン・テイビ症候群、CFC 症候群、コストロ症候群、チャージ症候群、歌舞伎症候群、メビウス症候群などの疾患について、神奈川こども医療センターへの受診歴のある 20 歳未満の症例を解析した。臨床診断が明確で遺伝学的検査により確定が可能な症候群の発生頻度はこれまでの報告とほぼ一致したが、チャージ症候群など一部症例では乖離が目立つものも見られた。

緒方とともにインプリンティング患者の集積により、Kagami-Ogata 症候群、Temple 症候

群、Silver-Russell 症候群の自然歴や合併症のデータベースの作成を行っている。

齋藤とともにインプリンティング疾患である Schaaf-Yang 症候群 25 例を遺伝子解析で同定し、患者データベースを構築した。

難波とともに脆弱 X 症候群、脆弱 X 症候群関連疾患についてのレジストリの構築を行った。第一回 FXS ミーティングを行い、30 名以上の参加を得ることができ、患者レジストリの登録に新たに 5 名の症例を加えることができた。

渡邊 (淳)とともに Ehlers-Danlos 症候群(EDS)において病型の違い、診断までの過程、臨床症状についての比較検討を行った。その結果、年齢を経るにより臨床症状は変化しており、病型、ライフステージを通して明確化することが今後の QOL の向上やレジストリ登録につながる事が重要であることが示唆された。

樋野村とともに難病対策委員会、指定難病検討委員会等の関連資料を調査し、状況把握を行い、指定難病と小児慢性特定疾病の 2 つの制度の重複認定が少ないことが示唆された。今後は指定難病および小児慢性特定疾病のデータベースの統一化によりその利活用を図れるよう検討した。

鈴木とともにマイクロアレイ染色体検査の補助ツールの開発を行った。マイクロアレイ染色体検査は 2021 年 9 月より保険収載されたが、その解釈を主治医が行うため、解釈の補助ツールを開発し、有用であった。現時点でも感度は十分であるが、特異度をあげていくためにさらなる開発を行っている。

沼部とともに先天異常症の患者・家族への情報提供を、即時性を保ちつつも EBM に基づいた情報を選択し、理解しやすい形で提供するためにウェブサイト (<https://clingen.org/>)、イラストや動画を作成し、公開している。

D. 考察

対象となる 18 疾患と臨床的に類似する疾患、遺伝学的に類縁疾患と考えられる疾患等について臨床像・遺伝子について多角的な検討を進めた。その結果、新たにガイドラインの作成・公表ができ、疾患の診断・治療の均てん化に貢献できると考える。またこれまでに作成した診断基準・重症度分類について見直すため、情報収集を行った。非典型例や診断困難な症例について遺伝子検査を実施し、診断のついた症例について年代毎に臨床症状、合併症についての検討を行い、キーとなる臨床症状や成人期の合併症を考慮したスクリーニング検査の導入の必要性を示唆した。最終年である次年度も更なる検討

を行い、診断基準や重症度分類の改定・新規治療法の開発につながる知見を模索していく必要がある。また分子遺伝学的見地および自然歴のいずれから、すでに指定難病となっている疾患と関連の深い疾患について、次年度も適合性の評価を進める必要がある。

E. 結論

対象となる 18 疾患及びその関連疾患・類縁疾患について診断基準・重症度分類の見直しを行い、ガイドラインの発表・改訂を示唆した。成人患者や幼児の患者について、あるいは非典型的な臨床像を呈する患者についても情報収集を行い、成人期の合併症に対しての早期スクリーニング検査の必要性を明らかにした。家族会・患者会に参加し、より広範囲の臨床情報収集を行うことができた。また遺伝子解析を利用することでより正確なそれぞれの疾患について、これまで知られているよりも症状の幅が広い可能性が示された。本研究の結果をもとに診断基準・重症度分類の改訂、早期スクリーニング検査の導入を行うことにより、合併症予防や早期診断につながる事が期待できる。最終年である次年度も情報収集・分析を継続していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aizawa Y, Watanabe A, Kato K. Institutional and Social Issues Surrounding Genetic Counselors in Japan: Current Challenges and Implications for the Global Community. *Front Genet.* 2021;12:646177.
2. Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H. ATP6V0A1 encoding the $\alpha 1$ -subunit of the V0 domain of vacuolar H(+)-ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nat Commun.* 2021;12(1):2107.
3. Chowdhury F, Wang L, Al-Raqad M, Amor DJ, Baxova A, Bendova S, Biamino E, Brusco A, Caluseriu O, Cox NJ, Froukh T, Gunay-Aygun M, Hancarova M, Haynes D, Heide S, Hoganson G, Kaname T, Keren B,

- Kosaki K, Kubota K, Lemons JM, Magrina MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, Okamoto N, Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedlacek Z, Schatz K, Streff H, Uehara T, Walia JS, Wheeler PG, Wiesener A, Zweier C, Kawakami K, Wentzensen IM, Lalani SR, Siu VM, Bi W, Balci TB. Haploinsufficiency of PRR12 causes a spectrum of neurodevelopmental, eye, and multisystem abnormalities. *Genet Med.* 2021;23(7):1234-45.
4. den Hoed J, de Boer E, Voisin N, Dingemans AJM, Guex N, Wiel L, Nellaker C, Amudhavalli SM, Banka S, Bena FS, Ben-Zeev B, Bonagura VR, Bruel AL, Brunet T, Brunner HG, Chew HB, Chrast J, Cimbalistiene L, Coon H, Study DDD, Delot EC, Demurger F, Denomme-Pichon AS, Depienne C, Donnai D, Dymont DA, Elpeleg O, Faivre L, Gilissen C, Granger L, Haber B, Hachiya Y, Abedi YH, Hanebeck J, Hehir-Kwa JY, Horist B, Itai T, Jackson A, Jewell R, Jones KL, Joss S, Kashii H, Kato M, Kattentidt-Mouravieva AA, Kok F, Kotzaeridou U, Krishnamurthy V, Kucinkas V, Kuechler A, Lavillaureix A, Liu P, Manwaring L, Matsumoto N, Mazel B, McWalter K, Meiner V, Mikati MA, Miyatake S, Mizuguchi T, Moey LH, Mohammed S, Mor-Shaked H, Mountford H, Newbury-Ecob R, Odent S, Orec L, Osmond M, Palculict TB, Parker M, Petersen AK, Pfundt R, Preiksaitiene E, Radtke K, Ranza E, Rosenfeld JA, Santiago-Sim T, Schwager C, Sinnema M, Snijders Blok L, Spillmann RC, Stegmann APA, Thiffault I, Tran L, Vaknin-Dembinsky A, Vedovato-Dos-Santos JH, Schrier Vergano SA, Vilain E, Vitobello A, Wagner M, Waheeb A, Willing M, Zuccarelli B, Kini U, Newbury DF, Kleefstra T, Reymond A, Fisher SE, Vissers L. Mutation-specific pathophysiological mechanisms define different neurodevelopmental disorders associated with SATB1 dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2021;108(2):346-56.
 5. Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughran J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E, Scurr I, Suri M, van der Burgt I, Matsumoto N, Miyake N, Benoit V, Lederer D, Banka S. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. *Genet Med.* 2021;23(7):1202-10.
 6. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):802-13.
 7. Gualtieri A, Kyprianou N, Gregory LC, Vignola ML, Nicholson JG, Tan R, Inoue SI, Scagliotti V, Casado P, Blackburn J, Abollo-Jimenez F, Marinelli E, Besser REJ, Hogler W, Karen Temple I, Davies JH, Gagunashvili A, Robinson I, Camper SA, Davis SW, Cutillas PR, Gevers EF, Aoki Y, Dattani MT, Gaston-Massuet C. Activating mutations in BRAF disrupt the hypothalamo-pituitary axis leading to hypopituitarism in mice and humans. *Nat Commun.* 2021;12(1):2028.
 8. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1121-6.
 9. Hatano M, Fukushima H, Ohto T, Ueno Y, Saeki S, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Imagawa K, Kanai Y, Kato M, Shiraku H, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K, Takada H. Variants in KIF2A cause broad clinical presentation; the computational structural analysis of a novel variant in a patient with a cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1113-9.
 10. Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H. Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2021;58(6):422-5.
 11. Hiraiwa A, Matsui K, Nakayama Y, Komatsubara T, Magara S, Kobayashi Y, Hojo M, Kato M, Yamamoto T, Tohyama J. Polymicrogyria with calcification in Pallister-Killian syndrome detected by microarray analysis. *Brain Dev.* 2021;43(3):448-53.
 12. Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;149:110840.
 13. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H,

- Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):967-74.
14. Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, Shirokane K, Matano F, Tsukiyama A, Baba E, Nakagawa S, Tamaki T, Mizunari T, Tanikawa R, Morita A. Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease. *Neurosurg Focus.* 2021;51(3):E2.
 15. Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K. Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):952-4.
 16. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet.* 2021;58(8):505-13.
 17. 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.
 18. Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I. Expanding the KIF4A-associated phenotype. *Am J Med Genet A.* 2021;185(12):3728-39.
 19. Kato K, Miya F, Oka Y, Mizuno S, Saitoh S. A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders. *J Hum Genet.* 2021;66(5):491-8.
 20. Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Takahashi T, Yorifuji T. Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):288.
 21. Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(3):1118-25.
 22. Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain Dev.* 2021;43(8):873-8.
 23. Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, Ogata T. Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):73.
 24. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tiffit CJ, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2021.
 25. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:235-49.
 26. Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H. Comprehensive

- genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1061-8.
27. Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, Saitsu H. A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1189-92.
 28. Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N. De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv.* 2021;7(13).
 29. Murai Y, Ishisaka E, Watanabe A, Sekine T, Shirokane K, Matano F, Nakae R, Tamaki T, Koketsu K, Morita A. RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms. *Genes (Basel).* 2021;12(10).
 30. Muroi A, Shiono J, Ihara S, Morisaki H, Nakai Y. Nonsurgical treatment of cerebral ischemia associated with ACTA2 cerebral arteriopathy: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2021.
 31. Mushino T, Hiroi T, Yamashita Y, Suzaki N, Mishima H, Ueno M, Kinoshita A, Minami K, Imai K, Yoshiura K.I., Sonoki T, Tamura S. Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2021;60(12):1927-33.
 32. Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N, Nontuberculous M, Bronchiectasis - Japan Research C. Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Eur Respir J.* 2021;58(2).
 33. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A.* 2021;185(10):2913-21.
 34. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021;66(10):1021-7.
 35. Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T. A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing. *Dis Model Mech.* 2021;14(12).
 36. Numabe H, Kosaki K. Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population. *Pediatr Int.* 2021;63(4):474-5.
 37. 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):4655-62.
 38. Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3. *J Hum Genet.* 2021;66(4):439-43.
 39. Sagawa Y, Ogawa T, Matsuyama Y, Nakagawa Kang J, Yoshizawa Araki M, Unnai Yasuda Y, Tumurkhuu T, Ganburged G, Bazar A, Tanaka T, Fujiwara T, Moriyama K. Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21).
 40. Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Minatoya K, Ogino H. Surgical Outcome and Histological Differences between Individuals with TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Loey-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27(1):56-63.
 41. Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann

- syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):3062-7.
42. Suzuki H, Inaba M, Yamada M, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K, Doi M. Biallelic loss of OTUD7A causes severe muscular hypotonia, intellectual disability, and seizures. *Am J Med Genet A*. 2021;185(4):1182-6.
 43. Takahashi Y, Kubota M, Kosaki R, Kosaki K, Ishiguro A. A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants. *Brain Dev*. 2021;43(3):464-9.
 44. Tanaka H, Kamiya CA, Horiuchi C, Morisaki H, Tanaka K, Katsuragi S, Hayata E, Hasegawa J, Nakata M, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T. Aortic dissection during pregnancy and puerperium: A Japanese nationwide survey. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(4):1265-71.
 45. Thiha P, Higashihori N, Kano S, Moriyama K. Histone methyltransferase SET domain bifurcated 1 negatively regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor to control chondrocyte proliferation in Meckel's cartilage. *Arch Oral Biol*. 2021;131:105251.
 46. Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Sci Rep*. 2021;11(1):19661.
 47. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Okamoto N. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):24.
 48. Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N. Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):3092-8.
 49. Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int*. 2021;64(1):e15007.
 50. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saitsu H. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet*. 2021;66(12):1193-7.
 51. Yamada M, Funato M, Kondo G, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Sakamoto Y, Kosaki K. Noonan syndrome-like phenotype in a patient with heterozygous ERF truncating variant. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021;61(6):226-30.
 52. Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K. Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021;61(3):76-81.
 53. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2021;58(6):427-32.
 54. Yamazawa K, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):46.
 55. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCND1. *J Hum Genet*. 2021;66(10):1029-34.
 56. Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. *Genet Med*. 2021;23(6):1050-7.
 57. Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264965.
 58. Eggermann T, Yapici E, Bliiek J, Pereda A, Begemann M, Russo S, Tannorella P, Calzari L, de Nanclares GP, Lombardi P, Temple IK, Mackay D, Riccio A, Kagami M, Ogata T, Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tumer Z. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID):

- common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):41.
59. Ikura H, Kitakata H, Endo J, Moriyama H, Sano M, Tsujikawa H, Sawano M, Masuda T, Ohki T, Ueda M, Kosaki K, Fukuda K. Three patients of transthyretin amyloidosis in a Japanese family with amyloidogenic transthyretin Thr49Ser (p.Thr69Ser) variant. *Eur J Med Genet*. 2022;65(3):104451.
 60. Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, Suzuki H, Uehara T, Kosaki K, Yoshiura K.I., Mishima H, Ichimiya Y, Mushimoto Y, Horinouchi T, Nagano C, Yamamura T, Iijima K, Nozu K. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability. *J Hum Genet*. 2022;67(3):143-8.
 61. Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shiota M, Nakayama K, Mitsui T, Hayasaka K. Heterozygous calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYPBP/SIP) gene pathogenic variant linked to a dominant family with paucity of interlobular bile duct. *J Hum Genet*. 2022.
 62. 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.
 63. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A*. 2022.
 64. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):969.
 65. Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T. Expanding the phenotypic spectrum of cardiospondylocarpofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):350-6.
 66. Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, Matsuura S. Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction. *Methods Mol Biol*. 2022;2374:49-57.
 67. Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. *Mol Syndromol*. 2022;13(1):75-9.
 68. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):114.
 69. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(1):3-15.
 70. Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. *Haematologica*. 2022;107(1):330-3.
 71. Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;152:110975.
 72. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):446-53.
 73. Saitoh S. Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders. *Cells*. 2022;11(1).
 74. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr*. 2022.
 75. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saito H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2022;13(2).

76. Takada K, Chiba T, Miyazaki T, Yagasaki L, Nakamichi R, Iwata T, Moriyama K, Harada H, Asahara H. Single Cell RNA Sequencing Reveals Critical Functions of Mxk in Periodontal Ligament Homeostasis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:795441.
77. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet.* 2022.
78. Tamura S, Kosako H, Furuya Y, Yamashita Y, Mushino T, Mishima H, Kinoshita A, Nishikawa A, Yoshiura K.I., Sonoki T. A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia. *Acta Haematol.* 2022;145(1):89-96.
79. Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, Morisaki H, Morisaki T. Loey-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2022;38(3):389-91.
80. Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. *Genet Med.* 2021;23(6):1050-7.
81. 古庄 知己. 【小児遺伝子疾患事典】先天異常症候群 CHST14(関連疾患:Ehlers-Danlos 症候群). *小児科診療.* 2021;84(11):1431-5.
82. 小崎里華. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Rubinstein-Taybi 症候群. *小児内科.* 2021;53(増刊):242-4.
83. 小崎里華. 【産婦人科診療に必要な遺伝カウンセリングの基本知識と実際】遺伝性疾患保因者診断に関する遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際.* 2022;71(2):131-5.
84. 松永 達雄. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Waardenburg 症候群. *小児内科.* 2021;53(増刊):203-5.
85. 松永 達雄. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第 3 章)先天性疾患 クロマチンリモデリング因子異常症 CHARGE 症候群. *遺伝子医学 MOOK.* 2021(36):151-7.
86. 松岡 真未, 仁科 幸子, 三井田 千春, 松井 孝子, 吉田 朋世, 林 思音, et al. 6 ヶ月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. *眼科臨床紀要.* 2022;15(1):42-6.
87. 沼部博直. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 胎児性アルコール症候群および胎児性アルコールスペクトラム症. *小児内科.* 2021;53(増刊):234-7.
88. 仁科 幸子. 乳幼児健診 関連領域のスクリーニングを考える 乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性. *小児保健研究.* 2021;80(6):701-5.
89. 仁科 幸子. 3 歳児健康診査の視覚検査～スクリーニングの精度向上のために～視覚検査の課題 屈折検査導入に向けて. *日本視能矯正学会プログラム抄録集.* 2021;62 回:95.
90. 仁科 幸子. 【眼科手術 Q&A】小児眼科小児の眼内レンズの種類と度数の決め方を教えてください. *あたらしい眼科.* 2021;38(臨増):316-9.
91. 仁科 幸子. 小児に対する ICT 機器の影響. *眼科臨床紀要.* 2022;15(1):73.
92. 仁科 幸子, 細野 克博, 横井 匡, 吉田 朋世, 深見 真紀, 木村 肇二郎, et al. PRPS1 遺伝子変異を同定した左右差のある Leber 先天黒内障女児の 1 例. *眼科臨床紀要.* 2021;14(11):772.
93. 渡邊 淳. 【小児遺伝子疾患事典】骨系統疾患 ALPL(関連疾患:低ホスファターゼ症). *小児科診療.* 2021;84(11):1712-4.
94. 副島英伸. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 エピゲノム. *遺伝子医学.* 2021;11(4):108-15.
95. 森崎 裕子. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 遺伝的多様性と多因子疾患. *遺伝子医学.* 2021;11(1):128-33.
96. 森崎 裕子. 【先天代謝異常症】結合組織異常症. *糖尿病・内分泌代謝科.* 2021;53(4):409-15.
97. 森崎 裕子. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Ehlers-Danlos 症候群、Marfan 症候群. *小児内科.* 2021;53(増刊):304-8.
98. 森崎 裕子. 【小児遺伝子疾患事典】循環器疾患 TGFBR1(関連疾患:Loeys-Dietz 症候群 関連遺伝子:TGFBR2、SMAD3). *小児科診療.* 2021;84(11):1623-6.

99. 森崎 裕子. 希少脈管疾患とゲノム情報 遺伝性大動脈疾患 遺伝学的検査による 早期診断と管理. 脈管学. 2021;61(Suppl.):S122.
100. 森崎 裕子. いま知っておきたい最新の 臨床検査 身近な疾患を先端技術で診断 (Vol.15) 循環器関連疾患の遺伝学的検査. 医学のあゆみ. 2021;278(9):788-94.
101. 林 思音, 仁科 幸子. 【これでバッチリ! 小児の神経眼科】視神経の先天異常. あたらしい眼科. 2021;38(9):999-1004.
102. 齋藤 伸治. 【小児遺伝子疾患事典】II 神経・筋疾患 UBE3A(関連疾患:Angelman 症候群). 小児科診療. 2021;84(11):1505-6.
2. 学会発表
1. 藤岡正人, 山野邊義晴, 吉浜圭祐, 細谷誠, 三枝智香, 小澤宏之, 小崎 健次郎, 松永 達雄. 当院難聴遺伝外来における基礎・臨床 一体型研究. 日本人類遺伝学会第 66 回 大会, 2021/10/14, 国内, 口頭.
2. 久保亮治, 青木里美, 鈴木寿人, 河合智子, 中林一彦, 秦健一郎, 小崎 健次郎, 天谷雅行. スキンタグ/アхроコルドンは表皮特異的な FGFR3 または Ras 遺伝子の変異により 生じる. 日本人類遺伝学会第 66 回 大会, 2021/10/15, 国内, 口頭
3. 小谷紀子, 山田茉未子, 三須久美子, 小崎 健次郎. 非認可の NIPT および遺伝カウンセ リングによる不適切な妊娠中断のリスク, 日 本人類遺伝学会第 66 回 大会, 2021/10/16, 国 内, 口頭.
4. 森崎 裕子, 遺伝性大動脈疾患: 遺伝学的検 査による早期診断と管理, 第 62 回日本脈管学 会, 札幌(オンライン), 2021.10.15, 国内
5. Miyu Hayashida, Atsuko Nakayama, Hiroko Morisaki, Tomoki Shimokawa, Mamoru Nanasato and Mitsuaki Isobe, The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome, 第 86 回日本循 環器学会, 神戸(オンライン) ,2022.3., 国内
6. Nishina Sachiko, Child that failed vision screening in school--what next? Invited speaker of the Symposium "What not to miss in pediatric ophthalmology and strabismus"., 36th APAO Congress, virtual, 国内
7. Nishina Sachiko, The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 国内
8. 古味優季, 仁科 幸子, 森川葉月, 榎塚絵 美, 吉田朋世, 林思音, 横井匡, 東範行, 寺島慶太, 羽賀千都子, 義岡孝子, 発達白内 障に網膜芽細胞腫を合併した一例, 第 47 回日 本小児眼科学会総会, 東京, 国内
9. 東範行, 仁科 幸子, 横井匡, 吉田朋世, 宮坂実木子, 植松悟子, 乳幼児の虐待による 頭部外傷 (abusive head trauma: AHT) の広画 角眼底撮影による眼底所見, 第 60 回日本網膜 硝子体学会総会, 東京, 国内
10. Yokoi T, Sakata K, Morikawa H, Yoshida T, Hayashi S, Nishina S, Azuma N, Surgery for proliferation in familial vitreoretinopathy with retinal folds. Distinguished Papers Symposium,, 第 60 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 国内
11. 仁科 幸子, 視覚検査の課題～屈折検査導入 に向けて. オンデマンドセミナー 3 歳児健 康診査の視覚検査～スクリーニングの精度 向上のために～., 第 62 回日本視能矯正学会, オンデマンド, 国内
12. 仁科 幸子, 3 歳児健診における屈折検査導 入に向けて. フェアウェルセミナー1 子ども たちの眼を守ろう!～日本眼科医会の取り 組み～, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 国内
13. 堀田喜裕, 細野克博, 倉田健太郎, 彦谷明 子, 才津浩智, 緒方 勤, 東範行, 仁科 幸子, 佐藤美保, 片眼性イソダイソミーによ る早期発症網膜ジストロフィーの 2 例, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 国内
14. 仁科 幸子, 寺崎浩子, 堀田喜裕, 不二門 尚, 永井章, 東範行, 乳幼児期に重篤な視覚 障害をきたす難病の全国調査, 第 75 回日本臨 床眼科学会, 福岡, 国内
15. 森川葉月, 仁科 幸子, 吉田朋世, 榎塚絵 実, 林思音, 横井匡, 富田香, 東範行, 脈絡 膜新生血管をきたしたダウン症児の一例, 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 国内
16. 仁科 幸子, 感覚器障害を伴う全身疾患. シ ンポジウム 2 感覚器疾患の遺伝子診断最前 線, 日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日 本遺伝子診療学会大会 合同開催, 横浜, 国内
17. 松岡真未, 仁科 幸子, 三井田千春, 松井 孝子, 吉田朋世, 横井匡, 伊藤裕司, 塚本 桂子, 東範行, 6 か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験, 第 77 回日本 弱視斜視学会総会, 新横浜, 国内
18. 飯森宏仁, 仁科 幸子, 吉田朋世, 木村亜 紀子, 稗田牧, 森本壮, 佐藤美保, 後天共同 性内斜視とデジタルデバイス使用に関する 多施設前向き研究の登録状況, 第 77 回日本弱 視斜視学会総会, 新横浜, 国内
19. 仁科 幸子, SVS による眼異常の検出と精密 検査. ランチョンセミナー SVS の活用! 小 児科医との連携, 第 77 回日本弱視斜視学会総 会, 新横浜, 国内

20. 仁科 幸子,教育講演: 乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性,第 68 回日本小児保健協会学術集会,WEB,国内
21. 仁科 幸子,小児のデジタルデバイス障害,第 33 回日本小児眼科学会講習会,東京,国内
22. 仁科 幸子,小児緑内障の早期発見と診断. イブニングセミナー小児緑内障の治療戦略., 第 46 回日本小児眼科学会総会,福岡,国内
23. 藤野貴啓, 松下賢治, 橋田徳康, 河嶋瑠美, 仁科 幸子, 吉岡華子, 野島聡, 西田幸二, 角膜混濁により診断に苦慮した若年性黄色肉芽腫による牛眼の 1 例,第 46 回日本小児眼科学会総会,福岡,国内
24. 仁科 幸子, 三井田千春, 守本倫子, 松岡真未, 松井孝子, 横井匡, 岡前むつみ, 相賀直, 東範行, 視覚聴覚二重障害児に対するロービジョンケア,第 46 回日本小児眼科学会総会,福岡,国内
25. 仁科 幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 神部友香, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行., CEP290 関連レーバー先天盲 5 症例の臨床像,第 125 回日本眼科学会総会,大阪,国内
26. 仁科 幸子, 視覚スクリーニングの現状. 教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔縁白濁の発見と対処. オーガナイザー: 彦谷明子, 仁科 幸子,第 125 回日本眼科学会総会,大阪,国内
27. 山野邊 義晴,藤岡 正人,吉浜 圭介,小川 郁, 松永 達雄,慶應義塾大学臨床遺伝学センター難聴遺伝外来の動向 —難聴における臨床遺伝学の啓蒙と新規医療への展望—,第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021 年 5 月 12-15 日,国内
28. 竹内拓馬,内田育恵,土屋吉正,岸本真由子,小川徹也,藤本保志,松永 達雄,植田広海,アブミ骨手術を契機に遺伝学的検査を施行した van der Hoeve 症候群例,第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021 年 5 月 12-15 日,国内
29. 藤岡正人,山野邊義晴,吉浜圭祐,細谷誠,三枝智香,小澤宏之,小崎 健次郎, 松永 達雄,当院の難聴遺伝外来における基礎・臨床一体型研究,日本人類遺伝学会第 66 回大会 第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催,横浜,2021 年 10 月 13 日-16 日,国内
30. 喜田有未来,南修司郎,奈良清光,井上沙聡,務台英樹,和佐野浩一郎,森田訓子,加我君孝,松永 達雄,Auditory neuropathy あるいはそれに類似した聴覚検査所見を呈した MTT51 遺伝子変異 3 家系 5 例,第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021 年 10 月 13 日-16 日,国内
31. 井上沙聡,奈良清光,務台英樹,南修司郎,加我君孝,和佐野浩一郎,松永 達雄,当院を受診した難聴者に対する遺伝子診断と遺伝カウンセリングの現況,第 31 回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021 年 10 月 13 日-16 日,国内
32. 山澤一樹,清水健司,大橋博文,春名英典,井上沙聡,村上遙香,松永 達雄,岩田岳,角田和繁,藤波芳,2p15p16.1 微細欠失症候群と RP2 関連網膜症を合併した男児例,第 44 回日本小児遺伝学会学術集会,東京(オンライン),2021 年 11 月 12 日-14 日,国内
33. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T ,Genomic sequencing in critically ill newborn infants shows high diagnostic rate in neurometabolic phenotypes and positive impact on clinical management.,American Society of Human Genetics,USA(web) ,2021.10.18-22,国際
34. 福井加奈,甘利昭一郎,余谷暢之, 小崎里華, 秦健一郎, 左合治彦,難治性腹水を認めたムコ多糖症 VII 型の一例,第 124 回日本小児科学会学術集会,京都(オンライン),2021.4.17,国内
35. 小杉洋平,塚本桂子,岩崎由佳,生田泰久,上原陽治,甘利昭一郎,和田 友香,丸山秀彦,余谷暢之,中村知夫, 小崎里華, 阿部裕一, 諫山哲哉, 伊藤裕司,網羅的遺伝子解析により KLHL40 遺伝子変異が判明し生後早期にネマリンミオパチーの診断に至った 1 例 ,第 124 回日本小児科学会学術集会,京都(オンライン),2021.4.17,国内
36. 川井未知子,早川格,永井由紗,佐々木亜希子,室伏佑香,大橋瑛梨, 小崎里華, 阿部裕一 ,発達遅滞児の臨床症状と遺伝学的診断の検討,第 63 回 日本小児神経学会学術集会,福岡 (オンライン) ,2021.5.28,国内
37. 小西采良,黒子由梨香,代田惇朗,横山美奈,島袋林秀,草川功,荻原正明, 小崎里華 ,てんかん発症後に多彩な非てんかん発作を認めた MECP2 遺伝子変異を有する男児例 ,第 63 回 日本小児神経学会学術集会,福岡 (オンライン) ,2021.5.28,国内
38. 齊藤 亨,岡村 賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島 修, 山下英俊, 穂積豊, 鈴木民夫 ,日本人の眼皮皮膚白皮症 6 型に認められた SLC24A5 遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響について,第 47 回皮膚かたち研究学会学術大会,福岡 (オンライン) ,2021.7.10,国内
39. 鈴木寿人, 野崎昌俊, 吉橋博史, 今川和生, 梶大悟, 山田 茉未子, 山口有, 森貞直

- 哉、江口麻優子、大橋祥子、二宮伸介、瀬戸俊之、徳富智明、飛弾麻里子、豊島勝昭、近藤昌敏、乾あやの、黒澤健司、小崎里華、伊藤裕司、岡本伸彦、小崎健次郎、武内俊樹、重症新生児 85 名における遺伝学的解析：構造変異の検出と精緻な新生児ゲノム医療の実現、第 66 回 日本人類遺伝学会、横浜(オンライン),2021.10.13-16,国内
40. 鈴木民夫、齊藤亨、岡村賢、小崎里華、若松一雅、伊藤祥輔、中島修、日本人の眼皮膚白皮症 6 型 (OCA6) : マウスモデルによる SLC24A5 遺伝子の機能解析、第 66 回 日本人類遺伝学会、横浜(オンライン),2021.10.13-16,国内
41. 齊藤 亨、岡村 賢、小崎里華、若松一雅、伊藤祥輔、中島 修、山下英俊、穂積豊、鈴木民夫、眼皮膚白皮症 6 型の日本人症例に認められた SLC24A5 遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響の検討、色素細胞学会、仙台(オンライン),2021.10.23,国内
42. Toru Saito, Ken Okamura, Rika Kosaki, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Osamu Nakajima, Hidetoshi Yamashita, Yutaka Hozumi, Tamio Suzuki, Impact of a SLC24A5 novel mutation identified in the first Japanese patient with oculocutaneous albinism 6 on retinal pigment epithelium, 第 46 回日本研究皮膚科学会、京都(オンライン),2021.12.4,国内
43. Yoko Aoki, Noncanonical GTPases: RRAS2, RRAS, MRAS, RIT1., 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding - Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), July 23-25, 2021, 国際
44. 青木 洋子、野澤明史、新堀哲也、小関道夫、リンパ管疾患と原因遺伝子、第 45 回 日本リンパ学会総会、東京 (オンライン) ,44351,国内
45. 永井 康貴、新堀 哲也、岡本 伸彦、近藤朱音、須賀 健一、大平 智子、早瀬 康信、本間 友佳子、中川 竜二、井福 俊允、阿部太紀、水口 剛、松本 直通、青木 洋子、HRAS 遺伝子内重複患者の分子学的解析と臨床症状、日本人類遺伝学会第 66 回大会、横浜 (オンライン) ,2021 年 10 月 13 日~10 月 16 日,国内
46. 横内里帆、小川卓也、森山啓司、当科を受診した Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの顎顔面形態の特徴について、第 45 回日本口蓋裂学会総会・学術集会、オンライン,20210520-21,国内
47. Y Inagaki, T Ogawa, T Kawamoto, K Moriyama, T Tanaka, OPN3 mutations underlie non-syndromic oligodontia in Japanese, EOS 2021 Annual Virtual Conference, Web, 20210702-03, 国際
48. 大河原愛奈、辻美千子、門田千穂、小笠原毅、森山啓司、Turner 症候群の口蓋形態の三次元的解析-Turner 症候群の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋である-、第 61 回日本先天異常学会学術集会、オンライン,20210807-08,国内
49. 森山啓司、顎顔面領域の形態形成や機能発育の障害改善に向けた矯正歯科の取り組み、第 24 回日本歯科医学会学術大会、オンライン,20210923-25,国内
50. KM Soe, T Ogawa, K Moriyama, BCOR mediated regulation of ZFP62 via BCL6 involved in hyperactive root formation of OFCD syndrome, 第 69 回国際歯科学研究学会日本部会 (JADR) 学術大会、福岡(オンライン),20211024-25,国内
51. 森山啓司、口腔顎顔面の形態形成・成長発育異常の診断・治療から考える歯科矯正学の現在と未来ーヘルスサイエンスの起点としての歯科矯正学、第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議、神奈川(オンライン),20211103-05,国内
52. 大森雄一朗、上園将慶、大岩真由、高際友里、船橋健太、吉澤英之、辻美千子、森山啓司、成長期の BWS 患者に対する治療介入が顎顔面形態に及ぼす影響、第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議、神奈川(オンライン),20211103-05,国内
53. K Moriyama, 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery for Mandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Web, 20220311-12, 国際
54. 榎本友美、鶴崎美徳、黒澤健司、ABL1 の recurrent 変異による両側無眼球症の症例、第 61 回日本先天異常学会学術集会、東京(オンライン), 202187-8, 国内
55. 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳、SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は地歴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、東京(オンライン), 202187-8, 国内
56. 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司、LARS1 遺伝子異常の 1 例、第 61 回日本先天異常学会学術集会、東京(オンライン), 202187-8, 国内
57. 関衛順、上原健史、熊木達郎、武内俊樹、小崎 健次郎、黒澤健司、脳瘤を認めた PPP2R5D 関連神経発達遅滞の 1 例、第 66 回日本人類遺伝学会、横浜,20211014-16,国内
58. 西村直人、榎本友美、関衛順、熊木達郎、村上博昭、林朋子、佐藤博信、武内俊樹、小崎 健次郎、黒澤健司、環椎低形成の合併

- を認めた Shashi-Pena 症候群の 1 例,第 66 回 日本人類遺伝学会,横浜,20211014-16,国内
59. 井坂美帆, 来住美和子, 小林美和, 大場大樹, 相良真理子, 小田小百合, 逆井悦子, 大橋博文, オンラインによる先天異常症候群集団外来の報告,第 66 回日本人類遺伝学会,東京 (オンライン),44485,国内
60. 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,オンライン,2021527,国内
61. Otsuji S, Kato K, Lequesne CH, Mizuno S, Rio M, Miyatake S, Nishio Y, Matsumoto N, Cormier-Daire V, Saitoh S,Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Scinzel-like syndrome: Description of two novel cases confirming the pathogenicity and clinical diversity,American Society of Human Genetics Virtual Meeting 2021,USA(web) ,20211018-22, 国際
62. 稲葉美枝, 水野 誠司, 小崎 健次郎 ,Blaschko 線に沿ったモザイク状の皮膚色素沈着を有する TFE3 遺伝子のミスセンス変異の一例,第 61 回日本先天異常学会学術集会,東京(オンライン),202188,国内
63. 稲葉美枝, 野上健, 伊藤弘紀, 栗田和洋, 谷合弘子, 青木 洋子, 水野 誠司,進行性の膝関節拘縮を認めた MAP2K 1 変異の CFC 症候群の 3 例,第 43 回日本小児遺伝学会学術集会,松本 (オンライン) ,202118-19,国内
64. 川戸和美, 西恵理子, 植田紀美子, 長谷川結子 岡本伸彦,ルビンシュタイン・テイビ症候群における長期的合併症,第 6 回日本人類遺伝学会,横浜(オンライン),20211,国内
65. 阿久津シルビア夏子, 宮本達雄, 富岡啓太, 大場大樹, 大橋博文, 松浦伸也,トリソミー症候群の細胞初期化で誘導されるトリソミーレスキュー,第 5 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス,広島(オンライン),44352,国内
66. Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura,iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes,第 64 回日本放射線影響学会,茨城(オンライン),44461,国内
67. Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Daiju Oba, Keita Tomioka, Hiroshi Ochiai, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura,iPSC reprogramming-mediated random trisomy correction in aneuploidy syndromes.The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science,Fukushima (web),7 February, 2022,国際
68. 松浦伸也,ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析,第 3 回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ,福島(オンライン),44600,国内
69. 宮本達雄, 細羽康介, 板橋岳志, 岩根敦子, 阿久津シルビア夏子, 落合 博, 斎藤裕見子, 山本 卓, 松浦伸也,ペルオキシソーム欠損による繊毛シグナル伝達障害の分子機構,第 44 回日本分子生物学会年会,横浜(オンライン),44531,国内
70. Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S ,Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome,European Society of Human Genetics Conference, 2021 ,Virtual Conference,2021828-31,国際
71. 副島英伸,エピゲノム異常疾患とゲノム異常 ,第 3 回 Chubu Cytogenetics Conference, オンライン開催,2022319 ,国内
72. 副島英伸,エピゲノム異常疾患—基礎、解析、診断—,第 2 8 回臨床細胞遺伝学セミナー,オンライン開催,2021123-2022111,国内
73. 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 DNA メチル化解析から— ,第 14 回日本エピジェネティクス研究会年会,Web 開催,2021330-31,国内
74. 原聡史, 孫菲菲, 富田知世子, 田上由香, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸,表現型は一致するが DNA メチル化状態が一致しない Beckwith-Wiedemann 症候群双胎 (二絨毛膜二羊膜) の 1 例 ,日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会大会,ハイブリッド開催,20211013-16,国内
75. 八木弘子, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 東元健, 副島英伸, 照井君典,Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した副腎性クッシング症候群の一例,第 29 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第 41 回日本内分泌学会東北地方会,Web 開催,2021911,国内
76. 濱口 陽, 三嶋博之, 河合智子, 齋藤 伸治, 秦 健一郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎,次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の新規 DNA メチル化サイトの検索,日本人類遺伝学会第 66 回大会/第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催,パシフィコ横浜,2021,Oct,13~16,国内

77. 森地 振一郎, 沼部博直, 石田 悠, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 竹下 美佳, 森島 靖行, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 頭囲拡大, 発達遅滞を契機に Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の診断に至った 1 例, 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 東京(オンライン), 20215, 国内
78. 直宮 理絵, 森地 振一郎, 沼部博直, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 高橋 英城, 竹下 美佳, 奈良 昇乃助, 石田 悠, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 全前脳胞症を伴った環状 21 番染色体症候群の一女兒例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 20218, 国内
79. 尾崎 佐知子, 沼部博直, 藤田 京志, 三橋 里美, 松本 直通, 長鎖シークエンスと細胞遺伝学的アプローチを組み合わせた染色体複雑構造異常の解析, 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 第 28 回日本遺伝子診療学会大, 横浜(ハイブリッド), 202110, 国内
80. 沼部博直, 腸重積症を契機に診断に至った Peutz-Jeghers syndrome の 1 例: 指定発言, 第 678 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京(オンライン), 2022.1, 国内
81. 森田 瑞樹, 井上 悠輔, 岩根 理, 神川 邦久, 倉田 真由美, 小原 有弘, 住田 能弘, 竹内 朋代, 西原 広史, 樋野村 亜希子, バイオバンク利活用の課題解決に向けたパイロット調査, 第 6 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム, オンライン, 2021 年 5 月 29-30 日, 国内
82. 渡邊 淳, 仁井見 英樹, 福田 令, 小林 泰子, 野原 淳, 高橋 和也, 井川 正道, 畑 郁江, 米田 誠, 朝本 明弘, 新井田 要, 北陸 3 県の遺伝診療体制の現状と課題, 第 45 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 盛岡(オンライン), 2021.7, 国内
83. 関屋 智子, 野正 佳余, 藤田 香央里, 須坂 洋子, 徳永 恵美子, 渡邊 淳, 柗中 智恵子, 難病医療における遺伝のケア Part 2 医療/ケアを受ける方々の目線から考える遺伝のケア, 第 27 回 日本難病看護学会学術集会, 熊本(オンライン), 2021.7, 国内
84. 中込 さと子, 野間口 千香穂, 北村 千章, 佐々木 規子, 鈴木 智恵子, 渡邊 淳, 個人・家族・社会への遺伝看護的アプローチ 小児看護, 第 21 回日本遺伝看護学会学術大会, 東京(オンライン), 2021.9, 国内
85. 渡邊 淳, 臨床・研究, 第 23 回日本骨粗鬆症学会, 神戸(オンライン), 2021.1, 国内
86. Sachiko Miyamoto, Mitsuhiro Kato, Takuya Hiraide, Mitsuko Nakashima, Hirotomu Saito, Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies, Cortical connections 2021, Australia & USA (Web), 2021/8/28-31, 国際
87. 鈴木寿人, 山田 茉未子, 武内俊樹, 小崎 健次郎, マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェア・ツールの開発, 第 125 回日本小児科学会, 郡山, 2022.4.15-17, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 松原 洋一
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 理事

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。ヌーナン症候群および類似のヌーナン様症候群では、これまでに、細胞内RAS/MAPKシグナル伝達経路に関連する20種類の原因遺伝子が同定され、約80%の症例で病因遺伝子が明らかにされている。しかしながら、そのほかの症例では未だ病因遺伝子は不明である。本年度、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子としてSPRED2が、欧米の研究室から3家系報告された。In vitro, in vivoの機能解析によって、患者で同定されたSPRED2変異がRAS/MAPK経路を活性化させ、機能的・形態学的異常を引き起こすことが示された。今後、さらに患者とその臨床情報を収集し、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。

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。

これまでに、ヌーナン症候群およびヌーナン様症候群の原因遺伝子として、PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, SHOC2, CBL, BRAF, NRAS, RRASが知られている。さらにエクソーム解析の導入によって、RIT1, A2ML1, RASA2, SOS2, LZTR1, PPP1CB, MRAS, RRAS2の各遺伝子も病因遺伝子であることが報告された。しかしながらこれらの遺伝子のいずれかに変異を有する患者は約80%にとどまっており、残る20%の患者における原因遺伝子解明が課題であり、それらの最新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肝要である。

B. 研究方法

本年度は新たにヌーナン症候群の原因遺伝子として報告された SPRED2 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文献的検討を行った。

(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る。

C. 研究結果

2021年、イタリアの研究グループから、ヌーナン症候群様の症状を有する患者4名（3家系）において3種類のSPRED2遺伝子変異を同定したことが報告された（Motta et al. Am J Hum Genet 108:2112-2129, 2021）。人種はトルコとチュニジアであった。同定された変異は、

c.1142_1143delTT (p.Leu381Hisfs*95)

c.299T>C (p.Leu100Pro)

c.187C>F (p.Arg63*)

で、いずれの変異もホモ接合子として検出された。

患者に認められた身体の外表面所見は、両耳側間距離狭小、眼間解離、眼瞼裂斜下、眼瞼下垂、耳介低位・後方回転、突出した対耳珠、広い鼻底、後頭部毛髪線低位、翼状短頸、胸郭変形で、ヌーナン症候群様顔貌を呈していた。そのほかの臨床所見として、発達遅滞（3/4）、知的障害（4/4）、言語発達遅滞（3/4）、学習障害（4/4）、先天性奇形（3/4）、肥大型心筋症（3/4）、関節弛緩（3/4）などが認められた。

In vitroの実験では、変異SPRED2タンパクは不安定で半減期が短縮するとともに、EGF刺激によるRAF1, MEK, ERKのリン酸化を負に制御する機能が失われていた。また、EGF刺激に対するMAPKカスケードの増強・遷延が認められた。

さらに、zebrafishにおけるmorpholinoを用いたSPRED2ノックダウン実験では原腸形成の遅延

が認められ、野生型*SPRED2*の導入でレスキューされたものの、変異型*SPRED2*ではレスキューされなかった。

また、すでに2005年に作成されていた*SPRED2*ノックアウトマウス (Bundschi et al. J Biol Chem 280:28572-28580, 2005) を仔細に解析したところ、骨格異常、頭蓋顔面骨異常、心重量増加、不整脈などが観察された。

D. 考察

*SPRED2*の変異が、ヌーナン(様)症候群の原因のひとつであることが明らかになった。*SPRED2*タンパクは RAS/MAPK 伝達経路を負に制御することが知られており、その機能が失われることによってヌーナン症候群の発症機序となる RAS/MAPK 経路の活性化が促進するものと考えられる。

ヌーナン症候群の病因遺伝子の多くは機能獲得型変異を有しており、機能喪失型の変異によるものは稀である。また、これに関連してこれまでヌーナン症候群の病因遺伝子として同定されたもののほとんどは顕性(優性)遺伝形式をとるものであった。潜性(劣性)遺伝形式をとるものは *LZTR1* のみであり、この *SPRED2* は2番目となる。今後、網羅的ゲノム解析によって新たなヌーナン症候群病因遺伝子を探索するに際しては、顕性(優性)のみならず潜性(劣性)の可能性を念頭に置く必要がある。

E. 結論

ヌーナン症候群の遺伝子パネル検査に、新たに *SPRED2* を追加する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Mitsui T, Hayasaka K. Heterozygous calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYPB/SIP) gene pathogenic variant linked to a dominant family with paucity of interlobular bile duct. J Hum Genet. 2022.
2. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, Consortium I, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet. 2022.
3. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the

GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCND1. J Hum Genet. 2021;66(10):1029-34.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群の診断と臨床情報採集、
先天異常症候群、疾患ガイドラインの改定、疾患レジストリ作成」

研究分担者 森崎 裕子
榊原記念病院 臨床遺伝科 科長

研究要旨

血管型エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子の遺伝子異常により発症する先天性結合組織異常であり、いずれも大動脈解離をはじめとする心血管系イベントを発症するリスクが高い疾患であるが、診断が遅れ、致死性イベントの発症ではじめて診断される、という例も少なくない。これらの疾患では、心血管合併症の罹患範囲や経過、血管外合併症などでは異なる点も多いため、遺伝子ごとの特徴をふまえた適切な対応のためには遺伝子診断が必須とされる。一方、これらの疾患は、臨床症状における共通点が多いため、身体所見や一部の心血管症状のみから鑑別をすることはしばしば困難であったが、2016年に遺伝学的検査が保険収載されたこともあり、近年は、遺伝学的検査の併用による早期の確定診断が可能になってきた。一方、遺伝学的検査の普及により、同じ遺伝子に病原性変異が検出されても、心血管系の合併症は重症例から比較的軽微な例まであり、遺伝子型・表現型の相関にも注目が集まりつつある。

これらの3疾患のうち、今年度は、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群について、遺伝学的検査で診断が確定している患者の臨床情報を再検討し、難病指定における診断基準および重症度判定の改訂につなげた。

また、近年、大動脈解離発症後の適度な運動が、その後の予後改善に効果がある、という報告がでてきているが、それについても、当院の症例をもとに検討した。

研究協力者：

小原 収 かずさ DNA 研究所
中山 敦子 榊原記念病院内科

A. 研究目的

血管型エーラス・ダンロス症候群・マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子の遺伝子異常により、結合組織の脆弱性に起因する諸症状を呈する先天性疾患である。一方、これらの疾患の症状としては、心血管系をはじめとし、側弯・胸郭異常などの骨格症状や関節過可動性などの関節症状、肺合併症など多彩であり、かつ、共通する点もおおい。本研究では、類縁疾患も含めて、遺伝学的検査で診断が確定した患者の臨床情報を収集し、遺伝学的検査に結びつけるために有用な臨床情報、および、診断基準

や難病対策における重症度分類に有用な情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、昨年度に引き続き、先行研究から継続している「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」研究において、遺伝学的検査により診断が確定したマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群患者の自験例を対象に、診断基準との妥当性について検討した。なお、臨床情報は、匿名化データベースの情報を元に解析した。

(倫理面への配慮)

「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」としての研究同意を得ている。

C. 研究結果

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の診断基準との整合性について

マルファン症候群の診断は、改訂гент基準にしたがい、①大動脈基部病変、②水晶体偏位、③全身徴候スコア、④*FBNI*遺伝子の病原性変異、から総合的に判定されるが、*FBNI*遺伝子の病原性変異を認めた患者発端者259例のうち、①②③のすべての臨床所見を認めたものは55例(21.2%)であった。①②のみで臨床診断に至ったものは25例(9.7%)、①③のみは93例(39.8%)であり、最終的に診断のために④の遺伝子診断を必要としたものは、86例(33.2%)であった。

一方、類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、しばしば、マルファン症候群の臨床的診断基準を満たすことが知られており、改訂гент基準でも、「水晶体偏位を認めない場合には、ロイス・ディーツ症候群、エーラス・ダンロス症候群を鑑別すべき」とされている。遺伝学的検査でロイス・ディーツ症候群と診断された患者(自験例93例)のうち36例(38.7%)が、前述の改訂гент基準の①③を満たしており、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

また、これらの2疾患における大動脈基部病変の合併率は、マルファン症候群で94.3%、ロイス・ディーツ症候群I&II型(LDS1/2)で95%、ロイス・ディーツ症候群III型(LDS3)で75%と高く、大動脈基部病変に対する管理が重要であることが示されるとともに、重症度を考える上でも、大動脈合併症は重視すべきことが示された。

2) まれな遺伝子型(*TGFB2/TGFB3*)のロイス・ディーツ症候群の臨床症状について

ロイス・ディーツ症候群(LDS)の原因遺伝子のうち、代表的なものは、*TGFBR1*(LDS1)、*TGFBR2*(LDS2)、*SMAD3*(LDS3)であり、今回の解析でも、これらの疾患が、LDS患者92名のうち、それぞれ、34名(37%)、27名(29%)、17名(18%)を占めているが、それ以外に、*TGFB2*(LDS4)8名、*TGFB3*(LDS5)4名が遺伝子診断されている。これらの亜型については、一般的に、心血管合併症の頻度がLDS1~3に比べ低いとされるが、今回の解析において、このうち、*TGFB2*遺伝子異常による場合は、大動脈病変が軽度であっても、重度の心臓弁異常や関節過可動性が強く現れる症例があることが示された。

3) マルファン症候群患者における運動療法の有効性解析に向けての予備研究

マルファン症候群による大動脈病変の病態は、大動脈中膜の組織、特に弾性線維を中心とする結合組織の脆弱性にあることから、運動等による血圧上昇刺激を避けるべき、とされてきた。一方、最近の研究では、大動脈瘤・解離の予後改善に、適度の有酸素運動が有効とされ、大動脈瘤・解離術後の大血管リハビリテーションでも、運動療法プログラムが取り入れられている。マルファン症候群についても、少なくともモデルマウスの実験では、適度な運動は予後改善に効果がある、という結果がでていることから、マルファン症候群の患者に運動を推奨すべきか否かについては、意見が統一されていない。

こうした状況をふまえ、当院では、予備研究として、心血管疾患で当院に入院したマルファン症候群患者75例において、退院後も外来で運動療法を継続した症例と、運動療法を継続しなかった症例を比較し、運動療法により有害事象が生じるか否かを調べた。その結果、血圧および脈拍コントロール下で運動療法を行っても、心血管イベントなどの有害事象の増加は認めなかった。今後、症例数をふやし、運動療法の安全性を確認するとともに、予後改善効果についても検証していく予定である。

D. 考察

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の診断基準について：指定難病における診断基準改訂に際しての考察

マルファン症候群は、2015年7月に「難病法」における指定難病となり、医療費助成の対象疾患となったが、当時新たな疾患概念として確立しつつあったロイス・ディーツ症候群との鑑別が、当時一般的ではなかった遺伝子診断を要したことから、当初は、この2疾患を区別せず、マルファン症候群として包含する、という方針となり、それに合わせた難病指定のための診断を目的とした独自の診断基準が作成された。しかし、当初より、この2疾患を共通の診断基準で診断することは困難であることは明白であり、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の混同を招く結果となっていた。今回、この問題点を解消するため、国際基準に基づいて、2疾患それぞれの診断基準により正しい診断がなされるように変更を行ったが、これにより、疾患ごとのより適切な管理に結びつくことが期待される。

2) ロイス・ディーツ症候群の診断および管理についての考察

ロイス・ディーツ症候群は、原因遺伝子として複数の遺伝子が含まれていることから、遺伝子ごとに症状がことなる傾向があることが次第に明らかになってきている。しかし、いずれの場

合も、大動脈基部病変に対する管理が重要であることに変わりはなく、重症度分類においても、大動脈合併症は重視すべきことが再確認された。

3) マルファン症候群患者における運動療法に関する考察

一般の大動脈瘤・解離患者に対する有酸素運動の予後改善効果は、マルファン症候群においても有効である可能性がある。今回の予備研究では、管理下での適度の有酸素運動は安全でありそれによる有害事象は認められないことが示された。

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

E. 結論

1) マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。この情報を難病指定のための診断基準に反映させることは有意義である。

2) マルファン症候群患者における運動療法は予後改善に結びつく可能性がある。そのためには、今後症例数を増やして、安全性を確認し、運動療法のプロトコル作りに向けた研究を進めていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, et al. cA Japanese nationwide survey. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(4):1265-71.
2. Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, Morisaki H, et al. Loeys-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure. Can J Cardiol. 2022;38(3):389-91.
3. 森崎 裕子. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 遺伝的多様性と多因子疾患. 遺伝子医学. 2021;11(1):128-33.
4. 森崎 裕子. 【先天代謝異常症】結合組織異常症. 糖尿病・内分泌代謝科. 2021;53(4):409-15.

2. 学会発表

1. 森崎裕子, 遺伝性大動脈疾患：遺伝学的検査による早期診断と管理, 第62回日本脈管学会, 札幌(オンライン), 2021.10.15, 国内
2. Miyu Hayashida, Atsuko Nakayama, Hiroko Morisaki, Tomoki Shimokawa, Mamoru Nanasato and Mitsuaki Isobe, The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome, 第86回日本循環器学会, 神戸(オンライン), 2022.3, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像と病態の解析」

研究分担者 仁科 幸子

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部眼科 診療部長

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先天異常症候群に合併する比率が高い。視覚器の異常を伴う先天異常症候群の患者には、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィー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。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題である。

本研究では、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。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。非典型例に対し遺伝子検査を行い、病態と臨床像・視機能予後について解析した。第二に視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理の現状と問題点を検討した。

本研究によって、視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群に対し、正確な診断と病態・合併症の把握ができた。生涯にわたる眼・全身管理に関し、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。一方、先天異常症候群の中には、眼科的管理の遅れる例もあり、小児科、遺伝科、耳鼻科等と密に連携し、視覚器の異常の早期発見・治療・管理に寄与することが、課題である。

研究協力者 東 範行・国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部眼科 診療顧問
深見真紀・国立成育医療研究センター研究所 内分泌研究部 部長
細野克博・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 助教
堀田喜裕・浜松医科大学 医学部 眼科学教室 教授

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先天異常症候群に合併する比率が高い。

第一に先天眼疾患・先天異常症候群に伴う視覚器の異常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。

第二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、網膜ジストロフィー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。ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため、眼合併症と重症度を収集・解析することが課題であり、これを基盤とした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、第一に様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常について、乳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、症例を集積して分析した。非典型例に対し遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張と眼・全身管理について検討を加えた。第二に視覚器の異常を伴

う全身症候群に対する眼科的管理の現状と問題点を検討した。

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（網膜ジストロフィーなど）の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。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、視機能障害に關与する網膜・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。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を行い、疾患概念の拡張について検討を加えた。病態と視機能予後について解析した。

3) 視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理

指定難病の中から乳幼児期に重篤な視覚障害をきたし得る疾患を抽出し、その中で代表的な全身疾患9疾患（中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、スティックラー症候群）を取り上げた。

日本眼科学会専門医制度研修施設 957 及び小児総合医療施設 13 の施設に対し、書面にて調査票を送付し 2018 年 1 月～2020 年 12 月の 3 年間に診断した指定難病について初診した年齢ごとに患者数の回答を依頼した結果を検討した。

(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、患者家族の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。

研究の実施にあたり、下記の課題について機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

・仁科幸子：レーベル先天黒内障の臨床像の検討（国立成育医療研究センター,平成 29 年 7 月 28 日,承認番号 1532）

・仁科幸子：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査（国立成育医療研究センター,2020 年 11 月 4 日,承認番号 2020-215）

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ジストロフィーの症例を集積し、網膜機能に關

する網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。

2) 非典型例における臨床像と病態の解析

非典型例に対し遺伝子検査を施行した。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、昨年度、チャージ症候群類似の多発奇形を示し、網膜ジストロフィーを併発した先天異常症候群の患者において、エクソーム解析の結果 *CDK9* に新規の複合ヘテロ接合体変異 *c.862G>A:p.(A288T)/c.907C>T:p.(R303C)* を同定した。遺伝子検査に機能解析を加えた結果、新たな疾患概念を確立することができた。臨床診断の修正、眼合併症の正確な把握、全身管理、遺伝カウンセリングに有用であった。これを論文文化して情報発信した。

本年度は、眼振を認め、眼底所見、網膜電図、光干渉断層計（図 1）による精密検査にて、若年性網膜ジストロフィーと診断された 14 歳女児（両眼矯正視力 0.1、高度の求心性視野狭窄）において、エクソーム解析の結果、*SRD5A3* にホモ接合体変異 *c.57G>C:p.W19C* を検出し、母親由来の片親性ダイソミー (uniparental disomy) であることが判明した。先天性グリコシル化異常症: Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) に対する分子診断の結果、CDG1 型の診断に結びついた。

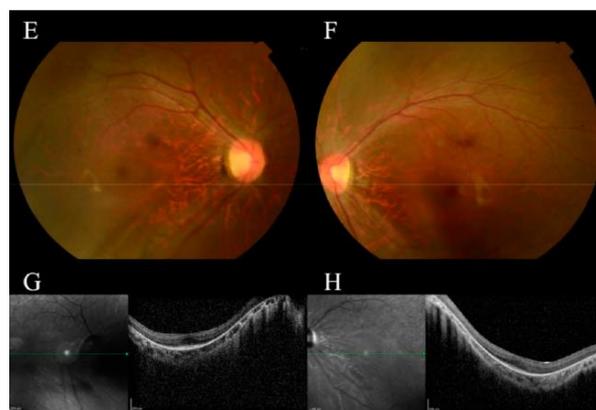


図 1 眼底所見及び光干渉断層計所見
両眼の眼底に広汎な網膜変性を認める。
光干渉断層計にて網膜の菲薄化、および
視細胞層エリブソイドゾーンの消失を認める。

3) 視覚器の異常を伴う全身症候群に対する眼科的管理

全国 585 施設（回収率 60.3%）の回答を検討した。患者数を疾患別に集計すると（図 2）、難病 13 疾患のうち眼科領域は前眼部形成異常の 206 例、レーバー先天盲及び若年性網膜色素変性症 144 例、無虹彩症 108 例と多く、全身疾患に伴う眼疾患では眼皮膚白皮症 90 例、スタージウェーバー症候群 85 例が多かったが全体としては少な

く、眼科が管理していない難病・先天異常症候群がある。

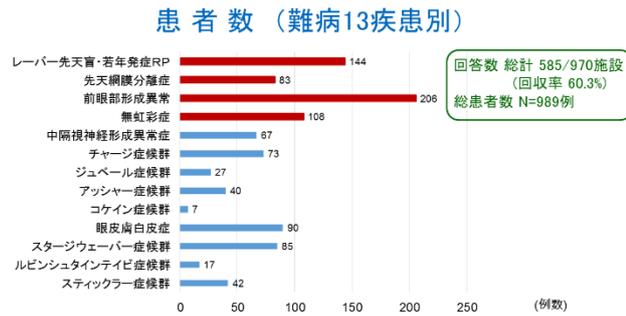


図2 全国の眼科医療機関に3年間に受診した難病の例数（青色は全身疾患）

全身疾患別に眼科に初診した年齢を集計すると、視神経低形成をきたす中隔視神経形成異常、両眼のコロボーマをきたすチャージ症候群では、しばしば重篤な先天眼異常を合併するため、0歳で眼科へ初診する例が多い（図3）。しかしながら、これらの疾患やジュベール症候群、コケイン症候群において、眼症状が軽症である場合には、眼科へ依頼されず、眼科へ初診する年齢が遅くなっている可能性がある。眼合併症の早期管理のため、小児科へのさらなる情報発信と連携を要すると考えられた。一方、アッシャー症候群は、難聴が初発症状で眼合併症の発症は遅れるため、6歳以降に眼科を初診する例が圧倒的に多いという結果であった。二重障害をきたす代表的な疾患のため、耳鼻科との連携が非常に重要である。

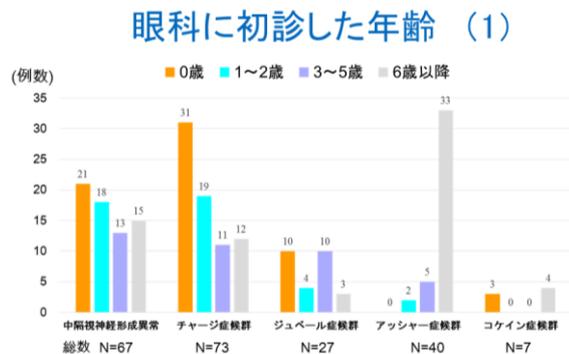


図3 視覚器に異常を伴う全身疾患(1) 眼科へ初診した年齢

また、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群は、外見から診断が容易であるため、眼科へ受診する患者数も多く、初診年齢も0歳が最も多いという結果が得られたが、中には眼科管理の遅い例もみられた（図4）。一方、スティックラー症候群は、患者数が予想よりも少なく、眼科へ初診した年齢も6歳以降が多かった。スティックラー症候群は、網膜剥離などの重篤な眼合併症をきたすため、早期から眼科管理が必要な疾患である。本疾患を疑う場合には、より早期

に眼科へ受診するように、小児科や遺伝診療科へ連携をとる必要があると考えられた。

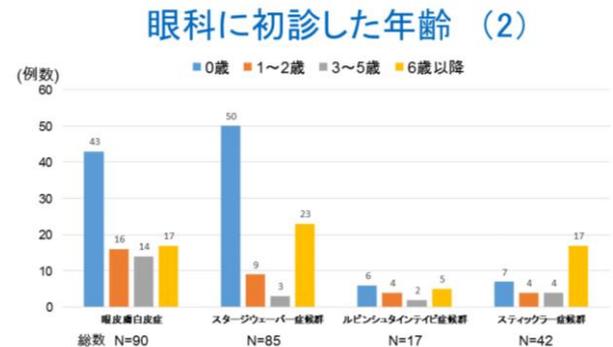


図4 視覚器に異常を伴う全身疾患(2) 眼科へ初診した年齢

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のうち、様々な網膜ジストロフィーの症例を集積し、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、視機能障害の重症度と予後を予測し、ライフステージ全体の質の高い自然歴の把握のため有用と考えられる。

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、眼合併症の正確な把握、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。今回、若年性網膜ジストロフィーの例にエクソーム解析を行い、先天性グリコシル化異常症:CDG1型の診断に結びついた。

視覚器異常を呈する症候群に対しては、眼科からのアプローチが役立つことは多い。しかし先天異常症候群の中には、難病に指定されている疾患であっても眼科管理ができていない例が未だ多い。視機能・全身管理の水準を上げ成人期のQOL向上に結び付くことが期待されるため、積極的に遺伝科、小児科、耳鼻科等と連携していくことが課題である。

E. 結論

先天異常症候群に伴う眼合併症を分析し、非典型例に対する遺伝子検査の結果、眼・全身合併症の診療指針に寄与することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. [Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, et al. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. J Hum Genet. 2021;66\(10\):1021-7.](#)
2. [Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N,](#)

- Saitsu H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3- Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2022;13(2).
3. 松岡 真未, 仁科幸子, 三井田 千春, 松井孝子, 吉田 朋世, 林 思音, et al. 6 ヶ月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. *眼科臨床紀要*. 2022;15(1):42-6.
2. 学会発表
1. Nishina Sachiko, Child that failed vision screening in school--what next? Invited speaker of the Symposium What not to miss in pediatric ophthalmology and strabismus 36th APAO Congress, virtual, 国内
 2. Nishina Sachiko, The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 国内
 3. 古味優季, 仁科幸子, 森川葉月, 檜塚絵美, 吉田朋世, 林思音, 横井匡, 東範行, 寺島慶太, 羽賀千都子, 義岡孝子, 発達白内障に網膜芽細胞腫を合併した一例, 第47回日本小児眼科学会総会, 東京, 国内
 4. 東範行, 仁科幸子, 横井匡, 吉田朋世, 宮坂実木子, 植松悟子, 乳幼児の虐待による頭部外 abusive head trauma: AHT) の広画角眼底撮影による眼底所見, 第60回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 国内
 5. Yokoi T, Sakata K, Morikawa H, Yoshida T, Hayashi S, Nishina S, Azuma N, Surgery for proliferation in familial vitreoretinopathy with retinal folds. Distinguished Papers Symposium, 第60回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 国内
 6. 仁科幸子, 視覚検査の課題～屈折検査導入に向けて. オンデマンドセミナー 3歳児健康診査の視覚検査～スクリーニングの精度向上のために～, 第62回日本視能矯正学会, オンデマンド, 国内
 7. 仁科幸子, 3歳児健診における屈折検査導入に向けて. フェアウェルセミナー1 子どもたちの眼を守ろう!～日本眼科医会の取り組み～, 第75回日本臨床学会, 福岡, 国内
 8. 堀田喜裕, 細野克博, 倉田健太郎, 彦谷明子, 才津浩智, 緒方勤, 東範行, 仁科幸子, 佐藤美保, 片眼性インダインミーによる早期発症網膜ジストロフィーの2例, 第75回日本臨床眼学会, 福岡, 国内
 9. 仁科幸子, 寺崎浩子, 堀田喜裕, 不二門尚, 永井章, 東範行, 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査, 第75回日本臨床眼科, 学会, 福岡, 国内
 10. 森川葉月, 仁科幸子, 吉田朋世, 檜塚絵美, 林思音, 横井匡, 富田香, 東範行, 脈絡膜新生血管をきたしたダウン症児の一例, 第75回日本臨床眼科, 学会, 福岡, 国内
 11. 仁科幸子, 感覚器障害を伴う全身疾患. シンポジウム2 感覚器疾患の遺伝子診断最前線, 日本人類遺伝学会第66回大会, 第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催, 横浜, 国内
 12. 松岡真未, 仁科幸子, 三井田千春, 松井孝子, 吉田朋世, 横井匡, 伊藤裕司, 塚本桂子, 東範行, 6か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験, 第77回日本弱視斜視学会総会, 新横浜, 国内
 13. 飯森宏仁, 仁科幸子, 吉田朋世, 木村亜紀子, 稗田牧, 森本壮, 佐藤美保, 後天共同性内斜視とデジタルデバイス使用に関する多施設前向き研究の登録状況, 第77回日本弱視斜視学会総会, 新横浜, 国内
 14. 仁科幸子, SVSによる眼異常の検出と精密検査. ランチョンセミナー SVSの活用! 小児科医との連携, 第77回日本弱視斜視学会総会, 新横浜, 国内
 15. 仁科幸子, 教育講演: 乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性, 第68回日本小児保健協会学術集会, WEB, 国内
 16. 仁科幸子, 小児のデジタルデバイス障害, 第33回日本小児眼科学会講習会, 東京, 国内
 17. 仁科幸子, 小児緑内障の早期発見と診断. イブニングセミナー小児緑内障の治療戦略, 第46回日本小児眼科学会総会, 福岡, 国内
 18. 藤野貴啓, 松下賢治, 橋田徳康, 河嶋瑠美, 仁科幸子, 吉岡華子, 野島聡, 西田幸二, 角教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔領白濁の発見と対処. オーガナイザー: 彦谷明子, 仁科幸子, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 国内
 19. 仁科幸子, 三井田千春, 守本倫子, 松岡真未, 松井孝子, 横井匡, 岡前むつみ, 相賀直, 東範行, 視覚聴覚二重障害児に対するロービジョンケア, 第46回日本小児眼科学会総会, 福岡, 国内
 20. 仁科幸子, 細野克博, 横井匡, 吉田朋世, 神部友香, 深見真紀, 堀田喜裕, 東範行, CEP290 関連レーバー先天盲5症例の臨床像, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 国内
 21. 仁科幸子, 視覚スクリーニングの現状. 教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔領白濁の発見と対処. オーガナイザー: 彦谷明子, 仁科幸子, 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「耳鼻咽喉科領域のCHARGE症候群の乳幼児期臨床像」

研究分担者 氏名 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・平衡覚研究部長

研究要旨

国内では新生児聴覚スクリーニングが約90%の新生児で実施されているため、CHARGE症候群の先天性難聴は早期に発見され、耳鼻咽喉科で乳幼児期から診療を受けている。しかし、これまで耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像は十分な検討がされていなかった。本研究では耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像を解明することを目的とした。このために、遺伝学的検査でCHARGE症候群と診断された症例から、乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている12家系12例を抽出し、遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像を検討した。その結果、耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の遺伝的原因となるCDH7遺伝子のバリエーションには、これまで小児科領域で報告された特徴と異なる特徴は認めなかった。一方、乳幼児期の臨床像においては混合性難聴、非進行性、半規管を中心とした内耳奇形といった特徴が認められた。随伴症状としては、精神運動発達の遅れ、心臓大血管奇形、眼障害・奇形の頻度が高く、眼障害・奇形はCHARGE症候群に対する特異性も高かった。

研究協力者

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

CHARGE症候群は先天異常の中では比較的頻度の高い疾患であり、多くの患者は小児科で診療を受けていて、耳鼻咽喉科には難聴の有無の確認および難聴がある場合はその点についての診療を依頼される場合が多い。一方、一部の症例では、難聴を認めるものの、他の全身症状がごく軽度、あるいはほとんど認めないために、CHARGE症候群の診断を受けずに耳鼻咽喉科で診療されて、難聴の原因診断のために網羅的遺伝学的検査により、CHARGE症候群の診断がつく場合がある。このような患者は耳鼻咽喉科が主たる診療科となる。

国内では新生児聴覚スクリーニングが約90%の新生児で実施されているため、CHARGE症候群の先天性難聴は早期に発見され、耳鼻咽喉科で乳幼児期から診療を受けている。しかし、これまで耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像は十分な検討がされていなかった。この点が明らかになると、早期から適切な診療を計画、実施す

ることが可能となり、その後の発達、健康の向上につながる。このため、本研究では耳鼻咽喉科で診療されているCHARGE症候群の乳幼児期の臨床像を解明することを目的とした。

B. 研究方法

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で構築した、遺伝性難聴データベースを検索して、遺伝学的検査でCHARGE症候群と診断された症例から、乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている12家系12例を抽出し、遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像を検討した。遺伝学的検査は次世代シーケンス法による網羅的難聴遺伝子検査を実施した。検査結果の判定には、2015年のACMGガイドラインの基準でPathogenic / Likely pathogenicを基準とした。

(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

性別は男3例、女9例であった。現在の年齢は0~27歳で、中央値は8.5歳であった。

検出されたバリエーションはナンセンス変異が5例、フレームシフト変異が3例、スプライス部位変異が2例、ミスセンス変異が2例であった。家族歴は全員が孤発例であり、両親の検査が実施された4家系では両親に病的バリエーションを同定せず、*de novo*の可能性が高いと考えられた。

難聴の診断時期は0歳が11例であり、10歳頃に難聴を自覚した症例が1例であった。難聴の種類は混合性難聴11耳、感音難聴7耳、不明6耳であった。難聴の程度は軽度が2例、中等度が4例、高度が4例、重度が2例であった。経過中に難聴の進行を確認できた症例はなかった。10歳頃に難聴を自覚した症例は、その時期に進行した可能性があるが、10歳前の聴力検査記録がないために不明であった。

内耳機能（耳音響放射）は測定された5例全例とも異常であった。聴器CTは撮影された9例中7例で異常、2例が正常であった。異常であった7例の内訳は、内耳奇形は全例で認め、中耳奇形は1例が両耳、1例が片耳で認めた。内耳奇形の内訳が記載された6例の内訳は、蝸牛奇形が3例、前庭奇形が2例、半規管奇形が6例、内耳道奇形が1例、蝸牛神経管奇形が3例（両耳が2例、片耳が1例）であった。聴器MRIは1例のみ撮影されて蝸牛神経低形成と顔面神経低形成を片耳で認めた。

補聴器・人工内耳は情報を得られた10例の全例が使用しており、内訳は9例が補聴器で、1例が人工内耳であった。

精神運動発達の遅れは、8例で認め、2例は認めず、2例は不明であった。難聴と発達の遅れ以外の随伴症状は11例に認め、1例は難聴と発達の遅れのみであった。随伴症状では、脳障害・奇形が3例、耳介奇形が2例、眼障害・奇形が7例、顔面神経麻痺が2例、口蓋口唇裂が2例、気道奇形が2例、呼吸障害1例、嚥下障害2例、食道奇形3例、心臓大血管奇形7例、体幹筋力低下1例、性腺機能低下1例、停留精巣1例、足奇形1例、低身長1例であった。

D. 考察

対象で検出された病的バリエーションは、12例中の10例ではタンパク質切断バリエーションであり、2例では非切断バリエーションであった。耳鼻

咽喉科で診療される CHARGE 症候群の患者は、臨床症状が比較的軽いことが特徴であるが、そのような表現型と関連する病的バリエーションの特徴は認めなかった。しかし、非切断バリエーションの1例では難聴と発達の遅れ以外の症状を認めず、最も症状が軽かったことから、非切断バリエーションの一部は軽度な表現型と関連する可能性が、今後の検討課題として残された。

難聴の特徴としては、大部分の遺伝性難聴は感音難聴であるのに対して、CHARGE 症候群の半数以上は混合性難聴であり、本疾患の特徴のひとつと考えられた。難聴の程度は様々であるが、進行は認めないことが判明し、聴覚リハビリテーションに役立つ情報となった。聴器CTでは全例に内耳奇形が認められ、本疾患の特徴と考えられた。また、半規管奇形が全例に認められて最も頻度が高かったことも、鑑別診断に役立つ特徴と考えられた。補聴器によるコミュニケーションを活用できている患者が多いことは、感音性難聴よりも補聴器の効果が高い混合性難聴が多い理由のひとつとして推測された。

難聴以外の随伴症状には、精神運動発達の遅れが8例で最多であり、続いて眼障害・奇形および心臓大血管奇形がそれぞれ7例であった。乳幼児期の難聴に精神運動発達の遅れと心臓大血管奇形を伴う頻度は比較的高く、その原因疾患も多様であるが、眼障害・奇形を伴う頻度は低く、コロボーマなど眼奇形の特徴も CHARGE 症候群に特異的であるため診断に役立つ所見と考えられた。それ以外にも多様な CHARGE 症候群の症状が、それぞれ1~3例で認められた。単独で CHARGE 症候群を示すほど特異性は高くないが、複数の特徴が認められると、本疾患を疑う根拠となるため、比較的稀な症状ではあるが CHARGE 症候群との関連を認識する意義は高いと考えられた。

E. 結論

耳鼻咽喉科で診療されている CHARGE 症候群の遺伝的原因となる CDH7 遺伝子のバリエーションには、これまで小児科領域で報告された特徴と異なる点は認めなかった。一方、乳幼児期の臨床像においては難聴および随伴症状に CHARGE 症候群に特異性の高い特徴を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Investigation of the hearing levels of

siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;149:110840.

2. Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K. Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):952-4.
3. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):969.
4. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):114.
5. Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;152:110975.
6. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2021;58(6):427-32.
7. Yamazawa K, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K. A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):46.
8. 松永 達雄. 【小児疾患診療のための病態生理2 改訂第6版】染色体異常、先天異常 Waardenburg症候群. *小児内科.* 2021;53(増刊):203-5.
9. 松永 達雄. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第3章)先天性疾患クロマチンリモデリング因子異常症 CHARGE症候群. *遺伝子医学MOOK.* 2021(36):151-7.

2. 学会発表

1. 山野邊 義晴,藤岡 正人,吉浜 圭介,小川 郁,松永達雄,慶應義塾大学臨床遺伝学センター難聴遺伝外来の動向 —難聴における臨床遺伝学の啓蒙と新規医療への展望—,第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021年5月12-15日,国内
2. 竹内拓馬,内田育恵,土屋吉正,岸本真由子,小川徹也,藤本保志,松永達雄,植田広海,アブミ骨手術を契機に遺伝学的検査を施行した van der Hoeve 症候群例,第122回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会,京都,2021年5月12-15日,国内
3. 藤岡正人,山野邊義晴,吉浜圭祐,細谷誠,三枝智香,小澤宏之,小崎健次郎,松永達雄,当院の難聴遺伝外来における基礎・臨床一体型研究,日本人類遺伝学会第66回大会第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催,横浜,2021年10月13日-16日,国内
4. 喜田有未来,南修司郎,奈良清光,井上沙聡,務台英樹,和佐野浩一郎,森田訓子,加我君孝,松永達雄,Auditory neuropathy あるいはそれに類似した聴覚検査所見を呈した MTT51 遺伝子変異 3 家系 5 例,第31回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021年10月13日-16日,国内
5. 井上沙聡,奈良清光,務台英樹,南修司郎,加我君孝,和佐野浩一郎,松永達雄,当院を受診した難聴者に対する遺伝子診断と遺伝カウンセリングの現況,第31回日本耳科学会 総会・学術講演会,東京,2021年10月13日-16日,国内
6. 山澤一樹,清水健司,大橋博文,春名英典,井上沙聡,村上遙香,松永達雄,岩田岳,角田和繁,藤波芳,2p15p16.1 微細欠失症候群と RP2 関連網膜症を合併した男児例,第44回日本小児遺伝学会学術集会,東京(オンライン),2021年11月12日-14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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究」

小崎 里華

国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部遺伝診療科 診療部長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限定されているのが現状である。疾患によっては乳児期、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いくことから、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。以前の研究班では、典型例の詳細な情報収集により、診療の手引きや重症度分類などが策定されたが、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っている。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きの普及・啓発を行い、その問題点を抽出することとした。また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を行うため、成人独自の合併症を把握する目的で分担研究者と協力して情報収集を行なった。今年度は、分担研究者及び他科の医師だけでなく、患者家族会とも協力し、成人患者における合併症について情報を集めることができた。また、疾患特異的成長手帳を活用し、さらなる臨床情報の収集と未診断症例の解析を行った。これにより様々な課題が抽出され、成人期特有の問題点も指摘することができた。このことは現在行われている移行期医療についても問題となることが予想され、今後も継続した情報収集が必要であることが示唆された。

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、各国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。また、ウェブサイトやブログ等では、より個々の症例において重症度や合併症において、やや偏りのある記載が見られ、誤解を招くことが懸念される。

また、小児疾患特有の年齢依存性の症状の変化、すなわち、新生児期に発症する疾患については医療的管理が乳児期、幼児期、学童期、成人期と年齢とともに変化していく特徴を有する。そのため、全ライフステージを網羅する、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」を作成し、小児遺伝学会で普及・啓発活動を行った。「疾患特異的成長手帳」の日常診療での活用について、患者家族・患者本人・医療従事者からのフィードバックへ繋げる。医療機関のみでは、情報源が限られていることか

ら、より詳細な情報を収集するため、患者家族会にも参加をおこなう。また情報量が少ない成人の患者や遺伝学的に確定診断された非典型的な症状を呈する患者については臨床症状、自然歴、合併症、予後等に関する情報を収集し、全自然歴を一貫して把握する研究・診療体制の構築をめざす。特に重篤な合併症の実態を把握し、現行の診断基準・重症度分類の改訂を実現することが目的である。

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「疾患特異的成長手帳」を使用した際の問題点を抽出、フィードバックしてもらい、内容の検討を行った。

非典型的な症状を呈する症例については遺伝子解析を実施した。コロナウイルス感染症の流行もあり、今年は患者会・家族会にオンライン参加し、当事者から小児期、成人期の情報収集を行った。

成人となった患者については、他科の医師とも併せて連携し、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。

(倫理面への配慮)

施設の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

作成した疾患特異的成長手帳についてその存在が小児遺伝学会員に周知され、診療への活用が行われ、日常診療においても有用であることが示された。先天異常を疑う疾患で非典型症例の遺伝学的解析については、遺伝学的検査を実施した(保険収載・研究室)。遺伝学的検査により確定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、Phenotype Ontology形式に従った臨床症状の体系的・網羅的データ集積およびデータベース機能の統合を実施した。その結果、疾患の幅の広がりやスペクトラムとして認識できることが示唆された。担当する先天異常症候群ルビンスタイン-ティビ症候群については、オンラインでの交流会に参加し、支援を実施し、より詳細な情報収集を行った。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や患者家族会とも協力し、少数ではあるが情報を集めることができた。先天奇形症候群のうち、比較的頻度の高い疾患について実数調査に協力を行った。

D. 考察

本研究班で作成された疾患特異的成長手帳を活用し、さらなる臨床情報の収集と未診断症例の解析を行った。非典型症例の遺伝学的解析については、本年度より保険収載された疾患もあり、遺伝子検査の実施がより簡便になり、検査の臨床的有用性も明らかになった。その結果、疾患のスペクトラムの幅が広がる有用な所見に繋がった。疾患の自然歴・実態が明らかになることにより、今後、小児慢性疾患や指定難病の申請対象となりうる疾患の基礎データとなりうることが期待される。また、あらたに明らかになった成人期における合併症については、海外での成人症例の報告も散見されるようになり、発症頻度、民族差等を考慮しつつも比較検討できるであろう。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。現在、本邦でも進められている移行期医療についても、この点が課題となることが懸念される。

以上のことから、来年度も全ライフステージを網羅する情報収集の継続が必要であることが示唆された。

E. 結論

本研究班で作成された疾患特異的成長手帳を活用した。策定した診療の手引きの利用と、遺伝学的解析による疾患スペクトラムの構築、成人独自の合併症を把握するため、より詳細な情報収集を行なった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol*. 2021;41(5):967-74.
2. Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain Dev*. 2021;43(8):873-8.
3. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A*. 2022.
4. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr*. 2022.
5. Takahashi Y, Kubota M, Kosaki R, Kosaki K, Ishiguro A. A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants. *Brain Dev*. 2021;43(3):464-9.
6. 小崎 里華. 【小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版】染色体異常、先天異常 Rubinstein-Taybi 症候群. *小児内科*. 2021;53(増刊):242-4.
7. 小崎 里華. 【産婦人科診療に必要な遺伝カウンセリングの基本知識と実際】遺伝性疾患保因者診断に関する遺伝カウンセリング. *産婦人科の実際*. 2022;71(2):131-5
8. 小崎 里華. Rubinstein-Taybi 症候群、Coffin-Siris 症候群 特集 知っておくべき

周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する, 周産期医学,52(5),2022

2. 学会発表

1. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T, Genomic sequencing in critically ill newborn infants shows high diagnostic rate in neurometabolic phenotypes and positive impact on clinical management., American Society of Human Genetics, USA(web), 2021.10.18-22, 国際
2. 福井加奈, 甘利昭一郎, 余谷暢之, 小崎里華, 秦健一郎, 左合治彦, 難治性腹水を認めたムコ多糖症VII型の一例, 第124回日本小児科学会学術集会, 京都(オンライン), 2021.4.17, 国内
3. 小杉洋平, 塚本桂子, 岩崎由佳, 生田泰久, 上原陽治, 甘利昭一郎, 和田友香, 丸山秀彦, 余谷暢之, 中村知夫, 小崎里華, 阿部裕一, 諫山哲哉, 伊藤裕司, 網羅的遺伝子解析によりKLHL40遺伝子変異が判明し生後早期にネマリニンミオパチーの診断に至った1例, 第124回日本小児科学会学術集会, 京都(オンライン), 2021.4.17, 国内
4. 川井未知子, 早川格, 永井由紗, 佐々木亜希子, 室伏佑香, 大橋瑛梨, 小崎里華, 阿部裕一, 発達遅滞児の臨床症状と遺伝学的診断の検討, 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡(オンライン), 2021.5.28, 国内
5. 小西采良, 黒子由梨香, 代田惇朗, 横山美奈, 島袋林秀, 草川功, 荻原正明, 小崎里華, てんかん発症後に多彩な非てんかん発作を認めたMECP2遺伝子変異を有する男児例, 第63回日本小児神経学会学術集会, 福岡(オンライン), 2021.5.28, 国内
6. 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 山下英俊, 穂積豊, 鈴木民夫, 日本人の眼皮膚白皮症6型に認められたSLC24A5遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響について, 第47回皮膚かたち研究学会学術大会, 福岡(オンライン), 2021.7.10, 国内
7. 鈴木寿人, 野崎昌俊, 吉橋博史, 今川和生, 梶大悟, 山田茉未子, 山口有, 森貞直哉, 江口麻優子, 大橋祥子, 二宮伸介, 瀬戸俊之, 徳富智明, 飛弾麻里子, 豊島勝昭, 近藤昌敏, 乾あやの, 黒澤健

司, 小崎里華, 伊藤裕司, 岡本伸彦, 小崎健次郎, 武内俊樹, 重症新生児85名における遺伝学的解析: 構造変異の検出と精緻な新生児ゲノム医療の実現, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜(オンライン), 2021.10.13-16, 国内

8. 鈴木民夫, 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 日本人の眼皮膚白皮症6型(OCA6): マウスモデルによるSLC24A5遺伝子の機能解析, 第66回日本人類遺伝学会, 横浜(オンライン), 2021.10.13-16, 国内
9. 齊藤亨, 岡村賢, 小崎里華, 若松一雅, 伊藤祥輔, 中島修, 山下英俊, 穂積豊, 鈴木民夫, 眼皮膚白皮症6型の日本人症例に認められたSLC24A5遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響の検討, 色素細胞学会, 仙台(オンライン), 2021.10.23, 国内
10. Toru Saito, Ken Okamura, Rika Kosaki, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Osamu Nakajima, Hidetoshi Yamashita, Yutaka Hozumi, Tamio Suzuki, Impact of a SLC24A5 novel mutation identified in the first Japanese patient with oculocutaneous albinism 6 on retinal pigment epithelium, 第46回日本研究皮膚科学会, 京都(オンライン), 2021.12.4, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「RAS 信号伝達系に関連する先天異常症候群等、東北地区成育医療施設としての支援機能。コステロ症候群・CFC 症候群、先天異常症候群」

研究分担者 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

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顕性遺伝（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。分担者らはサング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きたが、本研究では遺伝子変異陽性の RASopathies 患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOL を明らかにすることを目的とする。

今年度は、Costello 症候群において、分担者らで同定した HRAS の遺伝子内重複を持つ症例について臨床症状の検討を行った。RASopathies には頭蓋骨早期癒合症を合併することがあるが、今回初めて Costello 症候群の頭蓋骨早期癒合症合併例を報告した。HRAS 遺伝子変異のスペクトラムとその臨床症状との相関について文献 review を行った。Costello 症候群においてミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシングによる場合が報告されており、それぞれに特徴的な臨床症状を検討した。さらに Costello 症候群における膀胱がんの合併とそのサーベイランスについて文献的検討を行った。

研究協力者

新堀哲也（東北大学・大学院医学系研究科准教授）
阿部太紀（東北大学・大学院医学系研究科・助教）
永井康貴（東北大学病院・医員）

A. 研究目的

スーナン症候群、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ってからは、まだ日が浅い。そのため、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。さらに、患児（患者）の育児・教育・療育・介護における問題点や課題についても不明な点が多い。これまでに本疾患の暫定的な診断基準を作成してきたが、これまでに小児慢性特定疾病と指定難病指定のために診断基準を作成した。本研究で遺伝子診断による表現型の検討を行ない、診断基準の作成や合併症の把握や対応を目的とする。

B. 研究方法

遺伝子変異陽性者における臨床症状の検討：
遺伝子変異陽性の RASopathies 患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOL を明らかにする。

（倫理面への配慮）

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 2020-1-616）。

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
Costello 症候群の原因遺伝子はがん原遺伝子の HRAS であり、Costello 症候群の約 90% でコドン 12,13 の遺伝子変異が同定されてきた。そのうち大多数は G12S 変異である。今回、海外のグループと共に HRAS 遺伝子変異のスペクトラムとその臨床症状との相関や、診療指針について文献 review を行った(論文投稿中)。Costello 症候群の変異は HRAS の 12,13 コドンの変異が多い。子のコドン内であっても臨床症状の特徴に少し違いがあることがわかってきた。コドン

12,13 以外にも、p.Thr58Ile、p.Gly60Asp、p.Lys117Arg、p.Ala146Thr/Val/Pro などの変異が同定されてきたが、これらの表現型は非典型、あるいは軽度な場合も多い。HRAS の変異はほとんどが新生突然変異であるが、遺伝性のもも報告されてきた。p.Thr58Ile は父子例で同定された。p.Gly60Asp は顔の特徴が軽微な母から軽い表現型を持つ息子に伝達された。これ以外にも somatic mosaicism や生殖細胞系列モザイクの例も報告されている。

HRAS の変異の種類としてミスセンス変異以外に遺伝子内重複も報告されてきた。これまでに p.Glu37dup が低身長、精神遅滞、疎な毛髪、筋骨格系の症状を持つ児に同定された。その後、p.(Glu62_Arg68dup)あるいは p.(Glu63_Asp69dup)をもつ2例が報告されていた。分担者らは、Costello 症候群患者において、2つの既知の HRAS 変異体である p.(Glu63_Asp69dup)、p.(Glu62_Arg68dup) および1つの新規 HRAS 変異体 p.(Ile55_Asp57dup)を同定した。これらの遺伝子内重複を持つ児の表現型を検討したところ、非典型的な部分もあるものの、当研究班から報告した3例は重度な肥大型心筋症が同定された。さらにこれまでに他の RASopathies で報告されているが Costello 症候群では報告されていなかった頭蓋骨早期癒合症が一例で見られた。

HRAS の病的バリエーションとして報告があるもう一つの種類は IDX エクソンのスプライス異常である。一般に IDX エクソンは HRAS タンパクに使用されないエクソンであるが、IDX 内の10塩基欠失により、成熟タンパク質に IDX エクソンが挿入された形となり、活性型のタンパク質になることが示された。この IDX エクソン変異を持つ児の症状は成長障害/精神遅滞、特異的顔貌、外胚葉の異常であった。

以上のように HRAS バリエーションは、ミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失と3つの種類があることが明らかになった。遺伝子バリエーションの種類も増えてきており、それに伴って臨床症状のスペクトラムも広がっていることが明らかになった。

2) Costello 症候群における膀胱がんのサーベイランスに対する文献考察

Costello 症候群には約15%に悪性腫瘍が合併する。横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などが乳幼児期に合併するが、10歳頃から膀胱がんの合併がある。これまでのサーベイランスとしては尿検査と腹部エコーが提案されてきた。今回 Leoni らは10歳以上の Costello 症候群13人に対して膀胱鏡を用いたスクリーニング検査を行った。一回目の膀胱鏡で何か病変部があった者に対しては12-24か月毎に膀胱鏡と尿検を行いフォロー

した。全体として膀胱鏡を行った90%に前悪性病変、71%に上皮異形成、19%に低悪性度の乳頭腫様上皮新生物があった。10%は膀胱がんの G1/low grade(Ta)にて切除をおこなった。全体として76%が最初の膀胱鏡で何等かの病変を認めた。これらの結果から10歳以上の Costello 症候群では膀胱病変が認められるために膀胱鏡などを用いたスクリーニングの検討が必要になると考えられた。

D. 考察

HRAS 遺伝子内重複が同定された Costello 症候群3人の臨床症状の検討をおこなった。これまでの Costello 症候群に同定された HRAS バリエーションの文献 review を行い、ミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシング異常の3種類があることが分かった。最も頻度の高い変異は p.G12S であり、コドン12,13の病的バリエーションを持つ場合は典型的な Costello 症候群の症状を呈する。その中でも p.G12V は重症型であり、生後早期、あるいは乳児期に死亡した。コドン12,13以外のコドンのミスセンス変異、あるいは遺伝子内重複などは少し臨床症状が非典型的な例も多い。

RASopathies は頭蓋骨早期癒合症の合併が多いが、今回初めて Costello 症候群に頭蓋骨早期癒合症の合併を報告した。

Costello 症候群には10歳代から膀胱がんが合併することが知られていたが、その実態は明らかでなく、サーベイランスとしては尿検査と腹部エコーに限られていた。今回のイタリアのグループにおける膀胱鏡での検討は10歳以上の90%に前悪性病変が認められたというものあり、今後膀胱鏡によるスクリーニングの可能性を示唆するものであった。

E. 結論

HRAS の遺伝子内重複をもつ3例の Costello 症候群を報告した。HRAS のミスセンス変異、遺伝子内重複、IDX エクソンの欠失によるスプライシング異常が原因となることが確認された。Costello 症候群に頭蓋骨早期癒合を伴う症例を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Gualtieri A, Kyprianou N, Gregory LC, Vignola ML, Nicholson JG, Tan R, Inoue SI, Scagliotti V, Casado P, Blackburn J, Abollo-Jimenez F, Marinelli E, Besser REJ, Hogler W, Karen Temple I, Davies JH, Gagunashvili A, Robinson I, Camper SA, Davis SW, Cutillas PR, Gevers EF, Aoki Y,

Dattani MT, Gaston-Massuet C. Activating mutations in BRAF disrupt the hypothalamo-pituitary axis leading to hypopituitarism in mice and humans. Nat Commun. 2021;12(1):2028.

2. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. Hum Mutat. 2022;43(1):3-15.

2. 学会発表

1. Yoko Aoki, Noncanonical GTPases: RRAS2, RRAS, MRAS, RIT1, 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding -Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), July 23-25, 2021, 国際
2. 青木洋子、野澤明史、新堀哲也、小関道夫、リンパ管疾患と原因遺伝子, 第45回 日本リンパ学会総会, 東京(オンライン), 44351, 国内
3. 永井 康貴、新堀 哲也、岡本 伸彦、近藤 朱音、須賀 健一、大平 智子、早瀬 康信、本間 友佳子、中川 竜二、井福 俊允、阿部 太紀、水口 剛、松本 直通、青木 洋子, HRAS 遺伝子内重複患者の分子学的解析と臨床症状, 日本人類遺伝学会第66回大会, 横浜(オンライン), 2021年10月13日～10月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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「上顎・下顎の異常を主徴とする奇形症候群に関する研究」

研究分担者 森山啓司
東京医科歯科大学大学院顎顔面矯正学分野・教授

研究要旨

Turner 症候群 (TS) 患者は、*SHOX* 遺伝子の欠失または突然変異により高口蓋を呈することが知られている。TS 患者の口蓋形態に関する過去の報告では、高口蓋は 18～100% の割合で認めるとされているが、計測点、計測方法の再現性が乏しい場合が多く、口蓋形態の三次元的な解析を行った報告は未だ存在しない。今回我々は、東京医科歯科大学病院矯正歯科外来に来院した TS 患者 19 名（平均年齢 7.8 歳）の上顎歯列模型の三次元データを取得し、口蓋形態、歯列弓形態を解析したので報告する。三次元形態計測の結果、日本人標準値と比較して、口蓋幅、口蓋断面積は有意に小さいものの、口蓋の高さでは有意差を認めなかった。以上より、TS 患者の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋であることが示唆され、TS 患者における臨床的診断及び歯科矯正学的治療法を選択する上で重要であると考えられた。

研究協力者

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

Turner 症候群 (TS) は、2 本の X 染色体のうち、1 本の完全欠失あるいは、一部欠失または構造異型を認める女性の先天性疾患であり、低身長、性腺機能不全及び外反肘や翼状頸といった身体的特徴を有することが知られているが、口腔内の特徴について詳述した臨床研究は未だ少ない。今回我々は日本人 TS 患者の口蓋形態に関して検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

東京医科歯科大学病院矯正歯科外来に来院した TS 患者 19 名（平均年齢 7.8 歳）の上顎歯列模型の三次元データを取得し、口蓋形態、歯列弓形態を解析した。左右中切歯および左右第一大臼歯の口蓋側歯頸最深点の 4 点を含む平面を水平基準面とし、水平基準面と垂直に交わる第一大臼歯口蓋側歯頸最深点の前頭断面を計測断面とした。計測断面上において 1) 口蓋の幅、2) 深さ、3) 断面積、4) 口蓋角度を計測した。また、左右第一大臼歯最遠心端を含み水平基準面に垂直な面、水平基準面および口蓋表面によって規定される 5) 口蓋容積、6) 口蓋表面積

を計測した。さらに、口蓋表面の定性的評価として口蓋表面の全症例の重ね合わせを行った。さらに定量的評価として、前頭断面矢状断面をそれぞれ 5 分割、6 分割し最長距離に対する各垂線の長さの比率を算出した。口蓋表面の定性的、定量的評価については狭口蓋を有する一般女兒と比較し、日本人標準値の存在するデータは standard score を、その他のデータに関しては実測値を求め、Wilcoxon の順位和検定を用いて統計学的に評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理委員会の承認を得て行われた。(承認番号 D2014-002 号)

C. 研究結果

三次元形態計測の結果、日本人標準値と比較して、口蓋幅、口蓋断面積は有意に小さいものの、口蓋の高さでは有意差を認めなかった。さらに、口蓋表面の定性的、定量的評価から TS 群において、前頭断面は、コントロール群と比較して正中口蓋縫線に向かって傾きが急であること、矢状断面は、コントロール群と比較して切歯乳頭からの傾きが急であることがわかった。

D. 考察

TS患者の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋であることが示唆され、狭口蓋の要因として、口蓋の横方向の成長障害、口腔周囲筋の不均衡が考えられ、また高口蓋に見える理由として、狭口蓋を有すること、さらに狭口蓋を有する一般女兒と比較し口蓋の高さが高いこと、外側口蓋隆起が発達していることが考えられた。

E. 結論

TS患者の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋であることが示唆され、TS患者における臨床的診断及び歯科矯正学的治療法を選択する上で重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sagawa Y, Ogawa T, Matsuyama Y, Nakagawa Kang J, Yoshizawa Araki M, Unnai Yasuda Y, Tumurkhuu T, Ganburged G, Bazar A, Tanaka T, Fujiwara T, Moriyama K. Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21).
2. Takada K, Chiba T, Miyazaki T, Yagasaki L, Nakamichi R, Iwata T, Moriyama K, Harada H, Asahara H. Single Cell RNA Sequencing Reveals Critical Functions of Mxk in Periodontal Ligament Homeostasis. Front Cell Dev Biol. 2022;10:795441.
3. Thiha P, Higashihori N, Kano S, Moriyama K. Histone methyltransferase SET domain bifurcated 1 negatively regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor to control chondrocyte proliferation in Meckel's cartilage. Arch Oral Biol. 2021;131:105251.

2. 学会発表

1. 横内里帆, 小川卓也, 森山啓司, 当科を受診した Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの顎顔面形態の特徴について, 第45回日本口蓋裂学会総会・学術集会, オンライン, 2021.05.20-21, 国内
2. Y. Inagaki, T. Ogawa, T. Kawamoto, K. Moriyama, T. Tanaka, OPN3 mutations underlie non-syndromic oligodontia in Japanese, EOS 2021 Annual Virtual Conference, Web, 2021.07.02-03, 国際
3. 大河原愛奈, 辻美千子, 門田千穂, 小笠原毅, 森山啓司, Turner 症候群の口蓋形態の三次元的解析-Turner 症候群の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋である-, 第61回日本先天異常学会学術集会, オンライン, 2021.08.07-08, 国内

4. 森山啓司, 顎顔面領域の形態形成や機能発育の障害改善に向けた矯正歯科の取り組み, 第24回日本歯科医学会学術大会, オンライン, 2021.09.23-25, 国内
5. KM. Soe, T. Ogawa, K. Moriyama, BCOR mediated regulation of ZFPM2 via BCL6 involved in hyperactive root formation of OFCD syndrome, 第69回国際歯科研究学会日本部会 (JADR) 学術大会, 福岡(オンライン), 2021.10.24-25, 国内
6. 森山啓司, 口腔顎顔面の形態形成・成長発育異常の診断・治療から考える歯科矯正学の現在と未来—ヘルスサイエンスの起点としての歯科矯正学, 第80回日本矯正歯科学会学術大会&第5回国際会議, 神奈川(オンライン), 2021.11.03-05, 国内
7. 大森雄一郎, 上園将慶, 大岩真由, 高際友里, 舩橋健太, 吉澤英之, 辻美千子, 森山啓司, 成長期の BWS 患者に対する治療介入が顎顔面形態に及ぼす影響, 第80回日本矯正歯科学会学術大会&第5回国際会議, 神奈川(オンライン), 2021.11.03-05, 国内
8. K. Moriyama, 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery for Mandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Web, 2022.03.11-12, 国際

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

神奈川県における先天異常症候群発生頻度の推定

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

多臓器に症状を有す先天異常症候群の多くは遺伝子・ゲノムの異常を原因として、根本治療は困難である。この先天異常症候群の自然歴に関する研究は合併症管理に有用である。同時に、こうした先天異常症候群の発生頻度を明らかにすることも医療施策を行う上での基本情報として重要である。今回、神奈川県の小児病院受診症例から先天異常症候群の発生頻度を推定した。臨床診断が明確で遺伝学的検査により確定が可能な症候群の発生頻度はこれまでの報告とほぼ一致したが、症候群によっては過去の報告との乖離が目立つ疾患もあった。医療施策において発生頻度の推定は重要であり、今後も継続した調査が重要である。

A. 研究目的

多臓器に症状を有す先天異常症候群の多くは遺伝子・ゲノムの異常を原因として、根本治療は困難である。こうした難治性疾患である先天異常症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。同時に、こうした先天異常症候群の発生頻度を明らかにすることも医療施策を行う上での基本として重要である。

これまで、我々は神奈川県において、小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータを参考にしつつ、代表的な先天異常症候群の発生頻度について検討してきた。この10年の間に代表的な先天異常症候群は指定難病となり、遺伝学的検査による診断の確定が可能となった。こうした背景から、改めて発生頻度について再検討を行った。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある20歳未満の先天異常症候群症例である。診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かなDysmorphologyの専門家によってなされた。診断の確定は多くの例が遺伝学的検査によったが、遺伝学的検査が確立されていない症候群につい

ては臨床診断とした。一般集団の出生数は、神奈川県で公表されている神奈川県人口統計調査結果を参照し、概数を用いた。

（倫理面への配慮）

検討にあたっては全ての個人情報に潜在化させた。

C. 研究結果

神奈川県における調査対象の一般小児人口（20歳未満）約1,508,000人を分母として、代表的な先天異常症候群受診例から、発生頻度を推定した。その結果、ルビンスタイン・テイビ症候群1例/11万出生、CFC症候群1例/25万出生、コストロ症候群1例/38万出生、チャージ症候群1例/7万出生、歌舞伎症候群1例/3万出生、メビウス症候群1例/17万出生、マルファン症候群1例/5万出生、コフィン・ローリー症候群1例/50万出生、モワット・ウィルソン症候群1例/25万出生、クルーズン症候群1例/14万出生、コフィン・シリズ症候群1例/10万出生、ヤング・シンプソン症候群1例/19万出生、であった。

D. 考察

今回、小児病院受診の先天異常症候群症例数から、県内の先天異常症候群発生頻度を推定した。専門家による臨床診断が可能で、遺伝学的検査で確定が可能な先天異常症候群では、これまで文献に記載ある発生頻度とほぼ一致した。具体的には、ルビンスタイン・テイビ症候群は

1/10 万-12 万 (Hennekam et al., 1990)、歌舞伎症候群 1/32000 (Niikawa et al., 1988)、コストロ症候群 1/38 万出生 (Giannoulidou et al., 2013) が上がり、過去の報告と完全に一致する症候群も少なくない。一方で、過去の報告と乖離が目立った症候群もあり、代表的なものとしてチャージ症候群があげられる。今回の調査では 1 例/7 万出生としたが、オランダの調査では 1 例/15,000 出生 (Janssen et al., 2012)、カナダでは 1 例/8500 出生 (Issekutz et al., 2005) としている。先天異常症候群の多くは新生変異に由来し、人種差はないことからこの乖離は明らかに診断評価のバイアスに由来するはずである。さらなる検討は必要である。

今回の調査の限界としては、いくつかの点があがる。一つは、対象症候群症例が 20 歳未満であるが、遺伝学的検査が臨床へ導入されたのはまだこの 10 年ほどで、年長症例では臨床診断が中心になっていることがあげられる。また、小児病院受診群を対象とした調査であり、分母に比較して県内全例調査とは異なる。したがって、実際の頻度は、これより高い可能性がある。これまで我々はダウン症候群の発生頻度を先天異常モニタリング調査として継続評価してきたが、ダウン症候群の場合、県内出生の約 2/3 の症例が受診していることが推定され、全例ではない。ダウン症候群とほぼ同じ割合で県内出生例が受診しているとすると、今回得られた頻度より高い可能性がある。

遺伝学的検査が今後これまで以上に臨床検査と導入されることにより、より正確な先天異常症候群の発生頻度の評価が可能となる。

E. 結論

小児病院受診症例から先天異常症候群の発生頻度を推定した。臨床診断が明確で遺伝学的検査により確定が可能な症候群の発生頻度はこれまでの報告とほぼ一致したが、症候群によっては過去の報告との乖離が目立つ疾患もあった。医療施策において発生頻度の推定は重要であり、今後も継続した調査が重要である。

F. 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. Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient

with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. *Mol Syndromol*. 2022;13(1):75-9.

2. 学会発表

1. 榎本友美、鶴崎美徳、黒澤健司, ABL1 の recurrent 変異による両側無眼球症の症例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, 東京 (オンライン), 2021.8.7-8. 国内
2. 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳, SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は地歴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, 東京 (オンライン), 2021.8.7-8. 国内
3. 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司, LARS1 遺伝子異常の 1 例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, 東京 (オンライン), 2021.8.7-8. 国内
4. 関衛順, 上原健史, 熊木達郎、武内俊樹、小崎健次郎、黒澤健司, 脳瘤を認めた PPP2R5D 関連神経発達遅滞の 1 例, 第 66 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2021.10.14-16. 国内
5. 西村直人、榎本友美、関衛順、熊木達郎、村上博昭、林朋子、佐藤博信、武内俊樹、小崎健次郎、黒澤健司, 環椎低形成の合併を認めた Shashi-Pena 症候群の 1 例, 第 66 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2021.10.14-16. 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群の本人への疾患情報開示とソトス症候群の側弯に関する検討

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

先天異常症候群に関する本研究班の活動において成人期医療の検討は重要なテーマである。その分担研究としてソトス症候群を含めた先天異常症候群（ソトス症候群、ヌーナン症候群、プラダーウィリー症候群、ウィリアムズ症候群、カブキ症候群、ラッセルシルバー症候群、22q11.2欠失症候群、ベックウィズウィーデマン症候群）をもつ378人の患者家族を対象とした本人への疾患情報開示（告知）の実態調査を行ったが、本年度はその結果の解析をさらに進め論文として投稿した。この研究実施結果を踏まえた上で2021年度には疾患の情報開示を受けた当事者である本人ならびに同胞を対象とした調査が重要と考えて「遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）のあり方について：本人きょうだいを対象とした調査」として新たなアンケートの追加実施を行うことを目指した。本人ならびに同胞用のアンケートを検討し作成した。アンケート送付対象は上記疾患のある患児をもつ家族のうちで本人ならびに同胞に疾患情報の開示をしたと回答した71家族、計158名（疾患をもつ当事者60名ならびに同胞98名）とした。2021年12月から2022年度1月末の期間でアンケートを実施した。その結果計71名（当事者本人30名ならびに同胞41名）から回答を得た。現在その内容の分析を進めているところである。また例年継続している先天異常症候群の集団外来はコロナ感染の終息が見通せない状況が続いたためやむを得ず本年度もオンライン開催として運営した。今年度は計10疾患（コフィン・シリリス症候群、ヤコブセン症候群、ファイファー症候群、コストロ症候群、2q37欠失症候群、12pトリソミー症候群、カブキ症候群、22q11.2欠失症候群、プラダーウィリー症候群、ウィリアムズ症候群）の集団外来を開催し、合計で82家族（県外33家族）が参加した。

研究協力者

大場 大樹（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
井坂 美帆（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
来住 美和子（埼玉県立小児医療センター遺伝科）
逆井 悦子（埼玉県立小児医療センター遺伝診療センター）
相良 真理子（埼玉県立小児医療センター遺伝診療センター）
小田 小百合（埼玉県立小児医療センター遺伝診療センター）

A. 研究目的

先天異常症候群に関する本研究班の活動において成人期医療の検討は重要なテーマである。その分担研究としてソトス症候群を含めた先天異常症候群をもつ患者家族を対象とした本人への情報開示（告知）の実態調査を行ったが、その結果の検討をさらに進め論文投稿するとともに、その結果を踏まえた上で今年度は疾患の情

報開示を受けた当事者である本人ならびに同胞を対象とした調査が重要であると考え、あらたな「遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）のあり方について：本人きょうだいを対象とした調査」としてアンケート調査の追加実施を計画した。

B. 研究方法

2021年度 先天異常症候群集団外来実績

疾患名	テーマ	参加家族	うち県外
コフィン・シリス症候群	疾患の概要と健康管理	14	4
ウィリアムズ症候群	ウィリアムズ症候群を持つ娘との28年のあゆみ	11	4
ヤコブセン症候群	疾患の概要と健康管理	4	0
カブキ症候群	整形外科的合併症	19	16
パイファー症候群	疾患の概要と健康管理	4	1
22q11.2欠失症候群	22q11.2欠失症候群のお子さんとのことばについて	12	1
コステロ症候群	疾患の概要と健康管理	5	1
ブラダーウィリー症候群	家族交流会	8	4
2q37欠失症候群	疾患の概要と健康管理	3	1
12pトリソミー症候群	疾患の概要と健康管理	2	1

遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査として、当センターに通院するトス症候群、ウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群、22q11.2欠失症候群、カブキ症候群、ラッセルシルバー症候群、ベックウィズウィーデマン症候群、ブラダーウィリー症候群の378人の患児家族を対象にアンケートを依頼し、そのうち本人あるいは同胞に疾患情報を伝えたと回答した87家族（本人60名、同胞98名）に対して今度は疾患情報開示を受けた当事者である本人あるいは同胞自身を対象に追加のアンケートの実施を計画することとした。

（倫理面への配慮）

本人と同胞へのアンケートに基づく研究実施ならびに遺伝性疾患について遺伝学的診断については分担研究者施設倫理委員会での承認を得て行っている。

C. 研究結果

【遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）のあり方について：本人きょうだいを対象とした調査】

1. アンケート内容の検討について

1) 本人用アンケート。

以下の質問項目を設定することとした。〈質問1〉性別と出生順位、〈質問2〉現在の年齢、〈質問3〉疾患情報開示を受けた年齢、〈質問4〉疾患情報を伝えた人物、〈質問5〉疾患情報が伝えられたタイミング、〈質問6〉疾患情報として聞いた内容、〈問7〉疾患についての理解度、〈質問8〉疾患について親や周囲の人と話をしているかどうか、〈質問9〉不安なことはないか、〈質問10〉嫌だった体験について、

〈質問11〉よかった体験について、〈質問12〉役だった情報やあった方がいいと思う情報について、〈質問13〉自分のチャームポイントについて、〈質問14〉疾患情報開示を受けるのに適した年齢、場面、方法について、〈質問15〉伝えたいことの自由記載。

2) 同胞用アンケート。

以下の質問項目を設定することとした。〈質問1〉性別、【〈問2〉現在の年齢、〈質問3〉同胞の性別や同胞との出生順位の関係、〈質問4〉同胞の疾患名、〈質問5〉疾患情報開示を受けた年齢、〈質問6〉疾患情報を伝えた人物、〈質問7〉疾患情報が伝えられたタイミング、〈質問8〉疾患情報として聞いた内容、〈質問9〉疾患についての理解度、〈質問10〉感じている負担、〈質問11〉疾患をもつ同胞についての不安や心配ならびに感じる負担、〈質問12〉自身についての不安や心配、〈質問13〉疾患について親や周囲の人と話をしているかどうか、〈質問14〉同胞との関係で嫌だった体験について、〈質問15〉同胞との関係においてよかった体験について、〈質問16〉役だった情報やあった方がいいと思う情報について、〈質問17〉自分のチャームポイントについて、〈質問18〉疾患情報開示を受けるのに適した年齢、場面、方法について、〈質問19〉伝えたいことの自由記載。

2. アンケートの実施

2021年12月から2022年度1月末の期間を設定し上記の内容のアンケートを実施した。対象者は上記の疾患をもつ家族で本人ならびに同胞に疾患情報の開示をしたと回答した71家族、計158名（疾患をもつ当事者60名ならびに同胞98名）であり、そのうち計71名（当事者本人30名ならびに同胞41名）から回答を得た。

【先天異常症候群集団外来の推進】

本年度もオンライン開催として運営した。今年度は計10疾患（コフィン・シリス症候群、ヤコブセン症候群、ファイファー症候群、コステロ症候群、2q37欠失症候群、12pトリソミー症候群、カブキ症候群、22q11.2欠失症候群、プラダーウィリー症候群、ウィリアムズ症候群）の集団外来を開催し、合計で82家族（県外33家族）が参加した（表）。

D. 考察

先天異常症候群をもつ当事者の成人期の自立的な生活を目指すうえで本人が自身の疾患情報を理解することは極めて重要と考える。ならびに疾患をもつ当事者のみではなくその家族、特に同胞が置かれている状況の理解もまた重要であるが、この点については今まで十分な注意が向けられたことがなかったと思われ、本年度展開した本人と同胞に関する追加調査結果はその理解に寄与すると期待される。

E. 結論

「遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）のあり方について：本人きょうだいを対象とした調査」として新たなアンケートを追加実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. 井坂美帆, 来住美和子, 小林美和, 大場大樹, 相良真理子, 小田小百合, 逆井悦子, 大橋博文, オンラインによる先天異常症候群集団外来の報告, 第66回日本人類遺伝学会, 東京 (オンライン), 44485, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

エーラス・ダンロス症候群など結合織の異常を主徴とする奇形症候群
およびコフィン・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）、これまで患者会での講演、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、指定難病システムにおける認識の修正に向けた活動を行ってきた。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年度、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）に取り組み、平成30年度からは他施設からの受託も行なっている。この中で、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カスタムパネル解析が、診療として実施されている（クリニカルシーケンス）。令和2年12月12日に、第1回日本EDS研究会を主催、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携、共同研究につながる機会となった。The EDS SocietyのMedical and Scientific Board Memberで協力し、Nature Reviews Disease Primers誌にEDS全体の総説を発表した（Maifait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 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。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年度から、全CSS原因遺伝子を含むカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析を継続している。遺伝性・先天性疾患に関する世界的著書である「Management of Genetic Syndromes」に総説執筆の機会を得た（Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In; Management of Genetic Syndromes 4th edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021）。

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、長野県を中心とした上信越地区の地域中核病院からのコンサルテーションに対応できる体制を構築している。

A. 研究目的

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

EDSは、関節の可動性亢進、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国際会議を経て、新たな命名法・診断基準 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

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

令和3年度の目的は、(1) 専門家および患者・家族を含めた国内外のEDS communityとの連携を維持・発展し、国際基準のEDS診療を展開すること (指定難病・小児慢性特定疾患における命名法・診断基準作成、患者会活動支援等)、(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する、次世代シーケンスを利用したクリニカルシーケンス (遺伝学的検査) 体制を維持・発展し、新規患者の検出・自然歴情報の収集を推進すること、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の研究チームにより、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子SMARCB1 (22q11.23)、SMARCA4 (19p13.2)、SMARCE1 (17q21.2)、ARID1A (1p36.11)、ARID1B (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。

同時に、ARID1Bに関しては、オランダの Santen博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連するPHF6、SOX11などの変異もCSSを引き起こすことが示された (Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。

本分担研究者は、CSS患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (Kosho et al., Am J Med Genet A 161: 1221-1237, 2013)。さらに、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、American Journal of Medical Genetics Part Cの特集号を編者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)。また「Management of Genetic Syndromes 4th edition」においてCSSの章を執筆した。

令和3年度の目的は、(1) 次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を通じて新規患者を見出すこと、(2) CSSの専門家として、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。

令和3年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

B. 研究方法

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

(1) 本分担研究者は、全世界の患者・専門家団体である The EDS Society (<https://www.ehlers-danlos.com/>) 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、EDS の臨床・研究・教育発展に関与してきた。国内では、本研究班活動に加え、患者会 (日本エーラス・ダンロス症候群協会 [JEFA]) での講演 (令和3年5月22日) など

を通じ、新国際命名法・分類法の周知に努めてきた。

(2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、平成29年7月より、保険収載された遺伝学的検査および非保険（自費）でも臨床的有用性が高い遺伝学的検査の臨床運用（クリニカルシーケンス）を行なっている。平成30年度から、他施設からの受託も行なっている。EDS または類縁結合組織疾患が疑われる患者に対して、2017年の新命名法・分類に準拠したカスタムパネルを用いた次世代シーケンスを、診療として実施した。

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

信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター、信州大学小児科、長野県立こども病院を中心に、臨床的にCSSが疑われる患者の収集を継続した。一次スクリーニングは、信州大学医学部遺伝医学教室・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるカスタムパネルを用いた次世代シーケンス解析において行った。

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。

新潟大学小児科からのコンサルテーションに応じられる連携を維持してきた。

（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。

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年6月30日施行、令和4年4月1日一部改正後施行）」を遵守する。

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。

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。

C. 研究結果

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

(1) 令和3年7月10-11日、オンラインでThe EDS SocietyのMedical and Scientific Board Meetingが開催され、参加、世界の専門家と意見を交換した。令和3年12月11日に、第2回日本EDS研究会を主催した（大会長、オンライン）。国内の関係者（臨床医、基礎研究者）が参加、JEFA賞を創設していただくなど、患者会との交流も実現した。

(2) 令和3年度、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるクリニカル・シーケンスは院内対応・他施設からの外部受託を含め、順調に運用された。外部受託先を1つ増やした（小児専門病院）。クリニカル・シーケンスを通じて、様々な病型のEDSが見出されている。また、分担者が世界の臨床・研究を牽引している筋拘縮型EDSについては全世界から66人の患者を収集し、詳細な自然歴を示した

（Minatogawa et al., J Med Genet, Online ahead of print）。

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・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるカスタムパネル解析を通じて、CSSの遺伝学的スクリーニングを行った結果、令和3年度、新規症例は見出せなかった。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

令和3年度、長野県内全域からのコンサルテーションに対応する形で支援を行ってきた。

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・診断基準は、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には未だ反映されていない。引き続き、指定難病制度における診断基準が、新国際命名法・分類法・診断基準に準じたものになるよう活動を行う必要がある。

また、他の病型においてもクリニカル・シーケンスにより遺伝子診断される症例が増えて

くると考えられる。新国際命名法・分類法・診断基準が全病型において適用されるよう活動を行う必要がある。

(2) EDS を含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおける次世代シーケンスを用いたクリニカルシーケンスは、診療としても、研究としても有用と考えられる。安定的に全国展開していくためには、今後検査会社への技術導出が期待される。

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

令和3年度、新規のCSS患者は見出せなかったが、カスタムパネル解析による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る。今後、どのように全国展開していくかを検討する必要がある。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内全域からのコンサルテーションに対応できており、充実した支援体制を維持できていると考えられる。新潟大学ともさらなる連携の進化をしていくことが求められる。

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・啓蒙の推進に貢献している。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターでは、EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の臨床面・解析面含めた世界的拠点として機能している。2017年発表の新命名法・分類・診断基準が、未だ本邦の指定難病診断基準に反映しておらず、急ぎ対応する必要がある。

EDSを含めた遺伝性結合組織疾患の診断および診断を通じた患者収集において、次世代シーケンスを用いたクリニカルシーケンスは、診療としても、研究としても有用と考えられる。

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カスタムパネル解析により、CSS患者を見出す体制が維持されている。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

長野県内を中心に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. Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T. Expanding the phenotypic spectrum of cardiospondylocarpofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):350-6.
2. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tift CJ, Figueroa LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet*. 2021.
3. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:235-49.

2. 学会発表

1. 古庄 知己. 【小児遺伝子疾患事典】先天異常症候群 CHST14(関連疾患:Ehlers-Danlos症候群). 小児科診療. 2021;84(11):1431-5.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping
を包含したアプローチ

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、先天異常症候群等

研究分担者 緒方勤
浜松医科大学・医学部・特命研究教授

研究要旨

本研究班の目的は、Reverse phenotypingを包含したアプローチにより先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症を把握することである。そして、われわれはヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。本年度の成果には、多くのインプリンティング疾患患者の集積、Prader-Willi症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開、エピ変異患者における多座位低メチル化（MLID）発症機序の解明が挙げられる。これらの成果をもとに、Kagami-Ogata症候群、Temple症候群、Silver-Russell症候群の臨床診断基準や遺伝学的アプローチと共に、自然歴や合併症のデータベースを作成する予定である。

研究協力者：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、Reverse phenotypingを包含したアプローチにより先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症を把握することである。そして、われわれは、第14 番染色体父親性ダイソミー症候群（Kagami-Ogata症候群）、Temple症候群、Silver-Russell症候群を主としてヒトインプリンティング疾患の検討を進めている。

本年度は、多くのインプリンティング疾患患者の集積、Prader-Willi症候群コンセンサスガイドラインの公開、エピ変異患者における多座位低メチル化（MLID）発症機序ならびに臨床像修飾効果の解明を主に行った。

B. 研究方法

インプリンティング疾患が想定される患者を国内外から集積し、遺伝学的解析を行い、その原因に基づいて表現型を再検討する。すなわち、通常の臨床診断から遺伝子診断という通常の流れと共に、reverse phenotyping の手法を駆使した自然歴と合併症の把握を実施する。

(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

C. 研究結果

＜インプリンティング疾患患者の集積＞

われわれは、国内外からインプリンティング疾患患者の集積を長年に亘って行っている。現在までに、約65例の第14 番染色体父親性ダイソミー症候群（Kagami-Ogata症候群）患者、約65例のTemple症候群患者、約450例のSilver-Russell症候群患者を集積している。このような大規模のインプリンティング疾患患者の集積は世界的にも稀であり、国際共同研究も含めて、研究の基盤となっている。

＜Prader-Willi症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開＞

われわれは、厚生労働科研費「性分化・性成熟異常を伴う内分泌症候群(プラダーウイリ症候群・ヌーナン症候群を含む)の診療水準向上を目指す調査研究」と連携し、31項目に及ぶCQ/Qを網羅した「プラダーウイリ症候群コンセンサスガイドライン」を作成し、それを日本小児内分泌学会ホームページから公開した(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)。これにより、プラダーウイリ症候群の診断・治療の向上や医療の均てん化が促進されると期待される。

<エピ変異患者における多座位低メチル化 (MLID) 発症機序ならびに臨床像修飾効果の解明>

1. 国際共同研究論文の公表

エピ変異とは、インプリンティング疾患発症機序の代表であり、メチル化可変領域 (DMR) が高メチル化あるいは低メチル化を示す状態を示す。これについては、しばしばモザイクが検出されること、同胞発症がほぼ見られないことから、受精後の異常であり孤発性とされてきたが、最近、低メチル化エピ変異症例において、MLID (multilocus imprinting disturbance、多座位メチル化異常)と称される比較的軽度の低メチル化が複数存在しうる事が判明し、これらの症例において、卵母細胞や受精後体細胞のDMRメチル化維持を担うタンパク複合体をコードする遺伝子群に変異が同定されてきた。これについて、われわれは、世界中のインプリンティング疾患研究者と共同で現在までのデータをまとめ、このMLIDを伴う低メチル化型エピ変異が、主に卵母細胞あるいは初期接合体におけるDMRのメチル化を維持するタンパク複合体コード遺伝子の変異に起因することを明らかとした(図1)。

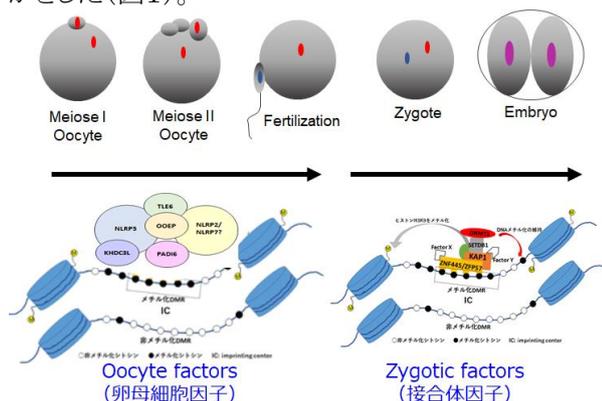


図1. DMRメチル化維持を担う卵母細胞因子と接合体因子

2. 世界初となるTemple症候群とMLIDを呈する女兒における接合体因子NF445の両アレル変異の同定

現在接合体因子としては、マウスの実験からはZFP57とZNF445が知られており、これらはほとんどのDMRにおいて強調して働いている。しかし、新生児一過性糖尿病発症責任DMRであるPLAGL1: alt-TSS DMRのメチル化はZFP57のみが、そして、Temple症候群発症責任DMRであるMEG3/DLK1:IG-DMRのメチル化はZNF445のみが担うことが知られている。これに一致して、ZFP57変異は、PLAGL1: alt-TSS DMRの低メチル化エピ変異による新生児一過性糖尿病と共にMLIDを招くことが知られている。

われわれは、上記に一致してTemple症候群と共に、図2に示すMLIDを伴う患者において、ZNF445のホモのtruncation variantを世界で初めて同定した(図3)。

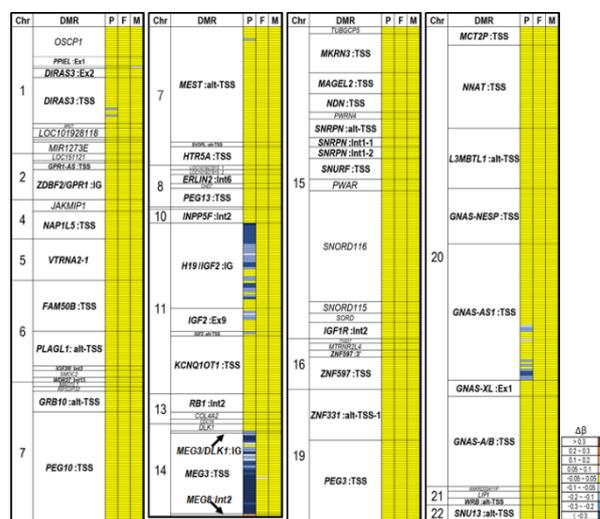


図2. Temple症候群発症 MEG3/DLK1:IG-DMRの高度低メチル化とMLIDが認められる患者

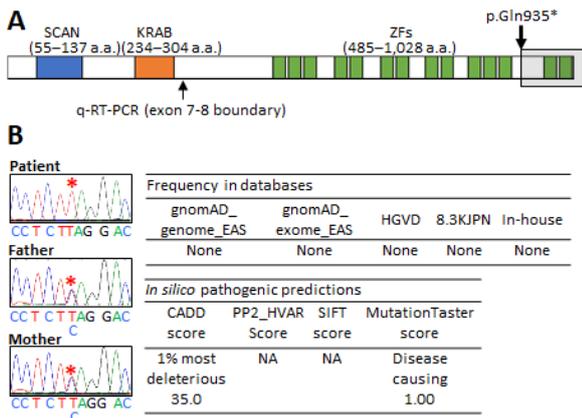


図 3. 上記患者で同定された変異

3. 非典型的シルバーラッセル症候群とMLIDを呈する女児における卵母細胞因子NLRP2の片アレル変異の同定

われわれは、非典型的シルバーラッセル症候群患者においてシルバーラッセル症候群発症に関連するH19/IGF2:IG-DMRの低メチル化とMLIDを呈する患者において（図4）、卵母細胞因子NLRP2の片アレル変異を同定した（図5）。

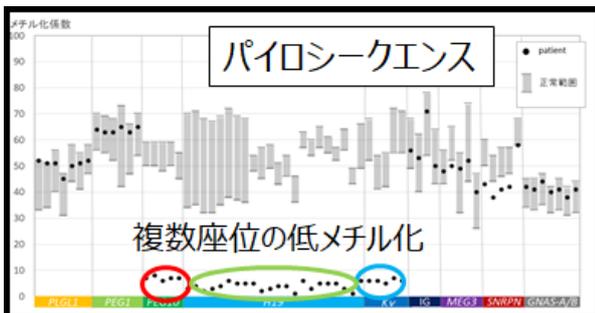


図 4. 上記患者で同定された MLID.

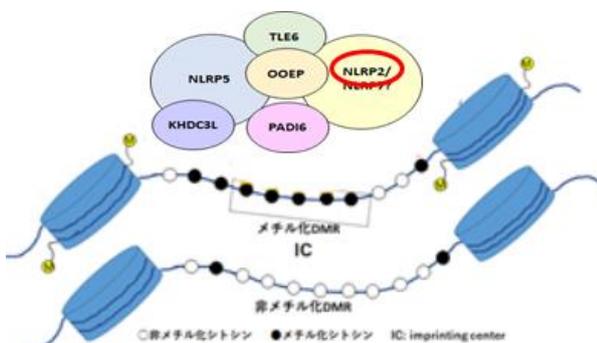


図 5. 変異が同定された NLRP2 は、卵母細胞における DMR のメチル化維持を担うタンパク複合体を形成する。

D. 考察

多くのインプリンティング疾患患者の集積は、患者データベースの元となるものであり、インプリンティング疾患研究の有用な情報として活用されると考えられる。

Prader-Willi 症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開は、間違いなく、プラダーウィリ症候群の診断・治療の向上や医療の均てん化に貢献すると考えられる。

エピ変異患者と多座位低メチル化 (MLID) 発症機序の解明は、長年その発症機序が不明であったエピ変異において、MLID の有無や遺伝子変異の関与を明らかとすることから、インプリンティング研究分野の発展のみならず、遺伝カウンセリングなどにおいて臨床的に有用な情報をもたらすと期待される。

E. 結論

本年度の成果には、多くのインプリンティング疾患患者の集積、Prader-Willi 症候群コンセンサスガイドラインの作成と公開、エピ変異患者における多座位低メチル化 (MLID) 発症機序の解明が挙げられる。これらの成果をもとに、Kagami-Ogata 症候群、Temple 症候群、Silver-Russell 症候群の臨床診断基準や遺伝学的アプローチと共に、自然歴や合併症のデータベースを作成する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Eggermann T, Yapici E, Bliok J, Pereda A, Begemann M, Russo S, Tannorella P, Calzari L, de Nanclares GP, Lombardi P, Temple IK, Mackay D, Riccio A, Kagami M, Ogata T, Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tumer Z. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. Clin Epigenetics. 2022;14(1):41.
2. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):802-13.
3. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. J Hum Genet. 2021;66(11):1121-6.

4. 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.
5. Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, Ogata T. Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia. Clin Epigenetics. 2021;13(1):73.
6. Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3. J Hum Genet. 2021;66(4):439-43.
7. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2021;58(6):427-32.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群の遺伝学的臨床的検討」

研究分担者 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

15q11-q13のインプリンティングに関連する疾患としてPrader-Willi症候群（PWS）、Angelman症候群（AS）、およびSchaaf-Yang症候群（SYS）の体系的遺伝学的解析を実施した。累計として、PWS疑い173例を解析し、片親性ダイソミー25例、刷り込み変異3例を集積した。AS疑いは190例を解析し、片親性ダイソミー12例、刷り込み変異4例、UBE3A変異31例を集積した。2020年からUBE3Aの解析はかずさDNA研究所に技術移転を行い、解析結果の支援を行った。SYSは全国から25例を集積した。これらの患者のデータベースを構築し、患者データの蓄積と自然歴の把握を行っている。

A. 研究目的

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群の診断及び自然歴・合併症の把握を目的として遺伝学的臨床的解析を行った。私たちは全国からPrader-Willi症候群（PWS）及びAngelman症候群（AS）疑い例の遺伝学的解析を依頼され、長年にわたり提供している。さらに、15q11-q13に関連するSchaaf-Yang症候群（SYS）の診断支援を実施している。これら、インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群プロトタイプである15q11-q13関連インプリンティング疾患の体系的な遺伝学的診断を実施し、疾患データベースを構築し、データ蓄積を行うことで診断能力の向上、治療法開発、自然歴の把握を目的としている。

B. 研究方法

PWS及びASの遺伝学的診断はまず、SNURF-SNRPN領域のDNAメチル化テストを実施した。メチル化テストが異常の場合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。PWSではメチル化テスト正常の場合は、MEG3のメチル化解析を行い、Temple症候群を診断した。次にMAGEL2の変異解析を実施した。ASではメチル化テスト正常の場合はUBE3Aの翻訳領域をSanger法で解析した。UBE3Aに変異が同定されなかった場合は、

7遺伝子（UBE3A, SLC9A6, TCF4, MBD5, CDKL5, MECP2, FOXP1）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。UBE3Aのパネル解析は2020年12月からかずさDNA研究所に技術移転を行い、保険診療として実施可能になった。解析結果について解釈の支援を実施している。SYSが疑われた例についてはMAGEL2をSanger法で解析し、メチル化感受性制限酵素で前処理を行うことで、親由来の判定を実施した。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

15q11-q13のインプリンティングに関連する疾患としてPWS及びASの体系的遺伝学的解析を実施し、さらにSYSの解析を実施した。累計として、PWS疑い173例を解析し、片親性ダイソミー25例、刷り込み変異3例を集積した。AS疑いは190例を解析し、片親性ダイソミー12例、刷り込み変異4例、UBE3A変異31例を集積した。かずさDNA研究所に技術移転を行ったUBE3Aのパネル解析は55例の解析支援を行い、5例のUBE3A

変異例が診断された。UBE3A以外にもMECP2やTCF4の変異例も同定され、パネル解析の意義が確認された。SYSは全国調査を実施し、遺伝子解析にて確定診断された25例を集積した。これらの患者のデータベースを構築した。

D. 考察

15q11-q13 関連インプリンティング疾患であるPWSとASに加えてSYSの診断支援を確立したことで、15q11-q13 関連インプリンティング疾患全ての診断支援を確立することができた。既に、DNAメチル化テストおよびFISH法によりPWSの98%程の診断が商業的に可能になっている。ASではDNAメチル化テストとFISH法では診断率が80%に止まり、UBE3A変異解析が必要であった。今回、かずさDNA研究所に技術移転ができたことでASの90%以上が商業的に診断可能になった。しかし、UPDと刷り込み変異を区別するための両親検体を用いた多型解析は保険収載されていないため、一部の症例では研究対応の必要性が残っている点が課題である。

かずさDNA研究所で実施されたUBE3Aパネル解析ではUBE3Aの変異の他に、MECP2やTCF4の変異例が同定された。ASを臨床的に診断することは困難であり、特に乳児期には臨床症状が重なる疾患が複数存在する。そのため、よく似た疾患の原因遺伝子を同時に解析することには価値がある。一方、ASのように知的障害とてんかんを主たる症状とする疾患では、原因遺伝子は多彩であり、将来的にはエクソーム解析のような網羅的解析が望ましいと考えられる。バーチャルエクソーム解析のようにデータ解析においてターゲット遺伝子を絞ることも有用と思われる。

これまで、私たちの研究室で解析した症例はデータベースとして蓄積してきた。しかし、技術移転により商業検査センターで解析がされると、症例データベースの蓄積を行うことができない。稀な遺伝性疾患は症例の蓄積が極めて重要であることを考えると、商業検査センターでの解析は気軽に検査はできるものの、問題点を有しているとも言える。また、私たちのデータベースも維持管理の上では脆弱であり、十分に利用できているとは言えない。安定した希少疾患のレジストリーを構築し、自然歴研究を実施するための支援が急務であると考えられる。

E. 結論

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群の遺伝学的臨床的解析のプロトタイプとして15q11q13 関連インプリンティング疾患

(PWS、AS、SYS)の体系的遺伝学的解析を実施し、患者集積とデータベースの構築を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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):4655-62.
2. Saitoh S. Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders. Cells. 2022;11(1).
3. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet. 2022.
4. 齋藤 伸治. 【小児遺伝子疾患事典】II.神経・筋疾患 UBE3A(関連疾患:Angelman症候群). 小児科診療. 2021;84(11):1505-6.

2. 学会発表

1. 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,オンライン,2021.5.27, 国内
2. Otsuji S, Kato K, Lequesne CH, Mizuno S, Rio M, Miyatake S, Nishio Y, Matsumoto N, Cormier-Daire V, Saitoh S,Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Scinzel-like syndrome: Description of two novel cases confirming the pathogenicity and clinical diversity.,American Society of Human Genetics Virtual Meeting 2021.,USA(web) ,2021.10.18-22.,国際

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症候群の鑑別としてのCDC45異常症」

研究分担者 水野誠司
愛知県医療療育総合センター
中央病院院長兼遺伝診療科部長 兼 発達障害研究所遺伝子医療研究部研究員

研究要旨 頭蓋骨早期癒合症はその原因として複数の遺伝学的異常症が知られており、頻度が高いものはFGFR2,FGFR3の異常によるApert症候群、Crouzon症候群、Pfeiffer症候群、Muenke症候群等であるが、その他にも多数の頭蓋骨早期癒合症を呈する遺伝子異常症があることが知られている。頭蓋骨早期癒合症を主訴としCDC45の複合ヘテロ接合性バリエーションを同定した症例についてその臨床像を検討した。頭蓋骨早期癒合症の鑑別診断として、CDC45異常症は頭蓋骨早期癒合の他に膝蓋骨低形成や鎖肛を同時に有することが特異的であり、その組み合わせにより身体所見のみによる臨床診断が可能な症候群と考えられた。

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 小児内科・遺伝診療科 医長

A. 研究目的

頭蓋骨早期癒合症はその原因として複数の遺伝学的異常症が知られており、頻度が高いものはFGFR2,FGFR3の異常によるApert症候群、Crouzon症候群、Pfeiffer症候群、Muenke症候群等であるが、その他にも多数の頭蓋骨早期癒合症を呈する遺伝子異常症があることが知られている。

2016年にFenwickらは頭蓋骨早期癒合症を有する小児を対象としたゲノム解析でCDC45のbiallelicなミスセンスバリエーションをその原因として示した。共通して多くが早期癒合症を伴う小頭、と成長障害、両側性小耳症、膝蓋骨の形成不全または低形成を特徴とし、OMIMには常染色体劣性遺伝形式のMeier-Gorlin Syndrome 7として登録された。

頭蓋骨早期癒合症を主訴として受診しCDC45の複合ヘテロ接合性バリエーションを同定した症例についてその臨床像を報告する。

B. 研究方法

【症例】2歳8ヶ月男児。在胎41週4日、体重1820g、身長42.5cm、頭囲29.5cmで仮死なく出生した。低位鎖肛、停留精巣、尿道下裂、頭蓋骨早期癒合症、緑内障、頸椎癒合、膝蓋骨低形成の合併があり、小耳介や顔貌の特徴も認めた。

軽度運動発達遅滞と知的障害を認めた。現在の体格は、身長-3.5SD、体重-2.2SD、頭囲+1.2SDで出生後も成長障害を認める。FGFR2, 3のシーケンス解析で有意な結果が得られなかったため、頭蓋骨早期癒合症と成長障害を伴う多発奇形先天異常症候群の原因検索のため末梢血ゲノムDNAを用いたトリオ検体の全エクソーム解析を実施した。

【表現型のリスト】

出生前に始まる成長障害
頭蓋骨早期癒合症（冠状及びラムダ右）
続発性緑内障
低位鎖肛
尿道下裂
停留精巣
膝蓋骨低形成
四肢短縮
眼瞼裂狭小短縮
小耳介、耳介低位

(倫理面への配慮)

現行のヒトを対象とした医学研究の倫理指針を遵守して臨床情報を収集した。症例の報告及び学術組織における情報共有に関する同意と承諾を文書で当該の患者の保護者から取得している。

C. 研究結果

【結果】

母由来のCDC45 c.1756C>T p.(Arg586Trp)および父由来のCDC45 c.318C>T p.(Val106=) 複合ヘテロ接合性変異を同定した。これらの変異は既報告変異で、機能解析ソフトで機能に影響を及ぼす可能性が高いこと (PolyPhen score 1.0, SIFT 0) 及びClinVarにPathogenicとして登録されていること及びその臨床像の評価から本症の原因としてCDC45のヘテロ接合性バリエーションとしMeier-Gorlin症候群7と診断した。

D. 考察

CDC45 遺伝子変異を持つ Meier-Gorlin 症候群の特徴は、頭蓋骨早期癒合症の合併が多いことである。本症例は、頭蓋骨早期癒合症、鎖肛、外陰部の異常、膝蓋骨低形成、出生前からの成長障害および小耳介や特徴的な顔貌があり識別可能な疾患であった。CDC45 は DNA 合成に必要な複製開始複合体および CMG ヘリカーゼ複合体の構成要素をコードしており、細胞分裂に関わる必須遺伝子である。頭蓋縫合部に影響を与えることが示唆され、頭蓋骨早期癒合症の発症のメカニズムに関与していると考えられている。

E. 結論

頭蓋骨早期癒合症の鑑別診断として、Meier-Gorlin 症候群が挙げられ、膝蓋骨低形成や鎖肛を同時に有することが特異的であり、その組み合わせにより身体所見のみによる臨床診断が可能な症候群と考えられた。

F. 研究発表

- 論文発表
1. Kato K, Miya F, Oka Y, Mizuno S, Saitoh S. A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders. J Hum Genet. 2021;66(5):491-8.
2. Suzuki H, Inaba M, Yamada M, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K, Doi M. Biallelic loss of OTUD7A causes severe muscular hypotonia, intellectual disability, and seizures. Am J Med Genet A. 2021;185(4):1182-6.
3. Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K. Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects. Congenit Anom (Kyoto). 2021;61(3):76-81.
4. Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals

T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. Genet Med. 2021;23(6):1050-7.

2. 学会発表

1. 稲葉 美枝、水野誠司、小崎健次郎. Blaschko 線に沿ったモザイク状の皮膚色素沈着を有する TFE3 遺伝子のミスセンス変異の一例. 03. 遺伝子異常, 14. 症例オンデマンドセッション. 第 61 回日本先天異常学会学術集会 オンライン 2021.8.8. 国内.
2. 稲葉美枝、野上健、伊藤弘紀、栗田和洋、谷合弘子、青木洋子、水野誠司. 進行性の膝関節拘縮を認めた MAP2K1 変異の CFC 症候群の 3 例. 第 43 回日本小児遺伝学会学術集会 オンライン 2021.1.8-1.9. 口頭. 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「メンケ・ヘネカム症候群5症例の臨床遺伝学的研究」

研究分担者 岡本伸彦
大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

研究要旨

ルビンシュタイン・テイビ症候群は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とするし、1957年に症例報告として最初に記述された。染色体16p13.3に座位する *CREBBP* 遺伝子変異がルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子として同定された。*EP300*も第2の責任遺伝子であることが判明した。遺伝子の全欠失を含め、さまざまな変異が報告されている。Menkeらは*CREBBP*のエクソン30ないし31に変異を有し、RTSとは表現型の異なる11症例を報告した。その後も同様の報告があり、メンケ・ヘネカム症候群として新しい症候群が確立した。このメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的に検討を行った。

研究協力者

大阪母子医療センター遺伝診療科 西恵理子（副部長）、長谷川結子
大阪母子医療センター認定遺伝カウンセラー 川戸和美、西村夕美子、松田圭子

A. 研究目的

ルビンシュタイン・テイビ症候群は特徴的顔貌、幅広い母指趾、低身長、精神遅滞を特徴とするし、1957年に症例報告として最初に記述された。染色体16p13.3に座位する *CREBBP* 遺伝子変異がルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子として同定された。Menkeらは*CREBBP*のエクソン30ないし31に変異を有し、RTSとは表現型の異なる11症例を報告した（Am J Med Genet 2016）。その後も同様の報告があり、メンケ・ヘネカム症候群として新しい症候群が確立した。このメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的に検討を行った。

B. 研究方法

各種研究プロジェクトで診断にいたったメンケ・ヘネカム症候群5症例について臨床遺伝学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたってはさまざまなプロジェクトの様式に従って書面で意思確認を行った。解析の前後に遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

症例 1

15歳女児で、家族歴に特記事項なし。出生体重 2567g(-1.4SD)、身長45.0cm(-2.4SD)、頭囲32.5cm(-0.7SD)であった。乳児期より成長障害と精神運動発達遅滞を認めた。3歳前に歩行開始したが、現在も有意語はなく、重度知的障害と自閉症スペクトラム障害である。乳児期に熱性けいれんを発症し、7歳でてんかんを発症した。感染症を反復した。15歳で身長140.5cm(-3.2SD)、体重 28.1kg(-3.1SD)、頭囲49.5cm(-3.8SD)であった。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。マイクロアレイ染色体検査異常なく、全エクソーム解析で*CREBBP*遺伝子に次の変異を同定した。

c.5570_5590 del; p.His 1857_Gln1863del (NM_004380.3)

症例 2

4歳男児で、家族歴に特記事項なし。在胎38週1日、出生体重1954g(-2.6SD)、身長45.5cm(-1.3SD)、頭囲32.0cm(-0.8SD)であった。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、生後22か月で独歩開始した。4歳時の発達指数は48であった。

眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。母指趾の変形はなかった。

3歳児の身長は 92.5(-2.1SD)、体重11.7kg (-2.2SD)頭囲 48.0cm (-1.4SD)であった。マイクロアレイ染色体検査異常なく、全エクソーム解析でCREBBP遺伝子のエクソン31に: c.5614A>G; p.Met1872Val(NM_004380.3)を認めた。

症例3

1歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎38週2日、出生体重2488g (-1.4SD)、身長47.0cm (-0.7SD)、頭囲33.0cm (-2.6SD)で出生。子宮内発育遅延を認めた。心室中隔欠損、停留精巣を認めた。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。小指内弯を認めたが母指趾の変形はなかった。発達遅滞は軽度で、1歳半で独歩を開始した。

1歳8か月で身長 72.5cm(-2.5SD)、体重 7.24kg (-3.0SD)、頭囲43.0cm (-2.6SD)と、低身長と小頭症を認めた。

遺伝子解析でCREBBPエクソン31に: c.5614A>G; p.Met1872Val(NM_004380.3)を認めた。この変異は症例2と同じであり、既報変異にもある変異であった。

症例4

6歳男児。家族歴に特記事項なし。41週3日で出生体重3058g (-0.6SD)、身長45.5cm (-0.2SD)、頭囲32.0cm (-2.8SD)で出生。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、生後28か月で歩行を開始した。6歳時点で有意語なく、重度知的障害を認めた。眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、小顎などの特徴を認めた。眼科的には鼻涙管狭窄と斜視を認めた。母指趾の変形はなかった。脊椎側弯症を認めた。頭部MRIには著変なく、脳波異常を認めたが現時点ではてんかん発作はない。CREBBP遺伝子のエクソン31に: c.6188C>G; p.S2063*(NM_004380)変異を同定した。

症例5

11歳女児。妊娠経過に特記すべきことなし。在胎38週、出生体重2200g (-1.8SD)、身長46.5cm (-0.8SD)、頭囲30.5cm (-2.8SD)であった。乳児期より精神運動発達遅滞を認め、2歳歩行開始した。発達指数は、4/2で中度知的障害を認めた。

眉毛高位、長い睫、眼瞼下垂、眼間裂斜上、内眼角贅皮、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、耳介低位、薄い上口唇、巨歯などの特徴を認めた。軸後性多指趾を認めた。

CREBBP遺伝子エクソン31に変異を同定した。: c.6241C>T; p.Q2081*(NM_004380.2)

D. 考察

CREBBPのExon 30ないし31の特定領域の変異はルビンシュタイン・テイビ症候群とは異なるメンケ・ヘネカム(Menke-Hennekam)症候群の原因となる(MKHK1, OMIM 618332)。ルビンシュタイン・テイビ症候群の第2の遺伝子であるEP300の相同領域の変異でも同様臨床所見を認める。この領域はZNF2ないしZNF3で亜鉛イオンが結合するドメインおよびNRドメインである。

臨床症状としては精神運動発達遅滞(程度はさまざまである)、特異顔貌、低身長、自閉症スペクトラム障害、小頭症、乳幼児期の哺乳栄養障害、摂食障害、てんかん、停留精巣、上気道感染反復などがある。特異顔貌として、眼瞼裂狭小、眼間開離、鼻根部平低、短鼻、前向き鼻孔、長い人中などを認める。ルビンシュタイン・テイビ症候群で認めるような母指趾の変形は認めず、顔貌の特徴も異なり、ルビンシュタイン・テイビ症候群とメンケ・ヘネカム症候群はCREBBP遺伝子変異の場所によって異なる表現型をとる関連疾患ということになる。最近になってエクソーム解析の結果、ある遺伝子内で変異の領域によって異なる疾患が成立する場合が他にも各種報告されており、興味深い。

我々はメンケ・ヘネカム症候群5症例を経験した。やはり5症例ともルビンシュタイン・テイビ症候群を考える身体所見は認めなかったが、特徴的的身体所見から、認識可能な症候群と考えられた。

5例のうち、2個の変異は既報と同じものであり、3個は新規変異であった。症例4と5はNRドメインに停止コドンをもっていたが、メンケ・ヘネカム症候群で早期停止コドンの症例はこの2例が最初である。

この内容は専門医学雑誌に掲載された(Nishi et al. Am J Med Genet 2021)。

E. 結論

国内1施設でメンケ・ヘネカム症候群を5症例経験したことより、本症候群の頻度は高く、未診断例が多数存在する可能性がある。ルビンシュタイン・テイビ症候群は小児慢性特定疾患に指定され、遺伝子解析も保険収載されている

が、メンケ・ヘネカム症候群の診断の場合、その適用はなく、検討が必要である。

さらなる臨床像の確立のため、症例の蓄積と長期フォローによる自然歴の把握が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Chowdhury F, Wang L, Al-Raqad M, Amor DJ, Baxova A, Bendova S, Biamino E, Brusco A, Caluseriu O, Cox NJ, Froukh T, Gunay-Aygun M, Hancarova M, Haynes D, Heide S, Hoganson G, Kaname T, Keren B, Kosaki K, Kubota K, Lemons JM, Magrina MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, Okamoto N, Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedlacek Z, Schatz K, Streff H, Uehara T, Walia JS, Wheeler PG, Wiesener A, Zweier C, Kawakami K, Wentzensen IM, Lalani SR, Siu VM, Bi W, Balci TB. Haploinsufficiency of PRR12 causes a spectrum of neurodevelopmental, eye, and multisystem abnormalities. *Genet Med*. 2021;23(7):1234-45.
2. Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughran J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E, Scurr I, Suri M, van der Burgt I, Matsumoto N, Miyake N, Benoit V, Lederer D, Banka S. Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2. *Genet Med*. 2021;23(7):1202-10.
3. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(1):3-15.
4. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):446-53.
5. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals

with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):2913-21.

6. Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Okamoto N. A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):24.
7. Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N. Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):3092-8.

2. 学会発表

1. 川戸和美、西恵理子、植田紀美子、長谷川結子、岡本伸彦、ルビンシュタイン・テイビ症候群における長期的合併症、第66回日本人類遺伝学会、横浜(オンライン)、2021.1、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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究」

研究分担者 氏名 松浦伸也
所属・職位 広島大学・教授

研究要旨

早老症状を呈する代表的な先天異常症候群として21トリソミーがあるが、現在21トリソミーは指定難病ではない。しかし成人期に急速に退行がみられる急激退行症(21トリソミーに伴う)は指定難病にされており、その核型と臨床経過を検討する意義は深い。今回の研究ではReverse phenotypingの手法を用いて、トリソミーの中でも重症度に差のあるモザイク型トリソミーについて検討した。その結果、末梢血の染色体検査でモザイク率は2～98%であり、臨床症状は患者によって様々な程度を示した。また、モザイク型トリソミー患者の成長曲線の作成などを行い、身長・体重の検討をおこなった。将来的な治療法の開発を目指し、トリソミーレスキューについても検討を行った。

研究協力者

宮本達雄・山口大学・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、早老症状を呈する先天異常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。令和3年度は、モザイク型トリソミーの染色体核型と臨床症状について検討した。さらに、将来的な治療法の開発を目指して、細胞初期化に伴うトリソミーレスキュー現象についても検討を行った。

B. 研究方法

埼玉県立小児医療センターの外来を受診しているモザイク型トリソミー患者26名について種々の検査結果ならびに臨床データを収集した。さらに、代表的なトリソミー症候群の患者線維芽細胞から、細胞初期化に伴う染色体核型の変化について検討した。
(倫理面への配慮)

本研究では、染色体異常症のゲノムDNAを使用することから、個人情報保護の必要がある。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:モザイク型21トリソミーの発症機序に関する研究;承認番号:第ヒ-232号)。

C. 研究結果

モザイク型トリソミー患者の内訳は男児10名、女児16名だった。末梢血の染色体検査でモザイク率は2～98%を示した。臨床症状は患者によって様々な程度を示した。10名の女児について成長曲線を検討したところ、身長・体重ともに比較対象の成長曲線と比べて明らかな差異を認めなかった。

また代表的なトリソミーの患者の細胞を初期化することにより、過剰染色体がランダムに喪失して、正常核型に自己修正されることが判明したことから治療法への応用を検討した。

D. 考察

モザイク型トリソミー患者のモザイク率は様々であり、臨床症状の軽重と必ずしも一致しなかった。また、埼玉県立小児医療センターにおいて新生児一過性骨髄増殖症候群の骨髄検査で21トリソミーが検出され、表現型軽微なモザイク型21トリソミーと診断された症例が報告されており、改めてモザイク性疾患の診断の難しさが認識された。

トリソミーレスキューは、染色体数を正確に保つ生体のメカニズムの一つと考えられている。本研究で見いだしたトリソミーレスキュー現象は、培養細胞のゲノム操作を伴わない染色体を

修正する新たな治療法としての応用が期待された。

E. 結論

モザイク型トリソミー26名について種々の検査および臨床データを収集した。今回の研究のデータは、Reverse phenotypingの手法を使うことにより自然歴や合併症のみならず、新たな治療法への手がかりを見つけることができたと考える。

F. 研究発表

- 論文発表
 - Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes. PLoS One. 2022;17(3):e0264965.
 - Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, Matsuura S. Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction. Methods Mol Biol. 2022;2374:49-57.
 - Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. Sci Rep. 2021;11(1):19661.
- 学会発表
 - 阿久津シルビア夏子、宮本達雄、富岡啓太、大場大樹、大橋博文、松浦伸也、トリソミー症候群の細胞初期化で誘導されるトリソミーレスキュー、第5回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス、広島(オンライン)、44352, 国内
 - Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura, iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes, 第64回日本放射線影響学会, 茨城(オンライン), 44461, 国内
 - Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Daiju Oba, Keita Tomioka, Hiroshi Ochiai, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura, iPSC reprogramming-mediated random trisomy correction in aneuploidy syndromes, The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Fukushima (web), 7 February, 2022, 国際
 - 松浦伸也, ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析, 第3回放射線災

害・医科学研究拠点ワークショップ, 福島(オンライン), 44600, 国内

- 宮本達雄、細羽康介、板橋岳志、岩根敦子、阿久津シルビア夏子、落合 博、斎藤裕見子、山本 卓、松浦伸也、ペルオキシソーム欠損による繊毛シグナル伝達障害の分子機構, 第44回日本分子生物学会年会, 横浜(オンライン), 44531, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患」

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遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群の類縁疾患に当たるベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。今年度は、BWS 症例 18 例を解析した。古典的 BWS で **no alteration** を示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWS_p スコアが低い傾向にあった。BWS 双胎例では、MD 双胎と DD 双胎における症状の一致性の違いは ICR2 低メチル化細胞の各臓器における分布の違いを反映していることが示唆された。また、分子遺伝学的解析の有償化により解析症例数は半減したものの、COVID-19 の影響は認められなかった。一方、ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究では、精神発達遅滞の頻度、男女における身長差、低頻度ながら成人で新たに認められる症状が報告されていた。

研究協力者

東元 健 佐賀大学医学部・准教授
原 聡史 佐賀大学医学部・助教

A. 研究目的

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）とソトス症候群を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。これらの疾患は、臨床症状のオーバーラップが見られることや、一部の症例で原因となる遺伝子異常が重複することが報告されており、臨床上、鑑別が重要である。

ソトス症候群は、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、瘻彎、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストン H3 リジン 36 のモノメチル化とジメチル化（H3K36me1, H3K36me2）を触媒する酵素 NSD1 である。

BWS は、過成長、巨舌、腹壁欠損、片側肥大、顔面の単純性母斑、耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩、一過性低血糖、腎肥大や肝腫大などを呈し、Wilms 腫瘍、肝芽種などの胎児性腫瘍が高頻度に発生する先天異常疾患である。原因

は、11p15.5-p15.4 のジェネティックあるいはエピジェネティックな変化で生じるインプリンティング異常である。

BWS の原因は、ICR1 高メチル化

（ICR1-GOM）、ICR2 低メチル化（ICR2-LOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: patUPD）、CDKN1C 機能喪失変異、11p15.5 copy number variation（CNV）の五つに大別できるが、およそ 20% の患児ではこれらの異常を検出することができない。多様な表現型を示すことおよび既知の遺伝子異常を検出できない症例が存在することから、

Beckwith-Wiedemann スペクトラム（BWSp）という呼称と表現型に基づくスコアリングシステムが提唱され、4 以上は古典的 BWS、2 点～3 点以下は分子遺伝学的解析による診断の可能性があり、1 以下は別疾患と判断される（Brioude F, et al.: Nat Rev Endocrinol, 2018）。BWS の分子遺伝学的解析については、2012 年度から有償化している。有償化前、有償化後の解析検体数について調査した。

一方、これらの疾患は rare disease であることから、成人期での臨床情報の収集には長期フォローが必要である。しかし、成長ともに医療的フォローから脱落する症例も多く、成人期での症状を収集することは困難な場合が多い。そこで、先行する研究成果や最近の海外研究を参照し、成人期の臨床症状や合併症の頻度を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較

令和3年度に当研究室で収集・解析した BWS 症例を対象とした。BWSp スコアリングシステムに基づき、4 以上を古典例、2 または 3 を疑い例、1 以下を非該当例とした。それぞれの症例群において、上述の分子遺伝学的異常別の症例数を解析した。

2. BWS 双胎例の解析

BWS は、一般集団に比べて女兒の一卵性双胎が多いことから、これまでに当研究室で解析した症例の中から双胎例を抽出し、BWSp スコアおよび分子遺伝学的解析結果について解析した。

3. BWS 解析有償化による解析数の推移

2012 年度から BWS の分子遺伝学的解析を有償化（トリオ解析で 5 万円）している。金額は、解析に用いる消耗品の実費に基づいており、解析機器の減価償却、人件費は含まれていない。有償化前、有償化後の解析検体数について調査した。加えて、COVID-19 パンデミック前後の解析検体数について調査した。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

ソトス症候群の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症の頻度をまとめた。

(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. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較

令和3年度に当研究室で収集・解析した症例は 18 例で、古典例（スコア ≥ 4 ）14 例、疑い例（ $2 \leq$ スコア ≤ 3 ）4 例、非該当例（スコア ≤ 1 ）0 例であった（表 1）。

古典例（スコア ≥ 4 ）と疑い例（ $2 \leq$ スコア ≤ 3 ）の遺伝子異常の症例数と頻度を表 2 に示す。古典例 14 例中分子遺伝学的な異常を認めた 10 例の平均スコアと no alteration 例 4 例の平均スコアは、それぞれ 6.9 と 3.5 であり、有意差はなかったものの、no alteration 例で低い傾向が見られた（Wilcoxon 順位和検定、 $p = 0.089$ ）。

表 1 古典例と疑い例の遺伝子異常別症例数

異常のタイプ	古典例 (n = 14)	疑い例 (n = 4)
ICR1-GOM	0	0
ICR2-LOM	8	0
patUPD	2	0
CDKN1C 変異	0	0
11p15.5 CNV	0	0
No alteration	4	4
合計数	14	4

2. BWS 双胎例の解析

一絨毛膜二羊膜双胎（MD 双胎）は 5 組、二絨毛膜二羊膜双胎（DD 双胎）は 1 組で、すべて女兒であった。生殖補助医療については、MD 双胎で顕微授精 1 組、体外受精 1 組、DD 双胎の 1 組は体外受精であった。発症原因は全例 ICR2-LOM であった。

MD 双胎は、一方の児は BWSp スコアが 4 以上で古典的 BWS と診断できたが、他方の BWSp スコアは 1 または 2 で、双胎間で解離を認めた（表 2）。しかしながら、ICR2 のメチル化の程度は双胎間で差はなかった。一方、DD 双胎では、BWSp スコアは同じであったが、ICR2 のメチル化は患児で低メチル化、健常児で正常メチル化であった。

表 2 BWS 双胎の BWSp スコアと ICR2 メチル化状態 (n.a.: not available)

ID	膜性	妊娠	Twin A (患児) BWSp スコア ICR2 メチル化	Twin B BWSp スコア ICR2 メチル化
BWS-019	MD	自然	4 41%	1 39%
BWS-156	MD	人工授精	7 15%	1 n.a.
BWS-176	MD	ICSI	4 27%	n.a. 28%
BWS-177	MD	自然	5 41%	2 40%
BWS-251	MD	IVF	6 35%	1 30%
BWS-179	DD	IVF	5 7.3%	5 50%

3. BWS 解析有償化による解析数の推移

年間平均解析症例数は、無償解析（2009年～2011年）では37.7例、有償化後（2012年～2019年）は18.4例で、有償後に有意に解析件数が減少した（Wilcoxon 順位和検定、 $p = 0.0139$ ）。一方、COVID-19 パンデミック前後で比較すると、パンデミック前（2012年～2019年）18.4例に対し、パンデミック後（2020年～2021年）18.0例で、有意差はなかった（Wilcoxon 順位和検定、 $p = 1.00$ ）。

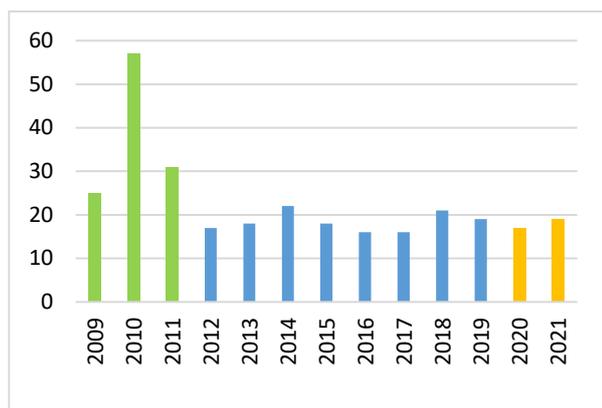


図1 BWS 解析症例数の年度別推移
2011年度まで無償（緑）。2012年度以降有償。2020年度、2021年度はCOVID-19 パンデミック。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

英国のソトス症候群成人症例44名を解析した論文が報告されていた（Foster A, et al.: *Am J Med Genet Part C*, 181C: 502-508, 2019）。平均年齢30歳（18～48歳、男：女 = 17：27）の解析の結果、以下の項目が報告されている。

- 1) 36名（82%）の患者で軽症以上の精神発達遅滞を認め、約半数（17名）は自己管理が困難であった。また、中程度以上の精神発達遅滞のある患者の20%に自閉症スペクトラムを認めた。
- 2) 身長は、女性が+1.9 SD、男性が+0.5 SDであった。
- 3) ソトス症候群に特徴的な顔貌は成人でも認められたが、小児患者に見られる頬部紅潮と狭い顎のラインは成人患者では見られなかった。
- 4) 女兒の初潮年齢、男児の変声時期は一般集団と差はなかった。4名の女性が出産し、計9人の子供のうち2人がソトス症候群であった。
- 5) 成人で新たに認められた症状として、歯科的問題（16%）、難聴（16%）、大動脈拡大（9%）、関節拘縮（9%）、下肢のリンパ浮腫（7%）、進行性振戦（7%）が見られた。
- 6) 24名（55%）の患者で側彎症または脊柱後湾症を認め、このうち23名が16歳以下で診断されていた。また、11名が外科的治療を必要とした。

7) 8名（18%）の患者に先天性腎奇形があり、このうち2名が成人後に高血圧を発症した。

D. 考察

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の比較

古典的 BWS においても分子遺伝学的に no alteration を示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSp スコアが低い傾向にあった。BWS の原因のうち、メチル化異常と patUPD は原則としてモザイクであることから、no alteration 症例では、末梢血中の有核細胞におけるモザイク率が極めて低いと思われる。同様に、各臓器のモザイク率も低いため BWSp スコアが低い傾向になると考えられた。

2. BWS 双胎例の解析

MD 双胎では、双胎間で BWSp スコアの差異を認めるが、ICR2 のメチル化に差は認めなかった。MD 双胎の Twining は、胚盤胞以降に生じる。この時期に生じた ICR2 低メチル化細胞が造血幹細胞として骨髄に分布すること、および共通胎盤での血管吻合により双胎間で共有されるものの、各臓器への分布は双胎間で異なることが考えられる。一方、DD 双胎では、双胎間で BWSp スコアは同じだが、ICR2 のメチル化に明らかな差を認めた。DD 双胎の Twining は MD 双胎よりも早い時期に生じるため、ICR2 低メチル化細胞の分布は各臓器間で似通っていると考えられる。ただし、造血幹細胞への分布のみが双胎間で大きく異なると推測される。

3. BWS 解析有償化による解析数の推移

年間平均解析症例数は、消耗品実費相当の費用にもかかわらず、有償化により半減した。また、COVID-19 パンデミックは解析症例数に影響なかった。全国的に受診の減少もあったが、分子遺伝学的解析の需要は底堅いと考えられた。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究

英国のソトス症候群成人症例の解析から成人期の症状の詳細が明らかとなった。頻度は低いものの、成人以降に新たに出現する症状があることが明らかとなった。この先行研究は 18～48 歳の患者を解析していることから、今後は 50 代以降の患者の症状の解析が肝要と考えられた。

E. 結論

BWS 症例 18 例を解析した。古典的 BWS で no alteration を示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSp スコアが低い傾向

にあった。BWS 双胎例の解析では、MD 双胎と DD 双胎における症状の一致性の違いは ICR2 低メチル化細胞の各臓器における分布の違いを反映していることが示唆された。また、分子遺伝学的解析を有償化すると、解析症例数は半減したものの、COVID-19 の影響は認められなかった。ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究により、その特徴が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H. Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2021;58(6):422-5.
2. Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(3):1118-25.
3. Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(10):3062-7.
4. 副島 英伸. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 エピゲノム. 遺伝子医学. 2021;11(4):108-15.

2. 学会発表

1. Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S. ,Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome.,European Society of Human Genetics Conference, 2021 ,Virtual Conference.,2021.8.28-31.,国際
2. 副島英伸, エピゲノム異常疾患とゲノム異常 ,第3回 Chubu Cytogenetics Conference,オンライン開催,2022.3.19 ,国内
3. 副島英伸, エピゲノム異常疾患—基礎、解析、診断—,第28回臨床細胞遺伝学セミナー,オンライン開催,2021.12.3-2022.1.11, 国内
4. 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 DNA メチル化解析から— ,第14回日本エピジェネティクス研究会年会,Web 開催,2021.3.30-31,国内

5. 原聡史, 孫菲菲, 富田知世子, 田上由香, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸, 表現型は一致するが DNA メチル化状態が一致しない Beckwith-Wiedemann 症候群双胎 (二絨毛膜二羊膜) の 1 例 ,日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会大会,ハイブリッド開催,2021.10.13-16,国内
6. 八木弘子, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 東元健, 副島英伸, 照井君典, Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した副腎性クッシング症候群の一例,第29回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第41回日本内分泌学会東北地方会,Web 開催,2021.9.11,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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「歌舞伎症候群の疾患レジストリ作成と
診療ガイドライン・重症度分類の改定へむけてのデータ取得」

研究分担者 吉浦孝一郎
原爆後障害医療研究所・教授

研究要旨

歌舞伎症候群において、KMT2DとKDM6A遺伝子の変異解析だけでは確定診断は不可能である。しかし、歌舞伎症候群で特異的に変化が認められるCpGアイランドのメチル化状態の変化を捉えることによって、変異解析と組み合わせでどちらか一方で、診断を下すことで見逃しが少なくなる。

メチル化解析の方法は、多領域の確認が必要なため、酵素的変換後のシーケンス解析によるが、本法がこれまでのゴールドスタンダードと思われてきた 亜硫酸による化学変換後シーケンス法と比較して信頼出来るのか否かの確認を行った。酵素的変換後シーケンス解析法は、十分に安定して結果を出すことが可能で、亜硫酸変換後シーケンス法と同等あるいはそれ以上の安定性をもって診断に応用可能であると結論づけることができる。

A. 研究目的

ヒストンメチル化異常症による先天異常症候群の一つである歌舞伎症候群について、九州地区の成育医療施設としての支援機能、診療ガイドライン・重症度分類の改定、疾患レジストリ作成を行う。昨年度確立した診断に有用なメチル化解析法について、これまでゴールドスタンダードとされていた亜硫酸変換後シーケンス解析法との比較検討をおこなった。

B. 研究方法

診断に有用なメチル化部位は、全ゲノム亜硫酸変換後シーケンス解析法により同定した。しかし、診断時は多数の部位を解析しなければならないため、酵素変換法によって診断を実施する。酵素変換法は、比較的新しい技術であり、これまでのゴールドスタンダード法である亜硫酸変換後シーケンス解析法と同一結果を返すのかを検証しておく必要がある。

全ゲノム亜硫酸変換後シーケンス解析を実施した歌舞伎症候群5名は、診断に有用なメチル化部位 119 領域を対象として酵素変換法により解析しているため、対象 119 領域については、亜硫酸変換法と酵素変換法とによる両データがある。両法によるメチル化率の比較を行い、酵素変換法の有用性を確認した。

目的領域 119 領域に存在して、充分量の depth が確保されている CpG サイトについて EM-Seq によるメチル化%を昇順に並べ、横軸にその%をとった。同部位の Bisulfite Seq データから得られた%を縦軸として、点プロットを作成した。

(倫理面への配慮)

歌舞伎症候群患者試料は、KMT2DとKDM6A 遺伝子解析および全てゲノム解析およびエピゲノム解析について同意を得た試料である。非罹患患者 DNA は、他の遺伝解析研究参加者で研究参加時に健常対照として、全てゲノム解析およびエピゲノム解析について同意を得た試料である

C. 研究結果

Bisulfite-SeqとEM-Seq のデータが完全に一致すれば、0を通る傾き1の直線 ($y=x$) となるはずである。5サンプル中2サンプルは、おおよそそのような直線に沿っているが、他3サンプルは、Bisulfite-Seq でメチル化率が高く描画された。

D. 考察

点プロットの結果は、Bisulfite 処理による非メチル化 C のウラシルへの変換が完全には

進行しない場合がある可能性と EM-Seq 反応が不安定でメチル化 C も変換してしまう可能性がある。しかし、EM-Seq の診断において、一定した結果がえられていたことから、Bisulfite-Seq 実験においては、非メチル化シトシンのウラシルへの変換が不安定で、変換されていない場合があると結論づけている。

E. 結論

ヒストン修飾酵素異常症の診断は、原因遺伝子そのものの変異解析と当該疾患特異的に変化する CpG 部位をターゲットとしてメチル化率を非罹患者と比較することで診断の補助となる。メチル化状態は診断バイオマーカーとなり得ること、DNA 診断とメチル化診断によって歌舞伎症候群が多くの亜系に分類できることが明かである。目的部位のメチル化率を測定するには、EMzymatic-Methy Sequence 法が優れており、有用と考える。これまでゴールドスタンダード法と考えられていた Bisulfite Sequence 法は、実験（診断）の際に、変換効率等のモニターを決めて利用しないと間違った結果を導く可能性がある。検査方法としては、適当ではないと考察する。

全ゲノムを対象としたメチル化率の解析も、TET/APOBEC の酵素による非メチル化シトシンの変換後に、全ゲノムシーケンス法を実施することが安定した結果を得るのには適していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mushino T, Hiroi T, Yamashita Y, Suzaki N, Mishima H, Ueno M, Kinoshita A, Minami K, Imai K, Yoshiura KI, Sonoki T, Tamura S. Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura. Intern Med. 2021;60(12):1927-33.
2. Tamura S, Kosako H, Furuya Y, Yamashita Y, Mushino T, Mishima H, Kinoshita A, Nishikawa A, Yoshiura KI, Sonoki T. A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia. Acta Haematol. 2022;145(1):89-96.

2. 学会発表

1. 濱口 陽, 三嶋博之, 河合智子, 斎藤伸治, 秦 健一郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の新規 DNA メチル化サイトの検索, 日本人類遺伝学会第 66 回大会/第 28 回日本遺伝

子診療学会大会 合同開催,パシフィコ横浜,2021,Oct,13~16,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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群の患者・家族への情報提供のためのウェブサイトの構築

分担研究者 沼部 博直
東京医科大学遺伝子診療センター・教授

研究要旨

先天異常症候群の患者・家族への情報提供を行うために、ウェブサイトやイラスト、動画を作成し、公開する作業を行っている。
また、患者会協議会などに対して、先天異常症候群を中心として遺伝性疾患に関する講演を行い、それを参加者限定ではあるが動画公開している。

A. 研究目的

先天異常症候群の患者・家族は、疾患の発生機序やその遺伝性、自然歴や合併症、予後、治療法などに関して、幅広い知識を求めている。一方で、遺伝医学の進歩に伴い、検査診断法やサーベイランス計画、治療へのアプローチなども日々、変化しており、新規情報を求める声も少なくない。

これらの情報をなるべく即時性を保ちつつも、EBMに基づいた情報を選択して、患者・家族にも理解しやすい形で提供することを目的とした。

B. 研究方法

医学研究、医学教育ならびに診療の場で自由に使用できる画像、動画などを順次作成し、一部はプレゼンテーション形式にして、インターネットのウェブ上で公開した。

C. 研究結果

分担研究者が作成していた東京医科大学のホームページとは独立した形で、より管理しやすいウェブサイトを作成し、そこに主に先天異常症候群を含む遺伝性疾患や染色体異常症、遺伝医学に関する基礎知識や、それらに関する画像や動画を公開した。

遺伝医学用語の改訂に際しては、優性遺伝を顕性遺伝、劣性遺伝を潜性遺伝に変更した新規バージョンも作成した。

染色体模式図なども、マイクロアレイ検査の普及で、より精細な模式図が必要とされてきていることから、ISCNの最新版に基づき、新たに作図を行った。

小児難病の親の会の連絡会において、遺伝子診断の進歩について講演を行う機会を得たので、参加者限定ではあるが、講演内容を録画し、YouTubeで限定公開している。

D. 考察

親の会連絡会における、遺伝学的検査の進歩に関する講演は、有意義ではあるが、親の立場からは難解な内容であったとの声も少なくなかった。今後は、より基礎的な内容を含む、簡易な情報提供も必要であると考えます。

そのためには、それぞれの閲覧者の遺伝医学に関する知識レベルにあわせた多段階の情報提供を行うことが望まれる。

E. 結論

遺伝医学の情報提供サイトとして以下を構築した。 <https://cligen.org/>

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2021;64(1):e15007.
2. 沼部 博直. 【小児疾患診療のための病態

生理2 改訂第6版】染色体異常、先天異常
胎児性アルコール症候群および胎児性アル
コールスペクトラム症. 小児内科.

2021;53(増刊):234-7.

2. 学会発表

1. 森地 振一郎, 沼部 博直, 石田 悠, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 竹下 美佳, 森島 靖行, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 頭囲拡大, 発達遅滞を契機に Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の診断に至った 1 例, 第 63 回日本小児神経学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.5, 国内
2. 直宮 理絵, 森地 振一郎, 沼部 博直, 渡邊 由祐, 加納 佳奈子, 高松 朋子, 高橋 英城, 竹下 美佳, 奈良 昇乃助, 石田 悠, 小穴 信吾, 山中 岳, 河島 尚志, 全前脳胞症を伴った環状 21 番染色体症候群の一女兒例, 第 61 回日本先天異常学会学術集会, 東京(オンライン), 2021.8, 国内
3. 尾崎 佐知子, 沼部 博直, 藤田 京志, 三橋 里美, 松本 直通, 長鎖シークエンスと細胞遺伝学的アプローチを組み合わせた染色体複雑構造異常の解析, 日本人類遺伝学会第 66 回大会, 第 28 回日本遺伝子診療学会大, 横浜(ハイブリッド), 2021.10, 国内
4. 沼部 博直, 腸重積症を契機に診断に至った Peutz-Jeghers syndrome の 1 例: 指定発言, 第 678 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京(オンライン), 2022.1, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「未成年階級における指定難病と小児慢性特定疾病の認定状況」

研究分担者 樋野村亜希子
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月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」と「児童福祉法の一部を改正する法律」、それぞれの法により指定難病と小児慢性特定疾病として選定された疾病は、医療費助成を受けることができる。だが、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に選定されている疾病において、未成年の患者がいずれの制度で認定を受けているのかは明らかになっていない。本研究では、指定難病及び小児慢性特定疾病の受給者証所持者数を調査し、今後の登録の在り方について検討した。

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

A. 研究目的

「難病の患者に対する医療等に関する法律（以下、「難病法」）」が平成27年1月に施行され7年が経過した。難病法施行により、医療費助成の対象疾病が拡大し、施行前の特定疾患治療研究事業56疾病から、指定難病として令和3年11月現在338疾病が対象となった。一方、平成17年の児童福祉法により法定化されてきた小児慢性特定疾病についても、「児童福祉法の一部を改正する法律（以下、「改正児童福祉法」）」が難病法と同日の平成27年1月に施行され、小児慢性特定疾病の対象も、施行前の514疾病から、令和3年11月現在788疾病まで拡大している。

難病法は、難病の患者の良質かつ適切な医療の確保、療養生活の質の維持向上を図ることを目的として、基本方針の策定、公平かつ安定的な医療費助成制度の確立、調査研究の推進、療養生活環境整備事業の実施等の措置について規定されている。改正児童福祉法では小児慢性特定疾病児童等を含む児童の健全育成を目的として、基本方針の策定、公平かつ安定的な医療費助成制度の確立、小児慢性特定疾病児童等への自立支援事業の実施、調査研究の推進等の措置について規定されている。

指定難病と小児慢性特定疾病のいずれにも選定されている疾病の場合、当該申請は法令上どちらかに限られているものではない。両方に認定されればそれぞれのサービスの利用が可能で

あるが、同じ疾病の治療に関して医療費助成の重複利用はできず、両方の医療受給者証を提示した場合、自己負担額上限が半額となる小児慢性特定疾病が適用となる。

だが、指定難病と小児慢性特定疾病のいずれにも選定されている疾病における認定状況は明らかになっていない。そこで難病法と改正児童福祉法の2つの法における医療費助成制度について、指定難病および小児慢性特定疾病の受給者証所持者数を調査し、2つの医療費助成に登録が可能な未成年層の認定状況から課題を抽出し、今後の登録の在り方について検討する。

B. 研究方法

対象①：指定難病

政府統計のポータルサイト e-Stat

(<https://www.e-stat.go.jp/>)に公開されている衛生行政報告例より下記の特定期間（指定難病）受給者証所持者数及び特定疾患（難病）医療受給者証所持者数を調査対象とした。

- ・令和2年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2022年1月27日公開）
- ・令和元年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2021年3月1日公開）
- ・平成30年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2019年10月31日公開）

- ・平成29年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2018年10月25日公開）
- ・平成28年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2017年10月26日公開）
- ・平成27年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2016年11月17日公開）
- ・平成26年度特定疾患（難病）医療受給者証所持者数（2015年11月5日公開）

対象②：小児慢性特定疾病

e-Statに公開されている衛生行政報告例より下記の小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数と、令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「成育医療からみた小児慢性特定疾病対策の在り方に関する研究」分担研究報告書「小児慢性特定疾病児童等データベースの登録状況（現況値）ー平成27～30年度の疾病登録状況ー」

(https://www.shouman.jp/research/pdf/r2reports/18_buntan15.pdf)を調査対象とした。本分担研究報告書は、実施主体である各自治体から国立成育医療研究センター内の医療意見書登録センターに送付され登録された登録件数について報告されたものである。登録にかかるタイムラグのため本登録件数は衛生行政報告例等の受給者証所持者数の約8-9割程度と推定されている。

- ・令和2年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数（2022年1月27日公開）
- ・令和元年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数（2021年2月18日公開）
- ・平成30年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数（2019年10月31日公開）
- ・平成29年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数（2018年10月25日公開）

なお、衛生行政報告例では対象疾患群別の受給者証所持者数のみ公開されている。

方法：(1) 平成27～令和2年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者総数と平成29～令和2年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者総数の年齢階級別推移

(2) 平成27～令和2年度研究班対象25疾病の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移

(3) 平成30年度研究班対象25疾病の特定医療費

（指定難病）受給者証所持者数と小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の比較

年齢階級毎の受給者証所持者数の推移と増減率（（当年受給者証所持者数/前年受給者証所持者数）-1）を調査した。統計解析にはIBM SPSS Statistics Ver.28.0.1.1を使用し、各群間差はKruskal-Wallisの検定にて有意水準を0.050として確認した。

（倫理面への配慮）

特定医療費（指定難病）、特定疾患（難病）および小児慢性特定疾病の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。

C. 研究結果

(1) 平成27～令和2年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者総数と平成29～令和2年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者総数の年齢階級別推移

年齢階級別に、平成27～令和2年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数と、難病法施行前の特定疾患（難病）医療受給者証所持者総数を表1に、平成29～令和2年度の小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数を表2に示した。

特定医療費（指定難病）受給者証所持者の総数はほぼ横ばいで推移しているが、年齢階級別では、0-9歳、10-19歳の年齢階級においては年々減少しており、令和2年度は0-9歳の年齢階級では541人、10-19歳の年齢階級では5923人であった。特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の年齢階級毎各年の増減率の推移を図1に示した。平成27年度については、難病法施行前の56疾病となる特定疾患（難病）医療受給者証所持者数から増減率を算出した。p=0.002で各年齢階級の増減率に有意に差があり、0-9歳の年齢階級は全ての年齢階級と有意に差があった。

小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数総数はほぼ横ばいで推移していた。令和2年度0-9歳の年齢階級では48450人、10-19歳の年齢階級では75243人であった。小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数の年齢階級毎の各年の増減率の推移を図2に示した。年齢階級の増減率に有意な差はなかった。

表1 平成27～令和2年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数総数

種別	疾病数	年度	総数	0～9歳	10～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70歳以上
特定疾患	56	平成26年度	925646	1733	12690	46597	88383	126489	128150	195361	326243
指定難病	306	平成27年度	943460	1114	10384	46123	85735	132937	135485	206860	324822
	306	平成28年度	986071	949	9335	48149	86220	141298	142007	213532	344581
	330	平成29年度	892445	742	7054	44229	74602	123609	128048	184713	329448
	331	平成30年度	912714	619	6254	45969	74091	125093	133328	179747	347613
	333	令和元年度	946110	550	6000	48404	75192	128331	141546	177674	368413
	333	令和2年度	1033770	541	5923	54486	82140	137659	158375	185381	409265

表 2 平成 29～令和 2 年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数

疾病数	年度	総 数	0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	11歳	12歳	13歳	14歳	15歳	16歳	17歳	18歳	19歳
756	平成29年度	113751	2717	3829	3910	4005	4378	4814	5213	5499	5752	6134	6465	6693	6756	6873	7133	7291	7435	7016	6615	5223
762	平成30年度	113709	2531	3914	3767	4142	4371	4692	5159	5531	5753	6082	6465	6588	6782	6780	6928	7346	7291	7342	6858	5387
762	令和元年度	116013	2716	3910	4011	4124	4567	4751	5091	5498	5867	6205	6419	6686	6920	7034	6915	7370	7522	7393	7222	5792
762	令和2年度	123693	2503	4207	4402	4504	4605	5021	5187	5566	5982	6473	6822	6959	7226	7559	7721	7964	8185	8056	7853	6898

図1 平成27～令和2年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の年齢階級別増減率

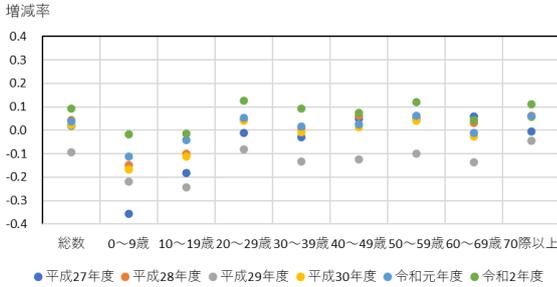
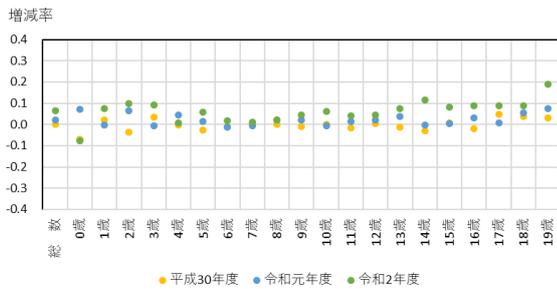


図2 平成30～令和2年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者の年齢階級別増減率



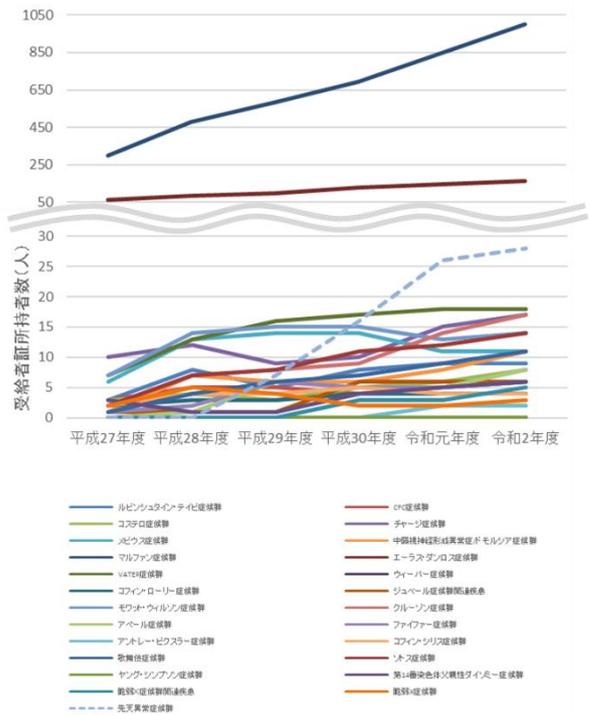
(2) 平成27～令和2年度研究班対象25疾病の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数の推移

本研究班対象25疾病について、平成27～令和2年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を図3に示した。初回に指定難病に選定された年度と比べ令和2年度の所持者数が増加した疾病は22/25疾病であった。対象期間で受給者証所持者数が0人だった疾病はウィーバー症候群とヤング・シンプソン症候群の2疾病であった。

平成30～令和2年度の年齢階級別の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を図4に示した。年齢階級は、0-9歳、10-19歳、20歳以上の3階層に大別した。対象期間の3年間全てにおいて0-9歳の受給者証所持者数が1人以上だった疾病は、チャージ症候群、メビウス症候群、VATER症候群、ジュベール症候群関連疾患、コフィン・シリス症候群、第14番染色体父親性ダイソミー症候群、先天異常症候群の7/25疾病であった。対象期間3年間において0-9歳の受給者証所持者数が0人、かつそれ以外の年齢階級の所持者数が1人以上だった疾病は、ルビンシュタイン・テイビ症候群、CFC症候群、コストロ症候群、マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群、コ

フィン・ローリー症候群、ファイファー症候群、アントレー・ビクスラー症候群、脆弱X症候群関連疾患、脆弱X症候群の10/23疾病であった。

図3 平成27～令和2年度特定医療費（指定難病）対象疾病別受給者証所持者数（研究班対象25疾病抜粋）



(3) 平成30年度研究班対象25疾病の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数と医療意見書（小児慢性特定疾病）登録件数の比較

本研究班対象25疾病について、平成30年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数と、当該指定難病の対象疾病名と合致する小児慢性特定疾病の医療意見書登録件数を図5に示した。指定難病の第14番染色体父親性ダイソミー症候群と脆弱X症候群関連疾患の2疾病は疾病名が合致する小児慢性特定疾病無しとした。指定難病の先天異常症候群は、小児慢性特定疾病のコルネリア・デラング症候群及びスミス・レムリ・オピッツ症候群に合致するとした。指定難病の未成年の年齢階級（0-9歳及び10-19歳）における受給者証所持者数より小児慢性特定疾病で多い疾病は14/23疾病であった。指定難病の0-9歳の年齢階級と小児慢性特定疾病の両方に受給者証所持者がいる疾病は7/23疾病であった。

図4 平成30～令和2年度特定医療費（指定難病）年齢階級・対象疾病別受給者証所持者数（研究班対象25疾病抜粋）

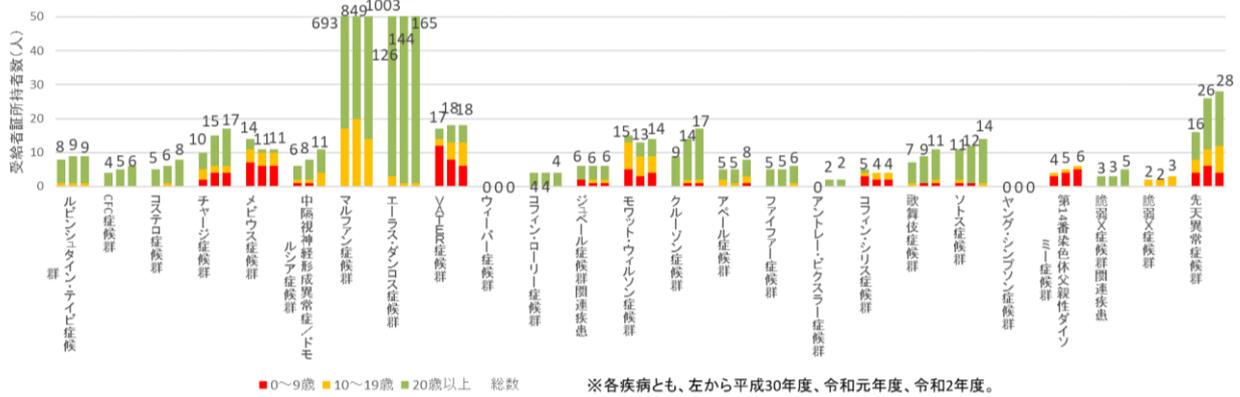
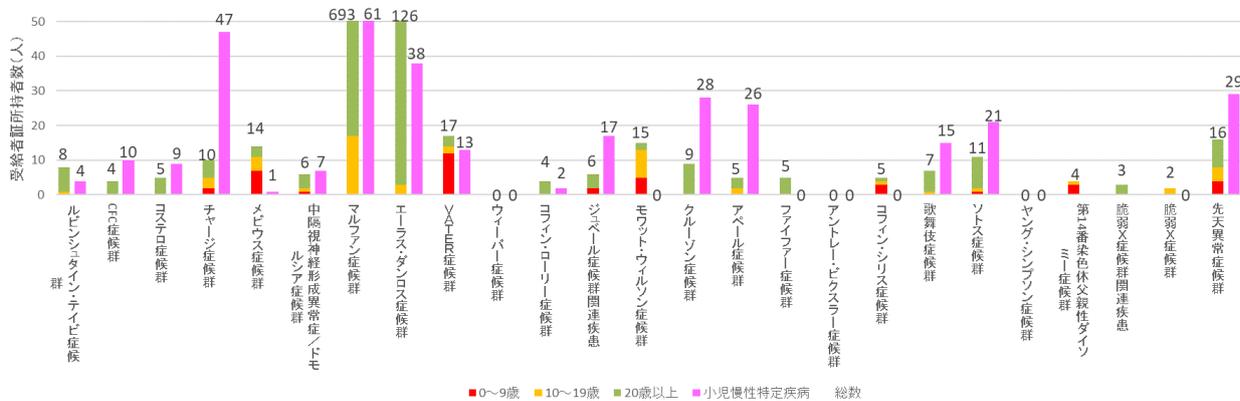


図5 平成30年度特定医療費（指定難病）年齢階級・対象疾病別受給者証所持者数と医療意見書（小児慢性特定疾病）登録件数（研究班対象25疾病抜粋）



D. 考察

本研究の目的は、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に登録が可能な未成年の年齢階級に着目し、登録の状況から課題を抽出し、今後の登録の在り方について考察することであった。医療費助成の重複利用はできないが、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に登録すれば、2つそれぞれの制度のサービスの利用が可能である。医療費助成以外のサービスのニーズがあるならば、医療費助成の自己負担額で小児慢性特定疾病に劣る指定難病でも、受給者証所持者数は増加するのではないかと予想した。

しかし、未成年の年齢階級における指定難病の受給者証所持者数は年々減少し続けており、令和2年度0-9歳の年齢階級では541人、10-19歳の層では5923人と、難病法施行年度である平成27年度の約5割となり、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に登録するような傾向はみられないことが示唆された。

指定難病と小児慢性特定疾病の両方に選定されている疾病の場合、いずれの制度を申請するのか、あるいは両方を申請するのかという推奨

申請モデル等については、国や各自治体のウェブサイトでは明確に示されていないが、難病情報センターのFAQには、「指定難病と小児慢性特定疾病の申請のメリット・デメリットは、個々の患者の状況と各自治体の独自の取り組み等を考慮すると一概に示すのは難しいが、基本的には、両者の制度について医療費助成のみで考える場合には、自己負担上限額が半額である小児慢性特定疾病が有利である」と示されている。加えて小児慢性特定疾病は、受給者証への個別指定医療機関名の記載に関する手続きについてもメリットがある。指定難病の受給者証は難病法第7条第4項の規定により個別の指定医療機関の名称を受給者証に記載することとされている（ただし一部の自治体では包括的な記載を認めている）ため、医療機関の変更を行う際は変更手続きが必要である。だが小児慢性特定疾病を規定する改正児童福祉法では個別の指定医療機関名の記載を求めている。

医療費助成以外の指定難病のサービスに魅力があり、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に申請すると、申請に必須な医療意見書等の作成

にかかる文書料と申請手続き負担は倍となる。医療費助成や申請の負担から考えると、小児慢性特定疾病のみを申請するケースが多いのではないかと思われたが、本研究班の対象25疾病における指定難病の受給者証所持者数の3年間の推移では、3年間全てにおいて0-9歳の受給者証所持者数が1人以上存在した疾病は7/25疾病と約3割を占めていた。また各疾病における指定難病の受給者証所持者数は横ばいであった。本研究班の対象疾病は先天性の稀少疾患であることから、幼少期に診断が確定した患者が継続して申請を行っているケースが多いと仮定すると、指定難病として認定された患者がその後も継続して指定難病に申請しているように見え、小児慢性特定疾病へ移るような傾向は見られなかった。

この一因として、それぞれの制度における更新手続きがあるのではないかと思われる。指定難病と小児慢性特定疾病はいずれも、受給者証の有効期間が満了する前に更新手続きを行う必要がある。厚生労働省の事務連絡「新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえた公費負担医療等の取扱いについて（令和2年11月13日）」において、令和3年3月1日以降に受給者証等の有効期間が満了する受給者に係る支給認定等については、国内の感染状況を踏まえ通常の手続により行うことが示されたのに加え、申請先となる地方自治体に対し、計画的な申請手続の呼びかけや郵送による申請の積極的な活用など、円滑な申請手続のための配慮を行うことが要請されている。多くの自治体の申請ウェブサイトでは、更新を失念することのないよう管轄の自治体の保健所等から更新書類を郵送することが示されている。例えば指定難病で認定された後は指定難病の更新手続きが継続して提示されるため、患者自らが小児慢性特定疾病に移ることはつながりにくいのではないかと考えた。

本研究班の対象25疾病では、指定難病の0-9歳の年齢階級と小児慢性特定疾病の両方に受給者証所持者がいる疾病は7/23疾病、指定難病の10-19歳も含めた未成年の年齢階級では13/23疾病となり、申請がどちらかの制度に収斂されていない状況が明らかになった。小児慢性特定疾病の対象年齢は18歳未満だが、継続申請により20歳未満まで延長が可能である。令和4年4月1日の民法の改正以降も18歳以上20歳未満は「成年患者」として小児慢性特定疾病の医療費助成を受けることが可能である。一方、指定難病には対象年齢の制限はない。指定難病では臨床調査個人票、小児慢性特定疾病では医療意見書にて情報を収集し、それぞれのデータベースに登録されているところだが、未成年のデータは両方のデータベースにまたがり、あるいは

一部重複して存在していることになる。指定難病患者データベースには、氏名・生年月日といった基礎的な情報のほか、医療費助成の支給認定の審査に必要な診断基準及び症状の程度に関する情報（重症度分類）、研究に用いられる臨床所見や検査所見等の情報が登録されている。小児慢性特定疾病児童等データベースに登録される項目は、同様に基礎的な情報の他、臨床所見、検査所見、経過に加え、今後の治療方針等の情報であり、2つのデータベースの登録情報は同一ではない。

難病法及び児童福祉法改正法の附則に定められた施行後5年以内を目途とした見直し規定を踏まえ、令和元年から厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会及び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において、難病・小児慢性疾患の対策の見直しについて議論が開始され、令和3年7月に「難病・小慢対策の見直しに関する意見書」が取りまとめられた。本報告書において、小児慢性特定疾病と指定難病のリンクに関する内容として下記のような意見があった。

・医療費助成については、まずは小児慢性特定疾病のうち指定難病の要件を満たすものについて、対象から漏れることのないよう、着実に指定難病に指定していくことが重要であり、指定難病に指定されていない疾病について調査研究を強化していくべきである。

・中長期的な課題として、指定難病患者DB及び小児慢性特定疾病児童等DBの統一化が指摘されており、治療研究に有用なデータの提供が促進されるよう、指定難病患者DB及び小児慢性特定疾病児童等DBについて法律上の規定を整備し、指定難病患者DB及び小児慢性特定疾病児童等DB、またはそれ以外のDBとの連結解析について、具体的な仕組み（必要な手続等）を検討していくことが適当である。

・現行の医療費助成で必要とされる臨床調査個人票（指定難病の場合）や医療意見書（小児慢性特定疾病の場合）について、関係者の事務負担軽減を図る観点から、認定審査の適正性及び調査研究の意義を損なわない範囲で項目の簡素化を図ることが適当であるとし、指定難病の受給者証への個別指定医療機関名の記載については、包括的な記載を認めるべきである。

指定難病と小児慢性特定疾病は、準拠法が異なり容易に統一化ができないことは十分に理解できる。だが同じ疾病の未成年患者のデータが2つのデータベースに別々に管理されていると、連結しなければ受給者証所持者の全体像を把握することができず、研究における利活用を阻害する要因となってしまうのではないだろうか。このまま、指定難病と小児慢性特定疾病のいず

れの登録も可能という状況で、整理や統一がされないままにデータ登録を継続するのは、患者データベースの精度や医療費助成の差異などの観点から、望ましくないと考える。法の建付けは違っても2つの制度の情報が等しく患者に届くように、国と地方自治体等様々な階層から情報発信を行うとともに、2つのデータベースの統一化について検討することが必要と考える。

最後に本研究の限界について述べる。指定難病と小児慢性特定疾病の受給者証所持者数は、それぞれ別法令に基づく独立したものである。対象疾病、診断基準や重症度分類等に差異があり、該当すればいずれの法でも登録が可能であることから、同列に取扱い比較することはすぐわかない点もあると思われる。しかし、指定難病と小児慢性特定疾病の未成年の登録状況を比較することで登録状況の傾向をつかむことができたため、一定の意義があると考えられる。

E. 結論

指定難病の未成年階級における受給者証所持者数は減少傾向にあり、指定難病と小児慢性特定疾病の2つの制度の重複認定は少ないことが示唆された。平成30年度の研究班対象の25疾病における特定医療費（指定難病）受給者証所持者数と小児慢性特定疾病医療意見書登録件数の状況から、未成年階級の登録は、2つの法で平行に登録されている疾病が多いことが明らかになった。今後はデータベースの利活用を図るためにも、指定難病及び小児慢性特定疾病のデータベースの統一化が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 森田 瑞樹,井上 悠輔,岩根 理,神川 邦久,倉田 真由美,小原 有弘,住田 能弘,竹内 朋代,西原 広史,樋野村 亜希子,「バイオバンク利活用の課題解決に向けたパイロット調査」第6回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム,オンライン,2021年5月29-30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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の診療と患者レジストリの充実」

研究分担者 難波栄二
鳥取大学研究推進機構・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く、患者レジストリの充実が重要な課題となっている。本研究は、これらの疾患の診断基準を整備し、遺伝学的検査の体制を検討し、患者レジストリの充実を図ることを目的とした。本年度は、解析キット（FragileEase）の製造販売の中止のための対応について検討し、遺伝学的検査の継続の目処が立った。さらに、行動異常などの客観的評価を充実するために臨床心理学の専門家と連携を図った。「脆弱 X 症候群（FXS）と診断された方とご家族のみなさんへ」のタイトルで患者・家族のための小冊子を作成しデジタルブックとして Web にも掲載した。第 1 回 FXS ミーティングを Web で開催し 30 名以上の参加を得た。患者レジストリの登録として新たに 5 例（脆弱 X 症候群 3 例、脆弱 X 症候群関連疾患 2 例）の症例を加えた。今後も、これらの活動を充実させていく。

研究協力者

足立 香織 鳥取大学 研究推進機構 研究基盤センター・助教
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科・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繰り返し配列の全変異により発症する。また、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）があり、FMR1遺伝子のCGG繰り返し配列の前変異により発症する神経変性疾患で、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。

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。今までに効率的な解析キットを衛生検査所に導入し、遺伝学的検査を全国に提供できる体制を整えており、診断される患者数は増加してきている。このFMR1遺伝子の5'非翻訳領域にあるCGG繰り返し配列前変異の長さについては、多くの知見が集積され世界的に標準化が図られている。

脆弱X症候群では世界的に治療研究が進められており、日本においても治療研究のための患者レジストリを構築している。その登録患者数の増加が重要な課題である。

本研究では、世界的な基準に照らし診断基準を見直すとともに、遺伝学的検査などの検討を行い、患者レジストリの充実を図ることを目的としている。診断基準は昨年度に見直しを図ったところである。

本年度は遺伝学的検査についての検討を行った。さらに、行動異常などの客観的評価を充実するために脆弱X症候群の研究にも参加経験のある臨床心理学の専門家との連携を図った。さらに患者・家族の情報提供や連携の体制を構築するために小冊子やデジタルブックならびにオンラインミーティングを行った。

B. 研究方法

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討
2021年10月29日に、試薬の提供会社、検査を実施している登録衛生検査所、我々の関係者が Web 検討を行った。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

脆弱 X 症候群と診断された患者さんやそのご家族のために、イラストを入れた小冊子ならびにホームページで公開するためのデジタルブックを作成した。また、患者・家族に直接情報を提供し悩みなどについてお聞きできる体制構築のために第1回 FXS ミーティングを2022年1月26日に Web で開催した。

3. 患者レジストリの新たな症例の追加を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認(17A036)を得ている。

C. 研究結果

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討

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比較的簡便なFragilEase/バイオアナライザ法の製造が中止になることから、登録衛生検査書において別の方法の検討を開始している。本方法は世界的には広く用いられている方法であり、検査に支障をきたさない期間で方法を変更することが可能との見込みである。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

1) 患者・家族向けの小冊子とデジタルブックの作成

「脆弱X症候群(FXS)と診断された方とご家族のみなさんへ」のタイトルで、脆弱X症候群と診断された患者ならびに家族、主治医へ向けた小冊子を作成した。平易な言葉を用いて疾患概要・症状・療育・遺伝などを説明し、疾患への理解と周知を促すことを目的としている。本小冊子は印刷物として関係者へ配布したほか、デジタルブックとしてホームページで公開した。<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/ebooks/36398/#page=1>



5. 第1回FXSミーティングの開催

患者レジストりに登録された患者・家族のほか、関係する医療関係者も対象として2022年1月26日にオンラインミーティングを開催した。プログラムは疾患概要の説明、情報を得るためのウェブサイトならびに4の小冊子の紹介などとした。脆弱X症候群では初めての取り組みであり、当日は30名を超える参加があった。参加者アンケートでは高い満足度を示し、今後も継続してほしい、他の家族と連絡したいといった要望が寄せられた。



3. 患者レジストリの登録

新たに5例(脆弱X症候群 3例、脆弱X症候群関連疾患 2例)の症例を加えた。

D. 考察

遺伝学的検査については、FragilEase/バイオアナライザ法に代わる遺伝学的診断の方法について一定の目処は立った。

本年度は、新たに脆弱 X 症候群の研究にも参加経験のある臨床心理学の専門家との連携を図り、患者・家族のための情報提供や相談窓口などの体制の構築を開始した。今回作成した小冊子・デジタルブックは脆弱 X 症候群と診断された患者さんやそのご家族のために役立つことを目的としており、全国的な周知を図ってゆく。また、患者家族のための Web ミーティングを開始した。患者さんやそのご家族からは、患者・家族での連絡を行いたいなどの希望もあり、今後も定期的を開催することになっている。これらの活動を元に、米国の National Fragile X Foundation (NFXF) などを参考に患者・家族の会などが設立されることが望まれる。

E. 結論

1. 遺伝学的検査の解析キットについての検討

試薬の提供会社、検査を実施している登録衛生検査所、我々の関係者が検討を行い、検査が継続できる目処が立った。

2. 患者・家族のための情報提供・オンラインミーティング

患者・家族のための小冊子・デジタルブックを作成し周知を図った。さらに、第 1 回 FXS ミーティングを Web で開催し 30 名以上の参加を得た。今後も、これらの活動を充実させてゆく予定である。

3. 患者レジストリの登録

新たに 5 例（脆弱 X 症候群 3 例、脆弱 X 症候群関連疾患 2 例）の症例を加えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「北陸地区成育医療施設としての支援機能」
「Ehlers-Danlos症候群」

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

Ehlers-Danlos症候群の自然歴を重症度に合わせ検討を加えた。北陸地区成育医療施設として支援機能の充実に繋がる課題を抽出した。EDSは病型により、診断後の自然歴や重症度は年齢を経るに従い異なっている。自然歴や重症度は病型ごとにライフステージを通して明確化することが、レジストリーや今後のQOL向上に繋がると考えられる。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)において、病型の違いによる自然歴を重症度に合わせて検討した。北陸地区成育医療施設として支援機能の充実に繋がる課題を抽出する。

B. 研究方法

金沢大学附属病院遺伝診療外来で受診あるいは検査依頼を受けたまた、国内で文献報告された Ehlers-Danlos 症候群において、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病型について、比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については、関連ガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

EDSでは結合組織を基盤とする疾患であるが、主たる症状や原因遺伝子が異なる病型が構築されている。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病型もあるが、関節型のように原因遺伝子が判明していない病型もあり、自然歴や重症度の把握は診断にも影響している。病型によりライフステージにおける自然歴や重症度は異なり、病型を踏まえた対応が必要となるが、発症年齢や年齢に応じた課題も異なり、反映していない症例が散見された。

北陸地区における支援機能の充実に繋がる課題は都市部と地域により大きく異なり、レジストリーへの対策・対応も必要である。

D. 考察

EDS は病型により、診断後の自然歴は年齢を経るに従い異なっている。自然歴や重症度は病型ごとにライフステージを通して明確化することが、今後の QOL 向上やレジストリー登録に繋がると考えられる。レジストリー登録には地域に合わせた支援の充実も重要と考えられた。

E. 結論

EDS は病型により、診断後の自然歴や重症度は年齢を経るに従い異なっている。EDS は、病型とともに重症度に合わせた対応、支援が QOL の向上に繋がると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aizawa Y, Watanabe A, Kato K. Institutional and Social Issues Surrounding Genetic Counselors in Japan: Current Challenges and Implications for the Global Community. Front Genet. 2021;12:646177.
2. Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, Shirokane K, Matano F, Tsukiyama A, Baba E, Nakagawa S, Tamaki T, Mizunari T, Tanikawa R, Morita A. Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya

disease and definitive moyamoya disease.
Neurosurg Focus. 2021;51(3):E2.

3. Murai Y, Ishisaka E, Watanabe A, Sekine T, Shirokane K, Matano F, Nakae R, Tamaki T, Koketsu K, Morita A. RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms. Genes (Basel). 2021;12(10).
4. Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. Haematologica. 2022;107(1):330-3.
5. Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T. A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing. Dis Model Mech. 2021;14(12).
6. 渡邊 淳. 【小児遺伝子疾患事典】骨系統疾患 ALPL(関連疾患:低ホスファターゼ症). 小児科診療. 2021;84(11):1712-4.

2. 学会発表

1. 渡邊 淳, 仁井見 英樹, 福田 令, 小林 泰子, 野原 淳, 高橋 和也, 井川 正道, 畑 郁江, 米田 誠, 朝本 明弘, 新井田 要, 北陸3県の遺伝診療体制の現状と課題, 第45回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 盛岡(オンライン), 2021.7, 国内
2. 関屋 智子, 野正 佳余, 藤田 香央里, 須坂 洋子, 徳永 恵美子, 渡邊 淳, 終中 智恵子, 難病医療における遺伝のケアPart 2 医療/ケアを受ける方々の目線から考える遺伝のケア, 第27回 日本難病看護学会学術集会, 熊本(オンライン), 2021.7, 国内
3. 中込 さと子, 野間口 千香穂, 北村 千章, 佐々木 規子, 鈴木 智恵子, 渡邊 淳, 個人・家族・社会への遺伝看護的アプローチ 小児看護, 第21回日本遺伝看護学会学術大会, 東京(オンライン), 2021.9, 国内
4. 渡邊 淳, 臨床・研究, 第23回日本骨粗鬆症学会, 神戸(オンライン), 2021.1, 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群」

研究分担者 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、視神経低形成、下垂体機能低下症の3項目中2項目を満たす疾患である。透明中隔欠損のほか、正中脳構造の異常が全例に認められる。現状の診断基準の妥当性と表現型の幅を明らかにするために、本年度新たに登録された108家系の脳形成異常の症例から、透明中隔を含む正中脳構造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。透明中隔の異常は5家系で、欠損が2家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が3家系であった。透明中隔欠損例は、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系であった。前脳胞症などの脳形成異常においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認することが望ましい。

研究協力者

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・医員

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 Septo-optic dysplasia ・ドモルシア症候群(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。

主要な診断基準項目のひとつである透明中隔欠損は28%-60%の症例に認められ、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。本年度は、この一年間で新たに登録された透明中隔欠損や脳梁欠損などの正中脳構造異常もしくは眼病変の併発例の特徴を解析し、中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群の診断基準の妥当性、表現型の幅を検証することを目的とした。

B. 研究方法

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（1446家系1483例）に、本年度(2022年3月末まで)に新たに登録された症例で、中隔視神経形成異常など正中構造異常を伴う症例を抽出した。また眼の異常を伴う症例を抽出し、両者の臨床的特徴と原因を調査した。遺伝学的原因については、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

本年度は、108家系の脳形成異常が新たに登録された。

透明中隔の異常は5家系で、欠損が2家系(中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系)、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が3家系であった。5家系では脳梁欠損はなかったが、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例で2家系に脳梁菲薄化を認めた。中隔視神経形成異常症の1家系は、6歳男児で、頸定が6か月と乳児期から発達遅滞を認め、7か月には水平性眼振を認めた。独座が1歳1か月であった。2歳で左視神経低形成を認め、左は全盲である。独歩が2歳2か月、有意語は3歳で発達指数は23であった。外表奇形はなく、内分泌負荷試験は行っていないが、身長は-0.19SDで正常範囲であった。生後から入眠困難を呈し、6歳からメラトニンを服用中だが、起床時間は一定しなかった。頭部MRIでは、透明中隔の後方部分欠損を認めた。てんかん発作はなく、脳波も背景活動、突発波ともに異常を認めなかった。患者に対するエクソーム解析では、病的意義のある変異は同定されなかった。全前脳胞症の1家系は、10か月男児で、胎児期から脳室拡大を指摘され、生後頭部MRIでsyntelencephalyを認めた。生後4日から痙攣をきたし、左頭頂に棘徐波複合を認めた。フェノバルビタールの効果は部分的で、レベチラセタム服用後再発はなかった。両側高度難聴と眼異常(詳細不明)を認めた。現在、エクソーム解析を行っている。

D. 考察

中隔視神経形成異常症は、眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)、下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)の主要臨床症状と、視神経低形成と正中脳構造の異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成)の検査所見を組み合わせで診断される。すなわち、眼と内分泌と神経の3つの分野のうち2分野以上を満たすことが必要である。本年度登録された中隔視神経形成異常症の症例は、小児の専門施設に通院中で、比較的早期に診断されていた。しかし、内分泌不全を示唆する臨床症状はなく、内分泌検査は行われていなかった。もう一例の全前脳胞症例では、眼底検

査も内分泌検査が不十分であった。全前脳胞症は視床下部の異常による内分泌不全を伴うことが多く、中隔視神経形成異常症と臨床症状が重なる。中隔視神経形成異常症の病態はまだ多くが未解明であるが、表現型の重なりは、全前脳胞症と中隔視神経形成異常症の病態に何らかの共通点があることを示唆する。全前脳胞症など中隔視神経形成異常症以外の脳形成異常の診断例においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認し、中隔視神経形成異常症に類似した所見がないか確認することが必要と考えられる。

E. 結論

脳形成異常 108家系のうち、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳胞症1家系を含む5家系が透明中隔異常を呈した。前脳胞症などの脳形成異常においても、眼病変や内分泌不全の有無を確認することが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. ATP6V0A1 encoding the $\alpha 1$ -subunit of the V0 domain of vacuolar H(+)-ATPases is essential for brain development in humans and mice. *Nat Commun.* 2021;12(1):2107.
2. den Hoed J, de Boer E, Voisin N, Dingemans AJM, Guex N, Wiel L, Nellaker C, Amudhavalli SM, Banka S, Bena FS, Ben-Zeev B, Bonagura VR, Bruel AL, Brunet T, Brunner HG, Chew HB, Chrast J, Cimbalistiene L, Coon H, Study DDD, Delot EC, Demurger F, Denomme-Pichon AS, Depienne C, Donnai D, Dymont DA, Elpeleg O, Faivre L, Gilissen C, Granger L, Haber B, Hachiya Y, Abedi YH, Hanebeck J, Hehir-Kwa JY, Horist B, Itai T, Jackson A, Jewell R, Jones KL, Joss S, Kashii H, Kato M, Kattentidt-Mouravieva AA, Kok F, Kotzaeridou U, Krishnamurthy V, Kucinkas V, Kuechler A, Lavillaureix A, Liu P, Manwaring L, Matsumoto N, Mazel B, McWalter K, Meiner V, Mikati MA, Miyatake S, Mizuguchi T, Moey LH, Mohammed S, Mor-Shaked H, Mountford H, Newbury-Ecob R, Odent S, Orec L, Osmond M, Palculict TB, Parker M, Petersen AK, Pfundt R, Preiksaitiene E, Radtke K, Ranza E, Rosenfeld JA, Santiago-Sim T, Schwager C, Sinnema M, Snijders Blok L, Spillmann RC,

- Stegmann APA, Thiffault I, Tran L, Vaknin-Dembinsky A, Vedovato-Dos-Santos JH, Schrier Vergano SA, Vilain E, Vitobello A, Wagner M, Waheeb A, Willing M, Zuccarelli B, Kini U, Newbury DF, Kleefstra T, Reymond A, Fisher SE, Vissers L. Mutation-specific pathophysiological mechanisms define different neurodevelopmental disorders associated with SATB1 dysfunction. *Am J Hum Genet.* 2021;108(2):346-56.
3. Hatano M, Fukushima H, Ohto T, Ueno Y, Saeki S, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Imagawa K, Kanai Y, Kato M, Shiraku H, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K, Takada H. Variants in KIF2A cause broad clinical presentation; the computational structural analysis of a novel variant in a patient with a cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3. *Am J Med Genet A.* 2021;185(4):1113-9.
 4. Hiraiwa A, Matsui K, Nakayama Y, Komatsubara T, Magara S, Kobayashi Y, Hojo M, Kato M, Yamamoto T, Tohyama J. Polymicrogyria with calcification in Pallister-Killian syndrome detected by microarray analysis. *Brain Dev.* 2021;43(3):448-53.
 5. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet.* 2021;58(8):505-13.
 6. Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I. Expanding the KIF4A-associated phenotype. *Am J Med Genet A.* 2021;185(12):3728-39.
 7. Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H. Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1061-8.
 8. Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, Saitsu H. A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1189-92.
 9. Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N. De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv.* 2021;7(13).
 10. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saitsu H. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1193-7.
2. 学会発表
 1. Sachiko Miyamoto, Mitsuhiro Kato, Takuya Hiraide, Mitsuko Nakashima, Hiroto Saitsu, Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies, Cortical connections 2021, Australia & USA (Web), 2021/8/28-31, 国際
- 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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「診療ガイドライン・重症度分類改定に向けたジュベール症候群はじめ先天異常症候群の
情報収集」

研究分担者 上原朋子
愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 非常勤研究員

研究要旨 診療ガイドライン・重症度分類を見直すために先天異常症候群の患者について情報収集を行う。愛知県を中心に、主に東海地方の先天異常症候群の患者について診療を行なった。患者や家族から聞き取りを行い、合併症等について情報収集した。ジュベール症候群については、院内の患者についてカルテ等から現在の年齢と症状、合併症などについて情報収集を行い、文献等との比較検討を行なった。次年度も同様の調査を継続するとともに、過去のカルテに遡って患者の臨床情報について検討していく。

A. 研究目的

現行の診療ガイドライン・重症度分類を見直すために先天異常症候群とすでに診断されている患者並びに新規に診断された患者の診察に基づいた情報収集を行う。また、ジュベール症候群関連疾患について、院内の患者のカルテを参照し、情報収集を行う。

B. 研究方法

すでに診断のついている先天異常症候群の患者の診察を行い、年齢ごとの臨床症状・合併症を調査する。調査の方法としては、診察による多角的所見、及び患者やその家族等からの聞き取りとする。未診断の先天異常症候群患者については、患者の同意を得て遺伝子診断を行う。既知の遺伝子に変異を検出すれば、同じ疾患の他の患者と同様に情報収集する。遺伝子検査においても原因遺伝子が不明の場合には、蛋白相互作用などから考えられる原因遺伝子の検索を行う。既存のデータベース等を活用する。ジュベール症候群関連疾患について、院内の患者についてはカルテ等を参照する。文献を用いて海外の情報についても調査する。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断を行う際には書面を用いて、研究に伴う患者の利益並びに不利益、個人情報保護、研究の実施機関や具体的な方法について

説明を行った。患者または患者保護者の同意を書面で得た。

C. 研究結果

愛知県を中心に、東海領域の先天異常症候群患者の診察を行った。ジュベール症候群関連疾

患の患者は、今年度4名が外来受診した。全員10代で、知的障害の程度などについては個人差が見られた。その他の合併症等については、文献の情報と比較検討中である。近年受診のない過去の患者についても調査中である。診断のつかない患者については、遺伝子診断で臨床的診断から予測する既知の遺伝子に変異を検出しない場合には、データベース等を用いて蛋白相互作用など分子遺伝学的観点から原因となりうる遺伝子について検討している。

D. 考察

ジュベール症候群関連疾患について、ガイドライン等に記載のない症状や合併症が存在する可能性がある。また、成人期における症状については個人による差異が大きい可能性も考えられる。更なる検討が必要である。

E. 結論

ジュベール症候群関連疾患、その他の先天異常症候群の患者の臨床症状・合併症の調査を中心に行った。次年度も継続するとともに文献等からの情報収集も合わせて行っていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, Suzuki H, Uehara T, Kosaki K, Yoshiura KI, Mishima H, Ichimiya Y, Mushimoto Y, Horinouchi T, Nagano C, Yamamura T, Iijima K, Nozu K. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability. J Hum Genet. 2022;67(3):143-8.

2. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. Am J Med Genet A. 2022;188(2):446-53.
3. Yamada M, Funato M, Kondo G, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Sakamoto Y, Kosaki K. Noonan syndrome-like phenotype in a patient with heterozygous ERF truncating variant. Congenit Anom (Kyoto). 2021;61(6):226-30.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天異常症候群の心理社会的影響に関する質問紙調査の把握と検討

研究分担者 渡辺智子

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院・遺伝カウンセラー

研究要旨

先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握を目指す本研究課題において、先天異常症候群の患者・家族における心理社会的影響を考慮することも重要である。そこで、先天異常症候群の患者・家族における心理社会的影響に関する質問紙調査を把握し、実際の質問紙調査に向けた質問項目の検討を行った。先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握を行う際の支援体制構築の一助としたい。

A. 研究目的

「先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握」を目的とする本研究課題において、先天異常症候群の患者・家族の心理社会的影響に着目し、質問紙調査の把握・検討を行うことを目的とした。これにより、先天異常症候群の自然歴・合併症の把握を行う際の支援体制構築の一助としたい。

B. 研究方法

本研究課題で対象としている18疾患の先天異常症候群はいずれも希少疾患である。先行研究のうち、希少疾患を対象とした”The supportive care needs of parents with a child with a rare disease: results of an online survey (Pelentsov *et al.*, BMC Fam Pract, 2016)”に記載の質問紙を中心に検討した。著者の許可を得て、上記の質問紙を日本語に翻訳し、質問項目の検討を行った。その他、遺伝医療に関する尺度および日本語版の既存尺度についても検討した。最終的に、本研究の質問紙を作成し、質問紙調査のためのウェブ入力フォームを構築した。

(倫理面への配慮)

質問紙調査は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、研究倫理審査委員会で承認を受けた研究計画書に基づいて実施する。

C. 研究結果

該当の先行研究 (Pelentsov *et al.*, 2016) においては「希少疾患がある18歳以下の子どもの保護者（父親または母親）」を対象としていた。

質問紙は6ドメイン（45問、108項目）から構成されていた。6ドメインは「あなたについて（属性）」「ケアにおける公平性」「実際のケアに関するニーズ」「人間関係」「感情面」「まとめ（全体的な満足度）」が挙げられていた。

属性には、保護者の年齢、子の診断の有無、居住区、教育レベル、雇用状況などが含まれていた。実際のケアに関するニーズには「情報の必要性」「自信」「経済的支援」「アクセス」の4点が含まれていた。このうち「情報の必要性」に着目した。

1) 情報の必要性として、「子どもの病気に関する情報」「子どもの成長および発達に関する情報」「子どもの行動に対処する方法に関する情報」「子どもが現在利用できるサービスに関する情報」「今後子どもが受ける可能性のあるサービスに関する情報」の必要性についての質問項目があった。回答は「もっと情報が必要」から「必要な情報はすべて揃っている」の5段階で回答する形式となっていた。加えて、アクセスできる情報がどの程度理解でき、どの程度役立つかも問う構成となっていた。前者は「全く容易ではない」から「とても役立つ」の5段階、後者は「全く役に立たない」から「とても役に立つ」の5段階で回答する質問形式になっていた。

2) 情報源としては、「ウェブサイト」「印刷物」「オンラインによるサポート」「電話によるサポート」「対面によるサポート」「上記以外の情報源（自由記載）」でどれが最も役立つと思うかを問う質問形式になっていた。

3) 情報源に関する質問の中には、「子どもの教育的なニーズ」「病気について子どもに教え

る」「子どもの病気について兄弟姉妹に説明する」「両親または親戚に子どもの病気について説明する」「友人、近所の人、その他の人が、子どもについて質問したときに対応する」「子どもの病気について他の子どもに説明する」「子どもの病気について教育者や学校に説明する」「医療関係者と連絡をとる」にどの程度支援が必要かという項目も含まれていた。

上記1)～3)を含め、先行研究の質問項目を検討した後、遺伝医療の心理社会的影響に関する尺度についても探索した。両者を比較し、最終的な質問項目を選定した。加えて、今回作成する質問紙調査の妥当性を検証する上で比較尺度が必要であり、日本語で信頼性と妥当性が担保されている既存尺度についても検討した。最終的に、先天異常症候群の患者・家族を対象とした質問紙を作成し、質問紙調査のウェブ入力フォームを構築した。

D. 考察

本研究では、先天異常症候群の患者・家族の心理社会的影響に着目し、先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握を行う際の支援体制構築に向けて、質問紙調査を把握・検討した。希少疾患のサポータティブケアに関する質問紙および遺伝医療に関する質問紙の調査を行い、最終的な質問紙を作成するとともに、質問紙調査のためのウェブ入力フォームを構築した。

先行研究で評価されていたサポータティブケアニーズには「身体面」「感情面」「情報面」「実践面」「精神面」「心理面」「社会面」の7領域があると定義されている (Fitch M, 1994, 2008)。先行研究の質問紙調査の基となったレビューでは、希少疾患の子どもをもつ親において、情報面、社会面、感情面のニーズが多く認められると報告されている (Pelentsov et al., Disabil Health J, 2015)。

情報面のニーズは先行研究同様にニーズが高いものと考えられる。実際の質問紙調査が必要となるが、先行研究の結果を踏まえつつ、本研究ではそれらの情報提供時に配慮すべき項目について、更なる絞った質問紙調査を行う必要があると議論・検討した。具体的には、先天異常症候群の自然歴・合併症の把握の基盤となる遺伝医療に着目し、その点にフォーカスした質問項目が必要であると考え、最終的に25項目を選定している。

次に、今回検討した先行研究においても「人間関係」や「感情面」を問う項目があったが、日本語で信頼性と妥当性が担保された既存尺度を検討した結果、社会面・感情面への心理社会

的影響の評価は、その回答で兼ねることができると考えた。実際の調査では既存尺度も採用することを予定している。

E. 結論

先天異常症候群の患者・家族の心理社会的影響の把握に向けて、質問紙調査の把握・検討を行った。先行研究の質問項目を比較・検討した後、本研究の質問紙を作成し、質問紙調査のためのウェブ入力フォームを構築した。研究倫理審査委員会による研究実施の承認が得られた後、質問紙調査を実施する。これにより、先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握を行う際の支援体制構築の一助としたい。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「先天異常症候群に対するマイクロアレイ染色体検査
の結果解釈補助ツールの開発」

研究分担者 氏名 鈴木 寿人
慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 講師

研究要旨

先天異常症候群を疑われる患者のうち、約10%はマイクロアレイ染色体検査で診断することができる。2021年10月にマイクロアレイ染色体検査は保険収載され、実施可能な検査となった。しかし、本検査は結果報告書に病名は記載されず、結果を主治医が解釈する必要が生じている。その解釈を容易にするための補助ツールの開発を行った。

A. 研究目的

2021年10月に保険収載されたマイクロアレイ染色体検査は、検査会社から提供される欠失/重複領域を示す一覧表を主治医が解釈し、病的な領域を推定する必要がある。十分に検討すべき欠失/重複領域を抽出する補助ツールの開発を行った。

B. 研究方法

Decipherに収載されているコピー数異常により発症する症候群とハプロ不全によって何らかの症状を引き起こすことが予測される遺伝子（LoF 遺伝子）の領域をデータベース化し、マイクロアレイ染色体検査で出力される結果と合致する領域を抽出するツールを作成した。

上記作成したツールを、病的欠失ありと判断した50人分のデータ、病的欠失なしと判断した50人分のデータを用いて検証を行った。

（倫理面への配慮）

用いたデータは一人当たり10程度の欠失・重複領域であり、個人の特定に至る情報は含まれていないデータである。

C. 研究結果

病的欠失ありと判断されていた50名分のデータからは49名が、コピー数異常により発症する症候群もしくはLoF遺伝子が検出された。

病的欠失なしと判断されていた50名分のデータからは、33名がコピー数多型の症候群と検知され、9名にLoF遺伝子が検出された。これらの

データより日本人のコピー数多型を除去すると、46名が病的欠失なしと診断された、

D. 考察

現バージョンの補助ソフトウェアでは、感度は十分であるものの、特異度が低い点が課題になっている。その対策として、日本人のコピー数多型をホワイトリストとして指定し、偽陽性をへらすことが必要と考えられた。

E. 結論

マイクロアレイ染色体検査の解釈に有用なソフトウェアの開発を行い、その有用性を検証した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 鈴木寿人, 山田茉未子, 武内俊樹, 小崎健次郎, マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ソフトウェア・ツールの開発, 第125回日本小児科学会, 郡山, 2022.4.15-17, 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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森崎裕子	Ehlers-Danlos症候群、Marfan症候群	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会	小児疾患診療のための病態生理2	東京医学社	東京	2021	304-308
仁科幸子	眼疾患	臨床遺伝専門医制度委員会	臨床遺伝学小児領域	診断と治療社	東京	2021	124-126
仁科幸子	視覚器の発達	" 秋山千枝子・五十嵐隆・					
岡明・平岩幹夫"	小児保健ガイドブック	診断と治療社	東京	2021	96-98		
松永達雄	クロマチンリモデリング因子異常症、CHARGE 症候群	副島英伸、秦健一郎 編集.	遺伝子医学Mook 36号 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	メディカルドゥ	東京	2021	151-157
松永達雄	ワルデンブルグ症候群	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会 共編.	小児内科2021 vol.53 小児疾患診療のための病態生理2	東京医学社	東京	2021	203-205
松永達雄	外耳奇形	大森孝一、野中学、小島博己・編集.	標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 第4版	医学書院	東京	2022	52-53
松永達雄	中耳奇形	大森孝一、野中学、小島博己・編集.	標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 第4版	医学書院	東京	2022	54-56
小崎里華	標準的医療説明 インフォームド・コンセントの最前線	内科系学会社会保険連合	標準的医療説明 インフォームド・コンセントの最前線	医学書院	東京	2021	264-266
黒澤健司	遺伝学的検査	秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹夫	小児保健ガイドブック	診断と治療社	東京	2021	197-200
黒澤健司	遺伝子診断と遺伝カウンセリング	土屋弘行	今日の整形外科治療指針 第8版	医学書院	東京	2021	235-236
齋藤伸治	CTCF関連神経発達症	副島英伸、秦健一郎	エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	メディカルドゥ	大阪	2021	164-167

岡本伸彦	ヒストン修飾異常症 Rubinstein-Taybi症候群、エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】		遺伝子医学MOOK	メディカルドゥ	大阪	2021	126-131
岡本伸彦	Coffin-Siris症候群とBAF複合体		遺伝子医学MOOK	メディカルドゥ	大阪	2021	96-101
岡本伸彦	Smith-Lemli-Opitz症候群	小児疾患診療のための病態生理2 改訂第6版	小児内科	東京医学社	東京	2021	296-299
西恵理子	13トリソミー症候群	小児疾患診療のための病態生理2 改訂第6版	小児内科	東京医学社	東京	2021	209-213
西恵理子	小児期の診察とマネージメント、「Dysmorphologyの診かた」		臨床遺伝専門医テキスト、臨床遺伝学小児領域	診断と治療社	東京	2021	44-49
Soejima H, Ohba T.	Chapter 11 Genomic Imprinting Disorders (Including Mesenchymal Placental Dysplasia)	Masuzaki H (ed.)	Fetal Morph Functional Diagnosis	Springer	Singapore	2021	149-168
原聡史、副島英伸.	第1章エピゲノム総論 1. DNAメチル化の分子機構	副島英伸、秦健一郎編集	遺伝子医学MOOK 36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	メディカルドゥ	大阪	2021	20-26
副島英伸.	第3章先天性疾患 1. インプリンティング疾患 1) Beckwith-Wiedemann症候群/Silver-Russell症候群	副島英伸、秦健一郎編集	遺伝子医学MOOK 36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	メディカルドゥ	大阪	2021	60-66
東元健、副島英伸.	第3章先天性疾患 3. ヒストン修飾異常症 1) Sotos症候群	副島英伸、秦健一郎編集	遺伝子医学MOOK 36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	メディカルドゥ	大阪	2021	105-110
渡邊 淳	第4章 遺伝性疾患	青笹克之(監修), 加藤光保(編集), 金井弥栄(編集), 菅野祐幸(編集)	解明病理学第4版 病気のメカニズムを解く	医歯薬出版	東京	2021	79-93
渡邊 淳	13-15 先天性結合組織病	矢崎義雄(編集), 小室一成(編集)	内科学 第12版	朝倉書店	東京	2021	III-416-419

加藤光広	二分脊椎, 脳形成異常	水口雅、山形崇倫	クリニカルガイド 小児科 専門医の 診断・治療	南山堂	東京	2021	846-852
------	-------------	----------	-------------------------------	-----	----	------	---------

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
Aizawa Y, Watanabe A, Kato K	Institutional and Social Issues Surrounding Genetic Counselors in Japan: Current Challenges and Implications for the Global Community	Front Genet	12	646177	2021
Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S	iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes	PLoS One	17(3)	e0264965	2022
Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H	ATP6V0A1 encoding the a1-subunit of the V0 domain of vacuolar H(+)-ATPases is essential for brain development in humans and mice	Nat Commun	12(1)	2107	2021
Chowdhury F, Wang L, Al-Raqad M, Amor DJ, Baxova A, Bendova S, Biamino E, Brusco A, Caluseriu O, Cox NJ, Froukh T, Gunay-Aygun M, Hancarova M, Haynes D, Heide S, Hoganson G, Kaname T, Keren B, Kosaki K, Kubota K, Lemons JM, Magrina MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, Okamoto N, Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedlacek Z, Schatz K, Streff H, Uehara T, Walia JS, Wheeler PG, Wiesner A, Zweier C, Kawakami K, Wentzensen IM, Lalani SR, Siu VM, Bi W, Balci TB	Haploinsufficiency of PRR12 causes a spectrum of neurodevelopmental, eye, and multisystem abnormalities	Genet Med	23(7)	1234-45	2021

<p>den Hoed J, de Boer E, Voisin N, Dingemans AJM, Guex N, Wiel L, Nellaker C, Amudhavalli SM, Ban ka S, Bena FS, Ben-Zeev B, Bonagura VR, Bruel AL, Brunet T, Brunner HG, Chew HB, Chrast J, Cimb alistiene L, Coon H, Study DDD, Delot EC, Demurger F, Denomme-P ichon AS, Depienne C, Donnai D, Dymont DA, Elpeleg O, Faivre L, Gilissen C, Granger L, Haber B, H achiya Y, Abedi YH, Hanebeck J, Hehir-Kwa JY, Horist B, Itai T, Ja ckson A, Jewell R, Jones KL, Joss S, Kashii H, Kato M, Kattentidt-Mouravieva AA, Kok F, Kotzaerido u U, Krishnamurthy V, Kucinkas V, Kuechler A, Lavillaureix A, Liu P, Manwaring L, Matsumoto N, Mazel B, McWalter K, Meiner V, Mikati MA, Miyatake S, Mizuguchi T, Moey LH, Mohammed S, Mor-Shaked H, Mountford H, Newbury-Ecob R, Odent S, Orec L, Osmond M, Palculict TB, Parker M, Peters en AK, Pfundt R, Preiksaitiene E, Radtke K, Ranza E, Rosenfeld JA, Santiago-Sim T, Schwager C, Sinne ma M, Snijders Blok L, Spillmann RC, Stegmann APA, Thiffault I, Tr an L, Vaknin-Dembinsky A, Vedov ato-Dos-Santos JH, Schrier Vergano SA, Vilain E, Vitobello A, Wagne r M, Waheeb A, Willing M, Zucca relli B, Kini U, Newbury DF, Klee fstra T, Reymond A, Fisher SE, Vi ssers L</p>	<p>Mutation-specific patho physiological mechanisms define different neurodevelo pmental disorders associated with SATB1 dysfunction</p>	<p>Am J Hum G enet</p>	<p>108(2)</p>	<p>346-56</p>	<p>2021</p>
<p>Eggermann T, Yapici E, Blied J, P ereda A, Begemann M, Russo S, T annorella P, Calzari L, de Nanclare s GP, Lombardi P, Temple IK, Ma ckay D, Riccio A, Kagami M, Oga ta T, Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tumer Z</p>	<p>Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences</p>	<p>Clin Epigeneti cs</p>	<p>14(1)</p>	<p>41</p>	<p>2022</p>

Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischoux-Boucher E, Brunner H, Bulk S, Canham N, Cody D, Dentici ML, Digilio MC, Elmslie F, Fry AE, Gill H, Hurst J, Johnson D, Julia S, Lachlan K, Lebel RR, Byler M, Gershon E, Lemire E, Gnazzo M, Lepri FR, Marchese A, McEntagart M, McGaughan J, Mizuno S, Okamoto N, Rieubland C, Rodgers J, Sasaki E, Scalais E, Scurr I, Suri M, van der Burgt I, Matsumoto N, Miyake N, Benoit V, Lederer D, Banka S	Clinical delineation, sex differences, and genotype-phenotype correlation in pathogenic KDM6A variants causing X-linked Kabuki syndrome type 2	Genet Med	23(7)	1202-10	2021
Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M	Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum	J Clin Endocrinol Metab	106(3)	802-13	2021
Gualtieri A, Kyprianou N, Gregory LC, Vignola ML, Nicholson JG, Tan R, Inoue SI, Scagliotti V, Casado P, Blackburn J, Abollo-Jimenez F, Marinelli E, Besser REJ, Hogler W, Karen Temple I, Davies JH, Gaganashvili A, Robinson I, Camper SA, Davis SW, Cutillas PR, Gevers EF, Aoki Y, Dattani MT, Gaston-Massuet C	Activating mutations in BRAF disrupt the hypothalamo-pituitary axis leading to hypopituitarism in mice and humans	Nat Commun	12(1)	2028	2021
Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Koshio T, Kagami M	A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immunosseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2	J Hum Genet	66(11)	1121-6	2021
Hatano M, Fukushima H, Ohto T, Ueno Y, Saeki S, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Imagawa K, Kanai Y, Kato M, Shiraku H, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Kosaki K, Takada H	Variants in KIF2A cause broad clinical presentation; the computational structural analysis of a novel variant in a patient with a cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3	Am J Med Genet A	185(4)	1113-9	2021
Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H	Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome	J Med Genet	58(6)	422-5	2021

Hiraiwa A, Matsui K, Nakayama Y, Komatsubara T, Magara S, Kobayashi Y, Hojo M, Kato M, Yamamoto T, Tohyama J	Polymicrogyria with calcification in Pallister-Killian syndrome detected by microarray analysis	Brain Dev	43(3)	448-53	2021
Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T	Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	149	110840	2021
Ikura H, Kitakata H, Endo J, Moriyama H, Sano M, Tsujikawa H, Sawano M, Masuda T, Ohki T, Ueda M, Kosaki K, Fukuda K	Three patients of transthyretin amyloidosis in a Japanese family with a myloidogenic transthyretin Thr49Ser (p.Thr69Ser) variant	Eur J Med Genet	65(3)	104451	2022
Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T	Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy	J Clin Immunol	41(5)	967-74	2021
Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, Shirokane K, Matano F, Tsukiyama A, Baba E, Nakagawa S, Tamaki T, Mizunari T, Tanikawa R, Morita A	Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease	Neurosurg Focus	51(3)	E2	2021
Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharuru M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K	Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2	Am J Med Genet A	185(3)	952-4	2021

Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tанда K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N	Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants	J Med Genet	58(8)	505-13	2021
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	13(1)	119	2021
Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I	Expanding the KIF4A-associated phenotype	Am J Med Genet A	185(12)	3728-39	2021
Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, Suzuki H, Uehara T, Kosaki K, Yoshiura KI, Mishima H, Ichimiya Y, Mushimoto Y, Horiuchi T, Nagano C, Yamamura T, Iijima K, Nozu K	BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability	J Hum Genet	67(3)	143-8	2022
Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Mitsui T, Hayasaka K	Heterozygous calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYP/SIP) gene pathogenic variant linked to a dominant family with paucity of interlobular bile duct	J Hum Genet			2022

Kato K, Miya F, Oka Y, Mizuno S, Saitoh S	A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders	J Hum Genet	66(5)	491-8	2021
Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Takahashi T, Yorifuji T	Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia	BMC Med Genomics	14(1)	288	2021
Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H	Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series	J Obstet Gynecol Res	47(3)	1118-25	2021
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	64(1)	e14734	2022
Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H	Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2	Am J Med Genet A			2022
Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T	Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome	Sci Rep	12(1)	969	2022
Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, Ogata T	Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia	Clin Epigenetics	13(1)	73	2021
Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T	Expanding the phenotypic spectrum of cardiofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7	Am J Med Genet A	188(1)	350-6	2022

Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Laca ssie Y, Mendoza-Londono R, Wiere nga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tiff t CJ, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobaya shi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokoroda ni C, Kikkawa K, Morisaki T, Kob ayashi T, Nakane T, Kubo A, Rane lls JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Mat sumoto N, Malfait F, Miyake N, K osho T	Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic v ariants in CHST14 (mcE DS-CHST14)	J Med Genet			2021
Miyake N, Kosho T, Matsumoto N	Ehlers Danlos Syndrom e with Glycosaminoglyca n Abnormalities	Adv Exp Med Biol	1348	235-49	2021
Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, S hiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chon g PF, Kira R, Matsushita HB, Iked a H, Hoshino K, Matsufuji M, Mor iyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H	Comprehensive genetic analysis confers high dia gnostic yield in 16 Japa nese patients with corpu s callosum anomalies	J Hum Genet	66(11)	1061-8	2021
Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, Saitsu H	A boy with biallelic fr ameshift variants in TTC 5 and brain malformatio n resembling tubulinopat hies	J Hum Genet	66(12)	1189-92	2021
Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu S N, Matsuura S	Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying t he Sonic Hedgehog Sign al Transduction	Methods Mol Biol	2374	49-57	2022

Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maryama C, Matsumoto N	De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	Sci Adv	7(13)		2021
Murai Y, Ishisaka E, Watanabe A, Sekine T, Shirokane K, Matano F, Nakae R, Tamaki T, Koketsu K, Morita A	RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms	Genes (Basel)	12(10)		2021
Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K	Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome	Mol Syndromol	13(1)	Sep-75	2022
Muroi A, Shiono J, Ihara S, Morisaki H, Nakai Y	Nonsurgical treatment of cerebral ischemia associated with ACTA2 cerebral arteriopathy: a case report and literature review	Childs Nerv Syst			2021
Mushino T, Hiroi T, Yamashita Y, Suzaki N, Mishima H, Ueno M, Kinoshita A, Minami K, Imai K, Yoshiura KI, Sonoki T, Tamura S	Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura	Intern Med	60(12)	1927-33	2021
Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T	Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes	Orphanet J Rare Dis	17(1)	114	2022

Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y	Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome	Hum Mutat	43(1)	3月15日	2022
Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E	First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism	Haematologica	107(1)	330-3	2022
Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T	Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	152	110975	2022
Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N, Nontuberculous M, Bronchiectasis - Japan Research C	Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease	Eur Respir J	58(2)		2021
Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N	The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome	Am J Med Genet A	188(2)	446-53	2022
Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N	Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions	Am J Med Genet A	185(10)	2913-21	2021
Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N	Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	J Hum Genet	66(10)	1021-7	2021

Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T	A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing	Dis Model Mech	14(12)		2021
Numabe H, Kosaki K	Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population	Pediatr Int	63(4)	474-5	2021
Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M	Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan	Brain Dev	43(8)	873-8	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, Saitoh S	Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorders in Clinical Settings	J Autism Dev Disord	51(12)	4655-62	2021
Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saito H, Kagami M, Ogata T	Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3	J Hum Genet	66(4)	439-43	2021
Sagawa Y, Ogawa T, Matsuyama Y, Nakagawa Kang J, Yoshizawa A, Raki M, Unnai Yasuda Y, Tumurkhuu T, Ganburged G, Bazar A, Tanaka T, Fujiwara T, Moriyama K	Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring	Int J Environ Res Public Health	18(21)		2021
Saitoh S	Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders	Cells	11(1)		2022
Sakaguchi Y, Takenouchi T, Uehara T, Kishi K, Takahashi T, Kosaki K	Co-occurrence of Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome phenotype: Consideration of the historical aspect	Am J Med Genet A	173(10)	Mar-31	2017

Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Minatoya K, Ogino H	Surgical Outcome and Histological Differences between Individuals with TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Loeys-Dietz Syndrome	Ann Thorac Cardiovasc Surg	27(1)	56-63	2021
Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H	Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome	Am J Med Genet A	185(10)	Jul-62	2021
Suzuki H, Inaba M, Yamada M, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K, Doi M	Biallelic loss of OTUD7A causes severe muscular hypotonia, intellectual disability, and seizures	Am J Med Genet A	185(4)	1182-6	2021
Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T	Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations	J Pediatr			2022
Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Nishina S, Hotta Y	Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RPI1-Related Retinitis Pigmentosa	Genes (Basel)	13(2)		2022
Takada K, Chiba T, Miyazaki T, Yagasaki L, Nakamichi R, Iwata T, Moriyama K, Harada H, Asahara H	Single Cell RNA Sequencing Reveals Critical Functions of Mxk in Periodontal Ligament Homeostasis	Front Cell Dev Biol	10	795441	2022
Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H	Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures	J Hum Genet			2022

Takahashi Y, Kubota M, Kosaki R, Kosaki K, Ishiguro A	A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants	Brain Dev	43(3)	464-9	2021
Tamura S, Kosako H, Furuya Y, Yamashita Y, Mushino T, Mishima H, Kinoshita A, Nishikawa A, Yoshiura KI, Sonoki T	A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia	Acta Haematol	145(1)	89-96	2022
Tanaka H, Kamiya CA, Horiuchi C, Morisaki H, Tanaka K, Katsuragi S, Hayata E, Hasegawa J, Nakata M, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T	Aortic dissection during pregnancy and puerperium: A Japanese nationwide survey	J Obstet Gynaecol Res	47(4)	1265-71	2021
Thiha P, Higashihori N, Kano S, Moriyama K	Histone methyltransferase SET domain bifurcated 1 negatively regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor to control chondrocyte proliferation in Meckel's cartilage	Arch Oral Biol	131	105251	2021
Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S	NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations	Sci Rep	11(1)	19661	2021
Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsu moto N, Uehara T, Suzuki H, Take nouchi T, Kosaki K, Okamoto N	A Japanese adult and two girls with NEDMIA L caused by de novo missense variants in DHX30	Hum Genome Var	8(1)	24	2021
Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N	Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15	Am J Med Genet A	185(10)	Aug-92	2021
Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H	Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy	Pediatr Int	64(1)	e15007	2021

Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, Kato M, Saito H	Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review	J Hum Genet	66(12)	1193-7	2021
Yamada M, Funato M, Kondo G, Suzuki H, Uehara T, Takenouchi T, Sakamoto Y, Kosaki K	Noonan syndrome-like phenotype in a patient with heterozygous ERF truncating variant	Congenit Anom (Kyoto)	61(6)	226-30	2021
Yamada M, Suzuki H, Watanabe A, Uehara T, Takenouchi T, Mizuno S, Kosaki K	Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects	Congenit Anom (Kyoto)	61(3)	76-81	2021
Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Yoshihashi H, Suzumura H, Mizuno S, Kosaki K	SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles	Am J Med Genet A	179(6)	896-9	2019
Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M	Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome	J Med Genet	58(6)	427-32	2021
Yamazawa K, Shimizu K, Ohashi H, Haruna H, Inoue S, Murakami H, Matsunaga T, Iwata T, Tsunoda K, Fujinami K	A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder	Hum Genome Var	8(1)	46	2021
Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T	A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCN D1	J Hum Genet	66(10)	1029-34	2021
Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, Morisaki H, Morisaki T	Loeys-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure	Can J Cardiol	38(3)	389-91	2022

Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmkke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Sacoto MJG, Schnur RE, Morrow MM, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T, Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K	CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants	Genet Med	23(6)	1050-7	2021
--	--	-----------	-------	--------	------

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を含むアプローチ
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 小崎 健次郎・コサキ ケンジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 五十嵐 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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 理事
松原 洋一 マツバラ ヨウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 公益財団法人日本心臓血圧研究
振興会附属榊原記念病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 磯部 光章

次の職員の令和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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床遺伝科・科長
(氏名・フリガナ) 森崎 裕子・モリサキ ヒロコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	榊原記念病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・小児外科系専門診療部 眼科・診療部長
(氏名・フリガナ) 仁科 幸子・ニシナ サチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構
東京医療センター
所属研究機関長 職 名 院長
氏 名 新木 一弘

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長
(氏名・フリガナ) 松永 達雄 (マツナガ タツオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	東京医療センター、国立病院機構 臨床研究中央倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 病院・小児内科系専門診療部遺伝診療科・診療部長
(氏名・フリガナ) 小崎 里華・コサキ リカ

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 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 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 青木 洋子 ・ アオキ ヨウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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：「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>

(※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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

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

令和 4 年 1 月 1 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 田 中 雄 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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 森山 啓司 ・ モリヤマ ケイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 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

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
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 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 岡 明

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長
(氏名・フリガナ) 大橋博文・オオハシヒロフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	埼玉県立小児医療センター	<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9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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 遺伝医学教室・教授
(氏名・フリガナ) 古庄 知己 (コショウ トモキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	信州大学医学部 医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 今野 弘之

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特命研究教授
(氏名・フリガナ) 緒方 勤 (オガタ ツトム)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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3月7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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 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	<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 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石黒 直樹

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝子医療研究部 非常勤研究員
(氏名・フリガナ) 水野 誠司 (ミズノ セイジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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。

令和4年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智 博久

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 先天性異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握 : Reverse phenotyping
を包含したアプローチ

3. 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝診療科 ・ 主任部長/研究所長
(氏名・フリガナ) 岡本 伸彦 ・ オカモト ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
3. 研究者名 (所属部署・職名) 原爆放射線医科学研究所・教授
(氏名・フリガナ) 松浦 伸也・マツウラ シンヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	広島大学 (ヒ-94)	<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 佐賀大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 兒玉 浩明

(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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 教授(氏名・フリガナ) 副島 英伸 (ソエジマ ヒデノブ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	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	<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 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 河野 茂

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部局・職名) 原爆後障害医療研究所・教授
(氏名・フリガナ) 吉浦 孝一郎・ヨシウラ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 林 由紀子

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 東京医科大学 遺伝子診療センター 教授
(氏名・フリガナ) 沼部 博直 (ヌマベ ヒロナオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上本 伸二

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ3. 研究者名 (所属部署・職名) 倫理審査室・事務補佐員(氏名・フリガナ) 樋野村 亜希子・ヒノムラ アキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中島 廣光

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 研究推進機構・教授
(氏名・フリガナ) 難波 栄二・ナンバ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	鳥取大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 附属病院 特任教授
(氏名・フリガナ) 渡邊 淳 (ワタナベ アツシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人昭和大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小口 勝司

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 加藤 光広・カトウ ミツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
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"/>	昭和大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知県医療療育総合センター
発達障害研究所

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石黒 直樹

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 (所属部署・職名) 非常勤研究員
(氏名・フリガナ) 上原 朋子 (ウエハラ トモコ)

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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中釜 齊

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。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を包含したアプローチ
- 研究者名 （所属部署・職名） 遺伝子診療部門・遺伝カウンセラー
（氏名・フリガナ） 渡辺智子・ワタナベトモコ

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 type="checkbox"/>		<input checked="" 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） 質問紙調査実施に向けて、研究倫理審査委員会への申請手続きの準備を進めている段階である。

（※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"/> （無の場合はその理由：）
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 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

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 先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴と合併症の把握：Reverse phenotyping を含むアプローチ
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師
(氏名・フリガナ) 鈴木 寿人・スズキ ヒト

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"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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。