

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

総合研究報告書
令和2年度－令和4年度

研究代表者 小崎健次郎

令和5(2023)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・・・・・・・・・・・・・・・34

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

公益財団法人榊原記念財団附属榊原記念病院

臨床遺伝科 科長 森崎裕子・・・・・・・・・・・・・・・37

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、眼合併症の長期管理

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・・・・・・・・・・・・・・・43

4. 耳鼻咽喉科関連の先天異常症候群の自然歴と随伴症状

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・・・・・・・・・・・・・・・48

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

遺伝診療科 診療部長 小崎里華・・・・・・・・・・・・・・・52

6. 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 -

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・・・・・・・・・・・・56

7. 上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患に関する研究

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・・・・・・・・・・・・59

8. 代表的な先天異常症候群の病因、発生頻度、ならびにマイクロアレイ染色体検査

による診断アプローチ

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・・・・・・・・・・・・・・・63

9. 先天異常症候群の疾患情報開示：家族・本人・同胞自身を対象とした調査

独立行政法人埼玉県立病院機構

埼玉県立小児医療センター遺伝科科長/部長 大橋博文・・・・・・・・・・・・・・・66

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・・・・・・・・・・・・・・・70

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・・・・・・・・・・・・・・・77

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	85
13. モワット・ウィルソン症候群の診療情報の検討及び頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症例の臨床像の 検討 愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・遺伝子医療研究部 非常勤研究員 水野誠司	89
14. 関西地区での先天異常症候群の自然歴・合併症の把握 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	92
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	96
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 分子生命科学講座 教授 副島英伸	99
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	106
18. 指定難病と小児慢性特定疾病の認定状況 国立大学法人滋賀医科大学倫理審査室 事務補佐員 樋野村亜希子	109
19. 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 国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 特任教授 難波栄二	115
20. 北陸地区成育医療施設としての支援機能・Ehlers-Danlos 症候群 国立大学法人金沢大学附属病院 遺伝診療部 遺伝医療支援センター 特任教授・部長・センター長 渡邊淳	119
21. 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	122
22. 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 上原朋子	126
23. 先天異常症候群の自然歴・合併症に関する支援ツールの把握と検討 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門 認定遺伝カウンセラー 渡辺智子	128
24. 遺伝学的検査拡充における対応 (先天異常症候群を中心に) 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	130
25. 先天異常症候群における包括的な家族支援につながる疾患レジストリの構築 地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 遺伝診療部 臨床遺伝科 部長 吉橋 博史	132
26. 先天異常症候群の検査結果補助ツールの実践と改良について 慶応義塾大学医学部小児科学教室 専任講師 武内俊樹	134
27. 疫学・生物統計学、ウェブサイトによる公開、倫理的な共通基盤のバックアップ 国立精神神経医療研究センター メディカルゲノムセンター	

特任研究員 増井 徹(令和2年度所属)・・・・・・・・・・・・・・・・・・136

28. 先天異常症候群の診断基準等の改定および情報提供ツールの構築
東京医科大学 遺伝子診療センター 教授 沼部博直
(令和2年度・令和3年度所属)・・・・・・・・・・・・・・・・・・138

III.研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・140

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群の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

我々は以前の研究で『希少性・原因不明・治療方法未確立・生活面への長期支援の4要素』を満たす先天性異常症候群の研究を実施し、18疾患についての診断基準の作成・診療方針などを策定し、先天性異常症候群の医療の質や患者のQOLの向上に貢献してきた。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・解析して（いわゆる**Reverse phenotyping**）、全ライフステージを網羅し自然歴と合併症を明らかにすることより、診断基準や重症度分類の見直しを行った。それと並行して、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。また先天異常症候群のような超希少疾患ではランダム化比較試験が困難なことから、質の高い自然歴が対照群データとされるため、詳細な自然歴・合併症についての情報を蓄積することとは重要である。本研究でも乳幼児期・成人後期を中心として臨床情報を収集・解析（いわゆる**Reverse phenotyping**）を行い、数多くの疾患の診断基準への改定や提言を行った。また多くの先天異常症候群において全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築を行うことができたと考える。本研究で得られた成果をもとに先天異常症候群に対する医療の質の向上および患者・家族のQOLの向上に貢献していきたい。

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	公益財団法人榊原記念財団附属榊原記念病院 臨床遺伝科 科長
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 遺伝診療科 診療部長
青木 洋子	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山 啓司	国立大学法人東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 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	地方独立行政法人埼玉県立病院機構 埼玉県立小児医療センター 遺伝科科長 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 小児科 教授
齋藤 伸治	公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科 教授
水野 誠司	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪母子医療センター 遺伝診療科 主任部長／研究所 所長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学 医学部 分子生命科学講座 教授
吉浦 孝一郎	国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所 教授
樋野村亜希子	国立法科大学院滋賀医科大学 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 特任教授
渡邊 淳	金沢大学附属病院 遺伝診療部 遺伝医療支援センター 特任教授・部長・センター長
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
渡辺 智子	国立研究開発法人国立がん研究センター 遺伝子診療部門 認定遺伝カウンセラー
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
古橋 博史	東京都立小児総合医療センター 臨床遺伝科 部長
武内 俊樹	慶応義塾大学 医学部 小児科学教室 専任講師
増井 徹	国立精神神経医療研究センター メディカルゲノムセンター 特任研究員（令和2年度所属）
沼部 博直	東京医科大学遺伝子診療センター 教授（令和2年度・令和3年度所属）

研究協力者

柳橋 達彦	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 茉未子	慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター 専任講師
中藤 大輔	慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター 特任助教
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

我々は平成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）して、全ライフステージを網羅することにより、年齢に依存した臨床症状・合併症を把握し、真の自然歴を明らかにする。

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希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質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、CHARGE症候群、アペール症候群、クルーゾン症候群、Robin sequence

（RS）、Stickler症候群（SS）、Schaaf-Yang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、モワット・ウィルソン症候群、MVA症候群、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、ハーラマン・ストライフ症候群、脆弱X症候群（FXS）及びその関連疾患、低フォスファターゼ症、SOD及びその関連疾患等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希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、コステロ症候群、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、Robin sequence（RS）、Stickler症候群（SS）、Schaaf-Yang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（FXS）関連疾患、1q部分重複症候群、9q34欠失症候群、コルネリア・デランゲ症候群、スミス・レムリ・オピッツ症候群、メビウス症候群、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、クルーゾン症候群、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定

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定作業を進めた。

- 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。
- 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。上掲のように未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (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。

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定

松原とともにヌーナン症候群の診断基準について作成について研究を行った。ヌーナン症候群の診断基準を作成するに際し、原因遺伝子として新たに MAPK1, SPRED2 を追加する一方、RREB1 と A2ML1 については当面除外しておくことが妥当と考えられた。また、治療に関する新たな知見としては、ヌーナン症候群患者にお

ける重篤な合併症に対して、MEK 阻害剤の経口投与による治療が有効と提言した。

森山とともに歯列模型から得られた三次元画像より得られたデータを用いて、口蓋形態の研究を行った。Aper症候群ではビザンチン型口蓋が、Crouzon症候群では高口蓋がそれぞれ認められ、疾患に特徴的な口蓋形態を呈することが明らかとなった。また、Turner症候群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た。さらに、Stickler症候群、Robin sequence は非症候性口蓋裂と比べて小臼歯部より前方部において歯列幅径の狭窄が認められ、非症候性口蓋裂の口蓋形態と異なることが明らかになった。

青木とともに Costello 症候群における遺伝子変異スペクトラムと遺伝子変異特異的な臨床症状をまとめ、発がん頻度を含めた臨床症状について検討を行い、診療指針を論文として報告した。CFC 症候群についても脊髄神経根腫大という新しい表現型を見出した。

緒方とともにインプリンティング疾患について研究を行った。本研究期間の成果としては、多くのインプリンティング疾患患者の集積、第 14 番染色体父親性ダイソミー症候群 (Kagami-Ogata 症候群) の新規発症機序同定、Silver-Russell 症候群の新規発症機序同定、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、世界初となる SVA レトロトランスポソンのインプリンティングドメイン内挿入による偽性副甲状腺機能低下症 IB 型の同定、KCNQ1OT1:TSS-DMR の低メチル化エピ変異による Beckwith-Wiedemann 症候群患者 86 例中 7 例における多座位低メチル化 (MLID) の同定、MLID 患者における世界初の ZNH445 ならびに TLE6 変異を含む複数のメチル化 DMR 維持タンパク構造遺伝子変異の同定が挙げられる。

水野とともに多施設共同研究でモワット・ウィルソン症候群の成長曲線を作成し、臨床診断に役立つ疾患特異的な身体所見を明らかにしたほか、医療費助成制度事業におけるモワット・ウィルソン症候群の事業対象基準を検討した。また、頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症候群である CDC45 異常症の臨床像を報告した。

古庄とともに、本研究班活動に加え、患者会での講演などを通じ、新国際命名法・分類法の周知に努めてきた。特に、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、新国際命名法・分類法と、国内の指定難病制度の中で規定された診断基準 (TNXB 遺伝子変異

が必須とされた)との間の齟齬に関して修正の提案を行った。

難波とともに FXS について研究を行った。FXS の鑑別診断ならびに遺伝学的検査の内容 (FMRI 遺伝子の変異 (CGG 繰り返し配列数)) 等について、診断基準の修正を行った。

上原とともに診断のついていない患者については患者または患者保護者の同意のもとに遺伝子解析などを実施した。ジュベール症候群関連疾患と臨床診断または遺伝子診断された患者について、受診時の診察及び過去のカルテ等からの情報収集を行なった。また、文献等からの情報収集も行った。

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

森崎とともにマルファン症候群・ロイス・ディーツ症候群・エーラス・ダンロス症候群について指定難病としての診断基準について検討した。マルファン症候群では、診断のための改定ゲント基準において遺伝学的検査は必須ではないが、診断の確定している成人患者においては、3分の1の症例で診断のために遺伝学的検査を必要としていた。ロイス・ディーツ症候群では、遺伝学的検査で確定診断された患者の約40%が、マルファン症候群の診断基準である改定ゲント基準のうちの臨床的基準(大動脈基部病変+陽性 systemic score)を満たしており、鑑別のためにも遺伝学的検査が必要であることが示された。一方、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群は、臨床症状は類似するが経過や治療方針では異なる点も多く、指定難病の診断においても、疾患ごとの診断基準を用いることが適切と判断した。血管型エーラス・ダンロス症候群では、血管合併症の好発年齢は成人後である一方、気胸・血気胸、消化管穿孔は、20歳以下で初発の合併症として認めることが多い。若年者にこれらの症状を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群を念頭に置いて家族歴聴取やその他の所見の検討を行い、疑われる場合には遺伝学的検査を行うことが、早期診断のためには重要である。また、末梢血ゲノム DNA を用いた通常の解析で原因バリエントが検出できなかった症例では、血液細胞や毛包の mRNA を用いた transcriptome 解析が補助検査として有用であることが示された。

渡辺とは Ehlers-Danlos 症候群において、診断までの過程、保険適用の標的遺伝子解析や網羅的解析を用いた遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状を各病型について比較検討を行った。

小崎(里)とともに皮膚の異常を主徴とする奇形症候群(クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群、ゴールデンハー症候群、色素失調症)、ルビンスタイン-ティビ症候群などの先天

異常症候群の臨床遺伝学的検討(遺伝子-表現型)を行い、非典型患者や成人患者の情報収集を行い指定難病としての適格性を評価した。

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。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の支援を実施し、患者からの実生活にもとづいた情報を入手した。

岡本とともに各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。歌舞伎症候群 70 例について合併症をまとめ、高頻度に頭蓋縫合早期癒合症が合併することを見出した。ルビンスタイン・ティビ症候群の長期予後をまとめ、緑内障などの眼科的異常や整形外科的問題を高率に合併することを見出した。また責任遺伝子である CREBBP はエクソン 30 ないし 31 の変異の場合、メンケ・ヘネカム症候群という別の症候群を発症することが注目されているが、5 症例を確認し、Am J Med Genet 誌に投稿した。コフィン・ローリー症候群においては非てんかん性の驚愕発作が臨床的に問題となり、自然な呼びかけやチャイムの音などに対しても過剰な驚愕反応を呈して、態勢を崩して転倒する場面がある。各種薬剤による治療を行い、効果が得られる処方の検討を行った。

吉浦とともに歌舞伎症候群の原因遺伝子 KMT2D および KDM6A 遺伝子診断を提供しつつ、レジストリ登録のため解析依頼者との連絡をとりあうことに務めた。遺伝子の解析と同時に、メチル化解析も加えることで、重症度分類あるいは症状ごとに患者を階層化し診療に役立つ情報をえることができると考えられる。メチル化率によってクラスター分類することで、歌舞伎症候群だけが集まるクラスを分類することができた。

樋野村とともに全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会第 1 回(2021 年 5 月 14 日)~第 14 回(2023 年 3 月 9 日)の議事録のテキストマイニングを行い、「不利益」「差別」というキーワードについて関連語を調査した。最も出現数が多いグループは①法の整備とリテラシーの醸成であり、ゲノム医療を社会に実装するために法の整備が強く求められていることが明らかになった。

加藤とともに透明中隔の異常をきたす家族を解析した。解析した家系は 12 家系で、欠損が 4 家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が 8 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 2 家系であった。透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例で、LISI, TUBA1A, DCX, COL4A1, AP4S1, FOXG1 変異を同定し得た。

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

仁科ととも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。視覚器異常が主要な兆候である CHARGE 症候群 39 症例、マルファン症候群 45 症例、ステイックラー症候群 42 症例における長期予後を検討した。

松永とともに CHARGE 症候群についての研究を行い、CHD7 遺伝子を含む難聴の網羅的遺伝子検査が本症の早期診断、早期治療に有効であることを証明した。また、多様な難聴の診断と治療、滲出性中耳炎の診断と治療、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症と知的発達遅れの遅れへの対応を、生後早期から考慮することも重要であると考えられた。さらに、乳幼児期の臨床像においては難聴の随伴症状に CHARGE 症候群に特異性の高い特徴を認め、これらの特徴を認識することで、早期診断および適切なケアや治療選択を促進できると考えられた。

黒澤とともに 100 例の歌舞伎症候群を検討し、モザイク症例、悪性腫瘍発生症例、複数の遺伝異常を合併する症例など多様性を明らかにすることができた。Rubinstein-Taybi 症候群などの発生頻度を推定、海外の報告と極めて一致した値となった。マイクロアレイ染色体検査の解釈で注意すべき事項として、1) データとして返却された CNV を転座として認識することの難しさ、2) Log 値によるゲノムコピー数の評価、3) 片親ダイソミーで発症する疾患責任領域をもつ染色体の LOH 評価、の 3 点を確認した。

古庄とともに筋拘縮型 EDS (mcEDS-CHST14) 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。また、mcEDS-DSE の 1 例を本邦で初めて見出し、特異な電顕所見を含め論文発表した。

齋藤とともにインプリンティング疾患について研究を行った。対象疾患として 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 96 例の解析支援を行い、7 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。さらに、我々の施設で遺伝学的解析を行った 110 例の AS 患者について、遺伝型臨床型連関について検討を行った。その結果、欠失例がそれ以外に比べて重症であることが確認された。また、知的障害は全例で認められたが、運動障害や行動学的特徴の存在しない例も存在した。これらの結果から、臨床症状のみで AS の診断はできないことが明らかになり、遺伝学的解析の意義が示された。

松浦とともに早老症を呈する MVA 症候群の 1 例に、新規原因遺伝子 CDC20 の変異を同定した。本症例により、ヒトにおける紡錘体形成チェックポイント異常と早老症との関連性が示された。また、PCS(MVA)症候群の着床前診断を準備した。

副島とともに BWS のスコアリングシステムについて研究を行った。研究期間内に解析した 44 例について調査したところ、BWSp スコアが 4 以上の古典的 BWS 例は 3 以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、新生児期低血糖の頻度が高かった。また、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 スコアが低かった。これらの結果から、BWSp スコアリングシステムの有用性が確認できた。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 の影響は統計学的には認められなかった。BWS 成人期の臨床症状や合併症については、海外の研究によると、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後遺症を認める症例が多く存在した。ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査により、その特徴が明らかとなった。ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究から、特徴的顔貌が成人期でも認められた。

難波とともに FXS について研究を行った。行動異常の客観的評価に関して、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。FXS ミーティングをオンラインで定期的で開催した。このミーティングの中で「家族間の交流タイム」を設け、患者・家族から好評価であった。脆弱 X 症候群の診断向上を目的とし、学会専門医・学会員等を対象にアンケート調査を実施した。本疾患の遺伝学的検査が保険診療で可能であることは 8 割以上が理解してい

たが、実際に検査を提出したのは45.7%に留まることが明らかになった。患者レジストリの登録として新たに13例（脆弱X症候群10例、脆弱X症候群関連疾患3例）の症例を加え、合計13家計21名の登録となった。

渡辺とともに先天異常症候群患者の学童期の支援者に向けた情報発信として、New England Regional Genetics Networkから発信されているウェブページ”Genetics education materials for school success”に着目して検討した。いずれの項目も「知っておくべきこと」「あなたにできること」という項目別に具体的な対処法が明記されていた。加えて、小児期から成人期への移行する際に着目すべき点を対象疾患のサポートグループのホームページおよび文献から抽出した。患者・家族自身と医療者の双方向の視点から、移行における各患者・家族のニーズの把握を目指すことの必要性が示されていた。加えて、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・検討した。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。

吉橋とともに遺伝学的診断された先天異常症候群をもつ患者家族を対象に、疾患レジストリを作成。先天異常症候群の自然歴に関する資料作成、既存の代表的なデータベースへのリンク、患者家族同士が出会うピアカウンセリングの実施などを通じて、先天異常症候群をもつ子と家族を支援するシステムと支援体制の構築を進めた。

鈴木、武内とともに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、改良を行った。診療において、先天異常症候群の患者の自然歴、合併症の蓄積を行い、新生児の迅速な遺伝学的検査を通じて、担当する先天異常症候群の早期の自然歴の収集や診療方針についての知見を蓄積した。

4. 本人への情報開示について

大橋とともに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）をもつ患者家族378人を対象とした本人ならびに同胞への疾患情報開示（告知）の実態調査を行った。その結果で開示をしたと回答したのは87家族（本人60名、同胞98名）だった。さらに、開示者を対象に「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っ

た。その結果計71名（当事者本人30名ならびに同胞41名の）から回答を得た。

D. 考察

本研究では対象となる18疾患、これらの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・遺伝子について臨床だけでなく研究面を含めた多角的な検討を進めた。

3年間の研究で未報告の表現型や病的バリエーションの報告などを通じて、より詳細に先天異常症候群の自然歴などの情報を集めることができた。また患者会への出席や講演だけにとどまらず、患者および患者家族へのアンケートなどを行っていき、より詳細に患者・患者家族に寄り添うことができた。

今回の研究成果を生かし、本研究の目指すReverse phenotypingを進め、患者・家族のさらなるQOL向上に貢献できると考える。

E. 結論

3年間の研究で、多くの先天異常症候群に対して、全ライフステージを網羅する診断基準の改定を提言し、未報告の臨床症状や遺伝子の病的バリエーションを明らかにしてきた。その結果、数多くの疾患の診断基準への改定や提言を行うことができた。また多くの先天異常症候群において全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築を行うことができ、レジストリの構築によりReverse phenotypingをさらに進めることができた。今回の研究で得られた成果を基に先天異常症候群の更なる医療の質の向上・患者および家族のQOLの向上に貢献していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13251.
- 2) Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020;67(8):803-18.
- 3) Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, Kawai T, Okamura K, Hata K, Kaname T, Matsubara Y. A novel EFTUD2 mutation identified an adult male with mandibulofacial

- dysostosis Guion-Almeida type. Clin Dysmorphol. 2020;29(4):186-8.
- 4) Oiso N, Kubo A, Shimizu A, Suzuki H, Kosaki K, Chikugo T, Nakabayashi K, Hata K, Yanagihara S, Ishikawa O, Matsubara Y, Amagai M, Kawada A. Epidermodysplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: alpha-human papillomavirus infection in the evolving verruca. Int J Dermatol. 2020;59(9):e334-e6.
 - 5) 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.
 - 6) 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;67(7):393-7.
 - 7) 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;67(9):505-13.
 - 8) Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(5):1402-9 e6.
 - 9) Yanagi K, Coker J, Miyana K, Aso S, Kobayashi N, Satou K, Richman A, Indupuru S, Matsubara Y, Kaname T. Biallelic CC2D2A variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing. J Hum Genet. 2023. Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R. Loeys-Dietz Syndrome Presenting with Giant Bullae and Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):2058-9.
 - 10) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020;159(4):1214-20 e1.
 - 11) 森崎裕子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 循環器疾患の遺伝学的検査. 小児内科. 2020;52(8):1071-4.
 - 12) 森崎裕子. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】循環器疾患 マルファン症候群. 小児科臨床. 2020;73(5):757-62.
 - 13) 森崎裕子. 難治性疾患(難病)を学ぶ マルファン症候群. 遺伝子医学. 2020;10(2):109-14.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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. 2021;27(1):56-63.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.

- 21) 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.
- 22) 森崎隆幸, 森崎裕子. 各種難病の最新治療情報 マルファン症候群の最新情報. 難病と在宅ケア. 2021;26(10):55-8.
- 23) Imamura T, Omura T, Sasaki N, Arino S, Nohara H, Saito A, Ichinose M, Yamaguchi K, Kojima N, Inagawa H, Takahashi K, Unno T, Morisaki H, Ishikawa O, Yoshikawa G, Okada Y. Case Report: Spontaneous Postpartum Quadruple Cervicocephalic Arterial Dissection With a Heterozygous COL5A1 Variant of Unknown Significance. *Front Neurol*. 2022;13:928803.
- 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*. 2022;59(9):865-77.
- 25) 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*. 2022;38(6):1209-12.
- 26) Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, Sasaki H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. The differences in surgical long-term outcomes between Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):16-25 e2.
- 27) Seike Y, Yokawa K, Koizumi S, Masada K, Inoue Y, Morisaki H, Morisaki T, Sasaki H, Matsuda H. Long-term durability of a reimplantation valve-sparing aortic root replacement can be expected in both Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(6):1318-25.
- 28) 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*. 2022;38(3):389-91.
- 29) 森崎裕子. 【心疾患のプレコンセプションケア】Marfan 症候群類縁疾患のプレコンセプションケア. *心臓*. 2022;54(12):1325-9.
- 30) 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. *脈管学*. 2022;62(10):105-10.
- 31) 森崎裕子. 【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】結合織疾患 Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群. *周産期医学*. 2022;52(5):734-7.
- 32) Greene D, Genomics England Research C, Pirri D, Frudd K, Sackey E, Al-Owain M, Giese APJ, Ramzan K, Riaz S, Yamanaka I, Boeckx N, Thys C, Gelb BD, Brennan P, Hartill V, Harvengt J, Kosho T, Mansour S, Masuno M, Ohata T, Stewart H, Taibah K, Turner CLS, Imtiaz F, Riazuddin S, Morisaki T, Ostergaard P, Loeys BL, Morisaki H, Ahmed ZM, Birdsey GM, Freson K, Mumford A, Turro E. Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies. *Nat Med*. 2023;29(3):679-88.
- 33) Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(6):613-20.
- 34) 仁科幸子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 眼疾患. *小児内科*. 2020;52(8):1095-9.
- 35) Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet*. 2021;66(2):205-14.
- 36) Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(7):702-10.
- 37) 松岡真未, 仁科幸子, 三井田千春, 松井孝子, 吉田朋世, 林思音, 横井匡, 塚本桂子, 伊藤裕司, 東範行. 6ヵ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.
- 38) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M,

- Fukami M, Saitu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):9.
- 39) Fujioka M, Akiyama T, Hosoya M, Kikuchi K, Fujiki Y, Saito Y, Yoshihama K, Ozawa H, Tsukada K, Nishio SY, Usami SI, Matsunaga T, Hasegawa T, Sato Y, Ogawa K. A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(19):e19763.
- 40) Fujioka M, Hosoya M, Nara K, Morimoto N, Sakamoto H, Otsu M, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Sugiuchi T, Masuda S, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Differences in hearing levels between siblings with hearing loss caused by GJB2 mutations. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47(6):938-42.
- 41) Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. *PLoS Genet.* 2020;16(4):e1008643.
- 42) Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T. Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis. *Otol Neurotol.* 2020;41(6):e663-e73.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) Matsunaga T. Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(2):185-93.
- 46) 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.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) Kosaki R, Kubota M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *Am J Med Genet A.* 2020;182(7):1601-7.
- 52) Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Dominguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):851-60.
- 53) 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.

- 54) Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M. Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):134.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamane R, Nagase S, Takahashi K, Kosaki R, Murashima A, Yamaguchi H. The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(4):161-8.
- 58) Higashiyama H, Ohson Y, Takatani R, Futatani T, Kosaki R, Kagami M. Two infants with mild, atypical clinical features of Kagami-Ogata syndrome caused by epimutation. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10):104580.
- 59) 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;188(7):2246-50.
- 60) Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T. Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022;35(2):212-9.
- 61) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(12):3505-9.
- 62) 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;244:38-48 e1.
- 63) Urabe R, Abe Y, Kosaki R, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Kubota M. A case of epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation. *Epilepsy & Seizure*. 2022;14(1):17-24.
- 64) Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y. A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites. *AJP Rep*. 2023;13(1):e25-e8.
- 65) Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, Kosaki R, Suzuki H, Takenouchi T, Kubota M. Oral Baclofen Therapy for Multifocal Spinal Myoclonus with TBC1D24 Variant. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(4):719-21.
- 66) Yaga T, Iguchi A, Nakayama R, Kosaki R, Ishiguro A. Potocki-Shaffer syndrome revealed in a WAGR syndrome case with multiple exostoses. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15405.
- 67) Yamamoto M, Takashio S, Nakashima N, Hanatani S, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Kaikita K, Aoki Y, Tsujita K. Double-chambered right ventricle complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy diagnosed as Noonan syndrome. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):721-6.
- 68) Ando Y, Sawada M, Kawakami T, Morita M, Aoki Y. A Patient with Noonan Syndrome with a KRAS Mutation Who Presented Severe Nerve Root Hypertrophy. *Case Rep Neurol*. 2021;13(1):108-18.
- 69) 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.
- 70) 藤井 隆, 須藤 陽介, 佐々木 綾子, 永井 康貴, 青木洋子, 三井 哲夫. HRAS G12V 変異による最重症の Costello 症候群. *日本小児科学会雑誌*. 2021;125(3):461-6.

- 71) Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, Aoki Y, Zampino G. Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1277-96.
- 72) 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.
- 73) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(12):3505-9.
- 74) Kirino S, Suzuki M, Ogawa T, Takasawa K, Adachi E, Gau M, Takahashi K, Ikeno M, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Moriyama K, Yoshida M, Morio T, Kashimada K. Clinical report: Chronic liver dysfunction in an individual with an AMOTL1 variant. *Eur J Med Genet*. 2022;65(11):104623.
- 75) Min Soe K, Ogawa T, Moriyama K. Molecular mechanism of hyperactive tooth root formation in oculo-facio-cardio-dental syndrome. *Front Physiol*. 2022;13:946282.
- 76) Min Swe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H, Moriyama K. Aberrantly activated Wnt/beta-catenin pathway co-receptors LRP5 and LRP6 regulate osteoblast differentiation in the developing coronal sutures of an Apert syndrome (Fgfr2(S252W)(/+)) mouse model. *Dev Dyn*. 2021;250(3):465-76.
- 77) Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, Moriyama K. Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(6):782-90.
- 78) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Tsuji M, Moriyama K. Three-dimensional analysis of the palatal morphology in growing patients with Apert syndrome and Crouzon syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(4):153-60.
- 79) 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).
- 80) Shih-Wei Cheng E, Tsuji M, Suzuki S, Moriyama K. An overview of the intraoral features and craniofacial morphology of growing and adult Japanese cleidocranial dysplasia subjects. *Eur J Orthod*. 2022;44(6):711-22.
- 81) 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.
- 82) 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;67(9):505-13.
- 83) 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.
- 84) Tsuji M, Suzuki H, Suzuki S, Moriyama K. Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(4):106-14.
- 85) Watanabe T, Kometani-Gunjigake K, Nakao-Kuroishi K, Ito-Sago M, Mizuhara M, Iwata D, Moriyama K, Ono K, Kawamoto T. A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma. *J Oral Biosci*. 2021;63(2):184-91.
- 86) 阿南 康太, 辻 美千子, 大河原 愛奈, 清水 美里, 稲垣 有美, 門田 千穂, 森山啓司 et al. Turner 症候群を伴う患者における歯の特徴. *Clinical and Investigative Orthodontics (Japanese Edition)*. 2022;81(2):79-86.
- 87) Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, Yoshihashi H, Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, Kosaki K, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2333-44.

- 88) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(5):153-5.
- 89) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome inherited via maternal mosaicism. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021;61(3):101-2.
- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) 黒澤健司. 臨床検査アップデート アレイ CGH 法. *Modern Media*. 2022;68(11):470-3.
- 93) 黒澤健司. 難治性疾患(難病)を学ぶ ヤング・シン普森症候群. *遺伝子医学*. 2022;12(4):85-9.
- 94) 大橋 博文. 【症候・疾患からみる小児の検査】疾患からみる臨床検査の進めかた 染色体異常が疑われるとき. *小児科診療*. 2020;83(増刊):204-9.
- 95) Machida M., Katoh H., Machida M., Miyake A., Taira K., Ohashi H. The Association of Scoliosis and NSD1 Gene Deletion in Sotos Syndrome Patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021;46(13):E726-E33.
- 96) 大橋 博文. 【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 Angelman症候群. *小児内科*. 2021;53(増刊):223-5.
- 97) 大橋 博文. 【成人移行支援の二面性】成人医療との連携の場 成人移行が難しい患者における成人診療科との連携の構築 成人診療科に専門医が少ない領域 Down症候群を中心に. *小児内科*. 2021;53(8):1296-9.
- 98) Endo Y., Funakoshi Y., Koga T., Ohashi H., Takao M., Miura K., et al. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Clin Immunol*. 2022;235:108853.
- 99) Kaneko M., Oba D., Ohashi H. Survey on experiences and attitudes of parents toward disclosing information to children with genetic syndromes and their siblings in Japan. *Sci Rep*. 2022;12(1):15234.
- 100) Lima A. R., Ferreira B. M., Zhang C., Jolly A., Du H., White J. J., et al. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(7):900-18.
- 101) Machida M., Rocos B., Taira K., Nemoto N., Oikawa N., Ohashi H., et al. Costello syndrome-associated orthopaedic manifestations focussed on kyphoscoliosis: a case series describing the natural course. *J Pediatr Orthop B*. 2022.
- 102) Masunaga Y., Nishimura G., Takahashi K., Hishiyama T., Imamura M., Kashimada K., et al. Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG). *Sci Rep*. 2022;12(1):17079.
- 103) Mizukami T., Sonck J., Sakai K., Ko B., Maeng M., Otake H., et al. Procedural Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions in Focal and Diffuse Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(23):e026960.
- 104) 大橋 博文. 【近未来の小児科のあり方・これからの展望】新生児医療 出生前診断の進歩. *小児科*. 2022;63(13):1581-90.
- 105) 大橋 博文. 【見て、聞いて、触って、五感で診る新生児の異常とその対応】頭髪の異常色・分布など. *周産期医学*. 2022;52(10):1331-3.
- 106) 大橋 博文. 【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】新生児における遺伝学的検査の現状と課題. *周産期医学*. 2022;52(5):659-63.
- 107) Horiguchi A., Koichihara R., Kikuchi K., Nonoyama H., Daida A., Oba D., et al. Efficacy of antiseizure medications in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Neuropediatrics*. 2023.
- 108) Saito K., Nakagawa R., Narumi S., Ohashi H., Ishiguro A., Kabe K. A Small-for-Gestational-Age Infant with MIRAGE Syndrome Who Developed Heat Stroke and Rhabdomyolysis due to Severe Temperature Instability. *Neonatology*. 2023:1-5.
- 109) Ayoub S., Ghali N., Angwin C., Baker D., Baffini S., Brady A. F., et al. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):994-1007.

- 110) Lautrup C. K., Teik K. W., Unzaki A., Mizumoto S., Syx D., Sin H. H., et al. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(5):e1197.
- 111) Malfait F., Castori M., Francomano C. A., Giunta C., Kosho T., Byers P. H. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):64.
- 112) Uehara M., Oba H., Hatakenaka T., Ikegami S., Kuraishi S., Takizawa T., Kosho T., et al. Posterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases. *World Neurosurg.* 2020;143:454-61.
- 113) 古庄 知己. 【難病研究の進歩】代謝・免疫 エーラス・ダンロス症候群. *生体の科学.* 2020;71(5):488-9.
- 114) 古庄 知己. 【研修医と指導医に贈る小児科学研究・論文のススメ】研修医に贈る 研究の仕方・論文の書き方 症例報告の書き方. *小児科診療.* 2020;83(7):861-8.
- 115) 古庄 知己. 【臨床研究のための指針・法令を知る】 [3] ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針. *Precision Medicine.* 2020;3(7):615-8.
- 116) Ishikawa S., Kosho T., Kaminaga T., Miyamoto M., Hamasaki Y., Yoshihara S., et al. Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy. *J Dermatol.* 2021;48(4):481-5.
- 117) Miyake N., Kosho T., Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:235-49.
- 118) 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.
- 119) Minatogawa M, Hirose T, Mizumoto S, Yamaguchi T, Nagae C, Taki M, Yamada S, Watanabe T, Kosho T. Clinical and pathophysiological delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency (mcEDS-DSE): A detailed and comprehensive glycobiological and pathological investigation in a novel patient. *Hum Mutat.* 2022;43(12):1829-36.
- 120) 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.
- 121) 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.* 2022;59(9):865-77.
- 122) Takeda R, Yamaguchi T, Hayashi S, Sano S, Kawame H, Kanki S, Taketani T, Yoshimura H, Nakamura Y, Kosho T. Clinical and molecular features of patients with COL1-related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications. *Am J Med Genet A.* 2022;188(9):2560-75.
- 123) Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, Matsuyama T, Koitabashi N, Ogiwara K, Noda M, Nakada C, Fujiki S, Furutachi A, Tanabe Y, Yamanaka M, Ishikawa A, Mizukami M, Mizuguchi A, Sugiura K, Sumi M, Yamazawa H, Izawa A, Wada Y, Fujikawa T, Takiguchi Y, Wakui K, Takano K, Nishio SY, Kosho T. Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system. *Am J Med Genet A.* 2023;191(1):37-51.
- 124) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T. Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):159.
- 125) Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T. Fukami M, Kagami M. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged ≥ 30 years. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):111.

- 126) Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. IGF2 Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1).
- 127) 緒方 勤. 【FGR/SGA をめぐるトピックス】産科 FGR/SGA の疫学と発症要因 主な発症要因:SGA を招く遺伝学的異常-Silver-Russell 症候群を主に. *周産期医学*. 2020;50(11):1816-21.
- 128) 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.
- 129) 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.
- 130) 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.
- 131) Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, Ogata T. Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review. *Endocr J*. 2021;68(1):111-7.
- 132) 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.
- 133) 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.
- 134) 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.
- 135) 緒方 勤, 鏡 雅代. 新規ヒトインプリンティング疾患「Kagami-Ogata 症候群」の樹立. *浜松医科大学小児科学雑誌*. 2021;1(1):4-19.
- 136) 緒方 勤, 村上 信行, 永井 敏郎. 【成長ホルモン(GH)治療を考える】プラダーウイリ症候群と GH 治療. *糖尿病・内分泌代謝科*. 2021;53(2):178-86.
- 137) Eggermann T, Yapici E, Blik J, Pereda A, Begemann M, Russo S, Tannorella P, Calzari L, de Nancrales 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* 14(1)41 2022
- 138) 緒方 勤. 【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】Silver-Russell 症候群とその周辺. *周産期医学*. 2022;52(5):761-4.
- 139) Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harbison clinical scoring system *J Hum Genet* 67(10) 607-11 2022
- 140) Hara-Isono K, Nakamura A, Fuke T, Inoue T, Kawashima S, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Pathogenic Copy Number and Sequence Variants in Children Born SGA With Short Stature Without Imprinting Disorders *J Clin Endocrinol Metab*,107(8):e3121-e33;2022
- 141) Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial Pseudohypoparathyroidism Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus. *J Bone Miner Res*:37(10):1850-9,2022
- 142) Mackay D, Blik J, Kagami M, Tenorio-Castano J, Pereda A, Brioude F, Netchine I, Papingi D, de Franco E, Lever M, Sillibourne J, Lombardi P, Gaston V, Tauber M, Diene

- G, Bieth E, Fernandez L, Nevado J, Tumer Z, Riccio A, Maher ER, Beygo J, Tannorella P, Russo S, de Nancrales GP, Temple IK, Ogata T, Lapunzina P, Eggermann T. First step towards a consensus strategy for multi-locus diagnostic testing of imprinting disorders, *Clin Epigenetics* 14(1):143, 2022
- 143) 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)* 13(2):2022
- 144) 緒方 勤. Genetics in CKD, インプリンティング. 腎と透析. 2023;94(3):339-45.
- 145) Abe J, Takeda A, Saitoh S. A case of tricuspid atresia with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Int.* 2020;62(9):1105-6.
- 146) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):159.
- 147) Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, Saitoh S. Two mouse models carrying truncating mutations in *Magel2* show distinct phenotypes. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237814.
- 148) Kondo Y, Aoyama K, Suzuki H, Hattori A, Hori I, Ito K, Yoshida A, Koroki M, Ueda K, Kosaki K, Saitoh S. De novo 2q36.3q37.1 deletion encompassing *TRIP12* and *NPPC* yields distinct phenotypes. *Hum Genome Var.* 2020;7:19.
- 149) Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H. Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome. *eNeurologicalSci.* 2021;22:100298.
- 150) Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H. Variance in the pathophysiological impact of the hemizygosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2021;43(4):521-7.
- 151) 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.
- 152) 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.
- 153) 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.
- 154) Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, Sugita T, Sugita I, Hattori A, Saitoh S, Ueno S, Tsunoda K, Iwata T, Kondo M. A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the *ARL6* gene who was initially diagnosed with retinitis punctata albescens: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(50):e32161.
- 155) Negishi Y, Kurosawa K, Takano K, Matsubara K, Nishiyama T, Saitoh S. A nationwide survey of Schaaf-Yang syndrome in Japan. *J Hum Genet.* 2022;67(12):735-8.
- 156) Saitoh S. Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders. *Cells.* 2022;11(1).
- 157) 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;67(9):505-13.
- 158) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. *J Hum Genet.* 2023;68(2):87-90.
- 159) Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake K, Sugiura H, Mizuno S, Kidokoro H, Natsume J, Nakamura M. Gait characteristics of children with Williams syndrome with impaired visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study. *Exp Brain Res.* 2020;238(12):2887-95.
- 160) Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, Caraffi SG, Accorsi P, Adam MP, Avela K, Badura-Stronka M, Bayat A, Clayton-Smith J, Cocco I, Cordelli DM, Cuturilo G, Di Pisa V, Dupont Garcia J, Gastaldi R, Giordano L, Guala A, Hoei-Hansen C, Inaba M, Iodice A,

- Nielsen JEK, Kuburovic V, Lazalde-Medina B, Malbora B, Mizuno S, Moldovan O, Moller RS, Muschke P, Otelli V, Pantaleoni C, Piscopo C, Poch-Olive ML, Prpic I, Marin Reina P, Raviglione F, Ricci E, Scarano E, Simonte G, Smigiel R, Tanteles G, Tarani L, Trimouille A, Valera ET, Schrier Vergano S, Writzl K, Callewaert B, Savasta S, Street ME, Iughetti L, Bernasconi S, Giorgi Rossi P, Garavelli L. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):151.
- 161) Faundes V, Goh S, Akilapa R, Bezuidenhout H, Bjornsson HT, Bradley L, Brady AF, Brischox-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.
- 162) 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.
- 163) Minatogawa M, Tsuji T, Inaba M, Kawakami N, Mizuno S, Kosho T. Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):41.
- 164) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022;12(1):14589.
- 165) 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.
- 166) Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sa J, Low KJ, Dias C, Havlovicova M, Hancarova M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Chapman KA, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases P, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N. De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genet Med.* 2020;22(11):1838-50.
- 167) Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, Okamoto N, Cha PC, Suzuki Y, Kusunoki S, Toda T. Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan. *J Hum Genet.* 2020;65(10):847-53.
- 168) Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet.* 2020;139(12):1555-63.
- 169) Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark Z, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL, McCormick E, Hakonarson H, Falk MJ, Li D, Blackburn P, Klee E, Babovic-Vuksanovic D, Schelley S, Hudgins L, Kant S, Isidor B, Cogne B, Bradbury K, Williams M, Patel C, Heussler H, Duff-Farrier C, Lakeman P, Scurr I, Kini U, Elting M, Reijnders M, Schuurs-Hoeijmakers J, Wafik M, Blomhoff A, Ruivenkamp CAL, Nibbeling E, Dingemans AJM, Douine ED, Nelson SF, Study DDD, Hempel M, Bierhals T, Lessel D, Johannsen J, Arboleda VA, Newbury-Ecob R. Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with

- pathogenic KAT6A variants. *Genet Med.* 2020;22(11):1920.
- 170) Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat.* 2020;41(12):2119-27.
- 171) 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.
- 172) 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.* 2021;23(7):1202-10.
- 173) 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.
- 174) Okamoto N, Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kanemura Y, Kosaki K. Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2975-8.
- 175) Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, Okamoto N, Tomonoh Y, Uda K, Furukawa R, Tashiro K, Matsuo M. Transient hypoglycorrhachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy. *Brain Dev.* 2021;43(3):482-5.
- 176) 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.
- 177) 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.
- 178) Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):14.
- 179) 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.
- 180) Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandalo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat.* 2022;43(7):900-18.
- 181) 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.
- 182) Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. *Aging Cell.* 2020;19(11):e13251.
- 183) Yukimoto H, Miyamoto T, Kiyono T, Wang S, Matsuura S, Mizoguchi A, Katayama N, Inagaki M, Kasahara K. A novel CDK-independent function of p27(Kip1) in preciliary vesicle trafficking during ciliogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;527(3):716-22.
- 184) 富岡 啓太, 藤田 和将, 阿久津シルビア夏子, 柳原 啓見, 田内 広, 山本 卓, et al. 放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としてのNBS1遺伝子I171V多型の定量的評価. *広島医学.*2020;73(4):224-7.
- 185) 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.
- 186) 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.
- 187) 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.
- 188) 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):422–425, 2021 (doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106907) PMID: 32447322 Open Access
- 189) 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.* 47(3):1118-1125, 2021 (doi: 10.1111/jog.14647) PMID: 33462953
- 190) 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 Part A.* 185(10):3062-3067, 2021. DOI: 10.1002/ajmg.a.62364. PMID: 34037318
- 191) 副島英伸. Lecture (臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義) エピゲノム. *遺伝子医学* 38号 11(4):108-115, 2021
- 192) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. *Clin Epigenet.* 14:64, 2022. doi.org/10.1186/s13148-022-01280-0 PMID: 35581658
- 193) Soejima H, Hara S, Ohba T, Higashimoto K. Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith–Wiedemann Syndrome. Special Issue "Beckwith–Wiedemann Spectrum and Cancer" Drs. Mussa A and Kalish JM (eds.), *Cancers.* 14(22): 5563, 2022 doi.org/10.3390/cancers14225563 PMID: 36428656
- 194) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と Sotos 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):755-759, 2022
- 195) Higashimoto K, Hara S, Soejima H. DNA Methylation Analysis Using Bisulfite Pyrosequencing. *Methods Mol Biol.* 2023;2577:3-20.
- 196) 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.
- 197) Hamaguchi Y, Mishima H, Kawai T, Saitoh S, Hata K, Kinoshita A, Yoshiura KI. Identification of unique DNA methylation sites in Kabuki syndrome using whole genome bisulfite sequencing and targeted hybridization capture followed by enzymatic methylation sequencing. *J Hum Genet.* 2022;67(12):711-20.
- 198) 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.
- 199) Okazaki T, Adachi K, Matsuura K, Oyama Y,

- Nose M, Shirahata E, Abe T, Hasegawa T, Maihara T, Maegaki Y, Nanba E. Clinical Characteristics of Fragile X Syndrome Patients in Japan. *Yonago Acta Med.* 2021;64(1):30-3.
- 200) Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto).* 2020;60(6):199-200.
- 201) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):132-4.
- 202) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet.* 2020;65(3):337-43.
- 203) Nakamura-Takahashi A, Tanase T, Matsunaga S, Shintani S, Abe S, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Hirai Y, Okada T, Yamaguchi A, Kasahara M. High-Level Expression of Alkaline Phosphatase by Adeno-Associated Virus Vector Ameliorates Pathological Bone Structure in a Hypophosphatasia Mouse Model. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(6):665-77.
- 204) Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y, Iijima M, Akiyama T, Takano K, Watanabe A, Kosho T. Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy: Evaluation based on standardized testing batteries used in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100643.
- 205) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res.* 2020;188:115-8.
- 206) Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet.* 2020;65(12):1045-53.
- 207) 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.
- 208) 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.
- 209) 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).
- 210) 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).
- 211) Peter H Byers M, 日本語訳者：池田 和美 渡邊 淳. Ehlers-Danlos Syndrome, Type IV, Vascular Type 血管型エーラス-ダンロス症候群. *GeneReviewsJapan.* 2021.
- 212) 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.
- 213) 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.
- 214) 渡邊 淳, 池田 和, 関屋 智. FOCUS 認定遺伝カウンセラー(CGC). 検査と技術. 2022;50(4):418-21.
- 215) Akutsu K, Watanabe A, Yamada T, Sahara T, Hiraoka S, Shimizu W. Vascular Involvements Are Common in the Branch Arteries of the Abdominal Aorta Rather Than in the Aorta in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *CJC Open.* 2023;5(1):72-6.

- 216) 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.
- 217) 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, Kucinskas 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.
- 218) 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.
- 219) 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.
- 220) 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.
- 221) 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.
- 222) 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.
- 223) 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.
- 224) 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).
- 225) 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.
- 226) Abe K, Ando K, Kato M, Saitsu H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T. A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3. *Neurol Genet.* 2022;8(3):e680.
- 227) Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitsu H, Kato M. Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation. *Brain Dev.* 2022;44(2):161-5.
- 228) Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gursoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitsu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy. *Genet Med.* 2022;24(12):2453-63.
- 229) Nakashima M, Argilli E, Nakano S, Sherr EH, Kato M, Saitsu H. De novo CLCN3 variants affecting Gly327 cause severe neurodevelopmental syndrome with brain structural abnormalities. *J Hum Genet.* 2023;68(4):291-8.
- 230) Sakaguchi Y, Yoshihashi H, Uehara T, Miyama S, Kosaki K, Takenouchi T. Coloboma may be a shared feature in a spectrum of disorders caused by mutations in the WDR37-PACS1-PACS2 axis. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):884-8.
- 231) Funato M, Uehara T, Okada Y, Kaneko H, Kosaki K. Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused by STAG1 pathogenic variant. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022;62(2):82-3.
- 232) 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.
- 233) Yoshikawa Y, Koto T, Ishida T, Uehara T, Yamada M, Kosaki K, Inoue M. Rhegmatogenous Retinal Detachment in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Biallelic Loss-of-Function Variants of Gene for Dermatan Sulfate Epimerase. *J Clin Med.* 2023;12(5).
- 234) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】遺伝カウンセリング 疾患再発率の算出法. *小児科臨床.* 2020;73(5):621-6.
- 235) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】遺伝カウンセリング 家系図の作成法とその注意点. *小児科臨床.* 2020;73(5):615-20.
- 236) 沼部 博直. 先天異常症候群と SIDS. *日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌.* 2020;20(1):16-22.
- 237) Numabe H, Kosaki K. Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population. *Pediatr Int.* 2021;63(4):474-5.
- 238) 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.
- 239) 沼部 博直. 先天性疾患と遺伝カウンセリング. *泌尿器科.* 2021;13(2):203-8.
- 240) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15007.
- 241) 坂倉 早紀, 結城 賢弥, 太田 友香, 村田 栄弥子, 小崎 里華, 小崎 健次郎, et al. Hallermann-Streiff 症候群成人例における眼所見. *日本眼科学会雑誌.* 2022;126(9):760-71.

242) 沼部 博直. 先天異常の遺伝学的診断.
東京医科大学雑誌. 2022;80(2):81-7

2. 学会発表

- 1) Yanagi K, Toguchi S, Sato K, Inoue M, Naritomi K, Matsubara Y, Kaname T."A Japanese girl with a novel variant of PIK3R1 showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment."(ポスター) , European Human Genetics Conference,(Web), 2020/6/6-9, 国際
- 2) Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y. "A novel deletion in ZEB2 and biallelic frameshift variants in CNKSR1 identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome."(Virtual Conference), ESHG2020. (Web), 2020/6/6-9, 国際
- 3) 要 匡、成富 研二、松原洋一「AI を応用した希少・難病の診断支援システムの開発」(シンポジウム) , 第 123 回日本小児科学会学術集会,(Web), 2020/8/21-23, 国内
- 4) 松原洋一「遺伝性疾患研究の進歩とともに、My odyssey of research on genetic diseases」(学会賞 受賞講演) , 日本人類遺伝学会第 65 回大会 ,(Web), 2020/11/20, 国内
- 5) 松原洋一「IRUD 解析センターの経過、現状と課題」(口頭) , 2020 年度 IRUD 班会議 IRUD とりまとめ機関 解析センター,(Web), 2020/12/18, 国内
- 6) 松原洋一「遺伝子・健康・社会」検討委員会 (Zoom 参加) , 日本医学会,(Web), 2021/01/19, 国内
- 7) 松原洋一「ゲノム医療の現況と課題」(特別講演) , 第 20 回関西出生前診療研究会、第 50 回臨床細胞分子遺伝研究会学術集会合同集会,(Web), 2021/03/06, 国内
- 8) 松原洋一, 「次世代シーケンサーの小児医療への活用～感染症、がん、遺伝性疾患」, 茨城小児科学会 地方会特別講演, Web, 2021.11.28, 国内
- 9) 松原洋一, 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) 研究事業の現在とこれから, 第 16 回遺伝カウンセリング・アドバンストセミナー (日本遺伝カウンセリング学会主催) , 品川 (オンライン) , 2022.2.12-13, 国内
- 10) 松原洋一, ゲノム解析研究の最新の動向, 第 17 回近畿先天代謝異常症研究会, Web, 2022.6.11, 国内
- 11) Morisaki H, Morisaki T, "Clinical features in adolescence among genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese" : A retrospective study, USA(web) , 2020, Oct 26th, 国際
- 12) 森崎裕子「遺伝性大動脈疾患：診断と遺伝学的検査」, (web), 2020,May 5th, 国内
- 13) Morisaki H, Morisaki T, "Clinical Spectrum of Heritable Aortic Aneurysm and Dissection: Genotype and Phenotype Analysis of 481 Patients in Japan", 横浜(オンライン), 2021.3.27, 国内
- 14) 森崎裕子「血管型 Ehlers-Danlos 症候群の臨床：血管外合併症を中心に」, (web), 2020.12.12, 国内
- 15) Hayashida M, Nakayama A, Morisaki H, Shimokawa T, Nanasato M and Isobe M" The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome", 神戸(オンライン) , 2022.3. 国内
- 16) 森崎裕子「遺伝性大動脈瘤・解離：臨床診断と遺伝学的検査」, 横浜, 2022.10.29, 国内
- 17) Nishina S., Acute acquired comitant esotropia in children. Invited speaker of the Symposium "Strabismus and Amblyopia", 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 18) Hayashi S, Kashizuka E, Yoshida T, Yokoi T, Nishina S, Okamura K., Identify Left and Right Eyes in Infant Face Photographs Using Deep Learning., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 19) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Fukami M, Hotta Y. , An infant case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.23-26, 国際
- 20) Nishina S, Yoshida T, Hayashi S, Morikawa H, Kashizuka E, Yokoi T, Nakayama Y., Prognosis for treatment of acute acquired comitant esotropia in younger children associated with digital device use., XV ISA meeting, Cancun, Mexico, 2022.9, 国際
- 21) Nishina S., The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 2021.9.5, 国内
- 22) 大西瑞恵、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、林思音、森川葉月、東範行、堤義之、北村正幸、藤浩、義岡孝子、荻原英樹、清谷知賀子、寺島慶太、画像検査で視神経浸潤を認めた網膜芽細胞腫に対する眼球摘出の時期, 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13, 国内

- 23) 林思音、檜塚絵実、岡村浩司、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、梅澤明弘、深層学習を用いた乳幼児の顔写真における左右眼の識別能力の検討、第76回日本臨床眼科学会、Web,2022.10.13, 国内
- 24) 仁科幸子、早期に発見したい眼疾患とその治療、第33回日本小児科医会総会フォーラムin高松、高松、2022.6.12, 国内
- 25) 仁科幸子、眼疾患の遺伝相談 各論1 小児・先天疾患、日本眼科学会専門医制度第75回講習会、Web, 2022.4, 国内"
- 26) 近藤寛之、松下五佳、川村朋子、内尾英一、日下俊次、林孝彰、白澤誠、仁科幸子、金子優、川崎良、坂本泰二、我が国の家族性滲出性硝子体網膜症250家系の遺伝子解析、第126回日本眼科学会総会、東京、2022.4.15, 国内
- 27) 深川葉月、仁科幸子、細野克博、小須賀基通、横井匡、重安千花、山田昌和、深見真紀、東範行、堀田喜裕、DCN変異による先天遺伝性角膜実質ジストロフィーの1例、第126回日本眼科学会総会、東京、2022.4.14, 国内
- 28) 古味優季、仁科幸子、森川葉月、檜塚絵実、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、2022.3.19, 国内
- 29) 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、2021.12.3, 国内
- 30) 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、2021.12.3, 国内
- 31) 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、2021.10.31, 国内
- 32) 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、檜塚絵実、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、2021.10.28, 国内
- 33) 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、2021.10.14, 国内
- 34) 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、2021.7.3, 国内
- 35) 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、2021.6.4, 国内
- 36) 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、2021.6.5, 国内
- 37) 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、2021.6.5, 国内
- 38) 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、2021.4.8, 国内
- 39) 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、木村肇二郎、森隆史、堀田喜裕、東範行、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。第59回日本網膜硝子体学会総会、Web, 2020.11, 国内
- 40) 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、富田香、深見真紀、小崎健次郎、堀田喜裕、東範行、網膜ジストロフィーを発症したCDK9変異による多発奇形症候群の1例、第45回日本小児眼科学会総会、Web, 2020.7, 国内
- 41) 松永達雄「視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向けての厚生労働省/AMED 研究班の取り組み」第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、岡山県、2020.10.6-7, 国内
- 42) 南修司郎、和佐野浩一郎、大石直樹、松永達雄、小川郁「Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討」第65回日本聴覚医学会総会・学術講演会、愛知、2020.10.8-9, 国内
- 43) 和佐野浩一郎、南修司郎、松永達雄、加我君孝「日本人における年齢および性別によ

- る聴力への影響について」第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知, 2020.10.8-9, 国内
- 44) 松永達雄, 務台英樹, 和佐野浩一郎, 奈良清光, 井上沙聡, 増田佐和子, 守本倫子「日本人で新たに発見された難聴遺伝子 SLC12A2 による難聴 4 家系の聴覚所見」第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知, 2020.10.8-9, 国内
- 45) Matsunaga T, Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K. 「Phenotypic presentation of DFNA11 at diverse stages of development and aging」日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(Web), 2020.11.18-21, 国内
- 46) 南 修司郎, 井上沙聡, 奈良清光, 務台英樹, 松永達雄「Auditory Neuropathy の表現型を示した m.7471dupC ヘテロプラスミー症例」日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(Web), 2020.11.18-21, 国内
- 47) 増田圭奈子, 和佐野浩一郎, 山野邊義晴, 水野耕平, 南修司郎, 松永達雄「測定体位の違いによる cVEMP の影響」第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 神奈川, 2020.11.25-27, 国内
- 48) 増田佐和子, 松永達雄, 臼井智子, 竹内万彦「TMPRSS3 遺伝子変異が原因と考えられた先天性重度難聴の 3 同胞例」第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 高知, 2020.12.1-2, 国内
- 49) 秋山奈々, 朽方豊夢, 有本友季子, 舩越うらら, 仲野敦子, 松永達雄「先天性難聴遺伝学的検査における遺伝診療センター/認定遺伝カウンセラーの関わり」第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 高知, 2020.12.1-2, 国内
- 50) 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, 2021.5.12-15, 国内
- 51) 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「アブリ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, 2021.5.12-15, 国内
- 52) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 53) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 54) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 55) 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), 2021.11.12-14, 国内
- 56) 内田育恵, 菅太一, 岸本真由子, 土屋吉正, 植田広海, 小川徹也, 藤本保志, 松永達雄「難聴の精査を契機に診断された HDR 症候群の 1 家系」第 123 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸, 2022.5.25-28, 国内
- 57) 白石健悟, 外池百合恵, 有本友季子, 仲野敦子, 松永達雄「HDR 症候群家族例の長期経過」第 17 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 富山, 2022.7.21-22, 国内
- 58) 松永達雄, 奈良清光, 務台英樹, 村上遙香, 村松玲子, 守本倫子, 小笠原徳子, 高野賢一「難聴患者における Axenfeld-Rieger 症候群の遺伝学的診断」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 59) 島貫茉莉江, 細谷誠, 大石直樹, 西山崇経, 若林毅, 松永達雄, 小澤宏之「当科で経験した Auditory neuropathy を呈した Perrault 症候群の一例」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 60) 有本友季子, 仲野敦子, 松永達雄「視覚聴覚二重障害で経過観察中に CHARGE 症候群の原因遺伝子 CHD7 遺伝子変異が確認された一例」第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 61) 村上遙香, 井上沙聡, 安齋純子, 松永達雄, 小山孝彦, 古屋充子, 山澤一樹「当院で経験した Birt-Hogg-Dube 症候群の 3

- 家系」第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 62) Kosaki R, Kosaki K, EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the phenotype and genotype spectrum., American Society of Human Genetics, USA (Online), 2020.10.27-30, 国際
- 63) 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 (Online), 2021.10.18-22, 国際
- 64) 高橋揚子, 小崎里華, 石黒精, 久保田雅也, 新規 PMPCA 遺伝子変異を認め、重度の表現型を呈した常染色体劣性脊髄小脳変性症, 第 62 回 日本小児神経学会学術集会, Web 開催, 2020.08.18-20, 国内
- 65) 小崎里華, 深見真紀, 国立成育医療研究センター遺伝診療科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴, 第 123 回日本小児科学会学術集会, Web 開催, 2020.8.21, 国内
- 66) 堀田純子, 馬場遥香, 小崎里華, 上原朋子, 小崎健次郎, 濱崎考史, 瀬戸俊之, Rubinstein-Taybi 症候群の特徴に乏しい EP300 に病的変異を同定した 1 例, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
- 67) 小崎里華, 深見真紀, 当科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴の実態調査, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
- 68) 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, Web 開催, 2021.4.16, 国内
- 69) 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
- 70) 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症を認めた 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
- 71) 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, Web 開催, 2021.7.10, 国内
- 72) 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, Web 開催, 2021.12.3-5, 国内
- 73) 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, Web 開催, 2021.10.23-34, 国内
- 74) 海野沙織, 佐々木愛子, 和田誠司, 小澤克典, 杉林里佳, 室本仁, 西山 深雪, 長谷川冬雪, 左合治彦, 福原康之, 小須賀基通, 小崎里華, 奥山虎之, 当センターにおける絨毛検査 653 例の検討, 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 75) 小崎里華, 柳久美子, 内田佳子, 津島智子, 植松悟子, 窪田満, 要匡, 当センターにおける院外心肺停止症例に対する死因究明—網羅的ゲノム解析における遺伝カウンセリング, 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 76) 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, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 77) 畠山史朗, 後藤美賀子, 山元彩可, 小倉次郎, 渡邊憲和, 堤誠司, 八鍬奈穂, 山根律子, 永瀬智, 高橋邦彦, 小崎里華, 村島温子, 山口浩明, 妊娠第 1 三半期使用におけるプラナルカストおよびモンテルカスト使用の安全性評価: 二施設共同前向きコホート研究, 日本薬学会第 142 年会, Web 開催, 2022.3.25-28, 国内
- 78) 新堀哲也, 永井康貴, 藤田京志, 大橋博文, 岡本伸彦, 岡田賢, 原田敦子, 木原裕貴, Arbogast Thomas, 舟山亮, 城田松

- 之、中山啓子、阿部太紀、井上晋一、Tsai I-Chum、松本直通、Davis Erica、Katsanis Nicholas、青木洋子、RRAS2 の活性化変異はヌーナン症候群を引き起こす、第 27 回遺伝子診療学会大会、オンライン、2020.09.10-12、国内
- 79) Aoki Y, Noncanonical GTPases: RRAS2, RRAS, MRAS, RIT1. 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding -Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), , 国際
- 80) 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）、2021.06.04、国内
- 81) 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）、2021.10.13-16、国内
- 82) Aoki Y, Genotype-based management for Noonan syndrome, 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Buenos Aires (online), 2023.03.07, 国際
- 83) 小林起穂、ネイミョミンスイ、紙本裕幸、森山啓司、Apert 症候群モデルマウスの頭蓋縫合早期癒合症における Wnt/ β -catenin シグナル伝達機構の解析、第 60 回日本先天異常学会学術集会、兵庫(オンライン)、2020.7.11-8.10、国内
- 84) Yokouchi R, Ogawa T, Fukumoto Y, Komaki H, Moriyama K, Orthodontic Treatment of a patient with Ullrich congenital muscular dystrophy, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 85) Matsumura K, Miyamoto JJ, Ogura K, Unnai Y, Takada J, Baba Y, Moriyama K, Clinical study of Marfan syndrome patients: craniofacial morphology including frontal and maxillary sinuses, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 86) Tsuji M, Nakakuki K, Hirabayashi K, Moriyama K, Spontaneous tooth eruption after early enucleation of supernumerary teeth in a patient with cleidocranial dysplasia, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 87) 稲垣有美, 小川卓也, 田畑純, 永田有希, 渡邊亮, 川元龍夫, 森山啓司, 田中敏博, 日本人非症候性部分無歯症のエクソーム解析, 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(オンライン), 2020.11.18-12.2, 国内
- 88) 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
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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, 神奈川(オンライン), 2021.09.23-25, 国内
- 92) 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
- 93) 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), 2021.11.03-05, 国内
- 94) 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), 2021.11.03-05, 国内
- 95) K. Moriyama., 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery for Mandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Australia(web), 2022.03.11-12, 国際"

- 96) 大岩真由、小笠原毅、鈴木彩子、堀夏菜子、佐川夕季、森山啓司, 低ホスファターゼ症を伴うアングルII級不正咬合の一症例, 創立90周年記念第80回東京矯正歯科学会学術大会, 東京(オンライン), 2022.07.06-07, 国内
- 97) 宮崎貴行、早川大地、小林起穂、辻美千子、森山啓司, Stickler 症候群、Robin シークエンス、および非症候性口蓋裂患者の歯列弓および口蓋形態の比較, 第62回日本先天異常学会学術集会, 石川(オンライン), 2022.07.29-31, 国内
- 98) 辻美千子、チェンエリック、鈴木聖一、森山啓司, 鎖骨頭蓋異形成症患者の成長期前後の口腔内および顎顔面形態, 第81回日本矯正歯科学会学術大会&第9回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 99) 有方伸太郎、東堀紀尚、吉澤英之、大久保汐葉、吉谷幸之助、浮田奈穂、米満由奈帆、紙本裕幸、姜順花、門田千穂、辻美千子、森山啓司, 歯の異常および口蓋形態に着目したダウン症候群患者の特徴について, 第81回日本矯正歯科学会学術大会&第9回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 100) 大久保汐葉、東堀紀尚、姜順花、有方伸太郎、吉谷幸之助、寺島実貴子、紙本裕幸、佐川かおり、古澤実夏、吉澤英之、門田千穂、辻美千子、森山啓司, ダウン症候群患者に対する口輪筋強化を目的とした口腔筋機能療法の評価, 第81回日本矯正歯科学会学術大会&第9回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 101) 町田亮人、小川卓也、Kyaw Min Soe、森山啓司, Oculo-facio-cardio-dental 症候群の歯根長異常発症における分子機構の解明, 第81回日本矯正歯科学会学術大会&第9回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 102) Inoue A, Higashihori N, Takeuchi S, Moriyama K, A case report of Parry-Romberg syndrome with mandibular prognathism treated by surgical orthodontic treatment, the 55th Annual Congress of the KAO and the 13th Asian Pacific Orthodontic Congress(APOC), Korea(web), 2022.10.28-30, 国際
- 103) 森山啓司, 顎顔面先天異常に対する矯正歯科治療, TERM (Tokyo endocrinologist research meeting) 2022, 東京(オンライン), 2022.11.29, 国内
- 104) 西村直人、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, 4p16.3 微細欠失の遺伝子型と表現型の相関性に関する検討, 第123回日本小児科学会, オンライン, 2020.8.21-23, 国内
- 105) 榎本友美、鶴崎美徳、小林眞司、井上真規、藤田和俊、相田典子、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, POLR1B の recurrent 変異,c.3007C>T(p.Arg1003Cys)はトリーチャーコリンズ症候群4において外耳道閉鎖と小耳症に関与する, 第65回日本人類遺伝学会, 名古屋, 2020.11.19-21, 国内
- 106) 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, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 107) 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳, SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は知的障害と特徴的顔貌を示す, 第61回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8.東京ウェブポスター, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 108) 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, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 109) 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
- 110) 成戸卓也、関衛順、黒田友紀子、齋藤洋子、榎本友美、黒澤健司, KMT2D 遺伝子内のエクソン欠失による歌舞伎症候群の一例, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 111) 齋藤洋子、村上博昭、黒田友紀子、榎本友美、黒澤健司, UPD(1)により NPHP4 のホモ接合変異をきたしたネフロン劣の1例, 第45回日本小児遺伝学会, 東京, 2023.1.28-29, 国内
- 112) 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), 2021.10.16, 国内
- 113) 金子実基子、大場大樹、大橋博文, 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告知): 疾患のある本人を対象とした調査, 第67回日本人類遺伝学会, 東京(ハイブリッド), 2022.12.15, 国内
- 114) 金子実基子、大場大樹、大橋博文, 遺伝性疾患に関する本人への情報開示(告

- 知) : 疾患のある児のきょうだいを対象とした調査, 第 39 回日本小児遺伝学会, 東京, 2023.1.28, 国内
- 115) Nakamura Y, Hosoki K, Ieda , Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S, Mild Phenotypic features associated with non-truncating UBE3A mutations in Angelman syndrome., 第 62 回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020.8, 国内
- 116) 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 中村勇治, 家田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 才津浩智, 金村米博, 小崎健次郎, 齋藤伸治, 当院でエクソーム解析を実施した小児神経疾患症例の臨床的検討, 第 62 回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020.8, 国内
- 117) 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
- 118) 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
- 119) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuho S, Saitoh S. , Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy caused by mitotic nondisjunction., American Society of Human Genetics Annual Meeting 2022., Los Angeles, USA, 2022.10.27, 国際
- 120) 藤本真徳, 中村勇治, 岩城利彦, 佐藤恵美, 家田大輔, 服部文子, 白木杏奈, 水野誠司, 齋藤伸治, 体細胞分裂での不分離による父性片親性ダイソミーの Angelman 症候群の一例, 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 121) I. Ivanovski, O. Djuric, S. Broccoli, S. Caraffi, P. Accorsi, M. P. Adam, K. Avela, M. Badura-Stronka, A. Bayat, J. Clayton-Smith, D. Cordelli, G. Cuturilo, V. Di Pisa, J. Dupont Garcia, R. Gastaldi, L. Giordano, A. Guala, C. Hoei-Hansen, M. Inaba, A. Iodice, J. Nielsen, V. Kuburovic, B. Lazalde-Medina, B. Malbora, S. Mizuno, O. Moldovan, R. Møller, P. Muschke, C. Pantaleoni, C. Piscopo, M. Poch-Olive, I. Prpic, M. Purificacion, F. Raviglione, E. Ricci, E. Scarano, R. Smigiel, G. Tanteles, L. Tarani, A. Trimouille, E. Valera, S. Vergano, K. Witzl, B. Callewaert, S. Savasta, M. Street, L. Iughetti, S. Bernasconi, P. Giorgi Rossi, L. Garavelli, Mowat-Wilson syndrome: growth charts , Annual meeting of European Society of Human Genetics, Berlin, Germany(Web), 2020.June.6th, 国際
- 122) 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) , 2021.1.8-1.9, 国内
- 123) 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), 2021.8.8. 国内
- 124) 上原朋子, 稲葉美枝, 水野誠司 , DYRK1A遺伝子の機能低下は熱性痙攣の発症とその重篤化に関与する , 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 125) 鈴木康予, 野村紀子, 山田健一郎, 山田裕一, 福田あゆみ, 星野恭子, 稲葉美枝, 水野誠司, 若松延昭, 林 深, Mowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2のイントロンバリエーションが及ぼすRNAスプライシングへの影響, 日本人類遺伝学会第67回大会 , 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 126) 稲葉美枝, 上原朋子, 梅村綾子, 山本ひかる, 水野誠司, 小崎健次郎, KIAA0753の複合ヘテロ変異を同定した一女兒例の経過と Ciliopathy としての評価, 日本人類遺伝学会第 67 回大会 , 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 127) 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
- 128) 西 恵理子, 上原 朋子, 要 匡, 山本俊至, 小崎 健次郎, 岡本伸彦, EBF3遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本 (オンライン) , 2021.1, 国内
- 129) 三島祐子, 松田圭子, 川戸和美, 西村夕美子, 西恵理子, 長谷川結子, 植田紀美子, 岡本伸彦, エクソーム解析等から Myhre症候群と診断された小児5例, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋 (オンライン) , 2021.11, 国内

- 130) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、植田紀美子、川戸和美、三島祐子、柳久美子、要匡、岡本伸彦, DCX遺伝子に変異が認められた2家系の遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋 (オンライン), 2021.11, 国内
- 131) 川戸和美、長谷川結子、西恵理子、初川嘉一、岡本伸彦, OPA1遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋 (オンライン), 2021.11, 国内
- 132) 西村夕美子、鈴木寿人、西恵理子、長谷川結子、山田茉未子、武内俊樹、小崎健次郎、岡本伸彦, Opitz G/BBB症候群の2家系の遺伝カウンセリング, 第67回 日本人類遺伝学会, 横浜市, 2022.12, 国内
- 133) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、川戸和美、井上佳世、岡本伸彦, 当院におけるウィーデマン・スタイナー症候群8症例の遺伝カウンセリングと継続フォロー, 第46回 日本遺伝カウンセリング学会, 東京都, 2022.6, 国内
- 134) 岡本伸彦, 宮冬樹, N-カドヘリン異常による先天異常症候群, 第62回 日本先天異常学会, 金沢市, 2022.7, 国内
- 135) 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 織毛病としてのペルオキシソーム形成不全症・Zellweger 症候群 第 65 回日本人類遺伝学会 (オンライン開催) 2020.11.18~19, 国内
- 136) 藤田 春美、佐々木 貴史、宮本 達雄、阿久津 シルビア 夏子、佐藤 尚武、森 毅彦、中林 一彦、秦 健一郎、鈴木 寿人、小崎 健次郎、松浦伸也、松原洋一、天谷雅行、久保 亮治 染色体分配異常を伴う新規早老症患者における CDC20 遺伝子変異の同定と分子病態の解析 第 65 回日本人類遺伝学会 (オンライン開催) 2020.11.18~19, 国内
- 137) 井坂美帆、大場大樹、小林美和、阿久津シルビア夏子、宮本達雄、松浦伸也、大橋博文 先天異常症候群集団外来：モザイク型ダウン症候群外来の報告 第 65 回日本人類遺伝学会 (オンライン開催) 2020.11.18~19, 国内
- 138) 宮本達雄、富岡啓太、藤田和将、阿久津シルビア夏子、工藤美樹、小林正夫、岡田賢、田内広、松浦伸也 機能ゲノミクスを用いた放射線感受性個人差を規定する遺伝素因の探索 第 63 回日本放射線影響学会 (オンライン開催) 2020.10.15, 国内
- 139) Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane H. A, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S. Peroxisomes ensure to supply cholesterol into the ciliary membrane: a lesson from a peroxisome-biogenesis disorder Zellweger syndrome. 第 43 回日本分子生物学会年会 (オンライン開催) 2020.12.2~4, 国内
- 140) 富岡啓太、Akutsu SN、柳原啓見、田内広、山本 卓、小林正夫、工藤美樹、藤田和将、宮本達雄、松浦伸也 NBS1 I171V 多型による放射線感受性個人差の定量的評価 第 45 回中国地区放射線影響研究会 (オンライン開催) 2020.8.7, 国内
- 141) Akutsu SN, Miyamoto T, Tomioka K, Oba D, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes. The 5th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Online) 8 February 2021, 国際
- 142) 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 (オンライン開催) 2021.6.5, 国内
- 143) Akutsu SN, Miyamoto T, Tomioka K, Oba D, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes 第 64 回日本放射線影響学会 (オンライン開催) 2021.9.22, 国内
- 144) Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. 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 (Online) 7 February 2022, 国際
- 145) 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 (オンライン開催) 2022.2.8, 国内
- 146) 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織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 (オンライン開催) 2021.12.1~3, 国内
- 147) Akutsu SN, Matsuura R, Matsuura S. Reprogramming can induce chromosome self-correction. 第 46 回中国地区放射線影響研

- 究会 (オンライン開催) 2022.9.7, 国内
- 148) 阿久津シルビア夏子、松村梨紗、松浦伸也 細胞初期化で誘導される染色体自己修正機構について 日本放射線影響学会第 65 回大会 (大阪) 2022.9.15, 国内
- 149) Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in the major autosomal trisomy syndromes. 日本人類遺伝学会第 67 回大会 (横浜) 2022.12.15, 国内
- 150) Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, Ohashi H, Matsuura S. iPSC reprogramming-mediated aneuploid rescue in the major autosomal trisomy syndromes. 第 45 回日本分子生物学会年会 (千葉) 2022.11.30, 国内
- 151) 阿久津シルビア夏子、林 洋平 細胞初期化で誘導される染色体異数性の自己修正機構の解明 理研・科技ハブ共同研究プログラム 2022 年度合同ワークショップ (神戸) 2022.11.4, 国内
- 152) Akutsu SN, Matsumura R, Matsuura S. Development of a model cell system for tracking iPSC reprogramming-mediated trisomy correction in aneuploidy syndrome. The 7th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science (Online) 20 February 2023, 国際
- 153) 松浦伸也 放射線感受性の遺伝的背景 JASTRO 第 13 回放射線生物セミナー (オンライン開催) 2023.2.18, 国内
- 154) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. , European Society of Human Genetics Conference, , 2020 Virtual Conference, 2020.6.6-9. , 国際
- 155) 山本徒子、大隈恵美、副島英伸、横山正俊、羊水・胎盤・新生児末梢血の染色体検査結果に相違を認めた性染色体モザイクの 1 例, 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, Web 開催, 2020.7.3-5, 国内
- 156) 副島英伸, 遺伝の基礎とエピジェネティクスの基礎, 日本遺伝看護学会第 19 回学術大会, Web 開催, 2020.9.19-2, 国内
- 157) 副島英伸, 教育セッション 7 ヒト疾患のエピゲノム, 日本人類遺伝学会第 65 回大会 , Web 開催, 2020.11.18-12.2 , 国内
- 158) 大隈恵美、中尾佳史、大隈良一、栗原麻希子、光貴子、田中智子、山本徒子、橋口真理子、中村秀明、佐藤朋美、横山正俊、副島英伸、荒金尚子, 子宮体癌再発症例におけるがんゲノムプロファイリング検査 , 日本人類遺伝学会第 65 回大会 , Web 開催, 2020.11.18-12.2 , 国内
- 159) 東元健、渡邊聖、田上由香、外木秀文、徳富智明、原聡史、八木ひとみ、副島英伸, ICR1 のセントロメア側の DNA 低メチル化によって生じたシルバーラッセル症候群の 1 例, 日本人類遺伝学会第 65 回大会 , Web 開催, 2020.11.18-12.2 , 国内
- 160) 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一ソトス症候群のインプリントDMR の DNA メチル化解析から一, 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
- 161) 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
- 162) 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
- 163) 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
- 164) 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一ソトス症候群のインプリントDMR の DNA メチル化解析から一 , 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
- 165) 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
- 166) 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
- 167) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H, Aberrant hypomethylation of imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia., European Society of Human Genetics 2022, Hybrid Conference, 2022.6.11-14., 国際
- 168) 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆、副島英伸, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常. 2022.6.9-10. (Poster P-17) , 第 15 回日本エピジェネティクス研究会年会, 九州大学医学部百年講堂, 2022.6.9-10, 国内
- 169) 山西恵、豊福彩、西松謙一、山本美紗子、大西佑実、春日摩耶、平山貴裕、日野麻世、山西優紀夫、横山玲子、山村省吾、坂田晴美、吉田隆昭、東元健、副島英伸, 母由来微小欠失による H19DMR 高メチル化を示した Beckwith-Wiedemann 症候群の兄弟例, 第 8 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会, 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 2022.10.29-30, 国内
- 170) Hiroko Yagi, Tomohiko Sato, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima, Kiminori Terui, A case of Beckwith-Wiedemann syndrome with ACTH-independent Cushing's syndrome., 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会, パシフィコ横浜, 2022.11.1-3, 国内
- 171) 副島英伸, 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常, 第 30 回日本胎盤学会学術集会, 金沢大学十全講堂・医学部記念館, 2022.11.25-26, 国内
- 172) 原聡史、松久葉一、北嶋修司、八木ひとみ、東元健、副島英伸, マウス母性 H19-ICR における高メチル化異常の範囲と表現型との関連性, 第 45 回日本分子生物学会年会, 幕張メッセ, 2022.11.30-12.2, 国内
- 173) 副島英伸, いまさら聞けないエピゲノム, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 174) 副島英伸, 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリント DMR のメチル化異常, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 175) 長谷川慶太、中林一彦、河合智子、青砥早希、春日義史、副島英伸、岡本伸彦、田中守、秦健一郎, 希少遺伝性疾患ゲノム診断率向上に向けての DNA メチル化キャプチャーシーケンス法の開発, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 176) 佐藤和彦、石山永美、田中龍彦、小林明恵、神尾卓哉、工藤耕、照井君典、東元健、副島英伸, 先天性腫瘍を発症した Beckwith-Wiedemann 症候群の 1 例, 第 52 回青森県周産期医療研究会, リンクステーションホール青森(青森市文化会館), 2022.12.10, 国内
- 177) 原聡史、村松あかり、寺尾美穂、高田修治、(副島英伸). マウス IG-DMR の母方アレルにおけるインプリント制御領域のスクリーニング 第 14 回日本エピジェネティクス研究会年会 2021.3.30-31 (Poster P-24) Web 開催, 国内
- 178) 吉浦孝一郎, 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, SI-1: 新しいゲノム解析技術～メチル化解析～, 沖繩 (online), 2020.7.3～5, 国内
- 179) 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 メチル化サイトの探索, 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, 2021.10.13～16, 国内
- 180) 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, 2021.5.29-30, 国内
- 181) 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二, 「脆弱 X 症候群ならびに脆弱 X 症候群関連疾患のレジストリ」の現状. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 群馬. 2022.6.2-5, 国内
- 182) 渡邊 淳, 産婦人科医のための遺伝医療・ゲノム医療ー遺伝カウンセリングへの連携体制, 第 48 回北陸産科婦人科学会, オンライン, 2020.10, 国内
- 183) 渡邊 淳, 遺伝診療・ゲノム診療の立場からー遺伝カウンセリング連携をぜひ!ー, 第 17 回日本乳癌学会中部地方会, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内

- 184) 渡邊 淳, 金沢大学附属病院における遺伝診療外来—北陸地域の遺伝子診療の現状と課題, 第 27 回日本遺伝子診療学会大会, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内
- 185) 渡邊 淳, 北陸 3 県の遺伝診療体制の現状と課題, 第 41 回北陸臨床遺伝研究会, オンライン(オンデマンド), 2021.02, 国内
- 186) 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
- 187) 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
- 188) 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
- 189) 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
- 190) 関屋 智子, 渡邊 淳, 難病をもつ患者・家族が有する遺伝的課題・遺伝医療への要望に関する実態調査, 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京(オンライン), 2022.7, 国内
- 191) 渡邊 淳, IRUD でわかること—難病医療における位置づけ 北陸 IRUD の経験を通して, 第 346 回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会, 金沢(オンライン), 2023.3, 国内
- 192) 渡邊 淳, 難病の遺伝学的検査の現状と IRUD, 第 62 回日本臨床化学会年次学術集会, 富山(オンライン), 2022.1, 国内
- 193) 宮本祥子, 加藤光広, 平出拓也, 塩浜直, 後藤知英, 北條彰, 江畑晶夫, 鈴木学, 小林梢, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 松下浩子, 池田浩子, 星野恭子, 松藤まゆみ, 森山伸子, 古山政幸, 中島光子, 才津浩智, 脳梁欠損を呈する 16 症例における網羅的遺伝子解析, 日本人類遺伝学会第 65 回大会, Online, 2020.11.18-12.2, 国内
- 194) Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, The de novo hotspot variant in SCN3A cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2, 国内
- 195) 小林梢, 宮本祥子, 北條彰, 中島光子, 才津浩智, 加藤光広, TCTN2 遺伝子の変異を認め 16 歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の 1 例, 第 62 回日本小児神経学会学術集会, Online, 2020.8.18-20, 国内
- 196) Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Nakashima M, Saitsu H, 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
- 197) 加藤光広, ATP1A3 の多面性による機能異常と構造異常: 発達性てんかん性脳症と多小脳回, 第 64 回日本小児神経学会学術大会, 高崎+online, 2022.6.4, 国内
- 198) 加藤光広, mTOR 活性化の多彩な臨床像とてんかん発作の分子標的治療薬, 第 63 回日本神経学会学術大会, 有楽町+online, 2022.5.20, 国内
- 199) 林田拓也, 島崎敦, 原口康平, 里龍晴, 宮冬樹, 加藤光広, L1 症候群の兄弟例, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
- 200) 池原甫, 塩浜直, 才津浩智, 加藤光広, 藤井克則, 窪田吉孝, 市川智彦, 荻朋男, 濱田洋通, 過去 15 年間における +3 SD 以上の大頭症 11 症例の全エクソン解析による遺伝学的検討, 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
- 201) 阿部和夫, 安藤久美子, 加藤光広, 才津浩智, 中島光子, 青木伸太郎, 木村卓, Gamma-3 chain isoform of laminin (LAMC3) の新たな変異による大脳皮質形成異常症, 第 63 回日本神経学会学術大会, 有楽町 Hybrid online, 2022.5.20, 国内
- 202) 宮田世羽, 小須賀基通, 加藤光広, 渡邊一樹, 中島光子, 才津浩智, WDR81 遺伝子の新規複合ヘテロ接合性変異による小滑脳症の一例, 第 76 回日本小児神経学会関東地方会, Online, 2022.3.12, 国内
- 203) 山本晃代, 土田晃輔, 福村忍, 加藤光広, 異なる臨床経過を認めた TUBA1A 変異の 2 例, 第 38 回日本小児神経学会北海道地方会, Online, 2022.3.12, 国内
- 204) 鈴木寿人, 中藤大輔, 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 (CAS) の開発, 第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12, 国内

- 205) 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回日本小児科学会学術集会, 福島, 2022.4, 国内
- 206) 二川 弘司, 伊藤 志帆, 黒田 真帆, 山中 暖日, 福田 健太郎, 吉橋 博史, 遺伝学的診断後の患児・家族に対する包括的相互支援体制構築の試み, 第45回小児遺伝学会学術集会, 東京沼部 博直, 先天異常症候群とSIDS, 第26回 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 東京 (Web), 2020.8.27, 国内
- 207) 増井徹. 身体性とコロナウイルス感染症、Net 通信と医療. 科学社会学会. 2020.9.27. 東京 (Web), 国内
- 208) 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
- 209) 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
- 210) 尾崎 佐知子, 沼部 博直, 藤田 京志, 三橋 里美, 松本 直通, 長鎖シーケ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, 横浜(ハイブリッド), 2021.10, 国内
- 211) 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 (現地開催), 2023.1.29, 国内
- 212) 沼部 博直, 先天異常症候群と SIDS, 第26回 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 東京(Web), 2020.8.27, 国内

3. その他
なし

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

ヌーナン症候群関連疾患の研究

研究分担者 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顕性（優性）もしくは潜性（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多くの原因遺伝子が同定されてきたが、約20%の症例では未だ病因遺伝子が不明である。本研究期間中に、新たなヌーナン症候群の病因遺伝子としてMAPK1、RREB1、SPRED2が報告された。一方、これまで病因遺伝子の一つと提唱されてきたA2ML1遺伝子については、否定的な研究報告が発表された。ヌーナン症候群の診断基準を考慮するにあたっては、原因遺伝子としてMAPK1とSPRED2を追加し、RREB1とA2ML1については当面除外しておくことが妥当と判断された。また、本疾患群に対する治療薬については、MEK阻害薬の有効性が報告された。今後も引き続き最新の研究情報および臨床情報を収集し、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。

研究協力者

青木 洋子 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野 教授

A. 研究目的

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

本研究開始時点において、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, RIT1, A2ML1, RASA2, SOS2, LZTR1, PPP1CB, MRAS, RRAS2が知られていた。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

本研究期間中に新たにヌーナン症候群の原因遺伝子として報告されたMAPK1、RREB1、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。また、これまでヌーナン症候群の原因遺伝子として提唱されてきたA2ML1に関する否定的な論文報告についても検討した。さらに、新

たにヌーナン症候群の分子標的治療薬として報告されたMEK阻害薬について、文献的情報収集と検討を行った。

(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ものと考えられる。

C. 研究結果

1) MAPK1遺伝子変異の同定

2020年、イタリアの研究グループから、全エクソーム解析によって血縁関係のない7人の患者にそれぞれ異なるミスセンス変異が報告された(Motta M et al, AJHG 107:499-513, 2020)。

細胞株および線虫を用いた機能試験で、刺激依存性の機能獲得型変異であることが確認された。

2) RREB1遺伝子変異の同定

カナダの研究グループが、ヌーナン症候群様の臨床症状を呈する8歳の男児において、染色体6番短腕の腕内微細欠失(6p25.1p24.3)を見出した。そこでこれまでに報告されている14名の6p腕内微細欠失患者を比較し、その最小共通欠失部分にはRREB1遺伝子しかないことを見出した(Kent OA et al, Nat Commun 11(1):4673, 2020)。モデルマウス作成により、RREB1のハプロ

不全がエピジェネティックな制御を通じてMAPK経路の活性化を引き起こすと結論した。

3) SPRED2遺伝子変異の同定

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)。いずれの変異もホモ接合体として検出された。In vitroの実験、zebrafishにおけるmorpholinoを用いたノックダウン実験、ノックアウトマウスによる検討で、病原性が確認された。

4) A2ML1遺伝子に関する再検討

これまでA2ML1遺伝子はヌーナン症候群の原因遺伝子であるとの論文が発表されていた。しかしドイツの研究グループから、A2ML1がヌーナン症候群の原因遺伝子のひとつであるとする知見に疑問を呈する論文が報告された (Brinkman J et al, EJHG 29:524-527, 2021)。A2ML1 variantが罹患していない親から由来していたこと、以前に報告されていた患者でA2ML1以外の病因遺伝子変異が認められたこと、病因とされていた遺伝子変異が一般集団にも存在することが明らかにされた。

5) ヌーナン症候群患者に対するMEK阻害薬治療

2022年、英国、米国、デンマークの三つの独立した研究グループから、ヌーナン症候群に合併した重篤な病態に対して、RAS/MAPKシグナル伝達経路の恒常的な活性化を抑制するMEK阻害薬の経口投与が有効であったとの報告がなされた。著効を示した合併症は、リンパ管異常、肥大型心筋症、出血傾向であった。

D. 考察

ヌーナン症候群の原因遺伝子として、新たにMAPK1、RREB1、SPRED2が報告された。このうち、MAPK1、SPRED2については機能的エビデンスが示されていると判断された。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)遺伝形式をとり、潜性(劣性)遺伝形式をとるものはLZTR1のみであった。このSPRED2は潜性遺伝形式をとる2番目の病因遺伝子となる。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、顕性のみならず潜性の可能性を念頭に置く必要があると考えられた。

RREB1 遺伝子については、微細欠失内に本遺伝子が存在する患者が同定されているものの、RREB1 遺伝子本体の部分欠失、ナンセンス変異、ミスセンス変異などを有する患者が同定されおらず、今後さらなる検討が必要と考えられる。

A2ML1遺伝子がヌーナン症候群の原因遺伝子であるか否かについては、説得力のある疑義が示された。今後の検討が必要である。

MEK 阻害薬は、これまでにがんの治療薬として様々な薬剤が開発され、臨床試験を経て臨床現場で広く用いられている。その効果のみならず、安全性と副作用も仔細に報告されており、比較的安全に長期にわたって使用できることが明らかとなっている。これらの薬剤を適応拡大という形でヌーナン症候群の治療に用いることは妥当性があるものと考えられた。

E. 結論

ヌーナン症候群の診断基準を考慮するにあたっては、原因遺伝子として新たにMAPK1、SPRED2を追加する一方、RREB1とA2ML1については当面除外しておくことが妥当と考えられた。

ヌーナン症候群患者における重篤な合併症に対してMEK阻害剤の経口投与による治療法が有効と考えられた。今後、系統的な臨床試験を実施することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Matsuura S, Matsubara Y, Amagai M, Kubo A. Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation. Aging Cell. 2020;19(11):e13251.
- 2) Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Endocr J. 2020;67(8):803-18.
- 3) Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, Kawai T, Okamura K, Hata K, Kaname T, Matsubara Y. A novel EFTUD2 mutation identified an adult male with mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type. Clin Dysmorphol. 2020;29(4):186-8.
- 4) Oiso N, Kubo A, Shimizu A, Suzuki H, Kosaki K, Chikugo T, Nakabayashi K, Hata K, Yanagihara S, Ishikawa O, Matsubara Y, Amagai M, Kawada A. Epidermodysplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: alpha-human papillomavirus infection in the evolving verruca. Int J Dermatol. 2020;59(9):e334-e6.
- 5) 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.

- 6) 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;67(7):393-7.
- 7) 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;67(9):505-13.
- 8) Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1402-9 e6.
- 9) Yanagi K, Coker J, Miyana K, Aso S, Kobayashi N, Satou K, Richman A, Indupuru S, Matsubara Y, Kaname T. Biallelic CC2D2A variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing. *J Hum Genet.* 2023.

2. 学会発表

- 1) Yanagi K, Toguchi S, Sato K, Inoue M, Naritomi K, Matsubara Y, Kaname T. "A Japanese girl with a novel variant of PIK3R1 showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment."(ポスター) , European

Human Genetics Conference,(Web), 2020/6/6-9, 国際

- 2) Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y. "A novel deletion in ZEB2 and biallelic frameshift variants in CNKSR1 identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome."(Virtual Conference), ESHG2020. ,(Web), 2020/6/6-9, 国際
- 3) 要 匡、成富 研二、松原洋一「AIを応用した希少・難病の診断支援システムの開発」(シンポジウム) , 第 123 回日本小児科学会学会学術集会,(Web), 2020/8/21-23, 国内
- 4) 松原洋一「遺伝性疾患研究の進歩とともに、My odyssey of research on genetic diseases」(学会賞 受賞講演) , 日本人類遺伝学会第 65 回大会 ,(Web), 2020/11/20, 国内
- 5) 松原洋一「IRUD 解析センターの経過、現状と課題」(口頭) , 2020 年度 IRUD 班会議 IRUD とりまとめ機関 解析センター,(Web), 2020/12/18, 国内
- 6) 松原洋一「遺伝子・健康・社会」検討委員会 (Zoom 参加) , 日本医学会 ,(Web), 2021/01/19, 国内
- 7) 松原洋一「ゲノム医療の現況と課題」(特別講演) , 第 20 回関西出生前診療研究会、第 50 回臨床細胞分子遺伝研究会学術集会合同集会,(Web), 2021/03/06, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
公益財団法人榊原記念財団附属 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。また、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、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、疾患ごと、原因遺伝子ごとの臨床的特性をふまえた適切な対応が求められる。本研究では、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、疾患ごとの臨床像の特徴を明らかにし、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、現行の末梢血ゲノムDNAを用いた遺伝子解析では検出困難な病原性バリエーションに対する解析法として、血液や毛包に含まれる微量のmRNAを利用した非侵襲的な解析方法が有効であることを確認し、将来の遺伝子診断に役立つ解析基礎データを得た。

研究協力者

小原 収 かずさ DNA 研究所 副所長
中山 敦子 榊原記念病院 内科副部長

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。特に、血管型エーラス・ダンロス症候群とマルファン症候群は、青年期以降に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が、小児期には特徴的症狀が乏しいため、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。一方で、希少疾患であるがゆえ、身体所見や一部の血管症状のみから、遺伝子診断を経ずにエーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群と誤診されている例も少なくない。さらに、最近では、これらに臨床症状が

酷似するも、経過が異なるロイス・ディーツ症候群などの類縁疾患の存在も判明してきている。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、共通する点もおおく、臨床像の解明には、遺伝子診断に基づいて疾患を分類し、疾患ごとの特徴を抽出する必要がある。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

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・ディーツ症候群および血管型エーラス・ダンロス症候群患者の自験例を対象に、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群では診断基準との整合性について、血管型エーラス・ダンロス症候群では生下時から診断時までの血管外合併症について検討した。

1) ゲノム DNA 解析

a) NGS 疾患パネル解析

末梢血から抽出したゲノム DNA を用い、該当する検査対象遺伝子のたんぱく質コード領域エクソンとそのイントロン境界部分をハイブリダイゼーションにより濃縮し、次世代シーケンサーによる遺伝子配列決定を行った。

(パネル解析対象遺伝子)

FBNI, TGFBRI, TGFB2, ACTA2, COL3A1, EFEMP2, FBNI, FLNA, MYH11, MYLK, SLC2A10, SMAD3, TGFB2, TGFB3, SMAD2, COL1A1, PRKG1

b) exome 解析

末梢血から抽出したゲノム DNA を用い、NEXTflex Rapid DNA-Seq kit (Perkin-Elmer 社) にてライブラリーを構築後、改変 VCGS clinical exome panel (TWIST Bioscience 社) にて濃縮を行い、イルミナ社 NextSeq2000 にて NGS 解析を行った。結果については、以前に報告した変異解析法 (Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, et al: Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn 2018;20: 572-582.) にて絞り込みを行い、検出された病原性バリエーションについてはサンガー法 (両方向解析) による確認を行った。

2) mRNA 解析

手術検体をえられた症例については、摘出組織あるいは培養細胞から、mRNA を抽出し、RT-PCR 解析を行った。

組織検体がえられなかった症例については、必要に応じて血液リンパ球および毛包細胞から、RNA 抽出キットにて RNA を抽出し、NGS 法にて transcriptome 解析を行った。

3) 臨床情報の解析

2016 年 3 月以前の自験例については、*FBNI, TGFBRI, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, COL3A1* 遺伝子についてサンガー法による DNA 解析にて診断が確定している症例のみを対象とした。2016 年 8 月以降の症例については、かずさ DNA 研究所での NGS 疾患パネル検査によ

る遺伝学的検査(保険診療)により病原性バリエーションの同定を特定できた症例を対象とした。また、上記解析で病原性バリエーションが検出されなかった症例については exome 解析を追加し、それにより新規バリエーションが検出できた症例も対象とした。

なお、臨床情報の解析に際しては、医療用カルテから診療情報を抽出した匿名化データベースと、同様に連結匿名化された遺伝子情報データベースを用いた。

(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。

【倫理委員会承認等】

(2016 年 3 月以前)

国立循環器病研究センター：M14-20

(2016 年 8 月以降)

榊原記念病院：16-035

C. 研究結果

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の臨床症状：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、改訂ゲント基準にしたがい、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成人発端者 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%)、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%) であった。また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、改訂ゲント基準でも、「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、前述の改訂ゲント基準の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。

マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群は、臨床症状は類似するが合併症・経過や治療方針などで異なる点も多いため、国際的には、遺伝学的検査を活用した鑑別診断が推奨されている。指定難病の診断においても、これに準拠し、疾患ごとの診断基準を用いることが適切と判断し、指定難病における診断基準の改訂を提案した。

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、*TGFBRI*

(LDS1), *TGFB2* (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) 血管型エーラス・ダンロス症候群の血管外合併症について

自験例56例の解析では、周産期合併症として、早期破水5例(8.9%)、生下時合併症として、先天性心疾患5例(8.9%)、内反足3例

(5.3%)、停留精巣2例(7.7%)、先天性幽門狭窄2例(3.6%)、その他、両側股関節脱臼、鼠径ヘルニア、各1例を認めた。小児期以降の合併症としては、気胸・血気胸13例

(23.2%)、消化管穿孔・虚血10例(17.9%)、臍靭帯・関節損傷7例(12.5%)、筋肉内出血・血腫6例(10.7%)を認めた。特に、気胸・血気胸については、20歳以下の発症が8例

(14.3%)、うち6例(10.7%)は、初発の重篤合併症として発症しており、若年期の喀血や喀血を伴う気胸を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群も鑑別におく必要があると思われた。

なお、主要合併症の発症から診断にいたる時間の平均は8.5年であった。

4) *PMEPA1*遺伝子異常による新たな疾患群

先行研究でのexome解析で、TGF- β 関連遺伝子である*PMEPA1*遺伝子のフレームシフトバリエーションを、ロイス・ディーツ症候群類似の血管症状を呈する1家系の原因バリエーションとして同定し、米国人類遺伝学会(ASHG)2017および国際マルファン学会(Int. Marfan Symposium)2018で、学会報告をしていた。その後、他の2家系でも同変異を検出し、また、欧米の共同研究者からも同様の遺伝子変異を検出したという連絡が相次ぎ、各国での症例をまとめて、今年度、*Nature Medicine*誌に共同研究として報告した。

このバリエーションを有する患者では、高頻度でLDS様の骨格系症状を呈するものの、大動脈病変の合併頻度やA型解離発症例はMFS/LDSに比べて比較的少なかった。一方、B型解離のリスクは高いことから、慎重なフォローが必要なことが示された。

5) mRNA解析

国際的ゲント診断基準を満たしたマルファン症候群患者で、*FBN1*の既報同義置換型バリエーションを検出した症例について、血液リンパ球および毛包細胞から抽出したmRNAを用いたtranscriptome解析を行った。その結果、このバリエーションにより、当該エクソンが除外されたトランスクリプトが正常トランスクリプトと同等量検出され、このSNVがexon-skippingの原因バリエーションであることが確認された。現在、イントロン・バリエーション(未報告)を検出した症例およびマルファン症候群確定診断例であっても原因バリエーションが検出されなかった他院の症例についても、同様の解析を進めている

6) 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、退院後にも外来で運

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。さらに、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群は、臨床症状は類似するが合併症・経過や治療方針などで異なる点も多く、国際的にも、遺伝学的検査を活用した鑑別診断が推奨されている。今回、遺伝学的検査をより重視した国際基準に基づいて、2疾患それぞれの診断基準を改訂したことにより、疾患の特性をあわせてより適切な管理に結びつくことが期待される。

また、マルファン症候群の診断は、改訂ゲント基準にしたがい総合的に判定され、遺伝学的検査は、類縁疾患との鑑別のために推奨されているが、必須ではない。しかし、今回の研究では、遺伝学的検査で診断が確定した成人発端者例259名のうち、最終的に診断のために遺伝子診断を必要としたものは、86例(33.2%)であった。小児発症例の多くで、臨床症状がそろわないこととも合わせ、マルファン症候群の診断において遺伝学的検査が極めて有用なことが示された。

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。

また、ロイス・ディーツ症候群は、しばしば、臨床症状のみからではマルファン症候群との鑑別が困難であることが知られており、改訂ゲント基準でも、「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、前述の改訂ゲント基準の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。

3) 血管型エーラス・ダンロス症候群の血管外合併症についての考察

血管型エーラス・ダンロス症候群では、血管合併症の好発年齢は成人後である一方、血管外合併症は、多くの場合、青年期以前より認めている。

特に、気胸・血気胸、消化管穿孔は、20歳以下で初発の合併症として認めることが多いことから、若年者にこれらの症状を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群を念頭に置いて家族歴聴取やその他の所見の検討を行い、疑われる場合には遺伝学的検査を行うことが、早期診断のためには重要であることが示された。今後は、遺伝学的検査を検討すべき患者を選別するための特異的症状・所見についてさらなる検討が必要である。

4) 遺伝学的検査：ゲノムDNAを用いたNGSパネル解析および非侵襲的mRNA解析についての考察

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・ダンロス症候群の診断のためのNGSパネル解析は、変異検出率も高く、CNV変異についても解析可能であることから、一般的診断ツールとして極めて有効であることが示された。ただし、パネル解析の対象となっているのは、エクソン周辺のバリエーションのみであり、スプライシング変異、特にdeep intron部のバリエーションによるスプライシング異常の検出は、困難である。今回、血液細胞や毛包から抽出したmRNAを用いたtranscriptome解析を行ったが、高精度で異常を検出できることが示され、ゲノム解析の補助解析として有効であることが示された。

E. 結論

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群は、高率に大動脈解離などの重篤な血管合併症を発症する先天性結合組織異常であり、早期から疾患病態にあわせた治療介入を行うことが望ましい。しかし、症状のそろわない小児期の診断はしばしば難しく、成人後に重篤な合併症を発症して初めて診断される、という例も少なくないなど、臨床症状のみに基づいた診断では不十分な場合も多い。身体所見や家族歴から同疾患が疑われる症例に対しては、ゲノム DNA を用いた NGS パネル解析を積極的に活用し、早期診断・早期介入による予後改善につなげることが期待される。また、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。今後は、ゲノム DNA での解析では検出困難なされない病原性バリエーションの同定に向けて、血液細胞や毛包から抽出した mRNA を用いた非侵襲的 transcriptome 解析が、補助解析として期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R. Loeys-Dietz Syndrome Presenting with Giant Bullae and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2058-9.
- 2) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1214-20 e1.
- 3) 森崎裕子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 循環器疾患の遺伝学的検査. *小児内科*. 2020;52(8):1071-4.
- 4) 森崎裕子. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】循環器疾患 マルファン症候群. *小児科臨床*. 2020;73(5):757-62.
- 5) 森崎裕子. 難治性疾患(難病)を学ぶ マルファン症候群. *遺伝子医学*. 2020;10(2):109-14.
- 6) 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.
- 7) 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*. 2021;27(1):56-63.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 森崎隆幸, 森崎裕子. 各種難病の最新治療情報 マルファン症候群の最新情報. *難病と在宅ケア*. 2021;26(10):55-8.
- 14) Imamura T, Omura T, Sasaki N, Arino S, Nohara H, Saito A, Ichinose M, Yamaguchi K, Kojima N, Inagawa H, Takahashi K, Unno T, Morisaki H, Ishikawa O, Yoshikawa G, Okada Y. Case Report: Spontaneous Postpartum Quadruple Cervicocephalic Arterial Dissection With a Heterozygous COL5A1 Variant of Unknown Significance. *Front Neurol*. 2022;13:928803.
- 15) 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*. 2022;59(9):865-77.
- 16) 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*. 2022;38(6):1209-12.
- 17) Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, Sasaki H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. The differences in surgical long-term outcomes between Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):16-25 e2.

- 18) Seike Y, Yokawa K, Koizumi S, Masada K, Inoue Y, Morisaki H, Morisaki T, Sasaki H, Matsuda H. Long-term durability of a reimplantation valve-sparing aortic root replacement can be expected in both Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61(6):1318-25.
 - 19) 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*. 2022;38(3):389-91.
 - 20) 森崎裕子. 【心疾患のプレコンセプションケア】 Marfan 症候群類縁疾患のプレコンセプションケア. *心臓*. 2022;54(12):1325-9.
 - 21) 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. *脈管学*. 2022;62(10):105-10.
 - 22) 森崎裕子. 【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】 結合組織疾患 Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群. *周産期医学*. 2022;52(5):734-7.
 - 23) Greene D, Genomics England Research C, Pirri D, Frudd K, Sackey E, Al-Owain M, Giese APJ, Ramzan K, Riaz S, Yamanaka I, Boeckx N, Thys C, Gelb BD, Brennan P, Hartill V, Harvengt J, Kosho T, Mansour S, Masuno M, Ohata T, Stewart H, Taibah K, Turner CLS, Imtiaz F, Riazuddin S, Morisaki T, Ostergaard P, Loeys BL, Morisaki H, Ahmed ZM, Birdsey GM, Freson K, Mumford A, Turro E. Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies. *Nat Med*. 2023;29(3):679-88.
- vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese” : A retrospective study, USA(web) , 2020, Oct 26th, 国際
- 2) 森崎裕子 「遺伝性大動脈疾患：診断と遺伝学的検査」, (web), 2020, May 5th, 国内
 - 3) Morisaki H, Morisaki T, ”Clinical Spectrum of Heritable Aortic Aneurysm and Dissection: Genotype and Phenotype Analysis of 481 Patients in Japan”, 横浜(オンライン), 2021.3.27, 国内
 - 4) 森崎裕子 「血管型 Ehlers-Danlos 症候群の臨床：血管外合併症を中心に」, (web), 2020.12.12, 国内
 - 5) Hayashida M, Nakayama A, Morisaki H, Shimokawa T, Nanasato M and Isobe M”The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome”, 神戸(オンライン) , 2022.3. 国内
 - 6) 森崎裕子 「遺伝性大動脈瘤・解離：臨床診断と遺伝学的検査」, 横浜, 2022.10.29, 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

2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Morisaki T, ”Clinical features in adolescence among genetically confirmed

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像と病態の解析、眼合併症の長期管理

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。

最終年度までに、特に視覚器異常が主要な徴候となるチャージ症候群、マルファン症候群、ステイクラー症候群の症例を多数集積したため、長期的な眼合併症と視覚予後について検討を加えた。

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。

研究協力者

森川葉月 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 眼科

深見真紀 国立成育医療研究センター研究所 副所長

鳥居薫子 浜松医科大学 医学部 眼科学教室 助教

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

東 範行 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 非常勤講師

石谷 太 大阪大学微生物研究所 環境応答研究部門 生体統御分野 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。

最終年度までに、特に視覚器異常が主要な徴候となるチャージ症候群、マルファン症候群、ステイックラー症候群の症例を多数集積したため、長期的な眼合併症と視覚予後について検討を加えた。

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。

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、ステイックラー症候群）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。

4) 視覚器異常を主徴候とする先天異常症候群における長期的な眼合併症と視覚予後の検討

多数の症例を収集できたチャージ症候群、マルファン症候群、ステイックラー症候群を取り上げ、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症と視覚予後を検討した。

(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、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責任者変更の審査を受け、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）

・仁科幸子：全身麻酔・局所麻酔下における眼科精密検査（眼底撮影検査、網膜電図検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計検査等）を用いた網膜構造・機能の解析（国立成育医療研究センター,令和 3 年 12 月 28 日,承認番号 1044）

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、網膜機能に関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。全エクソーム解析および全ゲノム解析を追加して、遺伝性網膜疾患の原因遺伝子をスクリーニングした。

① CDK9 変異による新規の先天異常症候群

チャージ症候群類似の先天異常症候群患者に、網膜ジストロフィーを併発し、遺伝子検査を施行した。

本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延など、チャージ症候群類似の多発奇形を認めていた。しかし 8 歳児に視力低下と夜盲をきたして当科で眼科的精査を行ったところ眼底に黄斑部を含む広汎な変性所見を認め、光干渉断層計

(OCT)にて周辺部網膜外層の菲薄化、黄斑部を除く網膜の視細胞のエリプソイドゾーンの消失を認めた。網膜電図にて杆体応答が消失、錐体応答も著明に低下しており、進行性の網膜色素変性症と判明した。他の眼合併症として瞼裂狭小、鼻涙管閉塞、皮様嚢腫、眼球運動障害、白内障を認めた。

患児と両親の遺伝子解析の結果、*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。新たに見出した変異のキナーゼ活性は、野生型のキナーゼ活性と比較して低下していた。

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。

② 先天性グリコシル化異常症

眼振を認め、眼底所見、網膜電図、光干渉断層計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歳女兒（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。

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、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。

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。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。

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が多く、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。一方、ステイックラー

D. 考察

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。ステイックラー症候群は、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。

4) 視覚器異常を主徴候とする先天異常症候群における長期的な眼合併症と視覚予後の検討

多数の症例を収集できた下記の3つの先天異常症候群を取り上げ、眼合併症（白内障、水晶体脱臼、緑内障、網膜剥離）の頻度と発症年齢、及び視力予後を検討した。

視力障害の重症度は、良い方の眼の視力にて以下の基準で分類した。

- | |
|------------------------|
| a) 重 度 : 光覚(-)~0.02 未満 |
| b) 高 度 : 0.02~0.1 未満 |
| c) 中等度 : 0.1~0.3 未満 |
| d) 軽 度 : 0.3 以上 |

① チャージ症候群 39症例

12歳以上の25例のうち、視力障害の重症度は良い方の眼の視力にてa)1例、b)4例、c)2例、d)14例、視力測定困難が4例であった。

重篤な眼合併症として39例中に網膜剥離を5例（12.8%）に認め、発症時期は2歳~15歳と長期にわたっていた。

② マルフアン症候群 45症例

12歳以上の34例のうち2例に重症度 c)の視力障害を認めたが、他は全て良好な視力を維持していた。眼合併症として45例中、高度の水晶体脱臼を19例（42.2%）に認め、手術時期は3~6歳（就学前）11例、7~12歳（学童期）6例、13歳以降が2例であった。重篤な眼合併症として網膜剥離を4例（8.9%）に認め、発症時期は11歳~36歳であった。また緑内障を1例に認め、発症時期は16歳であった。

③ ステイックラー症候群 42症例

視力障害の重症度は良い方の眼の視力にてa)1例、b)5例、c)3例、d)32例、視力測定困難が1例であった。

重篤な眼合併症として42例中に網膜剥離を12例（28.6%）に認め、発症時期は3歳~12歳であった。また高度の白内障を11例（26.2%）に認め、発症時期は2歳~20歳にわたった。緑内障の合併も2例に認め、発症時期は3歳と8歳であった。

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た。本研究にて、チャージ症候群類似の全身症状に、網膜ジストロフィーを合併する症例の遺伝子検査、機能解析を行い、*CDK9* 変異を原因とする新たな先天異常症候群の概念を確立することが出来た。また、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。

視覚器異常が主要な兆候であるチャージ症候群、マルファン症候群、ステイックラー症候群における長期予後を検討した。重篤な眼合併症として、乳幼児期から成人期にわたり網膜剥離の発症が高頻度であることが示された。眼合併症に対する長期管理の必要性を再確認した。

E. 結論

視覚器異常が主要な徴候となる先天異常症候群の症例を集積し、長期的な眼合併症及び視覚予後を分析することができた。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、新たな疾患概念を確立した。視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群の診療指針に寄与し得る結果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(6):613-20.
- 2) 仁科幸子. 【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 眼疾患. *小児内科*. 2020;52(8):1095-9.
- 3) Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S,

Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet*. 2021;66(2):205-14.

- 4) Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(7):702-10.
- 5) 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、伊藤裕司、東範行. 6ヵ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.
- 6) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene. *Hum Genome Var*. 2023;10(1):9.

2. 学会発表

- 1) Nishina S., Acute acquired comitant esotropia in children. Invited speaker of the Symposium “Strabismus and Amblyopia”, 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 2) Hayashi S, Kashizuka E, Yoshida T, Yokoi T, Nishina S, Okamura K., Identify Left and Right Eyes in Infant Face Photographs Using Deep Learning., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25, 国際
- 3) Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Fukami M, Hotta Y. , An infant case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene., 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.23-26, 国際
- 4) Nishina S, Yoshida T, Hayashi S, Morikawa H, Kashizuka E, Yokoi T, Nakayama Y., Prognosis for treatment of acute acquired comitant esotropia in younger children associated with digital device use., XV ISA meeting, Cancun, Mexico, 2022.9, 国際
- 5) Nishina S., The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium., 36th APAO Congress, virtual, 2021.9.5, 国内
- 6) 大西瑞恵、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、林思音、森川葉月、東範行、堤義之、北村正幸、藤浩、義岡孝子、荻原英樹、清谷知賀子、寺島慶太、画像検査で視神経浸潤を認めた網膜芽細胞腫に対する眼球摘出の時

- 期, 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13, 国内
- 7) 林思音、樫塚絵実、岡村浩司、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、梅澤明弘、深層学習を用いた乳幼児の顔写真における左右眼の識別能力の検討, 第76回日本臨床眼科学会, Web, 2022.10.13, 国内
- 8) 仁科幸子, 早期に発見したい眼疾患とその治療, 第33回日本小児科医会総会フォーラムin高松, 高松, 2022.6.12, 国内
- 9) 仁科幸子, 眼疾患の遺伝相談 各論1 小児・先天疾患, 日本眼科学会専門医制度第75回講習会, Web, 2022.4, 国内"
- 10) 近藤寛之、松下五佳、川村朋子、内尾英一、日下俊次、林孝彰、白澤誠、仁科幸子、金子優、川崎良、坂本泰二, 我が国の家族性滲出性硝子体網膜症250家系の遺伝子解析, 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.15, 国内
- 11) 深川葉月、仁科幸子、細野克博、小須賀基通、横井匡、重安千花、山田昌和、深見真紀、東範行、堀田喜裕, DCN変異による先天遺伝性角膜実質ジストロフィーの1例, 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.14, 国内
- 12) 古味優季、仁科幸子、森川葉月、樫塚絵実、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, 2022.3.19, 国内
- 13) 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, 2021.12.3, 国内
- 14) 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, 2021.12.3, 国内
- 15) 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, 2021.10.31, 国内
- 16) 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、樫塚絵実、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, 2021.10.28, 国内
- 17) 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, 2021.10.14, 国内
- 18) 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, 2021.7.3, 国内
- 19) 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, 2021.6.4, 国内
- 20) 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、西田泰二, 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, 2021.6.5, 国内
- 21) 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, 2021.6.5, 国内
- 22) 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, 2021.4.8, 国内
- 23) 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、木村肇二郎、森隆史、堀田喜裕、東範行, 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. 第59回日本網膜硝子体学会総会, Web, 2020.11, 国内
- 24) 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、富田香、深見真紀、小崎健次郎、堀田喜裕、東範行, 網膜ジストロフィーを発症したCDK9変異による多発奇形症候群の1例, 第45回日本小児眼科学会総会, Web, 2020.7, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

耳鼻咽喉科関連の先天異常症候群の自然歴と随伴症状

研究分担者 松永 達雄

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

研究要旨

耳鼻咽喉科領域における代表的な先天異常症候群であるCHARGE症候群のReverse phenotypingにより、自然歴と随伴症状（合併症）を解明することを目的とした。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に遺伝子検査のために検体と臨床情報が送付され、遺伝子診断でCHARGE症候群あるいはその疑いと診断された症例を対象として検討した。この結果、CHD7遺伝子を含む難聴の網羅的遺伝子検査が本症の早期診断、早期治療に有効であると考えられた。また、多様な難聴の診断と治療、滲出性中耳炎の診断と治療、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症と知的発達の遅れへの対応を、生後早期から考慮することも重要であると考えられた。さらに、乳幼児期の臨床像においては難聴の随伴症状にCHARGE症候群に特異性の高い特徴を認め、これらの特徴を認識することで、早期診断および適切なケアや治療選択を促進できると考えられた。

研究協力者

貫野彩子 日本鋼管病院 耳鼻咽喉科 部長

増田正次 杏林大学 耳鼻咽喉科 准教授

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症候群は耳鼻咽喉科領域における代表的な先天異常症候群である。これまで耳鼻咽喉科で診断されるCHARGE症候群の症例は、小児科で診断される症例と異なって、症状が限定的であるため臨床診断が困難な症例が多く、未診断でフォローされている症例が多かったことである。しかし、近年は網羅的遺伝子検査の普及によって耳鼻咽喉科領域においても本症候群が遺伝子診断される症例が急増し、耳鼻咽喉科領域において本症候群の患者に適切な医療の確立が必要となった。このため本研究では、CHARGE症候群のReverse phenotypingにより、自然歴と随伴症状（合併症）を解明することを目的とし、ライフステージ全体の診療を向上することを目指した。

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に遺伝子検査のために検体と臨床情報が送付され、遺伝子診断でCHARGE症候群あるいはその疑いと診断され

た症例を対象として、以下の3つの検討を行った。

1. 0歳で先天性難聴が診断された症例の背景および生後早期の自然歴、合併症の解明
2. 乳幼児から耳鼻咽喉科の診療データが保管されている症例の遺伝学的検査結果と乳幼児期の臨床像の解明
3. 耳鼻咽喉科診療においてCHARGE症候群が遺伝学的診断された症例における聴覚障害を中心とした自然歴と随伴症状の解明

(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、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」などの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

研究方法に記した3つの検討の結果を以下に記す。

1. 本検討の該当症例は5例で、その初回遺伝学的検査実施時期は0歳1人、3歳1人、5歳2人、不明1人であり、家族歴は全例が孤発であった。難聴診断の契機は新生児聴覚スクリーニングが4例、不明が1例であった。難聴の経過は、進行が1例、不変は2例、軽快が1例、不明が1例であった。軽快の1例は、滲出性中耳炎の軽快を反映していた。最新の難聴の程度は重度2例、中等度2例、軽度1例であった。難聴の種類は混合性3例、感音1例、不明1例であった。耳CTで全例に異常を認めた。運動発達の遅れは3例で認め、それ以外の合併症は多様であった。

2. 本検討の該当症例は12例で、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。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。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例に認めた。

3. 本検討の該当症例は19例で、男性5例、女性14例であった。遺伝学的検査時の年齢は0～27歳で平均9歳、中央値は7歳で、家族歴は全例が孤発であった。難聴発症年齢は18例が先天性、1例は10歳であった。難聴診断の経路は新生児聴覚スクリーニングでの発見が10例、チャージ症候群の診断を契機とした聴覚精査で発見が3例、難聴の自覚による受診での発見が1例であった。難聴の経過が判明した症例では変動なしが14例、変動ありが1例であり、進行なしが11例、進行ありが5例であった。随伴症状は、眼科関連が12例、心大血管奇形が9例、知的障害が7例、消化器が6例、中枢神経障害が4例、呼吸器障害が4例、末梢神経障害が3例、低身長が3例、頭頸部奇形が2例、生殖器異常が2例などを認めた。運動発達遅滞は9例で認め、めまい・平衡障害は2例で認めた。

D. 考察

研究方法に記した3つの検討の考察を以下に記す。

1. 全例が孤発例で両親の検討ができた家系は全員が新生突然変異であった。生後早期に臨床診断できる例は少なく、難聴に対してCHD7遺伝子を含む網羅的遺伝子検査が本症の早期診断、早期治療に有効であると考えられた。また、耳鼻咽喉科が関わる本症候群の診療においては、多様な難聴の診断と治療、滲出性中耳炎の診断と治療、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症と知的発達の遅れへの対応を、生後早期から考慮することが特に重要であると考えられた。

2. 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。

3. 本症候群を疑う特徴を随伴する臨床的特徴に認めた。本症候群に特異性の高い特徴としては、乳幼児期の難聴児に随伴する頻度が極めて低い眼科関連疾患が12例で認められて、本症候群を疑う根拠として重要であった。心大血管奇形、知的障害、消化器障害なども高い頻度で認められたが、これらの障害は乳幼児期の難聴児に伴う頻度がある程度高いため、CHARGE症候群に特異性が高いとはいえず、複数合併する場合に本症候群を考慮することになる。頻度の低かった中枢神経障害、呼吸器障害、末梢神経障害、低身長、頭頸部奇形、生殖器異常なども、複数認める場合には本症候群を疑う特徴となる。周産期や乳幼児期の呼吸障害などによる二次的障害の可能性がある症状が2例で認められ、診断において注意が必要と考えられた。以上の特徴を認識することは、早期診断および適切なケアや治療選択に重要であると考えられた。

E. 結論

1. 孤発例と新生突然変異、多様な難聴の種類と程度、滲出性中耳炎とその治療の意義、人工内耳の効果と意義、手術が必要な合併症、知的発達の遅れに対する生後早期からの考慮が、CHARGE症候群の耳鼻咽喉科診療において特に重要である。

2. 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

徴と同様である。一方、乳幼児期の難聴および随伴症状に CHARGE 症候群に特異性の高い特徴があることを認識することが診断において重要である。

3. 早期診断に特に関連する特徴として眼科関連疾患があり、複数存在すると根拠となる特徴としては心大血管奇形、知的障害、消化器障害などが判明した。これらの症状について CHARGE 症候群の診断との関連を認識することが、早期診断と適切なケア、治療選択に重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujioka M, Akiyama T, Hosoya M, Kikuchi K, Fujiki Y, Saito Y, Yoshihama K, Ozawa H, Tsukada K, Nishio SY, Usami SI, Matsunaga T, Hasegawa T, Sato Y, Ogawa K. A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e19763.
- 2) Fujioka M, Hosoya M, Nara K, Morimoto N, Sakamoto H, Otsu M, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Sugiuchi T, Masuda S, Morita N, Ogawa K, Kaga K, Matsunaga T. Differences in hearing levels between siblings with hearing loss caused by GJB2 mutations. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(6):938-42.
- 3) Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, Matsunaga T. Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans. *PLoS Genet*. 2020;16(4):e1008643.
- 4) Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, Matsunaga T. Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis. *Otol Neurotol*. 2020;41(6):e663-e73.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Matsunaga T. Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected

- experiences to the national registry in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2021;48(2):185-93.
- 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.

2. 学会発表

- 1) 松永達雄「視覚聴覚二重障害に対する一体的診療の確立へ向けての厚生労働省 /AMED 研究班の取り組み」第 121 回 日本耳鼻咽喉科学会学術講演会, 岡山県, 2020.10.6-7, 国内
- 2) 南修司郎,和佐野浩一郎,大石直樹,松永達雄,小川郁「Surface-based Morphometry を用いた聴覚関連領域の加齢性変化の検討」第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知, 2020.10.8-9, 国内
- 3) 和佐野浩一郎,南修司郎,松永達雄,加我君孝「日本人における年齢および性別による聴力への影響について」第 65 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知, 2020.10.8-9, 国内
- 4) 松永達雄,務台英樹,和佐野浩一郎,奈良清光,井上沙聡,増田佐和子,守本倫子「日本人で新たに発見された難聴遺伝子 SLC12A2 による難聴 4 家系の聴覚所見」第 65 回日

本聴覚医学会総会・学術講演会, 愛知,
2020.10.8-9, 国内

- 5) Matsunaga T, Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K. 「Phenotypic presentation of DFNA11 at diverse stages of development and aging」 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(Web), 2020.11.18-21, 国内
- 6) 南 修司郎, 井上沙聡, 奈良清光, 務台英樹, 松永達雄 「Auditory Neuropathy の表現型を示した m.7471dupC ヘテロプラスミー症例」 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知 (Web), 2020.11.18-21, 国内
- 7) 増田圭奈子, 和佐野浩一郎, 山野邊義晴, 水野耕平, 南修司郎, 松永達雄 「測定体位の違いによる cVEMP の影響」 第 79 回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会, 神奈川, 2020.11.25-27, 国内
- 8) 増田佐和子, 松永達雄, 臼井智子, 竹内万彦 「TMPRSS3 遺伝子変異が原因と考えられた先天性重度難聴の 3 同胞例」 第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 高知, 2020.12.1-2, 国内
- 9) 秋山奈々, 朽方豊夢, 有本友季子, 舩越うらら, 仲野敦子, 松永達雄 「先天性難聴遺伝学的検査における遺伝診療センター/認定遺伝カウンセラーの関わり」 第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 高知, 2020.12.1-2, 国内
- 10) 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, 2021.5.12-15, 国内
- 11) 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, 2021.5.12-15, 国内
- 12) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 13) 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, 2021.10.13-16, 国内
- 14) 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,
2021.10.13-16, 国内

- 15) 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), 2021.11.12-14, 国内
- 16) 内田育恵, 菅太一, 岸本真由子, 土屋吉正, 植田広海, 小川徹也, 藤本保志, 松永達雄 「難聴の精査を契機に診断された HDR 症候群の 1 家系」 第 123 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 総会・学術講演会, 神戸, 2022.5.25-28, 国内
- 17) 白石健悟, 外池百合恵, 有本友季子, 仲野敦子, 松永達雄 「HDR 症候群家族例の長期経過」 第 17 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 富山, 2022.7.21-22, 国内
- 18) 松永達雄, 奈良清光, 務台英樹, 村上遙香, 村松玲子, 守本倫子, 小笠原徳子, 高野賢一 「難聴患者における Axenfeld-Rieger 症候群の遺伝学的診断」 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 19) 島貫茉莉江, 細谷誠, 大石直樹, 西山崇経, 若林毅, 松永達雄, 小澤宏之 「当科で経験した Auditory neuropathy を呈した Perrault 症候群の一例」 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 20) 有本友季子, 仲野敦子, 松永達雄 「視覚聴覚二重障害で経過観察中に CHARGE 症候群の原因遺伝子 CHD7 遺伝子変異が確認された一例」 第 67 回日本聴覚医学会総会・学術講演会, 山形, 2022.10.5-7, 国内
- 21) 村上遙香, 井上沙聡, 安齋純子, 松永達雄, 小山孝彦, 古屋充子, 山澤一樹 「当院で経験した Birt-Hogg-Dube 症候群の 3 家系」 第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12.14-17, 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華
国立研究開発法人国立成育医療研究センター 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られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療を適切に行うことが求められる。以前の本研究班で小児期については、診療の手引きや重症度分類などが策定された。しかし、非典型症例の診断及び適切な診療と支援、成人となった患者の医療者間連携や合併症の把握など、問題点も残る。本研究班では医師・患者家族に対して、診療の手引きを普及・啓発し、その問題点を抽出することと、非典型患者での遺伝子診断・疾患スペクトラムの確立、年齢に応じた症状と合併症の把握を行い、策定した診療の手引きの改定と、成人独自の合併症を把握することが目的である。また、先天異常症候群について分担研究者と協力して情報収集を行い、患者・家族会との連携構築を継続した。さまざまな課題が抽出され、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、患者家族の個人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、医学的にも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乳児期、幼児期、学童期、成人期において医療的管理が年齢とともに変化していく共通の特徴を有する。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。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

いて遺伝子解析し、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

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。また、皮膚の異常を共通症状とする先天異常症候群などを含めて、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・診療体制の構築につなげる。情報収集の方法として、患者・家族会参加による情報交流を通して得る。特に、稀少な重篤な合併症の実態を把握し、データベースの統合、現行の診断基準・重症度分類の改訂へ還元・寄与する。

(倫理面への配慮)

施設内倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

本研究期間を通じて、疾患特異的成長手帳を小児遺伝学会員や関連診療科の医師・医療スタッフに積極的に広報し、日常診療への活用が行われている状況が確認できた。

先天異常症候群の非典型症例の遺伝学的解析については、遺伝子検査を実施し（保険収載・研究室）確定診断のついた症例については、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、遺伝子型—表現型において疾患スペクトラムとして認識することが示唆された。

担当する先天異常症候群 ルビンシュタイン・テイビ症候群については、オンラインでの交流会に参加し、成人患者・家族からの課題・問題点を抽出した。成人患者における合併症については、稀少疾患であるがゆえ、報告されていない合併症などの情報が収集された。また、海外での治験薬については、患者・家族の関心は高かった。医療者側からは、近年の医療情報を含め、日常生活の支障となりうる医学的諸問題についてアドバイスし、患者・家族との信頼構築に努めた。

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、近年、多くの稀少疾患が保険収載されたことにより、遺伝子検査の実施がより容易になった。検査前・後には、遺伝カウンセリング実施のもと、検査を実施した。疾患の自然歴・実態が明らかになることにより、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。今度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を期待される。また、稀少疾患は小児期からの合併症のみならず、疾患ごとに、成人期特有の合併症が問題となることが課題となった。現在、本邦でも進められている移行期医療についても、この点が課題である。

近年、遺伝子検査の保険収載化により、一般施設から遺伝子検査へのアクセスが容易となり、当該疾患患者と研究班がリンクしていない事例が生じている、医療側は、稀少疾患や難病等の家族会と、小規模・緩やかなネットワーク連携により、今後も正確な医療情報提供と情報収集が行える可能性が示唆された。今後も医療者はアドバイザーとして、医学研究・臨床試験における患者・市民参画（PPI：Patient and

Public Involvement）への発展・取組みへも繋がっていきたい。

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情報収集を行った。患者・家族会との連携構築を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kosaki R, Kubota M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K. Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic outcomes. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1601-7.
- 2) Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Dominguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. *J Clin Immunol*. 2020;40(6):851-60.
- 3) 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.
- 4) Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M. Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):134.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamane R, Nagase S, Takahashi K, Kosaki R, Murashima A, Yamaguchi H. The safety of pranlukast and montelukast during the first

- trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(4):161-8.
- 8) Higashiyama H, Ohson Y, Takatani R, Futatani T, Kosaki R, Kagami M. Two infants with mild, atypical clinical features of Kagami-Ogata syndrome caused by epimutation. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10):104580.
 - 9) 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;188(7):2246-50.
 - 10) Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T. Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2022;35(2):212-9.
 - 11) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(12):3505-9.
 - 12) 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;244:38-48 e1.
 - 13) Urabe R, Abe Y, Kosaki R, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Kubota M. A case of epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation. *Epilepsy & Seizure*. 2022;14(1):17-24.
 - 14) Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y. A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites. *AJP Rep*. 2023;13(1):e25-e8.
 - 15) Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, Kosaki R, Suzuki H, Takenouchi T, Kubota M. Oral Baclofen Therapy for Multifocal Spinal Myoclonus with TBC1D24 Variant. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(4):719-21.
 - 16) Yaga T, Iguchi A, Nakayama R, Kosaki R, Ishiguro A. Potocki-Shaffer syndrome revealed in a WAGR syndrome case with multiple exostoses. *Pediatr Int*. 2023;65(1):e15405.
- 1) Kosaki R, Kosaki K, EP300 related Rubinstein-Taybi syndrome: Expanding the phenotype and genotype spectrum., *American Society of Human Genetics, USA (Online)*, 2020.10.27-30, 国際
 - 2) 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 (Online)*, 2021.10.18-22, 国際
 - 3) 高橋揚子, 小崎里華, 石黒精, 久保田雅也, 新規 PMPCA 遺伝子変異を認め、重度の表現型を呈した常染色体劣性脊髄小脳変性症, 第 62 回 日本小児神経学会学術集会, Web 開催, 2020.08.18-20, 国内
 - 4) 小崎里華, 深見真紀, 国立成育医療研究センター遺伝診療科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴, 第 123 回日本小児科学会学術集会, Web 開催, 2020.8.21, 国内
 - 5) 堀田純子, 馬場遥香, 小崎里華, 上原朋子, 小崎健次郎, 濱崎考史, 瀬戸俊之, Rubinstein-Taybi 症候群の特徴に乏しい EP300 に病的変異を同定した 1 例, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
 - 6) 小崎里華, 深見真紀, 当科を受診した性染色体異常症トリプル X の自然歴の実態調査, 第 65 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2020.11.18-21, 国内
 - 7) 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, Web 開催, 2021.4.16, 国内
 - 8) 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
 - 9) 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, Web 開催, 2021.5.28, 国内
 - 10) 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, Web 開催, 2021.7.10, 国内

2. 学会発表

- 11) 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, Web 開催, 2021.12.3-5, 国内
- 12) 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, Web 開催, 2021.10.23-34, 国内
- 13) 海野沙織,佐々木愛子,和田誠司,小澤克典,杉林里佳,室本仁,西山 深雪,長谷川冬雪,左合治彦,福原康之,小須賀基通,小崎里華,奥山虎之, 当センターにおける絨毛検査 653 例の検討 , 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 14) 小崎里華,柳久美子,内田佳子,津島智子,植松悟子,窪田満,要匡, 当センターにおける院外心肺停止症例に対する死因究明—網羅的ゲノム解析における遺伝カウンセリング, 第 66 回 日本人類遺伝学会, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内
- 15) 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, Web 開催, 2021.10.13-16, 国内

- 16) 畠山史朗,後藤美賀子,山元彩可,小倉次郎,渡邊憲和,堤誠司,八鍬奈穂,山根律子,永瀬智,高橋邦彦,小崎里華,村島温子,山口浩明,妊娠第 1 三半期使用におけるプラナルカストおよびモンテルカスト使用の安全性評価: 二施設共同前向きコホート研究, 日本薬学会第 142 年会, Web 開催, 2022.3.25-28, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
総合研究報告書

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
国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授

研究要旨

RASopathies は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体優性遺伝性疾患であり、RAS/MAPK シグナル伝達経路におけるさまざまな分子の異常がその原因となる。分担者らはサンガー法によるスクリーニングや網羅的遺伝子解析系を用いて本疾患の遺伝子診断を行ってきたが、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。本研究では 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。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について文献的な review を行い、診療指針と共に論文として報告した。

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

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

B. 研究方法

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, 2022-1-702)。

C. 研究結果

1) Costello 症候群の臨床症状の検討と診療指針の報告

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。Costello 症候群の変異は HRAS の 12, 13 コドンの変異が多い。これら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(Nagai K et al. Hum Mutat, 2022)。

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。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。

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が、最近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。本論文を中心にCostello症候群における腫瘍合併に対して文献的reviewを行った。

上記の遺伝子変異スペクトラムと臨床症状のreviewを含め、診療指針について論文として報告した(Leoni C et al. J Multidiscip Healthc. 2022)。

2) CFC症候群の臨床症状の検討

CFC 症候群は BRAF や MAP2K1/2 の病的バリエーションをもつが、ヌーナン症候群類縁疾患の中でも精神運動発達遅滞を含めた神経症状が重度である。その中でも難治性のけいれんの頻度が高いことが知られている。当研究室では千葉大学小児科との共同研究にて非ケトン性低血糖を伴った2例を CFC 症候群について症例報告を行った (Shiohama T et al. Am J Med Genet A. 2022)。

臨床的に Noonan 症候群または CFC 症候群および Charcot-Marie-Tooth 病と診断され、脊髄神経根肥大を合併した 45 歳の臨床症状の検討を行った (Ando Y et al. Case Rep Neurol, 2021)。

3) Noonan 症候群類縁疾患の移行期医療に関する検討

分担研究者が代表者を務める AMED 研究班で本症候群の養育者に対して実態調査を行った。回答者の Noonan 症候群が 9 人と多く、次いで CFC 症候群が 8 人であった。養育者は 70%が医療者の疾患に関する知識不足や、育児において自責の念や家族への申し訳なさを抱いていた。

これらの結果をもとに本邦における先天異常症の移行期医療に関する文献 review を行い、移行期医療のプロセスについて考察を行った。

D. 考察

1) Costello 症候群の症状はほぼ均一と考えられてきたが、近年、12,13 番のコドン以外のアミノ酸置換や、遺伝子内重複、スプライシング変異などが同定されてきており、少ない数ではあるが、遺伝子一表現型相関も見られるようになってきた。今回イタリアのグループと執筆した Costello 症候群の診療指針は、このような遺伝子型特異的な表現型も含まれており、新しい診療指針として有用と考えられる。その一方で成人期の包括的な症状の把握や、自然歴に対する研究はまだ進んでおらず、今後の検討が必要と考えられた。

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も示唆するものであった。

2) Noonan 症候群類縁疾患では、主に成人以降に歩行障害で発症する脊髄神経根肥大を呈す

る症例が報告されてきた。これまでの報告では、*KRAS* 変異が 3 家系 4 例、*SOS1* 変異が 1 家系 2 例、*PTPN11* 変異を持つ NSML 患者が 5 家系 6 人となっている。今回は 37 歳まで原因が不明であったが神経根肥大を契機に精査が進み *KRAS* 遺伝子変異同定に至ったが、成人における合併症の一つとして脊髄神経根の腫大を考慮に入れる必要があると考える。

3) 本症候群の養育者に対する心理社会的側面に関する知見について検討した。遺伝カウンセリングにおいて、患児へは適宜利用可能な社会資源の調整や、成長発達に応じた疾患や治療等に関する説明を行い、養育者とともに自立をサポートしていくことの必要性が示唆された。

E. 結論

HRAS 遺伝子変異のスペクトラムと遺伝子特異的な臨床症状を検討し、Costello 症候群の診療指針を報告した。Costello 症候群、CFC 症候群とも成人期の臨床症状や自然歴、がん発症のリスクはいまだ不明であるため、小児期から継続した医療体制や患者支援体制の構築が有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto M, Takashio S, Nakashima N, Hanatani S, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Kaikita K, Aoki Y, Tsujita K. Double-chambered right ventricle complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy diagnosed as Noonan syndrome. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):721-6.
- 2) Ando Y, Sawada M, Kawakami T, Morita M, Aoki Y. A Patient with Noonan Syndrome with a *KRAS* Mutation Who Presented Severe Nerve Root Hypertrophy. *Case Rep Neurol.* 2021;13(1):108-18.
- 3) 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.
- 4) 藤井 隆, 須藤 陽介, 佐々木 綾子, 永井 康貴, 青木洋子, 三井 哲夫. *HRAS* G12V 変異による最重症の Costello 症候群. *日本小児科学会雑誌.* 2021;125(3):461-6.
- 5) Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, Aoki Y, Zampino G. Multidisciplinary Management of

Costello Syndrome: Current Perspectives. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:1277-96.

- 6) 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.
- 7) Shiohama T, Fujii K, Kosaki R, Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, Aoki Y, Shimojo N. Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2022;188(12):3505-9.

2. 学会発表

- 1) 新堀 哲也, 永井 康貴, 藤田 京志, 大橋 博文, 岡本 伸彦, 岡田 賢, 原田 敦子, 木原 裕貴, Arbogast Thomas, 舟山 亮, 城田 松之, 中山 啓子, 阿部 太紀, 井上 晋一, Tsai I-Chum, 松本 直通, Davis Erica, Katsanis Nicholas, 青木 洋子, *RRAS2* の活性化変異はヌーナン症候群を引き起こす, 第 27 回遺伝子診療学会大会, オンライン, 2020.09.10-12, 国内
- 2) Aoki Y, Noncanonical GTPases: *RRAS2*, *RRAS*, *MRAS*, *RIT1*. 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding -Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA(online), 国際
- 3) 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), 2021.06.04, 国内
- 4) 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), 2021.10.13-16, 国内
- 5) Aoki Y, Genotype-based management for Noonan syndrome, 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Buenos Aires (online), 2023.03.07, 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（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患に関する研究

研究分担者 森山 啓司
国立大学法人東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野 教授

研究要旨

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対して、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患の臨床情報を蓄積・分析し、疾患特有の症状を抽出することを目的とした。Aper症候群、Crouzon症候群、Turner症候群、Stickler症候群ならびにRobin sequenceを対象疾患とし、それぞれの症候群患者の歯列模型に関する三次元データを取得し解析することで、疾患特有の口蓋形態に関する情報を得ることができた。

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

遺伝性疾患患者から得られる臨床情報は膨大かつ有用である。当分野では、先天性疾患を有する患者に対しては、顎顔面ならびに全身にも認められる表現型について詳細に記録し、臨床情報の蓄積を行っている。そこで、本研究課題では、上顎・下顎の異常を主徴とする先天異常・遺伝子疾患の臨床情報を蓄積し、診療指針を作成するうえで歯科領域から情報を発信することを目的とした。

B. 研究方法

1. 臨床情報の蓄積

東京医科歯科大学病院矯正歯科外来に来院した顎顔面領域に先天異常を認める患者から、顎・顔面・口腔の硬軟組織形態の情報を採得し、データベース化する。
歯列模型による解析：歯列模型の三次元データを取得し、歯の大きさ、歯列弓の形態計測を行う。

(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

1. Aper症候群 (Ap) およびCrouzon症候群 (Cr) :

Apは全症例で口蓋の幅、断面積が著しく小さい値を示した。Crは全症例で口蓋角度が小さい値、口蓋の深さが著しく大きい値を示した。またApはCrと比較し、断面積、口蓋の深さは有意に小さい値を、口蓋角度は有意に大きい値を示し、口蓋容積および口蓋表面積はともに小さい傾向を認めた。

2. Turner 症候群 (TS) :

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、TSの前頭断面は、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、切歯乳頭からの傾きが急であることがわかった。

3. Stickler症候群 (SS)、Robin sequence (RS) および非症候性口蓋裂 (NSCP) :

三次元形態計測の結果、日本人標準値と比較して、口蓋形態はRS、SS、NSCPの第一大臼歯における口蓋の高さ、口蓋幅、断面積、口蓋角度に違いは認められないものの、口蓋容積はRS、SSともにNSCPに比べ有意に小さな値となった。

口蓋容積に差が生じた原因をより詳細に解析するため、第一大臼歯より前方に位置する第一第二小臼歯における口蓋容積を計測したところ、RS、SSは第一、第二小臼歯においてもNSCPと比較して、口蓋容積は有意に小さい値となった。そこで、上顎歯列弓幅径の比較を行い、RS、SS、NSCPの第一大臼歯歯列弓幅径に有意差を認めなかったものの、第一、第二小臼歯の歯列弓幅径は、NSCPと比較して、RS、SSは、有意に小さい結果となった。

D. 考察

1. アペール症候群 (Ap) およびクルーゾン症候群 (Cr) :

Apではビザンチン型口蓋が、Crでは高口蓋がそれぞれ特徴的に認められ、ApおよびCrはそれぞれ特徴的な口蓋形態を呈することが明らかとなった。

2. Turner 症候群 (TS) :

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児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。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。

3. Stickler症候群 (SS) およびRobin sequence (RS) 非症候性口蓋裂 (NSCP) :

RS患者、SS患者はNSCP患者と比べて小臼歯部より前方部において口蓋形態、歯列幅径の狭窄が認められ、これらの患者の口蓋形態は異なることが明らかになった。

RSおよびSSは、小下顎のため、舌が後方に位置し、軟口蓋の閉鎖と後方への成長が妨げられることで、しばしばU字型の口蓋裂を生じることが報告されている。一方NSCPは下顎骨の二次的な関与はなく、一次口蓋の閉鎖不全によってV字型の口蓋裂を生じる。

以上より、口蓋裂の成因の違いから、RS、SSとNSCPの口蓋形態、歯列弓幅径の違いが生じた可能性が考えられた。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, Moriyama K. Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(6):782-90.
- 2) Tsuji M, Suzuki H, Suzuki S, Moriyama K. Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(4):106-14.
- 3) Inagaki Y, Ogawa T, Tabata MJ, Nagata Y, Watanabe R, Kawamoto T, Moriyama K, Tanaka T. Identification of OPN3 as associated with non-syndromic oligodontia in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2021;66(8):769-75.
- 4) Min Swe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H, Moriyama K. Aberrantly activated Wnt/beta-catenin pathway co-receptors LRP5 and LRP6 regulate osteoblast differentiation in the developing coronal sutures of an Apert syndrome (Fgfr2(S252W)(/+)) mouse model. *Dev Dyn*. 2021;250(3):465-76.
- 5) 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).
- 6) 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.
- 7) Watanabe T, Kometani-Gunjigake K, Nakao-Kuroishi K, Ito-Sago M, Mizuhara M, Iwata D, Moriyama K, Ono K, Kawamoto T. A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma. *J Oral Biosci*. 2021;63(2):184-91.
- 8) Igarashi N, Miyata K, Loo TM, Chiba M, Hanyu A, Nishio M, Kawasaki H, Zheng H, Toyokuni S, Kon S, Moriyama K, Fujita Y, Takahashi A. Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):4157.
- 9) Kirino S, Suzuki M, Ogawa T, Takasawa K, Adachi E, Gau M, Takahashi K, Ikeno M, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Moriyama K, Yoshida M, Morio T, Kashimada K. Clinical report: Chronic liver dysfunction in an

- individual with an AMOTL1 variant. *Eur J Med Genet.* 2022;65(11):104623.
- 10) Min Soe K, Ogawa T, Moriyama K. Molecular mechanism of hyperactive tooth root formation in oculo-facio-cardio-dental syndrome. *Front Physiol.* 2022;13:946282.
- 11) Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Tsuji M, Moriyama K. Three-dimensional analysis of the palatal morphology in growing patients with Apert syndrome and Crouzon syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022;62(4):153-60.
- 12) Shih-Wei Cheng E, Tsuji M, Suzuki S, Moriyama K. An overview of the intraoral features and craniofacial morphology of growing and adult Japanese cleidocranial dysplasia subjects. *Eur J Orthod.* 2022;44(6):711-22.
- 13) 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.
- 14) 阿南 康太, 辻 美千子, 大河原 愛奈, 清水 美里, 稲垣 有美, 門田 千穂, 森山啓司 et al. Turner症候群を伴う患者における歯の特徴. *Clinical and Investigative Orthodontics (Japanese Edition).* 2022;81(2):79-86.
2. 学会発表
- 1) 小林起穂, ネイミョミンスイ, 紙本裕幸, 森山啓司, Apert 症候群モデルマウスの頭蓋縫合早期癒合症における Wnt/ β -catenin シグナル伝達機構の解析, 第 60 回日本先天異常学会学術集会, 兵庫(オンライン), 2020.7.11-8.10, 国内
- 2) Yokouchi R, Ogawa T, Fukumoto Y, Komaki H, Moriyama K, Orthodontic Treatment of a patient with Ullrich congenital muscular dystrophy, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 3) Matsumura K, Miyamoto JJ, Ogura K, Unnai Y, Takada J, Baba Y, Moriyama K, Clinical study of Marfan syndrome patients: craniofacial morphology including frontal and maxillary sinuses, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 4) Tsuji M, Nakakuki K, Hirabayashi K, Moriyama K, Spontaneous tooth eruption after early enucleation of supernumerary teeth in a patient with cleidocranial dysplasia, The 9th International Orthodontic Congress • The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference • The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society, 神奈川(オンライン), 2020.10.4-7, 国内
- 5) 稲垣有美, 小川卓也, 田畑純, 永田有希, 渡邊亮, 川元龍夫, 森山啓司, 田中敏博, 日本人非症候性部分無歯症のエクソーム解析, 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 愛知(オンライン), 2020.11.18-12.2, 国内
- 6) 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
- 7) Inagaki Y, Ogawa T, Kawamoto T, Moriyama K, Tanaka T, OPN3 mutations underlie non-syndromic oligodontia in Japanese, EOS 2021 Annual Virtual Conference, Web, 2021.07.02-03, 国際
- 8) 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
- 9) 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, 神奈川(オンライン), 2021.09.23-25, 国内
- 10) Soe KM, Ogawa T, Moriyama K, 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
- 11) 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
- 12) 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), 2021.11.03-05, 国内
- 13) Moriyama K., 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery forMandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Australia(web), 2022.03.11-12, 国際
- 14) 大岩真由, 小笠原毅, 鈴木彩子, 堀夏菜子, 佐川夕季, 森山啓司, 低ホスファターゼ症を伴うアングルII級不正咬合の一症例, 創立 90 周年記念第 80 回東京矯正歯科学会学術大会, 東京(オンライン), 2022.07.06-07, 国内

- 15) 宮崎貴行、早川大地、小林起穂、辻美千子、森山啓司, Stickler 症候群、Robin シークエンス、および非症候性口蓋裂患者の歯列弓および口蓋形態の比較, 第 62 回日本先天異常学会学術集会, 石川(オンライン), 2022.07.29-31, 国内
- 16) 辻美千子、チェンエリック、鈴木聖一、森山啓司, 鎖骨頭蓋異形成症患者の成長期前後の口腔内および顎顔面形態, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会 & 第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 17) 有方伸太郎、東堀紀尚、吉澤英之、大久保汐菜、吉谷幸之助、浮田奈穂、米満由奈帆、紙本裕幸、姜順花、門田千穂、辻美千子、森山啓司, 歯の異常および口蓋形態に着目したダウン症候群患者の特徴について, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会 & 第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪(オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 18) 大久保汐菜、東堀紀尚、姜順花、有方伸太郎、吉谷幸之助、寺島実貴子、紙本裕幸、佐川かおり、古澤実夏、吉澤英之、門田千穂、辻美千子、森山啓司, ダウン症候群患者に対する口輪筋強化を目的とした口腔筋機能療法の評価, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会 & 第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪 (オンライン), 2022.10.05-07, 国内
- 19) 町田亮人、小川卓也、Kyaw Min Soe、森山啓司, Oculo-facio-cardio-dental 症候群の

歯根長異常発症における分子機構の解明, 第 81 回日本矯正歯科学会学術大会 & 第 9 回日韓ジョイントシンポジウム, 大阪 (オンライン), 2022.10.05-07, 国内

- 20) Inoue A, Higashihori N, Takeuchi S, Moriyama K, A case report of Parry-Romberg syndrome with mandibular prognathism treated by surgical orthodontic treatment, the 55th Annual Congress of the KAO and the 13th Asian Pacific Orthodontic Congress(APOC), Korea(web), 2022.10.28-30, 国際
- 21) 森山啓司, 顎顔面先天異常に対する矯正歯科治療, TERM (Tokyo endocrinologist research meeting) 2022, 東京(オンライン), 2022.11.29, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

代表的な先天異常症候群の病因、発生頻度、
ならびにマイクロアレイ染色体検査による診断アプローチ

研究分担者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県こども医療センター 遺伝科 部長

研究要旨

先天異常症候群は、発生頻度がまれで、診断そのものが難しい。発症メカニズムの多様性明らかにするために歌舞伎症候群を例に検討を加え、100例中80例で遺伝学的診断が可能であった。また、発生頻度についてはルビンシュタイン・テイビ症候群やCHARGE症候群など代表的な疾患について検討し、海外とほぼ同等の発生頻度であることを確認した。さらに、先天異常症候群の診断として広く用いられるマイクロアレイ染色体検査の有用性についても検討し、結果解釈の要点を明らかにした。

研究協力者

黒田友紀子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医長

齋藤洋子 神奈川県立こども医療センター遺伝科 医師

A. 研究目的

先天異常症候群は、発生頻度がまれで、診断そのものが難しいことから、その全体像の把握は難しい。診断の難しさは表現型の多様性もあるが、発症メカニズムの多様性も理由には上げられる。本研究では、発症メカニズムの多様性明らかにするために歌舞伎症候群を例に検討を加えた。また、発生頻度についてはルビンシュタイン・テイビ症候群やCHARGE症候群など代表的な疾患について検討した。さらに、先天異常症候群の診断として広く用いられるマイクロアレイ染色体検査の有用性についても検討した。

B. 研究方法

臨床症状は、個人情報に配慮しつつ、診療録に基づきまとめた。臨床診断は、施設外症例は各担当医、施設内症例は臨床遺伝専門医により評価を行った。遺伝学的解析は、複数のゲノム解析手法を併用した。先天異常症候群の発生頻度推定は、神奈川県における一般集団との比較から推定数を計算した。先天異常症候群診断におけるマイクロアレイ染色体検査の有用性は、自施設解析経験をもとに集計を行い、検討した。

(倫理面への配慮)

解析は施設内倫理承認のもとで行われ、解析にあたっては本人（得られない場合には代諾者）より文書による同意書を得たのちに行った。

C. 研究結果

歌舞伎症候群では、KMT2DとKDM6Aの病原性バリエーションは、それぞれ76名（76%）と4名（4%）の患者に同定され、全体的な診断率は80%であった。

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、ルビンシュタイン・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、CHARGE症候群1例/7万出生、歌舞伎症候群1例/3万出生だった。

マイクロアレイ染色体検査の解釈で注意すべき事項として、1) データとして返却されたCNVを転座として認識することの難しさ、2) Log値によるゲノムコピー数の評価、3) 片親ダイソミーで発症する疾患責任領域をもつ染色体のLOH評価、の3点を確認した。

D. 考察

今回の解析では、モザイク変異症例、悪性腫瘍発症例、複数の病原性変異を有する症例など、その臨床像の多様性に加えて変異の多様性も確認した。今後医療管理を行う上で重要な情報と考えられた。また、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ことが予想された。マイクロアレイ染色体検査を先天異常症候群に用いることについては、今後、こうした解釈に関する注意事項を広く周知することが重要と思われた。方法としては、ハンズオンセミナー等でのトレーニングが妥当かもしれない。引き続きの検査結果解釈支援体制の充実が重要である。

E. 結論

先天異常症候群の医療管理においては、遺伝学的検査を組み合わせた診断が不可欠と考えられた。また、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。先天異常症候群の診断検査としてのマイクロアレイ染色体検査が保険収載されて以降、その検査体制は確実に充実してきている。さらなる検査結果解釈の支援体制の充実が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, Yoshihashi H, Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, Kosaki K, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected 歌舞伎 syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2333-44.
- 2) Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, Kurosawa K. Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 9. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(5):153-5.
- 3) Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome inherited via maternal mosaicism. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2021;61(3):101-2.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 黒澤健司. 臨床検査アップデート アレイ CGH 法. *Modern Media*. 2022;68(11):470-3.
- 7) 黒澤健司. 難治性疾患(難病)を学ぶ ヤング・シンプソン症候群. *遺伝子医学*. 2022;12(4):85-9.

2. 学会発表

- 1) 西村直人、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, 4p16.3 微細欠失の遺伝子型と表現型の相関性に関する検討, 第 123 回日本小児科学会, オンライン, 2020.8.21-23, 国内
- 2) 榎本友美、鶴崎美徳、小林眞司、井上真規、藤田和俊、相田典子、熊木達郎、村上博昭、黒澤健司, POLR1B の recurrent 変異,c.3007C>T(p.Arg1003Cys)はトリーチャーコリンズ症候群 4 において外耳道閉鎖と小耳症に関与する, 第 65 回日本人類遺伝学会, 名古屋, 2020.11.19-21, 国内
- 3) 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, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 4) 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳, SET および SPTAN1 を含む 9q34.11 欠失症候群は知的障害と特徴的顔貌を示す, 第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021.8.7-8.東京ウェブポスター, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 5) 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, ウェブ(東京), 2021.8.7-8, 国内
- 6) 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
- 7) 成戸卓也、関衛順、黒田友紀子、齋藤洋子、榎本友美、黒澤健司, KMT2D 遺伝子内のエクソン欠失による歌舞伎症候群の一例, 日本人類遺伝学会第 67 回大会, 横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 8) 齋藤洋子、村上博昭、黒田友紀子、榎本友美、黒澤健司, UPD(1)により NPHP4 のホモ接合変異をきたしたネフロン勞の 1 例, 第 45 回日本小児遺伝学会, 東京, 2023.1.28-29, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群の疾患情報開示：家族・本人・同胞自身を対象とした調査

研究分担者 大橋 博文

地方独立行政法人埼玉県立病院機構 埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長／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。その成人期移行において本人が自身の疾患を理解しておくことは重要と考えられる。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。回答を得た157人（回収率41.5%）のうち本人へ疾患情報は67件（43%）で伝えられていた。情報開示のきっかけや理由、開示の内容、気を付けたこと、情報開示で役に立った情報、開示後に疾患について話す頻度とその理由、伝えたことに関する気持ち、親としての思い、に分けて分析を進めた。次にこの研究実施結果を踏まえた上で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を追加実施した。【本人を対象にした調査】59名を対象に調査を行い29件の回答を得た。疾患、症状、健康管理、通院理由については、半分以上がだいたい知っている・全部知っていると回答し、遺伝については半分以上が全く知らない・ちょっとしか知らないと回答した。いつごろ知りたいかについては就学前や小学生時代と、なるべく早いうちに知りたい傾向がみられた。【同胞を対象にした調査】98名を対象に調査を行い39件の回答を得た。疾患名や症状、通院理由については半分以上がだいたい知っている・全部知っていると回答、原因や遺伝については半分以上が全く知らない・ちょっとしか知らないと回答した。知りたい時期は、物心ついた時、疾患が分かった時、就学前や小学生時代と、いつでも、早い時期から知りたいという傾向がみられた。本研究をもとに小冊子「親から子どもへ疾患の情報を伝えること～176人の親のメッセージ～」を作成した。

研究協力者

大場 大樹	埼玉県立小児医療センター遺伝科	医員
井坂 美帆	埼玉県立小児医療センター遺伝科	認定遺伝カウンセラー
来住 美和子	埼玉県立小児医療センター遺伝科	認定遺伝カウンセラー
澤田 優貴	埼玉県立小児医療センター遺伝科	職員
逆井 悦子	埼玉県立小児医療センター遺伝診療センター	臨床検査技師
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	臨床検査技師
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	臨床検査技師
堀田 優稀	埼玉県立小児医療センター遺伝診療センター	臨床検査技師

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。成人期移行において本人が自身の疾患を理解しておくことは重要と考えられる。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）

の実態調査を行うこととした。その結果を踏まえた上で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あらたな調査を追加実施することとした。

B. 研究方法

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ソトス症候群、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、プ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た。次に、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ならびに同胞自身を対象に追加のアンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）のあり方についての家族への調査ならびに追加で行った本人きょうだいを対象とした調査ともに分担研究者施設倫理委員会での承認を得て実施した。

C. 研究結果

【遺伝性疾患に関する本人への情報開示（告知）の実態調査のまとめ】

1) 情報開示のきっかけや理由

病院に行く理由を理解してもらいたかった（43%）、理解できる年齢に達したと思った（30%）、病院に行く理由をきかれた（25%）、就学・就職・結婚などのイベントがあった（16%）、身体的な症状についてきかれた（13%）、周りの友だちに何か言われた（10%）、身体的な症状を気にしていそうだった（7%）の順であった。そのほか、「自分のことを知ってほしい」、「自分で対処できるように」、「納得して治療を受けてもらいたい」、「自分の健康管理への理解」、「自然と知った」などの記載もあった。

2) 開示の内容

症状（73%）、疾患名（70%）、通院理由（57%）、健康管理（49%）、原因（16%）、遺伝（7%）の順だった。そのほか、「誰のせいでもないこと」、「苦手なこともあるけど得意なこともあること」、「知的障害について」、「なぜ通院のたびに採血が必要なのか」、「身体的な特徴」、「できないことの原因は病気であること」の記載もあった。

3) 気を付けたこと

わかりやすく伝えるよう心がけた（67%）、シンプルに伝えるよう心がけた（49%）、安心できるように心がけた（48%）、正直に伝えるよう心がけた（36%）、疾患＝異常と扱わないように気を付けた（27%）、大きな問題ではないと伝えるよう心がけた（25%）、直接的に、正しい用語を使って伝えるよう心がけた

（3%）の順だった。そのほか、「一人ではないこと」、「家族みんなで乗り越えよう」、「手術を乗り越え頑張ってきたこと、たくさんの人に助けられてきたこと」、「個性・特性の1つと前向きにとらえられるように」、「家族も協力するよということ」、「いろいろな病気があること、その中でみんな生きていること」の記載もあった。

4) 情報開示で役に立った情報

患者・主治医（42%）、家族の会（32%）、Web情報（16%）の順だった。そのほか、「主治医からもらった説明文書」、「親の職業上の情報入手」、「本」、「治療・術後の情報」、「受診時の情報」、「家族の支え」などがあつた。

5) 開示後に疾患について話す頻度とその理由

何度か話している（45%；「勉強会や通院・入院があるとき」、「本人が聞いてくる、本人が困ったとき、つらいとき」、「話題になったとき」）、いつでも話している（43%；「本人が困ったときにいつでも」、「勉強会やテレビなど何かの機会の折に触れて」、「聞いてきたときにいつでも」、「手術の後などに写真や楽しかったことを話す」、「疾患のことを気にしていそうなきにいつでも」、「今後の自分自身のため」、「困ったときの対処法など伝えるため」）、一度も話していない（12%；「まだ伝えただけ」、「まだ理解していない様子」、「本人が話題にしない」、「聞いてこない」）の順だった。

6) 伝えたことに関する気持ち

気持ちの程度を、伝えてよかった-よくなかった、後悔していない-後悔している、いつでも話題にできる-話題にするのは辛いを、100から0で表現すると、伝えてよかった88、後悔していない95、いつでも話題にできる79であった。

6) 親としての想い

伝える目的、時期はさまざまであり、相反する想いが混在していた。伝えた親は、早期から自然に徐々に伝えたほうが良いという傾向にあり、伝えていない親は、子どもが理解できるようになったら伝えたいという傾向がみられた。伝えることへの難しさ、悩ましさがあげられており、伝えることは親の気持ちの負担になる可能性はあるが全ての親が当てはまるわけではなかった。そして、伝えるにあたっては、わかりやすく、正確に、前向きに捉えられるよう伝え、本人・きょうだいの不安や心配を払拭し、それぞれの人生が満足できる生き方であって欲しいという親の願いが込められていた。伝えた後の心のケア、寄り添う気持ち、いつでも支

えになることは、親として本人・きょうだいに
対して同じ思い

親なき後のことも含め、本人・きょうだいと
もに助け合っていて欲しいという願いがある
一方で、きょうだいに負担をかけたくない、き
ょうだい自身の人生をいきて欲しいという思い
があった。

【本人自身に対する調査】

回答数は 29 件 (回収率 49%) だった。回答者
は、本人のみで回答が 10 件、母と一緒にが 16
件、父と一緒にが 2 件、両親と一緒にが 1 件だ
った。回答者の内訳は 22q11.2 欠失症候群が
6/9 件 (67%)、Beckwith-Widemann 症候群
5/13 件 (38%)、Noonan 症候群 2/4 件

(50%)、歌舞伎症候群 5/9 件 (55.6%)、
Williams 症候群 6/10 件 (60%)、Prader-Willi
症候群 5/13 件 (38%)、Sotos 症候群 0/1 件

(0%) であった。疾患、症状、健康管理、通
院理由については、半分以上がだいたい知って
いる・全部知っていると回答し、遺伝について
は半分以上が全く知らない・ちょっとしか知ら
ないと回答した。日々の生活、症状、通院、将
来のことに不安を感じない・少ししか感じない
は、それぞれ 21 件 (72%)、19 件 (65%)、
23 件 (79%)、13 件 (44%) だった。また、
いつごろ知りたいかについては就学前や小学生
時代と、なるべく早いうちに知りたい傾向がみ
られた。

【同胞自身に対する調査】

回答数 39 件 (回収率 39%)、回答者は本人の
みが 30 件、母と一緒にが 8 件、無回答が 1 件だ
った。疾患内訳は 22q11.2 欠失症候群 5/15 件
(33%)、Beckwith-Widemann 症候群 6/12 件
(50%)、Noonan 症候群 2/7 件 (29%)、歌舞
伎症候群 9/17 件 (53%)、Williams 症候群
10/20 件 (50%)、Prader-Willi 症候群 4/15 件
(27%)、Sotos 症候群 3/14 件 (21%) だっ

た。疾患名や症状、通院理由については半分以上
がだいたい知っている・全部知っていると回
答、原因や遺伝については半分以上が全く知ら
ない・ちょっとしか知らないと回答した。日々
の生活全般、親が病院に付き添う、自分が病院
に付き添う、きょうだいとしてのかかわり、疾
患のある本人の症状のこと、疾患のある本人の
将来のこと、自分自身の将来のことに全く問題
ない・少し負担があるは、それぞれ 27 件

(74%)、36 件 (92%)、30 件 (77%)、30 件
(77%)、30 件 (77%)、29 件 (74%)、28 件
(72%) だった。知りたい時期は、物心ついた
時、疾患が分かった時、就学前や小学生時代

と、いつでも、早い時期から知りたいという傾
向がみられた。

【先天異常症候群集団外来】

先天異常症候群をもつ患者家族の包括的支援の
一環として先天異常症候群集団外来を継続して
いる。2020 年度からはコロナ感染蔓延のため
にやむなくオンライン開催として継続してい
る。対面での交流ができないという欠点がある
が、オンライン外来のメリットとして、“小さ
いきょうだいがいる、コロナウイルス感染が心
配、自宅が遠い (沖縄県)、等の理由で自宅か
ら参加できて良かった”、“コロナ禍の生活で普
段よりも孤独を感じる事が多かったので、交流
できる場所があって安心できた”等の意見が挙
げられた。

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
向けられてこなかったと思われ、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

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。その結果の検討を行
い、小冊子“親から子どもへ疾患の情報を伝え
ること～176 人の親のメッセージ～”を作成し
遺伝診療関係者へ配布した。さらに、本人・同
胞自身を対象とした追加調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 大橋 博文. 【症候・疾患からみる小児の検
査】疾患からみる臨床検査の進めかた 染
色体異常が疑われるとき. 小児科診療.
2020;83(増刊):204-9.
- 2) Machida M., Katoh H., Machida M., Miyake A.,
Taira K., Ohashi H. The Association of Scoliosis
and NSD1 Gene Deletion in Sotos Syndrome
Patients. Spine (Phila Pa 1976).
2021;46(13):E726-E33.
- 3) 大橋 博文. 【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
Angelman症候群. 小児内科. 2021;53(増
刊):223-5.
- 4) 大橋 博文. 【成人移行支援の二面性】成人
医療との連携の場 成人移行が難しい患者

における成人診療科との連携の構築 成人診療科に専門医が少ない領域 Down症候群を中心に. 小児内科. 2021;53(8):1296-9.

- 5) Endo Y., Funakoshi Y., Koga T., Ohashi H., Takao M., Miura K., et al. Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Clin Immunol. 2022;235:108853.
- 6) Kaneko M., Oba D., Ohashi H. Survey on experiences and attitudes of parents toward disclosing information to children with genetic syndromes and their siblings in Japan. Sci Rep. 2022;12(1):15234.
- 7) Lima A. R., Ferreira B. M., Zhang C., Jolly A., Du H., White J. J., et al. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. Hum Mutat. 2022;43(7):900-18.
- 8) Machida M., Rocos B., Taira K., Nemoto N., Oikawa N., Ohashi H., et al. Costello syndrome-associated orthopaedic manifestations focussed on kyphoscoliosis: a case series describing the natural course. J Pediatr Orthop B. 2022.
- 9) Masunaga Y., Nishimura G., Takahashi K., Hishiyama T., Imamura M., Kashimada K., Ohashi H. et al. Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG). Sci Rep. 2022;12(1):17079.
- 10) Mizukami T., Sonck J., Sakai K., Ko B., Maeng M., Otake H., Ohashi H. et al. Procedural Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions in Focal and Diffuse Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc. 2022;11(23):e026960.
- 11) 大橋 博文. 【近未来の小児科のあり方・これからの展望】 新生児医療 出生前診断の進歩. 小児科. 2022;63(13):1581-90.
- 12) 大橋 博文. 【見て,聞いて,触って,五感で診る新生児の異常とその対応】 頭髪の異常色・分布など. 周産期医学. 2022;52(10):1331-3.
- 13) 大橋 博文. 【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】 新生児における遺伝学的検査の現状と課題. 周産期医学. 2022;52(5):659-63.

- 14) Horiguchi A., Koichihara R., Kikuchi K., Nonoyama H., Daida A., Oba D., Ohashi H. et al. Efficacy of antiseizure medications in Wolf-Hirschhorn syndrome. Neuropediatrics. 2023.
- 15) Saito K., Nakagawa R., Narumi S., Ohashi H., Ishiguro A., Kabe K. A Small-for-Gestational-Age Infant with MIRAGE Syndrome Who Developed Heat Stroke and Rhabdomyolysis due to Severe Temperature Instability. Neonatology. 2023:1-5.

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), 2021.10.16, 国内
- 2) 金子実基子, 大場大樹, 大橋博文, 遺伝性疾患に関する本人への情報開示 (告知): 疾患のある本人を対象とした調査, 第67回日本人類遺伝学会, 東京 (ハイブリッド), 2022.12.15, 国内
- 3) 金子実基子, 大場大樹, 大橋博文, 遺伝性疾患に関する本人への情報開示 (告知): 疾患のある児のきょうだいを対象とした調査, 第39回日本小児遺伝学会, 東京, 2023.1.28, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人信州大学 医学部 遺伝医学教室 教授

研究要旨

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修正提案を行なった。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、診療として行われている（クリニカルシーケンスの臨床実装）。令和2年に設立した日本EDS研究会（分担者が会長）は令和4年11月26日に第3回を開催することができ、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携および共同研究の展開に貢献した。令和2年12月12日に第1回を行った日本EDS研究会（分担者が会長）は令和4年11月26日に第3回を開催することができ、国内の関係者（臨床医、基礎研究者）の診療連携および共同研究の展開に貢献した。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（Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers P. The Ehlers-Danlos Syndromes. Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。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（mcEDS-*CHST14*）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 59(9):865-877, 2022）。また、mcEDS-*DSE*の1例を本法で初めて見出し、特異な電顕所見を含め論文発表した（Minatogawa et al., Hum Mutat 43(12):1829-1836, 2022）。

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。EDSに関しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応してきた。

A. 研究目的

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

EDSは、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。1997年にVillefrancheで開催された国際命名会議により、古典型 (Classical type)、関節型 (Hypermobility type)、血管型 (Vascular type)、後側彎型 (Kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)、皮膚弛緩型 (Dermatosparaxis type) の6つの主要病型およびその他の病型に分類された (Beighton et al., Am J Med Genet 77: 31-37, 1998)。

その後、新たな病型が、その遺伝学的、生化学的基盤とともに相次いで発見され、それらが必ずしも主要病型よりも低頻度という訳ではないことが明らかになってきた。こうしたことを背景に、本分担研究者も参画している International Consortium on EDS and Related Disorders (現在はThe EDS Society) のweb会議 (Board Member会議、Rare Type Committee会議) および平成28年5月開催のNew Yorkでの国際会議 (2016 International Symposium) を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された (Malfait, Kosho, et al., Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017)。以下、新分類を示す。

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

本研究の目的は、(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 (松本直通教授、三宅紀子准教授) を中心としたALL JAPANの臨床的・基礎的研究により、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 *SMARCB1* (22q11.23)、*SMARCA4* (19p13.2)、*SMARCE1* (17q21.2)、*ARID1A* (1p36.11)、*ARID1B* (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al., Nat Genet 44: 376-378, 2012)。同時に、*ARID1B* に関しては、オランダのSanten博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連する *PHF6*、*SOX11* などの変異もCSSを引き起こすことが示された

(Wieczorek et al., Hum Molec Genet 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al., Nat Commun 5: 4011, 2014)。

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

本研究の目的は、(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研究者として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

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

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

B. 研究方法

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

(1) 本分担研究者は、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2年9月19日、令和3年5月22日、令和4年5月14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。また、CSS 研究者として、世界の CSS 研究推進に貢献した。

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。

EDS においては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションに応じてきた。

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) 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。令和2年4月25日、令和3年7月10-11日、オンラインで The EDS Society の Medical and Scientific Board Meeting が開催され参加した。令和4年8月25-26日、オンラインで The EDS Society の Diagnostic Pathway Meeting が開催され参加した。こうした活動を通じ世界の専門家と意見・情報交換した。令和2年12月12日に第1回、令和3年12月11日第2回、令和4年11月26日に第3回の日本 EDS

研究会を主催（大会長）、基礎研究者と臨床医との学問的交流の場を提供した。加えて、令和3、4年度はJEFA賞を創設していただくなど（信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター所属の研究者が連続受賞）、患者会との交流も実現した。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）。

(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（mcEDS-CHST14）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 59(9):865-877, 2022）。また、mcEDS-DSEの1例を本法で初めて見出し、特異な電顕所見を含め論文発表した（Minatogawa et al., Hum Mutat 43(12):1829-1836, 2022）。

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、新規症例は見出せなかった。

(2) CSSの章を共同執筆した Management of Genetic Syndromes第4版が令和3年1月27日に出版された（Kosho T, Miyake N. Coffin-Siris Syndrome. In; Management of Genetic Syndromes 4th edition, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, pp185-194, 2021）。

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では長野県内全域の小児期発症遺伝性・先天性疾患症例、EDSに関しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応してきた。

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との間の齟齬が修正されないために深刻化しているのが現状である。診療の中でも、患者会（JEFA）においても、現場の混乱や患者の苦しみが続いている。最も重大な問題は次のとおりである。国内の指定難病制度における診断基準には、TNXB変異が必須と記載されているが、新国際命名法・分類法では、TNXB変異を有するのは類古典型（Classical-like）EDSと整理され、関節型EDSとは全く異なる疾患概念になっている。なお、新国際命名法・分類法では、従来診断されてきた患者が含まれなくなったという事態は確かにあった（家族歴がない場合、「基準2」の「症状A」が5項目を満たさなければならぬが、満たさない患者がしばしばいるため）。新国際命名法・分類法における関節型および類古典型の診断基準を下記に示す。

【関節型EDSの診断基準】
基準（Criterion）1および基準2および基準3

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

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

基準2：以下の症状を2つ以上、例えば

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

症状A：より全身的な結合組織疾患を示す系統的な症状群（合計5項目が必須）

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

- ・反復性または多発性の腹壁ヘルニア（臍、鼠径、すね等）
- ・2か所以上の萎縮性癍痕があるが、古典型EDSに見られるような真に紙のような（papyraceous）、および/または、血鉄素様の癍痕はない
- ・病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状态の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱
- ・歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋
- ・以下の1つ以上の所見で示されるくも状指、
 - (i) 両側の手首サイン（Steinbergサイン）陽性、
 - (ii) 両側の親指サイン（Walkerサイン）陽性
- 腕の長さ（arm span）/身長比 ≥ 1.05
- ・厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱
- ・Z-スコア $>+2$ の大動脈基部拡張

症状 B：本診断基準を独立に満たす1人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

症状 C：筋骨格系の合併症（少なくとも1項目が必須）

毎日繰り返され、最低3か月以上持続する、2つ以上の四肢筋骨格系の疼痛

3か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛

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

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

b. 外傷とは無関係な2つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性

基準3：全て満たさなければならない前提条件
皮膚脆弱性がないこと、あれば他の病型を考慮

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

神経筋疾患（ミオパチー型EDS、Bethlemミオパチーなど）、他の遺伝性結合組織疾患（他のEDS病型、Loeys-Dietz症候群、Marfan症候群など）、骨異形成症（骨形成不全症など）を含め、筋緊張低下や結合組織弛緩に伴い関節可動亢進を呈する他の診断の除外。これらの除外

診断は、病歴、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

【類古典型EDS（cEDS）の診断基準】

大基準

- (1) ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性癍痕を伴わない皮膚過伸展性
- (2) 反復性脱臼（最も頻度が高いのは肩と足首）を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
- (3) 易出血性

小基準

- (1) 足の変形：幅広い肉付きのよい足先（forefoot）、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹（piezogenic papules）
- (2) 心不全を伴わない下肢の浮腫
- (3) 軽度の遠位および近位筋力低下
- (4) 軸索型ポリニューロパチー
- (5) 手足の筋萎縮
- (6) 早老症様の手、マレット指（mallet fingers）、屈指症、単指症
- (7) 膣/子宮/直腸脱

cEDSを示唆する最小限の診断基準

上記3つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須
TNXB

本研究を通じて上記発信をしてきたことが認められ、現在改訂中の指定難病診断基準には新国際分類に準拠した分類が反映される見通しである。

また、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えたことは、本疾患の世界における認知度向上のみならず当該領域における日本の貢献についても発信することにつながったと考える。

(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、検査会社への技術導出が必須であり、信州大学医学部クリニカルシーケンス学講座においてこうした社会貢献活動が推進することが期待される。

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

(1)本研究期間中、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。EDS 同様検査会社への技術導出を視野に入れて体制を整備することが求められる。

(2) Management of Genetic Syndromes 第 4 版への執筆の機会を得たことは、世界において CSS 診療・研究を牽引する立場であることを物語っている。引き続き、国内外の専門家と共同し、貢献していくことが求められる。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

小児期発症遺伝性・先天性疾患に対しては、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。また EDS に対しては新潟県・群馬県を含む他県からのコンサルテーションにも対応できている。

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、また日本 EDS 研究会の会長として国内の EDS 診療・研究を牽引している。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・診断基準の本邦での普及に努め、指定難病診断基準へ反映できる見通しとなった。

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。Management of Genetic Syndromes 第 4 版への執筆を通じて、本研究分担者を含めた日

本の研究者が世界において CSS 診療・研究を牽引していることを示した。

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) Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, Kosho T, Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G, Vandersteen A, van Dijk FS. Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare arthrochalasia Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020;182(5):994-1007.
- 2) Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, Kosho T. Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(5):e1197.
- 3) Malfait F., Castori M., Francomano C. A., Giunta C., Kosho T., Byers P. H. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):64.
- 4) Uehara M., Oba H., Hatakenaka T., Ikegami S., Kuraishi S., Takizawa T., Kosho T, et al. Posterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases. *World Neurosurg*. 2020;143:454-61.
- 5) 古庄 知己. 【難病研究の進歩】代謝・免疫 エーラス・ダンロス症候群. *生体の科学*. 2020;71(5):488-9.
- 6) 古庄 知己. 【研修医と指導医に贈る 小児科学研究・論文のススメ】研修医に贈る研究の仕方・論文の書き方 症例報告の書き方. *小児科診療*. 2020;83(7):861-8.
- 7) 古庄 知己. 【臨床研究のための指針・法令を知る】 [3]ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針. *Precision Medicine*. 2020;3(7):615-8.
- 8) Ishikawa S., Kosho T., Kaminaga T., Miyamoto M., Hamasaki Y., Yoshihara S., et al. Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy. *J Dermatol*. 2021;48(4):481-5.
- 9) Miyake N., Kosho T., Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:235-49.

- 10)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.
- 11)Minatogawa M, Hirose T, Mizumoto S, Yamaguchi T, Nagae C, Taki M, Yamada S, Watanabe T, Kosho T. Clinical and pathophysiological delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency (mcEDS-DSE): A detailed and comprehensive glycobiological and pathological investigation in a novel patient. Hum Mutat. 2022;43(12):1829-36.
- 12)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.
- 13)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, Figueroa LE, Hilhorst-Hofstee Y, Mauger 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. 2022;59(9):865-77.
- 14)Takeda R, Yamaguchi T, Hayashi S, Sano S, Kawame H, Kanki S, Taketani T, Yoshimura H, Nakamura Y, Kosho T. Clinical and molecular features of patients with COL1-related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications. Am J Med Genet A. 2022;188(9):2560-75.
- 15)Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, Matsuyama T, Koitabashi N, Ogiwara K, Noda M, Nakada C, Fujiki S, Furutachi A, Tanabe Y, Yamanaka M, Ishikawa A, Mizukami M, Mizuguchi A, Sugiura K, Sumi M, Yamazawa H, Izawa A, Wada Y, Fujikawa T, Takiguchi Y, Wakui K, Takano K, Nishio SY, Kosho T. Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system. Am J Med Genet A. 2023;191(1):37-51.

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人浜松医科大学 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。本研究期間の成果には、多くのインプリンティング疾患患者の集積、第14 番染色体父親性ダイソミー症候群（Kagami-Ogata症候群）の新規発症機序同定、Silver-Russell症候群の新規発症機序同定、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、世界初となるSVAレトロトランスポゾンインプリンティングドメイン内挿入による偽性副甲状腺機能低下症IB型の同定、KCNQ1OT1:TSS-DMRの低メチル化エピ変異によるBeckwith-Wiedemann症候群患者86例中7例における多座位低メチル化（MLID）の同定、MLID患者における世界初のZNH445ならびにTLE6変異を含む複数のメチル化DMR維持タンパク構造遺伝子変異の同定が挙げられる。われわれは、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、第14 番染色体父親性ダイソミー症候群（Kagami-Ogata症候群）やTemple症候群、Silver-Russell症候群を主とする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し当該疾患のガイドライン作成に結実させることである。

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。

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 60 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 40 例の Temple 症候群患者、約 400 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

（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

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。

＜第14 番染色体父親性ダイソミー症候群

（Kagami-Ogata症候群）の新規発症機序同定＞
本症候群は、多くのインプリンティング疾患と同様、インプリンティング領域を含む片親性ダイソミー、エピ変異、微細欠失に起因することが知られている。本年度、われわれは、世界で初めて第14染色体インプリンティング領域を含む均衡型転座によるKagami-Ogata症候群患者を同定した。

この患者は、NICU入院時にKagami-Ogata症候群に特徴的なレントゲン像であるコートハンガー様肋骨とベル型胸郭を呈した。（図1）。

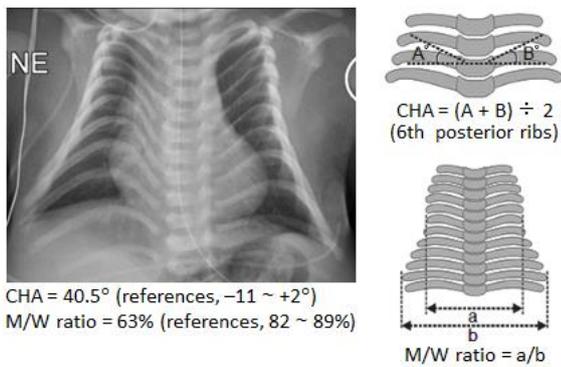


図1. Kagami-Ogata 症候群に特徴的なレントゲン像

しかし、既知の父性ダイソミー、*MEG3/DLK1:IG-DMR*と*MEG3:TSS-DMR*のエピ変異、微細欠失は除外された（図2A, B, C）。そして、染色体検査で母由来の46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)が検出された。そこで、全ゲノム解析を行い、正確な欠失点が*MEG3*上に存在することを明らかとした（図2D, E）。

この結果は、第14染色体インプリンティング領域の母性発現遺伝子群が、*MEG3*のプロモーターで発現する1塊の遺伝子であり、*MEG3*の破断により全ての母性発現遺伝子群の作用が消失したことで説明される。すなわち、*RTL1as*の発現低下により、父性発現遺伝子*RTL1*が過剰発現しKagami-Ogata症候群を招いたと推測される（図3）。母の正常表現型は、この切断点は父由来の第14染色体に存在したと仮定することで説明される。

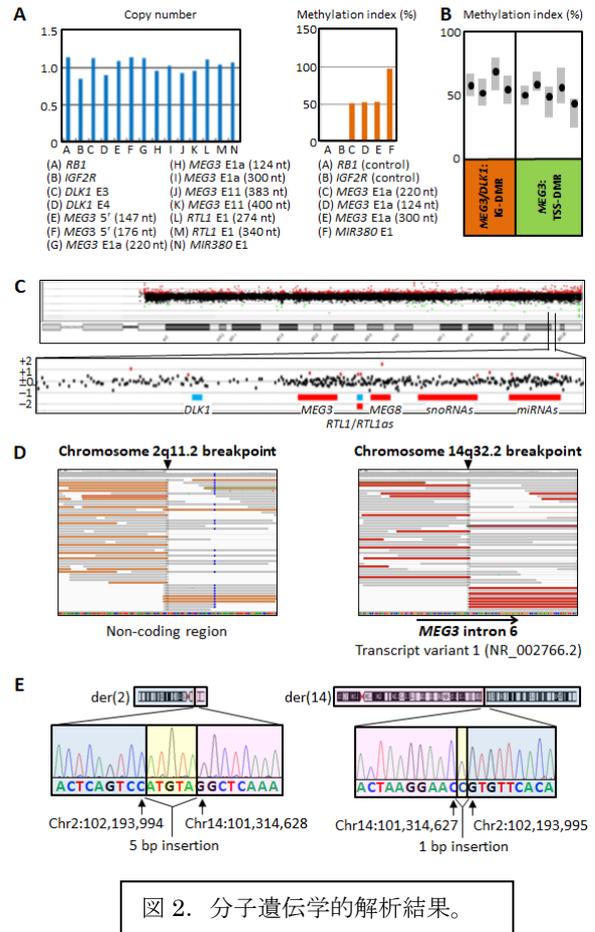


図2. 分子遺伝学的解析結果。

＜Silver-Russell症候群の新規発症機序同定＞

われわれは、Netchine-HarbisonのSilver-Russell症候群診断基準6つを全て満足する患者において全染色体母性ダイソミーモザイク（末梢血白血球において全染色体母性ダイソミー細胞70%と正常細胞30%のモザイク）という極めて稀な状態を同定した。すなわち、全ての解析した染色体のメチル化可変領域が母由来パターン優位のメチル化状態を呈し（図4）、SNP array解析（図5）およびマイクロサテライト解析（図6）で第2極体のretentionを介して産生されたことが判明した（図7）。この第2極体のretentionを介するparthenogenetic mosaicism形成の同定は世界初の成果である。

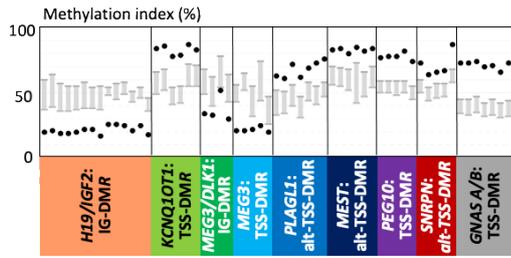


図 4. 母由来アレル優位の DMR メチル化解析結果。

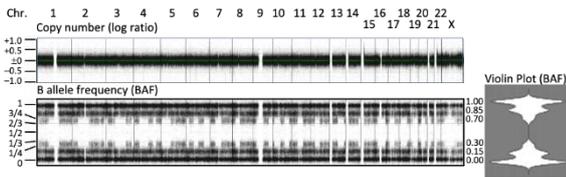


図 5. 4 および 6 BAF bands の存在を示す SNP array 解析

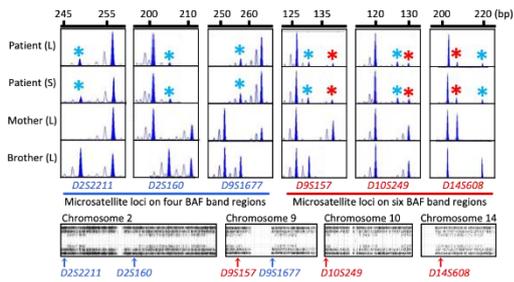


図 6. マイクロサテライト解析結果。4 BAF バンド領域上のマイクロサテライト座位は、1 個の maternal isodisomy を示す大きなピークと 1 個の父由来マイナーピークを伴う。一方、6 BAF バンド領域上のマイクロサテライト座位は、1 個の maternal isodisomy を示す大きなピークと 1 個の父由来マイナーピークと 1 個の母由来マイナーピークを伴う。

この患者は、成長障害を主徴とする典型的なシルバーラッセル症候群の表現型を呈し、これは、 $upd(7)mat$, $upd(11)mat$, $upd(1)mat$, $upd(20)mat$ がシルバーラッセル症候群を呈することに一致する。

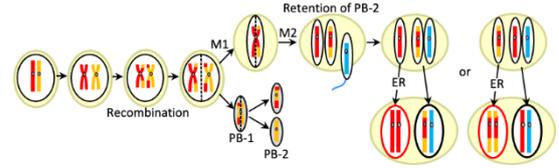


図 7. 第 2 極体の retention を介する parthenogenetic mosaicism 形成機序

<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ことが判明し、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8)。

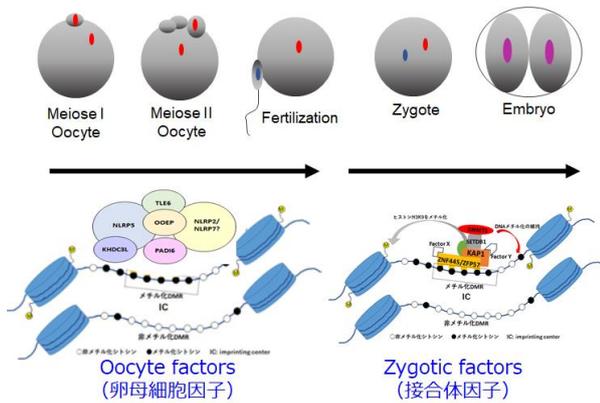


図 8. DMR メチル化維持を担う卵母細胞因子と接合体因子

＜世界初となるTemple症候群とMLIDを呈する女児における接合体因子ZNF445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、と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。

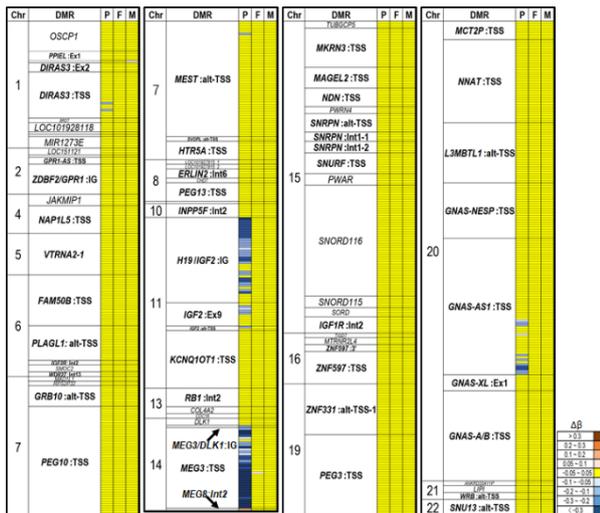


図 9. Temple 症候群発症 MEG3/DLK1:IG-DMR の高度低メチル化と MLID が認められる患者

われわれは、上記に一致してTemple症候群と共に、図9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10)。

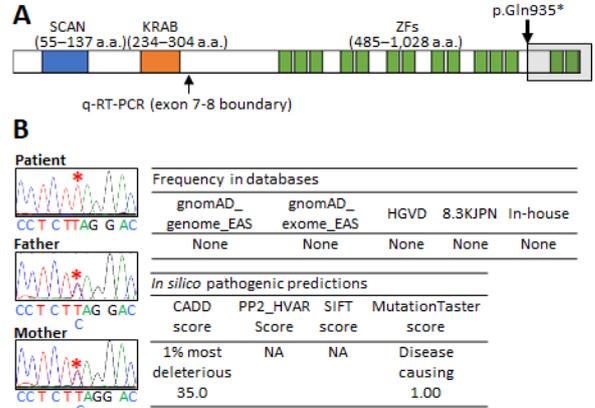


図 10. 上記患者で同定された変異

＜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11)、卵母細胞因子NLRP2の片アレル変異を同定した (図12)。

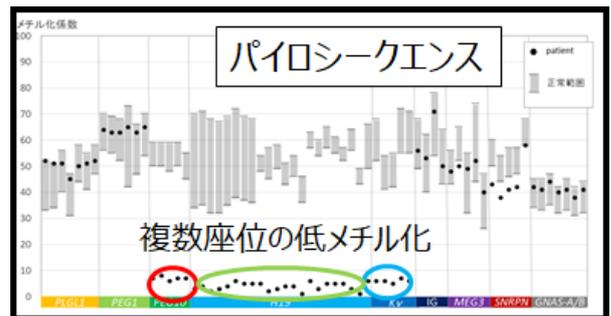


図 11. 上記患者で同定された MLID.

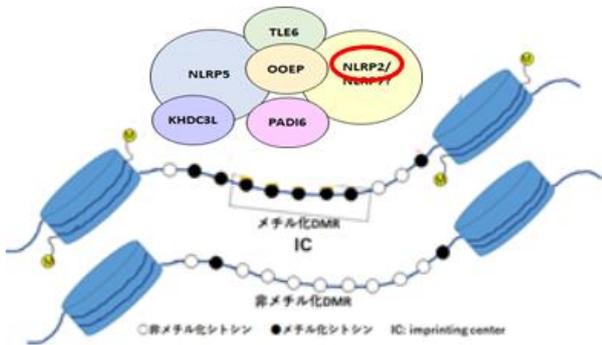


図 12. 変異が同定された NLRP2 は、卵母細胞における DMR のメチル化維持を担うタンパク複合体を形成する

＜SVAレトロトランスポゾンのインプリンティングドメイン内挿入による偽性副甲状腺機能低下症IB型の同定＞

偽性副甲状腺機能低下症IB型は、STX16遺伝子内の微細欠失とAB-DMRの低メチル化により発症することが知られている。われわれは、STX16遺伝子内の微細欠失を伴うことなく発症したAB-DMRの低メチル化に起因する偽性副甲状腺機能低下症IB型の家系例を見出した(図13,14)。

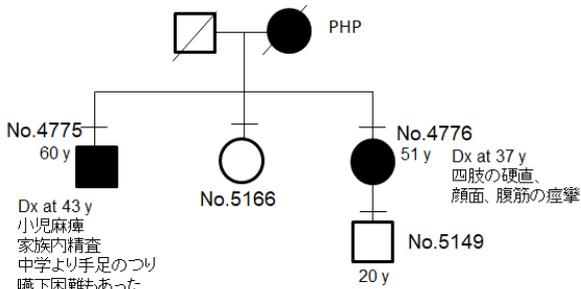


図 13. 偽性副甲状腺機能低下症 IB 型家系図

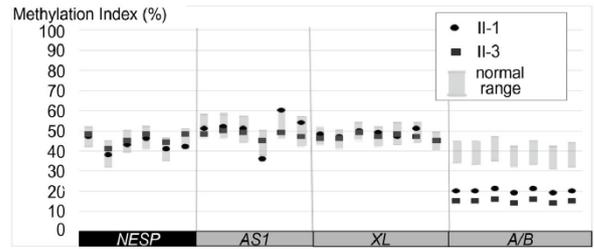


図 14. AB-DMR の低メチル化

この家系では、一般的な異常が同定されなかったため、全ゲノム解析を行い、GNASインプリンティングドメインの詳細な構造を解析した。その結果、A/B上流にSVAレトロトランスポゾンの挿入が同定され、また、NESP55の低発現も同定された(図-15)。

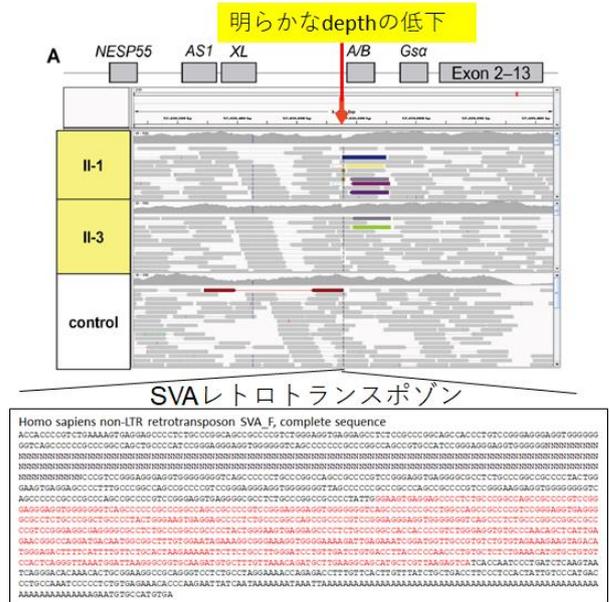


図 15. A/B 上流への SVA レトロトランスポゾンの挿入

この成果は、レトロトランスポゾン挿入が発現異常を招く機序は明確ではないが、世界初のSVAレトロトランスポゾンのインプリンティングドメイン内挿入による偽性副甲状腺機能低下症IB型として受理された。

＜KCNQ10T1:TSS-DMRの低メチル化エピ変異によるBeckwith-Wiedemann症候群患者86例中7例における多座位低メチル化(MLID)の同定＞

MLIDは、その少なくとも一部が、卵母細胞や接合体におけるメチル化DMR維持タンパク複

合体をコードする遺伝子異常に起因することが判明してきた病態である。われわれは、既に多くの患者でMLIDを同定してきたが、本年度はKCNQ1OT1:TSS-DMRの低メチル化エピ変異によるBeckwith-Wiedemann症候群患者86例を、ME034 MLIDというMS-MLPAプローブを用いて集中的に解析した。その結果、7例においてMLIDを同定した(図16)。この結果は、にMLIDが一定の頻度で存在することを示すものである。

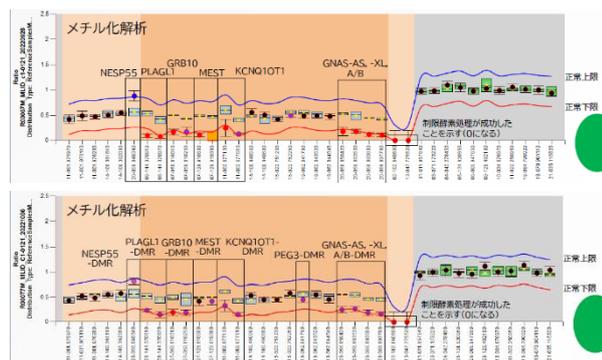


図 16. MLID を示す代表的な 2 例

＜MLID患者における世界初のメチル化DMR維持タンパク構造遺伝子TLE6変異の同定＞

われわれは、昨年度ZNF445の両アレル性変異を含め、複数のMLID陽性患者においてメチル化DMR維持タンパク構造遺伝子変異を同定してきた。本年度は、候補とされてきたTLE6変異を同定した(図17)。これは、複数の遺伝子変異がMLIDに関与することを示すデータである。

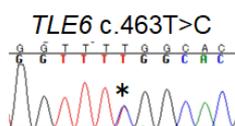


図 17. 同定された TLE6 変異

公共のデータベースと病的予測スコアの詳細

TLE6: NM_001143986.2:c.463T>C,p.(Trp155Arg)

Frequency

gnomAD	HGVD	14KJPN	In-house
-	-	-	-

Prediction score

CADD PHRED	PP2_HVAR	SIFT	Mutation Taster
10% most deleterious	Damaging	Tolerated	Benign
19.89	0.99	0.093	

D. 考察

本研究期間の成果には、多くのインプリンティング疾患患者の集積、第14番染色体父親性ダイソミー症候群(Kagami-Ogata症候群)の新規発症機序同定、Silver-Russell症候群の新規発症機序同定、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、世界初となるSVAレトロトランスポゾンによる偽性副甲状腺機能低下症IB型の同定、KCNQ1OT1:TSS-DMRの低メチル化エピ変異によるBeckwith-Wiedemann症候群患者86例中7例における多座位低メチル化(MLID)の同定、MLID患者における世界初のZNF445ならびにTLE6変異を含む複数のメチル化DMR維持タンパク構造遺伝子変異の同定が挙げられる。

E. 結論

われわれは、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) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. Clin Epigenetics. 2020;12(1):159.
- 2) Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged >= 30 years. Clin Epigenetics. 2020;12(1):111.
- 3) Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. IGF2 Mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(1).
- 4) 緒方 勤. 【FGR/SGAをめぐるトピックス】産科 FGR/SGAの疫学と発症要因 主な発症要因:SGAを招く遺伝学的異常-Silver-Russell症候群を主に. 周産期医学. 2020;50(11):1816-21.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, Ogata T. Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review. *Endocr J.* 2021;68(1):111-7.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 緒方 勤, 鏡 雅代. 新規ヒトインプリンティング疾患「Kagami-Ogata 症候群」の樹立. *浜松医科大学小児科学雑誌.* 2021;1(1):4-19.
- 13) 緒方 勤, 村上 信行, 永井 敏郎. 【成長ホルモン(GH)治療を考える】プラダーウイリ症候群と GH 治療. *糖尿病・内分泌代謝科.* 2021;53(2):178-86.
- 14) Eggermann T, Yapici E, Blied 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* 14(1):41 2022
- 15) 緒方 勤. 【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】Silver-Russell 症候群とその周辺. *周産期医学.* 2022;52(5):761-4.
- 16) Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harison clinical scoring system *J Hum Genet* 67(10) 607-11 2022
- 17) Hara-Isono K, Nakamura A, Fuke T, Inoue T, Kawashima S, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Pathogenic Copy Number and Sequence Variants in Children Born SGA With Short Stature Without Imprinting Disorders *J Clin Endocrinol Metab.* 107(8):e3121-e33;2022
- 18) Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial Pseudohypoparathyroidism Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus. *J Bone Miner Res.* 37(10):1850-9,2022
- 19) Mackay D, Blied J, Kagami M, Tenorio-Castano J, Pereda A, Brioude F, Netchine I, Papingi D, de Franco E, Lever M, Sillibourne J, Lombardi P, Gaston V, Tauber M, Diene G, Bieth E, Fernandez L, Nevado J, Tumer Z, Riccio A, Maher ER, Beygo J, Tannorella P, Russo S, de Nanclares GP, Temple IK, Ogata T, Lapunzina P, Eggermann T. First step towards a consensus strategy for multi-locus diagnostic testing of imprinting disorders. *Clin Epigenetics* 14(1):143,2022
- 20) 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-Related Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)* 13(2):2022
- 21) 緒方 勤. Genetics in CKD, インプリンティング. *腎と透析.* 2023;94(3):339-45.

2. 学会発表

- 1) 緒方 勤, 性分化疾患 (プラダーウイリ症候群、ヌーナン症候群を含む) : シンポジウム難治性疾患政策研究事業各研究班報告, 第 93 回日本内分泌学会学術総会, WEB 開催, 2020.7.20-8.31, 国内
- 2) 緒方 勤, 生殖補助医療とインプリント異常 : シンポジウムにより誕生した児の健康, 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 横浜, 2022.11.3-4, 国内
- 3) Ogata T, Plenary Lecture: Genomic imprinting and its clinical relevance: lesson from Kagami-Ogata syndrome and Temple syndrome., 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Buenos Aires, March 4-7, 2023, 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（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群の遺伝学的臨床的検討

研究分担者 齋藤 伸治
公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

研究要旨

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は全国疫学調査で25名の確定診断例を集積した。その後、全国から8名の解析依頼を受けたが、すべて陰性であった。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。ASについては私たちの施設で遺伝学的解析を行った110例について遺伝型表現型連関を検討した。その結果、知的障害は全例で認められたが、運動障害や行動学的特徴の存在しない例も存在した。これらの結果から、臨床症状のみでASの診断はできないことが明らかになり、遺伝学的解析の意義が示された。

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・合併症の治験の構築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。PWSとASとは臨床症状の重なる類縁疾患（Temple症候群、Rett症候群、Pitt-Hopkins症候群、Christianson症候群など）が存在する。特に、新しいインプリンティング疾患であるSchaaf-Yang症候群（SYS）の遺伝学的解析も提供するシステムを構築した。このように、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に関して総合的な解析ができるシステムを構築した。本研究では、15q11-q13関連インプリンティング疾患について体系的な遺伝学的診断法を確立し、疾患データベースを構築するとともに、臨床症状の解析を行い、15q11-q13関連インプリンティング疾患および類縁疾患の統括的な理解を推進する。

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。さらに、染色体マイクロアレイ解析を行った。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, FOXG1）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。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た。累計として、PWS疑い172例を解析し、片親性ダイソミー24例、刷り込み変異3例を集積した。AS疑いは185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30例を集積した。PWS疑いの172例中116例（67%）は遺伝学的にはPWSが否定された。その中には、Temple症候群、Schaaf-Yang症候群及び染色体微細欠失症候群が含まれていた。AS疑いの185例中126例（68%）は遺伝学的にASが否定され、その中に、Rett症候群、Pitt-Hopkins症候群、Christianson症候群が含まれていた。これらの患者のデータベースを構築した。

さらに、遺伝学的に診断されたAS患者110名を集積し、遺伝学的診断と臨床症状を検討した。UPDとIDとの区別には両親の検体を用いた多型解析が必要である。しかし、両親の検体が入手できない例も存在したため、本解析ではUPDとIDとを合わせて欠失、UBE3A変異と比較検討を行った。対象患者の年齢は1～45歳（中央値7歳）であった。遺伝学的解析の結果は、欠失28例、UPDもしくはID35例、UBE3A変異47例であった。

知的障害はすべての群で100%にみられた。しかし、失調性運動障害は欠失では90%であったが、UPD/IDでは77%、UBE3A変異では91%であった。歩行の未獲得は欠失で63%、UPD/IDで20%、UBE3Aで31%出会った。てんかんの合併は欠失では100%であったが、UPD/IDでは66%、UBE3A変異では72%であった。また、低色素症は欠失で82%、UPD/IDでは36%、UBE3A変異では52%と欠失が多かった。

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。私たちが開発した AS の次世代シーケンシング解析は 2021 年からかずさ DNA 研究所に技術移転を行うことができた。これにより、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。

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ます。

AS の遺伝学的群ごとの臨床症状について 110 例のまとめを行った。これまでの報告では欠失例の方が非欠失例よりも臨床症状は重症であることが報告されている。また、UPD および ID は AS としては非典型的であり、肥満の合併が多いことも報告されている。今回の解析では、欠失例の方が UPD/ID もしくは UBE3A 変異例よりも運動障害の合併率が高く、歩行獲得率が低かった。この結果は、欠失例が非欠失例より重症であるとのこれまでの報告と一致する。このように遺伝学的群により臨床症状に違いがあるため、管理を行う上では、遺伝学的群に応じたフォローアップが必要と考えられる。また、少数ではあるが、知的障害以外に AS に特徴的な症状を示さない患者が存在することが示された。古典的には Williams らの報告において知的障害、運動障害、行動学的特徴は全例で存在するとされている。しかし、特に非欠失例では症状の非典型的な例も存在する。したがって、臨床症状だけで AS を否定することはできず、原因不明の知的障害の診断においては、網羅的遺伝学的解析の果たす役割は大きいと考えられる。

AS に対するアンチセンス核酸を用いた治験が米国では既に開始されており、我が国でも実施が計画されている。治療法が開発されれば、適切な診断を早期に実施する意義は格段に高まる。我が国においても AS の診断基準や遺伝学的解析の指針を今回の解析を踏まえて作成していきたいと考えている。

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。また、AS の遺伝学的臨床的解析を行い、日本人患者における遺伝型臨床型連関を報告した。非典型的な患者が存在することから、遺伝学的診断の必要性が明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Abe J, Takeda A, Saitoh S. A case of tricuspid atresia with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Int*. 2020;62(9):1105-6.
- 2) Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):159.
- 3) Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, Saitoh S. Two mouse models carrying truncating mutations in *Magel2* show distinct phenotypes. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237814.
- 4) Kondo Y, Aoyama K, Suzuki H, Hattori A, Hori I, Ito K, Yoshida A, Koroki M, Ueda K, Kosaki K, Saitoh S. De novo 2q36.3q37.1 deletion encompassing *TRIP12* and *NPPC* yields distinct phenotypes. *Hum Genome Var*. 2020;7:19.
- 5) Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraiishi H. Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome. *eNeurologicalSci*. 2021;22:100298.
- 6) Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraiishi H. Variance in the pathophysiological impact of the hemizyosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Brain Dev*. 2021;43(4):521-7.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, Sugita T, Sugita I, Hattori A, Saitoh S, Ueno S, Tsunoda K, Iwata T, Kondo M. A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the *ARL6* gene who was initially diagnosed with retinitis punctata albescens: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(50):e32161.
- 11) Negishi Y, Kurosawa K, Takano K, Matsubara K, Nishiyama T, Saitoh S. A nationwide survey of Schaaf-Yang syndrome in Japan. *J Hum Genet*. 2022;67(12):735-8.
- 12) Saitoh S. Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders. *Cells*. 2022;11(1).
- 13) 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;67(9):505-13.
- 14) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. *J Hum Genet*. 2023;68(2):87-90.

2. 学会発表

- 1) Nakamura Y, Hosoki K, Ieda, Hori I, Negishi Y, Hattori A, Saitoh S, Mild Phenotypic features associated with non-truncating *UBE3A* mutations in Angelman syndrome., 第 62 回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020.8, 国内
- 2) 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 中村勇治, 家田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 才津浩智, 金村米博, 小崎健次郎, 齋藤伸治, 当院でエキソーム解析を実施した小児神経疾患症例の臨床的検討, 第 62 回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020.8, 国内
- 3) 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
- 4) 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-Scintel-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

- 5) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuho S, Saitoh S., Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy caused by mitotic nondisjunction., American Society of Human Genetics Annual Meeting 2022., Los Angeles, USA, 2022.10.27, 国際
- 6) 藤本真徳、中村勇治、岩城利彦、佐藤恵美、家田大輔、服部文子、白木杏奈、水野誠司、齋藤伸治, 体細胞分裂での不分離による父性片親性ダイソミーの Angelman 症候群の一例, 第 67 回日本人類遺伝学会 学術集会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

モワット・ウィルソン症候群の診療情報の検討
及び頭蓋骨早期癒合を伴う先天異常症例の臨床像の検討

研究分担者 水野 誠司

愛知県医療療育総合センター 発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員

研究要旨

モワット・ウィルソン症候群の管理指導のための基本的情報とするために基本的な身体計測値及び身体的特徴を調査し標準曲線を作成した。新生児期は体重と身長は標準と同様に分布し7歳以降中央値は5パーセント以下となる。また小児慢性特定疾病及び指定難病に対象疾病として登録されるモワット・ウィルソン症候群患者がその医療費補助の要件に該当するかどうかを診療録から調査し、9割以上の対象患者がてんかんを要件として対象に合致していた。この調査とは別に先天異常症候群患者の収集も継続的に実施し、一例として頭蓋骨早期癒合を伴うCDC45異常症の臨床情報を検討して併存する合併症とDysmorphologyからの臨床診断が可能であることを示した。

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部 部長

A. 研究目的

児童福祉法を根拠法とした小児慢性特定疾病医療費助成制度と障害者総合支援法を根拠法とした難病医療費助成制度（指定難病）の対象となる希少疾患の多くは遺伝学的疾患で、小児期から成人期に至るまで生涯にわたり定期的な健康管理が必要であり、そのための医療費助成制度や診療報酬における指導料なども制度設計されている。疾患特性に基づく健康管理上必須の基礎情報を得ることが今回の検討の目的である。

先天異常症候群症例のうち過去報告の少ない遺伝子異常症についてその臨床像を詳細に記録し同領域の患者を診療する医療職と共有し今後の診療に役立たせることを目的とする。

B. 研究方法

定期診察中の患者の医療記録から乳児期からの診療情報を得られる症例を抽出し、頭囲、身長、体重の計測値を医療記録から収集し、同じ研究を実施している海外研究グループに参加して症例数を増やし0歳から16歳までの男女の成長曲線を作成した。同様に医療記録の情報から小児慢性特定疾病医療費助成制度及び難病医療費助成制度の対象基準を満たす患者の割合について調べた。

先天異常症候群症例のうち過去報告の少ない遺伝子異常症を抽出し、臨床像を詳細に記録し評価した。

(倫理面への配慮)

最新の医学研究の倫理指針及び組織内の指針と手続きを遵守し臨床情報を収集した。

C. 研究結果

モワット・ウィルソン症候群の新生児期は体重と身長は標準と同様に分布し、頭囲はわずかに小さく平均値は30パーセント以下であった。7歳以降は5パーセントを下回った。BMI分布は7歳以後男児において低値になる。患者の多くは細身の体型をしている。

モワット・ウィルソン症候群の確定診断患者において小児～成人例において9割が小児慢性特定疾病医療費助成制度もしくは難病医療費助成制度の対象基準を満たしていた。その要件は全例が難治性のてんかんであり、一部体温調節異常が要件となり得る症例があった。

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であり、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を示した。

D. 考察

モワット・ウィルソン症候群は2001年にその原因遺伝子 ZEB2 が同定されて広く知られるようになった先天異常症候群であり、比較的共通する身体特徴や臨床所見から臨床診断しやすい疾患の一つである。2010年代以降の網羅的遺伝子解析技術でより軽症例も診断されるようになり、あらためて生涯の健康管理の元となる基本的な疾患情報が求められている。

今回身体計測値の情報収集で、出生児の平均身長体重がほぼ平均値であることが明らかとなった。先天異常症候群の診断において胎児期の成長障害の有無は鑑別診断のための基本的な情報であり、このことは今後の新生児医療現場での診断率の向上につながると考える。また小児期以降は身長 SD > 体重 SD の低 BMI であることも栄養指導において有益な情報となろう。

モワット・ウィルソン症候群をはじめとして知的障害を併存する疾患は小児慢性特定疾病医療費助成制度や難病医療費助成制度の受給者証の申請数が少ないと言われる。都道府県が独自に制定する療育手帳において医療費がカバーされることがその理由の一つであるが、実態把握や治療法の確立という点で制度が活かされていない現実がある。認定要件が患者の実際の病状に合っているかを確認するために把握できる患者において検討したところ、難治性てんかんを要件として9割以上の患者が助成対象であった。

近年のゲノム解析技術の進歩で数多くの希少疾患が診断されるようになった一方で、診断された疾患患者のライフステージ全般における情報は極めて限られており、診断された患者及び家族にフィードバックできる情報を整えることが喫緊の課題である。今回その一つとして CDC45 異常症の患者について検討して合併症状を明らかにした。

E. 結論

モワット・ウィルソン症候群の臨床所見と生活歴の検討の一環として、年齢別身体計測値の調査をしてその疾患特異的な成長曲線を明らかにしたほか、生活状況の記録から医療費助成制度の対象患者の割合を示した。希少先天異常症候群の一つの CDC45 異常症の臨床像を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake K, Sugiura H, Mizuno S, Kidokoro H, Natsume J, Nakamura M. Gait characteristics of children with Williams syndrome with impaired

visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study. *Exp Brain Res.* 2020;238(12):2887-95.

- 2) Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, Caraffi SG, Accorsi P, Adam MP, Avela K, Badura-Stronka M, Bayat A, Clayton-Smith J, Cocco I, Cordelli DM, Cuturilo G, Di Pisa V, Dupont Garcia J, Gastaldi R, Giordano L, Guala A, Hoei-Hansen C, Inaba M, Iodice A, Nielsen JEK, Kuburovic V, Lazalde-Medina B, Malbora B, Mizuno S, Moldovan O, Moller RS, Muschke P, Otelli V, Pantaleoni C, Piscopo C, Poch-Olive ML, Prpic I, Marin Reina P, Raviglione F, Ricci E, Scarano E, Simonte G, Smigiel R, Tanteles G, Tarani L, Trimouille A, Valera ET, Schrier Vergano S, Writzl K, Callewaert B, Savasta S, Street ME, Iughetti L, Bernasconi S, Giorgi Rossi P, Garavelli L. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):151.
- 3) 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.* 2021;23(7):1202-10.
- 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.
- 5) Minatogawa M, Tsuji T, Inaba M, Kawakami N, Mizuno S, Kosho T. Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):41.
- 6) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H,

Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022;12(1):14589.

- 7) 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.
- 8) Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuno S, Saitoh S. Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction. *J Hum Genet.* 2023;68(2):87-90.

2. 学会発表

- 1) I. Ivanovski, O. Djuric, S. Broccoli, S. Caraffi, P. Accorsi, M. P. Adam, K. Avela, M. Badura-Stronka, A. Bayat, J. Clayton-Smith, D. Cordelli, G. Cuturilo, V. Di Pisa, J. Dupont Garcia, R. Gastaldi, L. Giordano, A. Guala, C. Hoei-Hansen, M. Inaba, A. Iodice, J. Nielsen, V. Kuburovic, B. Lazalde-Medina, B. Malbora, S. Mizuno, O. Moldovan, R. Møller, P. Muschke, C. Pantaleoni, C. Piscopo, M. Poch-Olive, I. Prpic, M. Purificacion, F. Raviglione, E. Ricci, E. Scarano, R. Smigiel, G. Tanteles, L. Tarani, A. Trimouille, E. Valera, S. Vergano, K. Witzl, B. Callewaert, S. Savasta, M. Street, L. Iughetti, S. Bernasconi, P. Giorgi Rossi, L. Garavelli, Mowat-Wilson syndrome: growth charts, Annual meeting of European Society of Human Genetics, Berlin, Germany(Web), 2020.June.6th, 国際
- 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, 松本 (オンライン), 2021.1.8-1.9, 国内

- 3) 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), 2021.8.8. 国内
- 4) 上原朋子, 稲葉美枝, 水野誠司, DYRK1A遺伝子の機能低下は熱性痙攣の発症とその重篤化に関与する, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 5) 鈴木康予, 野村紀子, 山田健一郎, 山田裕一, 福田あゆみ, 星野恭子, 稲葉美枝, 水野誠司, 若松延昭, 林 深, Mowat-Wilson症候群の原因遺伝子ZEB2のイントロンバリエーションが及ぼすRNAスプライシングへの影響, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 国内
- 6) 稲葉美枝, 上原朋子, 梅村綾子, 山本ひかる, 水野誠司, 小崎健次郎, KIAA0753の複合ヘテロ変異を同定した一女兒例の経過とCiliopathyとしての評価, 日本人類遺伝学会第67回大会, 横浜市, 2022.12.17, 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

関西地区での先天異常症候群の自然歴・合併症の把握

研究分担者 岡本 伸彦

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

研究要旨

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群、メンケ・ヘネカム症候群、ヴィーデマン・スタイナー症候群やその関連疾患などについて臨床遺伝学的に検討を行い、臨床像について記載した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群については臨床的なデータや文献的考察をもとに患者向けのパンフレットを作成した。ヴィーデマン・スタイナー症候群について合併症の状況を把握した。今後の診療に役立てる情報の蓄積と発信を考えている。

研究協力者

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

A. 研究目的

関西地区での先天異常症候群の診療を通じて、自然歴や合併症の実態を研究し、今後の診療に役立てる。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群などについて情報をまとめ、医学的管理の上での問題点をまとめる。令和3年度はメンケ・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い、臨床像について記載する。令和4年は新しい先天異常症候群であるヴィーデマン・スタイナー症候群8症例について臨床像を整理し、診療上の注意点を把握する。

B. 研究方法

大阪母子医療センター受診既往のある先天異常症候群について症例の診療記録を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については遺伝カウンセラーによるカウンセリングを検査前後に実施した。多

くの場合、保護者が代諾者となり、書面で意思確認を得た。

C. 研究結果

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。歌舞伎症候群70例について合併症をまとめ、高頻度に頭蓋縫合早期癒合症が合併することをみだし、現在論文を作成中である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群の33例について長期予後をまとめた。緑内障などの眼科的異常や整形外科的問題を高率に合併することをみだした。ルビンシュタイン・テイビ症候群については日本人類遺伝学会で報告した。一方、ルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子である *CREBBP* はエクソン30ないし31の変異の場合、メンケ・ヘネカム症候群という別の症候群を発症することが注目されている。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有していたが、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)。

コフィン・ローリー症候群においては非てんかん性の驚愕発作が臨床的に問題となる。自然な呼びかけやチャイムの音などに対しても過剰な驚愕反応を呈して、態勢を崩して転倒する場合がある。各種薬剤による治療を行い、効果が得られる処方への検討を行った。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。今後、カウンセリングや患者指導に活用する方針である。

令和4年にはヴィーデマン・スタイナー症候群の8例の合併症をまとめた。思春期早発症2例、乳歯早期喪失3例、側弯症2例、歯列不正2例、てんかんおよび熱性けいれん、心疾患(大動脈基部拡張、肺高血圧症)、感音難聴、尿道下裂、膀胱尿管逆流症、鼻咽腔閉鎖不全、矢状縫合早期癒合症、頸髄症、甲状腺機能低下症、卵巣奇形腫などを認めた。便秘が4例でみられた。ヴィーデマン・スタイナー症候群は小児慢性特定疾患に指定されているが新しい疾患のために情報が少ない。今後も注意深く経過観察を続ける方針である。

D. 考察

歌舞伎症候群では頭蓋縫合早期癒合症の合併が多く、診療ガイドラインに注意喚起を促す内容を盛り込みたい。現在国際雑誌に投稿準備中である。ルビンシュタイン・テイビ症候群では緑内障が多いことが判明し、診療ガイドラインに眼科精査の重要性を喚起する内容を提示したい。コフィン・ローリー症候群では刺激誘発性転倒発作が臨床上の問題である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群とメンケ・ヘネカム症候群のように、ある遺伝子の変異の場所によって別の症候群の原因となる例が最近注目されており、臨床遺伝学的にも分子遺伝学的にも重要な課題となっている。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。

ヴィーデマン・スタイナー症候群は新しい先天異常症候群であり、小児慢性特定疾患にも指定されているが、国内報告例は少ない。大阪母

子医療センター受診症例8症例について整理し、合併症の状況を報告した。

E. 結論

過去の先天異常症候群の診療データの蓄積から、徐々に新たなエビデンスが得られており、まとめた。ルビンシュタイン・テイビ症候群は精神運動発達遅滞を伴う先天異常症候群として遺伝専門の小児科や小児神経科で診断されることが多い。成人期以降は内科や精神科を受診するものと思われる。各種合併症に適切に対応するためには成人期以降の診療ガイドラインが必要になると考えられた。

患者向けのパンフレット「ルビンシュタイン・テイビ症候群の理解と健康管理」を作成した。コフィン・ローリー症候群についても患者向けのパンフレット「コフィン・ローリー症候群の理解と健康管理」を作成した。他の症候群についても作成を検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sa J, Low KJ, Dias C, Havlovicova M, Hancarova M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Chapman KA, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases P, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N. De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genet Med*. 2020;22(11):1838-50.
- 2) Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, Okamoto N, Cha PC, Suzuki Y, Kusunoki S, Toda T. Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan. *J Hum Genet*. 2020;65(10):847-53.
- 3) Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet*. 2020;139(12):1555-63.
- 4) Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark

- Z, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL, McCormick E, Hakonarson H, Falk MJ, Li D, Blackburn P, Klee E, Babovic-Vuksanovic D, Schelley S, Hudgins L, Kant S, Isidor B, Cogne B, Bradbury K, Williams M, Patel C, Heussler H, Duff-Farrier C, Lakeman P, Scurr I, Kini U, Elting M, Reijnders M, Schuurs-Hoeijmakers J, Wafik M, Blomhoff A, Ruivenkamp CAL, Nibbeling E, Dingemans AJM, Douine ED, Nelson SF, Study DDD, Hempel M, Bierhals T, Lessel D, Johannsen J, Arboleda VA, Newbury-Ecob R. Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants. *Genet Med*. 2020;22(11):1920.
- 5) Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat*. 2020;41(12):2119-27.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Okamoto N, Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kanemura Y, Kosaki K. Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability. *Neurol Sci*. 2021;42(7):2975-8.
 - 10) Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, Okamoto N, Tomonoh Y, Uda K, Furukawa R, Tashiro K, Matsuo M. Transient hypoglycorrachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy. *Brain Dev*. 2021;43(3):482-5.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Yamamoto-Shimojima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Genome Var*. 2021;8(1):14.
 - 14) 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.
 - 15) Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandalo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(7):900-18.

- 16) 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.
- 17) 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.

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
- 2) 西 恵理子、上原 朋子、要 匡、山本俊至、小崎 健次郎、岡本伸彦, EBF3遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(オンライン), 2021.1, 国内
- 3) 三島祐子、松田圭子、川戸和美、西村夕美子、西恵理子、長谷川結子、植田紀美子、岡本伸彦, エクソーム解析等からMyhre症候群と診断された小児5例, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 4) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、植田紀美子、川戸和美、三島祐子、柳久美子、要匡、岡本伸彦, DCX遺伝子に変異が認められた2家系の遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 5) 川戸和美、長谷川結子、西恵理子、初川嘉一、岡本伸彦, OPA1遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 6) 西村夕美子、鈴木寿人、西恵理子、長谷川結子、山田茉未子、武内俊樹、小崎健次郎、岡本伸彦, Opitz G/BBB症候群の2家系の遺伝カウンセリング, 第67回 日本人類遺伝学会, 横浜市, 2022.12, 国内
- 7) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、川戸和美、井上佳世、岡本伸彦, 当院におけるウィーデマン・スタイナー症候群8症例の遺伝カウンセリングと継続フォロー, 第46回 日本遺伝カウンセリング学会, 東京都, 2022.6, 国内
- 8) 岡本伸彦, 宮冬樹, N-カドヘリン異常による先天異常症候群, 第62回 日本先天異常学会, 金沢市, 2022.7, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

関西地区での先天異常症候群の自然歴・合併症の把握

研究分担者 岡本 伸彦

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

研究要旨

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群、メンケ・ヘネカム症候群、ヴィーデマン・スタイナー症候群やその関連疾患などについて臨床遺伝学的に検討を行い、臨床像について記載した。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コンフィン・ローリー症候群については臨床的なデータや文献的考察をもとに患者向けのパンフレットを作成した。ヴィーデマン・スタイナー症候群について合併症の状況を把握した。今後の診療に役立てる情報の蓄積と発信を考えている。

研究協力者

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

A. 研究目的

関西地区での先天異常症候群の診療を通じて、自然歴や合併症の実態を研究し、今後の診療に役立てる。ルビンシュタイン・テイビ症候群、コフィン・ローリー症候群、頭蓋縫合早期癒合症を呈する症候群などについて情報をまとめ、医学的管理の上での問題点をまとめる。令和3年度はメンケ・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い、臨床像について記載する。令和4年は新しい先天異常症候群であるヴィーデマン・スタイナー症候群8症例について臨床像を整理し、診療上の注意点を把握する。

B. 研究方法

大阪母子医療センター受診既往のある先天異常症候群について症例の診療記録を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査については遺伝カウンセラーによるカウンセリングを検査前後に実施した。多

くの場合、保護者が代諾者となり、書面で意思確認を得た。

C. 研究結果

大阪母子医療センター受診患者の診療を通じて、各種先天異常症候群の合併症や長期予後について分析した。歌舞伎症候群70例について合併症をまとめ、高頻度に頭蓋縫合早期癒合症が合併することをみだし、現在論文を作成中である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群の33例について長期予後をまとめた。緑内障などの眼科的異常や整形外科的問題を高率に合併することをみだした。ルビンシュタイン・テイビ症候群については日本人類遺伝学会で報告した。一方、ルビンシュタイン・テイビ症候群の責任遺伝子である *CREBBP* はエクソン30ないし31の変異の場合、メンケ・ヘネカム症候群という別の症候群を発症することが注目されている。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有していたが、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)。

コフィン・ローリー症候群においては非てんかん性の驚愕発作が臨床的に問題となる。自然な呼びかけやチャイムの音などに対しても過剰な驚愕反応を呈して、態勢を崩して転倒する場合がある。各種薬剤による治療を行い、効果が得られる処方への検討を行った。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。今後、カウンセリングや患者指導に活用する方針である。

令和4年にはヴィーデマン・スタイナー症候群の8例の合併症をまとめた。思春期早発症2例、乳歯早期喪失3例、側弯症2例、歯列不正2例、てんかんおよび熱性けいれん、心疾患(大動脈基部拡張、肺高血圧症)、感音難聴、尿道下裂、膀胱尿管逆流症、鼻咽腔閉鎖不全、矢状縫合早期癒合症、頸髄症、甲状腺機能低下症、卵巣奇形腫などを認めた。便秘が4例でみられた。ヴィーデマン・スタイナー症候群は小児慢性特定疾患に指定されているが新しい疾患のために情報が少ない。今後も注意深く経過観察を続ける方針である。

D. 考察

歌舞伎症候群では頭蓋縫合早期癒合症の合併が多く、診療ガイドラインに注意喚起を促す内容を盛り込みたい。現在国際雑誌に投稿準備中である。ルビンシュタイン・テイビ症候群では緑内障が多いことが判明し、診療ガイドラインに眼科精査の重要性を喚起する内容を提示したい。コフィン・ローリー症候群では刺激誘発性転倒発作が臨床上的問題である。

ルビンシュタイン・テイビ症候群とメンケ・ヘネカム症候群のように、ある遺伝子の変異の場所によって別の症候群の原因となる例が最近注目されており、臨床遺伝学的にも分子遺伝学的にも重要な課題となっている。

コフィン・ローリー症候群、ルビンシュタイン・テイビ症候群について、疾患の理解と健康管理に関する患者向け冊子を作製した。

ヴィーデマン・スタイナー症候群は新しい先天異常症候群であり、小児慢性特定疾患にも指定されているが、国内報告例は少ない。大阪母

子医療センター受診症例8症例について整理し、合併症の状況を報告した。

E. 結論

過去の先天異常症候群の診療データの蓄積から、徐々に新たなエビデンスが得られており、まとめた。ルビンシュタイン・テイビ症候群は精神運動発達遅滞を伴う先天異常症候群として遺伝専門の小児科や小児神経科で診断されることが多い。成人期以降は内科や精神科を受診するものと思われる。各種合併症に適切に対応するためには成人期以降の診療ガイドラインが必要になると考えられた。

患者向けのパンフレット「ルビンシュタイン・テイビ症候群の理解と健康管理」を作成した。コフィン・ローリー症候群についても患者向けのパンフレット「コフィン・ローリー症候群の理解と健康管理」を作成した。他の症候群についても作成を検討している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sa J, Low KJ, Dias C, Havlovicova M, Hancarova M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Chapman KA, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases P, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N. De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genet Med*. 2020;22(11):1838-50.
- 2) Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, Okamoto N, Cha PC, Suzuki Y, Kusunoki S, Toda T. Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan. *J Hum Genet*. 2020;65(10):847-53.
- 3) Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet*. 2020;139(12):1555-63.
- 4) Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark

- Z, Okamoto N, Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL, McCormick E, Hakonarson H, Falk MJ, Li D, Blackburn P, Klee E, Babovic-Vuksanovic D, Schelley S, Hudgins L, Kant S, Isidor B, Cogne B, Bradbury K, Williams M, Patel C, Heussler H, Duff-Farrier C, Lakeman P, Scurr I, Kini U, Elting M, Reijnders M, Schuurs-Hoeijmakers J, Wafik M, Blomhoff A, Ruivenkamp CAL, Nibbeling E, Dingemans AJM, Douine ED, Nelson SF, Study DDD, Hempel M, Bierhals T, Lessel D, Johannsen J, Arboleda VA, Newbury-Ecob R. Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants. *Genet Med.* 2020;22(11):1920.
- 5) Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat.* 2020;41(12):2119-27.
 - 6) 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-Buritic 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.
 - 7) 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.* 2021;23(7):1202-10.
 - 8) 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.
 - 9) Okamoto N, Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kanemura Y, Kosaki K. Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability. *Neurol Sci.* 2021;42(7):2975-8.
 - 10) Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, Okamoto N, Tomonoh Y, Uda K, Furukawa R, Tashiro K, Matsuo M. Transient hypoglycorrachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy. *Brain Dev.* 2021;43(3):482-5.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Yamamoto-Shimojima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Hum Genome Var.* 2021;8(1):14.
 - 14) 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.
 - 15) Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandalo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E, Gumus E, Yilmaz GC, Okamoto N, Ohashi H, Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF. Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome. *Hum Mutat.* 2022;43(7):900-18.

- 16) 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.
- 17) 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.

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
- 2) 西 恵理子、上原 朋子、要 匡、山本俊至、小崎 健次郎、岡本伸彦, EBF3遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状, 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(オンライン), 2021.1, 国内
- 3) 三島祐子、松田圭子、川戸和美、西村夕美子、西恵理子、長谷川結子、植田紀美子、岡本伸彦, エクソーム解析等から Myhre症候群と診断された小児5例, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 4) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、植田紀美子、川戸和美、三島祐子、柳久美子、要匡、岡本伸彦, DCX遺伝子に変異が認められた2家系の遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 5) 川戸和美、長谷川結子、西恵理子、初川嘉一、岡本伸彦, OPA1遺伝子異常が認められた優性遺伝性視神経萎縮症例に対する遺伝カウンセリング, 日本人類遺伝学会第65回大会, 名古屋(オンライン), 2021.11, 国内
- 6) 西村夕美子、鈴木寿人、西恵理子、長谷川結子、山田茉未子、武内俊樹、小崎健次郎、岡本伸彦, Opitz G/BBB症候群の2家系の遺伝カウンセリング, 第67回 日本人類遺伝学会, 横浜市, 2022.12, 国内
- 7) 西村夕美子、松田圭子、長谷川結子、西恵理子、川戸和美、井上佳世、岡本伸彦, 当院におけるウィーデマン・スタイナー症候群8症例の遺伝カウンセリングと継続フォロー, 第46回 日本遺伝カウンセリング学会, 東京都, 2022.6, 国内
- 8) 岡本伸彦, 宮冬樹, N-カドヘリン異常による先天異常症候群, 第62回 日本先天異常学会, 金沢市, 2022.7, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人佐賀大学 医学部 分子生命科学講座 教授

研究要旨

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群および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。BWSについては、多様な表現型を示すことから 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を提唱されている。研究期間内に解析した 44 例について調査したところ、BWSp スコアが 4 以上の古典的 BWS 例は 3 以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、新生児期低血糖の頻度が高かった。また、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 スコアが低かった。これらの結果から、BWSp スコアリングシステムの有用性が確認できた。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 の影響は統計学的には認められなかった。BWS 成人期の臨床症状や合併症については、海外の研究によると、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後遺症を認める症例が多く存在した。ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査により、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。さらにウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究より、特徴的顔貌が成人期でも認められることを確認した。これらの疾患については、今後も成人症例の集積と解析が必要である。

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
八木ひとみ 佐賀大学医学部 技術員
田中 千夏 佐賀大学医学部 技術補佐員

A. 研究目的

本研究では、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および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。

これら三つの疾患は、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、临床上、鑑別が重要である。

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、European Network for Human Congenital Imprinting Disorders（EUCID）が 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を提唱した（Brioude F, et al.: Nat Rev

Endocrinol, 2018)。これによると、分子遺伝学的異常の有無にかかわらず 4 以上は古典的 BWS と診断され、2~3 は分子遺伝学的解析を行うことで BWS の診断がつく可能性があり、1 以下は BWS ではなく別疾患と判断される。

ソトス症候群は、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、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。

ウィーバー症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度~中等度の発達の遅れ、大頭症、粗く低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状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 27 のトリメチル化 (H3K27me3) を触媒する酵素 EZH2 である。

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試みた。

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解析
本研究期間 (2020 年度~2022 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 (表 1) に基づき、4 以上を古典的 BWS、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、および臨床症状別の症例数を解析した。

表 1 BWSp スコアリングシステム (Brioude F, et al.: Nat Rev Endocrinol, 2018)

主要症状 (2 点)
<ul style="list-style-type: none"> ・巨舌 ・臍帯ヘルニア ・片側肥大 ・多発性/両側性の Wilms 腫瘍または nephroblastomatosis ・高インスリン血症 (1 週間以上持続し且つ強度の治療が必要) ・病理所見 (副腎皮質細胞腫大、間葉性異形成胎盤、膵臓腺腫症)

副症状 (1 点)
<ul style="list-style-type: none"> ・出生時体重 > 2 SDS ・顔面の単純性母斑 ・羊水過多または腫大胎盤 ・耳垂線状溝または小窩 ・一過性低血糖 (1 週間未満) ・腫瘍 (神経芽腫、横紋筋肉腫、片側性 Wilms 腫瘍、肝芽腫、副腎皮質癌、褐色細胞腫) ・腎腫大または肝腫大 ・臍ヘルニアまたは腹直筋離開

2. 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。

3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

BWS 患者の成人期の症状、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。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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。

5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

ウィーバー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についてまとめた。

(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解析

本研究期間（2020年度～2022年度）に当研究室で収集・解析した症例は46例であった。このうち、1例はBWS患児の双胎健常児、1例は新生児一過性糖尿病1型であったため、これらの症例を除いた44例についてBWSpスコア別症例数と遺伝子異常別・BWSpスコア別症例数を図1および表2に示す。

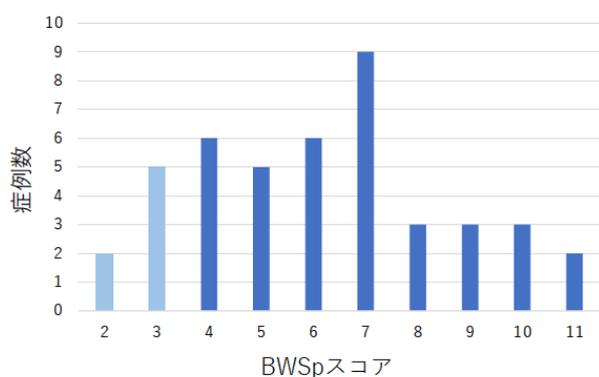


図1. BWSpスコア別症例数
4以上：古典的BWS、2～3：BWS疑い例

表2 BWSの遺伝子異常別・BWSpスコア別症例数

異常のタイプ	古典的BWS (スコア \geq 4) (中段：頻度) (下段：平均スコア)	BWS疑い ($2\leq$ スコア \leq 3) (中段：頻度) (下段：平均スコア)
ICR1-GOM	3	0
	8.1%	0.0%
	8.0	-
ICR2-LOM	17	1
	45.9%	14.3%
	7.4	3
patUPD	4	0
	10.8%	0%
	7.3	-
CDKN1C変異	3	0
	8.1%	0.0%
	7.0	-
11p15.5 CNV	0	0
	0.0%	0.0%
	-	-
No alteration	10	6
	27.0%	85.7%
	5.2	3
合計	37	7
	100.0%	100.0%
平均スコア	6.8	2.7

古典的BWS症例37例中27例（73.0%）に遺伝子異常を認めましたが、BWS疑い例では7例中1例のみに遺伝子異常を認めた（14.3%）。古典的BWSの遺伝子異常以上同定率は有意に高かった

（Fisher's exact test, *: $p < 0.05$ ）。古典的BWS症例を遺伝子異常陽性群と陰性群（No alteration群）に分けて、BWSpスコアの平均を比較したところ、陽性群 = 7.3 ± 2.0 、陰性群 = 5.9 ± 2.0 となり、陰性群で有意に低い値を示した（Wilcoxon順位和検定、 $p = 0.0422$ ）。

また、古典的BWS例と疑い例の臨床症状を比較したところ、古典的BWSにおいて過成長、巨舌、新生児期低血糖が有意に多かった（表3、Fisher's exact test, *: $p < 0.05$ ）。

表3 古典的BWS例と疑い例の臨床症状と頻度

症状	古典的BWS	BWS疑い
過成長*	24/37	0/7
巨舌*	32/37	3/7
腹壁異常	26/37	3/7
火焰状母斑	14/37	0/7
耳垂の線状溝・ 耳輪後縁の小窩	18/37	2/7
新生児期低血糖*	20/37	0/7
片側肥大	7/36	3/7
肝腫大	4/36	1/7
脾腫	1/36	1/7
腎腫大	11/36	0/7
心臓の異常	3/36	0/7
精神運動発達遅滞	1/27	1/7
腫瘍合併	3/35	0/7

2. 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18.3例、COVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）15.7例で、有償化後解析症例数は有意に低くなった。有償化後（2012年～2019年）とCOVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）では、パンデミック期間で減少傾向があったが有意差はなかった（Steel-Dwas検定、 $p = 0.4335$ ）（図2）。



図2 BWS解析症例数の年度別推移

2009～2011年度は無償（緑）。2012～2019年度は有償（青）。2020～2022年度はCOVID-19パンデミック下で有償（赤）。

3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

BWS成人例の症例報告は複数あるものの、一定数の成人症例を解析した論文は1編のみであった（Gazzin A, et al., *Am J Med Genet Part A*, 2019）。18才以上のBWS症例34名（BWSpスコア4以上 30名、BWSpスコア3で分子遺伝学的検査陽性 4名、平均年齢 28.5 ± 9.9 、男：女 = 16：18、）の解析の結果、以下の項目が報告されている。

- 1) 最終的な身長は平均は、 $1.33 \text{ SDS} \pm 1.50$ ($-2.32 \sim +3.80$) で、 $+2 \text{ SDS}$ 以上を示す症例が15例（44.1%）をしめた。
- 2) BWSの症状に関して何らかの外科的手術が必要であった症例は29例（85.3%）で、2回以上の手術を受けた症例は11例（32.4%）であった。手術は、舌縮小術、精巣固定術、下肢長補正術、下顎前方固定術、臍帯ヘルニア根治術、腫瘍摘出術などであった。これらの手術にもかかわらず、発音・嚥下困難、側彎症による疼痛、反復性尿路結石、無精子症、重度精神発達遅滞が見られた。
- 3) 20才以上で悪性腫瘍発生を認めた症例は4例（肝芽腫、急性Tリンパ球性白血病、非機能性副腎腺腫+精巣セルトリ細胞腫、精細管内胚細胞腫瘍）で、良性腫瘍を認めた症例は3例（乳腺線維腺腫、子宮筋腫、肝血管腫）であった。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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*, 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 $+1.9 \text{ SD}$ 、男性が $+0.5 \text{ SD}$ 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名が外科的治療が必要であった。
- 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。

5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

成人期のウィーバー症候群について報告された論文を検索したところ、これまでにわずか5例のみが報告されていた（Stoll C, et al., *Clin Genet*. 1985; Ardinger HH, et al., *J Pediatr*. 1986; Greenberg F, et al., *Am J Med Genet*. 1989; Dumic' M, et al., *Clin Genet*, 1993; Proud VK, et al., *Am J Med Genet*. 1998）。男性2名（36歳、39歳）と女性3名（25歳、30歳、43歳）であった。巨頭症、幅広い前額部、大きな耳、内眼角の解離、軽度の小顎症などの特徴的顔貌は成人でも認められ、知的障害はIQ45から高校卒業程度まで程度の差が認められた。身長は、5例中3例が97パーセントイルを超えていたが、他の2例は正常範囲内であった。

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解析
古典的BWS例において分子遺伝学的な診断がつけられる頻度が有意に高かったこと、過成長、巨舌、新生児期低血糖が高頻度であったことは、スコア4以上の診断基準の正当性を裏付けるものと考えられ、BWSとウィーバー症候群、ソトス症候群との臨床的な鑑別にも有用と思われる。さらに、古典的BWSで遺伝子異常陽性群比べ陰性群のBWSpスコアが有意に低かったことは、BWSpスコアが遺伝子異常の有無に関する指標となる可能性を示唆する。

2. BWS 解析有償化による解析数の推移

2020年度～2022年度をCOVID-19パンデミック期間として集計したところ、パンデミック前と比較して解析症例数に統計学的な有意差は認められなかったが、減少傾向にあることは事実である。全国的に分子遺伝学的解析の需要は底堅いと思われ、今後解析数が増加すること推測される。

3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

85%以上の症例が何らかの手術を受けているものの、症状が寛解するわけではなく、成人期になっても後遺症を認めることから、小児期の症状が引き続き成人期でも影響していることが示唆された。手術、特に精巣固定術は早期施行が正常な精巣の発達に関連することから、適切な時期に行うことが推奨される。腫瘍については、さらに多くの症例の集積が必要である。

4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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。この先行研究の調査は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。

5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

ウィーバー症候群の成人期の特徴を明らかにできるほどの症例報告がなかったが、特徴的顔貌は成人でも認められ、比較的高身長であることが報告されていた。今後の症例集積が必要である。

E. 結論

BWSpスコアリングシステムで4以上の古典的BWS例は3以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、新生児期低血糖の頻度が高かった。また、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スコアが低かった。BWSpスコアリングシステムの有用性が確認できた。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の影響は統計学的には認められなかった。認められなかった。

BWS成人期の臨床症状や合併症については、海外の研究によると、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後

遺症を認める症例が多く存在した。成人症例の集積と解析が必要である。ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査により、その特徴が明らかとなった。ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究から、特徴的顔貌が成人期でも認められた。

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*, 58(6):422–425, 2021 (doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106907) PMID: 32447322 Open Access
- 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*. 47(3):1118–1125, 2021 (doi: 10.1111/jog.14647) PMID: 33462953
- 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 Part A*, 185(10):3062–3067, 2021. DOI: 10.1002/ajmg.a.62364. PMID: 34037318
- 4) 副島英伸. Lecture (臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義) エピゲノム. *遺伝子医学* 38号 11(4):108–115, 2021
- 5) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. *Clin Epigenet*, 14:64, 2022. doi.org/10.1186/s13148-022-01280-0 PMID: 35581658
- 6) Soejima H, Hara S, Ohba T, Higashimoto K. Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith–Wiedemann Syndrome. Special Issue "Beckwith–Wiedemann Spectrum and Cancer" Drs. Mussa A and Kalish JM (eds.), *Cancers*, 14(22): 5563, 2022 doi.org/10.3390/cancers14225563 PMID: 36428656
- 7) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と Sotos 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):755–759, 2022
- 8) Higashimoto K, Hara S, Soejima H. DNA Methylation Analysis Using Bisulfite Pyrosequencing. *Methods Mol Biol*. 2023;2577:3–20.

2. 学会発表

- 1) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H, DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. , European Society of Human Genetics Conference, , 2020 Virtual Conference, 2020.6.6-9. , 国際
- 2) 山本徒子、大隈恵美、副島英伸、横山正俊、羊水・胎盤・新生児末梢血の染色体検査結果に相違を認めた性染色体モザイクの1例, 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, Web開催, 2020.7.3-5, 国内
- 3) 副島英伸, 遺伝の基礎とエピジェネティクスの基礎, 日本遺伝看護学会第19回学術大会, Web開催, 2020.9.19-2, 国内
- 4) 副島英伸, 教育セッション7 ヒト疾患のエピゲノム, 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 5) 大隈恵美、中尾佳史、大隈良一、栗原麻希子、光貴子、田中智子、山本徒子、橋口真理子、中村秀明、佐藤朋美、横山正俊、副島英伸、荒金尚子、子宮体癌再発症例におけるがんゲノムプロファイリング検査 , 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 6) 東元健、渡邊聖、田上由香、外木秀文、徳富智明、原聡史、八木ひとみ、副島英伸, ICR1のセントロメア側のDNA低メチル化によって生じたシルバーラッセル症候群の1例, 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H, Aberrant hypomethylation of imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia., European Society of Human Genetics 2022, Hybrid Conference, 2022.6.11-14., 国際
- 15) 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆、副島英伸, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常. 2022.6.9-10. (Poster P-17) , 第15回日本エピジェネティクス研究会年会, 九州大学医学部百年講堂, 2022.6.9-10, 国内
- 16) 山西恵、豊福彩、西松謙一、山本美紗子、大西佑実、春日摩耶、平山貴裕、日野麻世、山西優紀夫、横山玲子、山村省吾、坂田晴美、吉田隆昭、東元健、副島英伸, 母由来微小欠失によるH19DMR高メチル化を示したBeckwith-Wiedemann症候群の兄弟例, 第8回日本産科婦人科遺伝診

療学会学術講演会, 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 2022.10.29-30, 国内

- 17) Hiroko Yagi, Tomohiko Sato, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima, Kiminori Terui, A case of Beckwith-Wiedemann syndrome with ACTH-independent Cushing's syndrome., 第55回日本小児内分泌学会学術集会, パシフィコ横浜, 2022.11.1-3, 国内
- 18) 副島英伸, 青木早織, 東元健, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 中林一彦, 秦健一郎, 原聡史, 大場隆, 片渕秀隆, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常, 第30回日本胎盤学会学術集会, 金沢大学十全講堂・医学部記念館, 2022.11.25-26, 国内
- 19) 原聡史, 松久葉一, 北嶋修司, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸, マウス母性H19-ICRにおける高メチル化異常の範囲と表現型との関連性, 第45回日本分子生物学会年会, 幕張メッセ, 2022.11.30-12.2, 国内
- 20) 副島英伸, いまさら聞けないエピゲノム, 日本人類遺伝学会第67回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 21) 副島英伸, 青木早織, 東元健, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 中林一彦, 秦健一郎, 原聡史, 大場隆, 片渕秀隆, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常, 日本人類遺伝学会第67回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内

- 22) 長谷川慶太, 中林一彦, 河合智子, 青砥早希, 春日義史, 副島英伸, 岡本伸彦, 田中守, 秦健一郎, 希少遺伝性疾患ゲノム診断率向上に向けてのDNAメチル化キャプチャーシーケンス法の開発, 日本人類遺伝学会第67回大会, パシフィコ横浜, 2022.12.14-17, 国内
- 23) 佐藤和彦, 石山永美, 田中龍彦, 小林明恵, 神尾卓哉, 工藤耕, 照井君典, 東元健, 副島英伸, 先天性腫瘍を発症したBeckwith-Wiedemann症候群の1例, 第52回青森県周産期医療研究会, リンクステーションホール青森(青森市文化会館), 2022.12.10, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所 教授

研究要旨

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、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ことが班全体としての目標である。本研究では、多様な症状や重症度を示す歌舞伎症候群の分類に活用できる方法としてDNAのメチル化解析が利用可能であるかについて検討することが目標である。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、やはり患者症状による臨床診断が基本である。遺伝子変異がない症例もメチル化パターンで歌舞伎症候群と分類でき、診断が可能である。本研究では、このメチル化パターンの違いで、症例の階層化分類ができるのではないかの着想で研究を行った。

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り行った。酵素的変換後シーケンス解析法は、亜硫酸処理法に比べて十分に安定して結果を出すことが可能で、ハイブリダイゼーション濃縮法と組み合わせることが可能となるため、解析目的部位が明瞭なら場合には、安価に正確にメチル化解析を実施する有効な方法である。

独自に選定した118領域を用いてメチル化率を算出し、メチル化率によってクラスタ分類することで、歌舞伎症候群だけが集まるクラスを分類することができた。変異が確定している19症例についても、必ずしも患者特異的クラスタに集まっている訳ではなく、7/19は、非罹患者クラスタに分類された。我々独自のプローブセットで見られたように、歌舞伎症候群もサブグループに分類することが可能であろうと思われる。患者レジストリに知的障害、運動障害等の数位的評価を加えて登録することにより患者を層別化し、メチル化で重症度の分類が可能となるかも知れない。

A. 研究目的

研究班としては、さまざまな疾患について、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ことが目標である。本研究では、ヒストンアセチル化・メチル化異常症による先天異常症候群の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が目標となる。

KMT2D および *KDM6A* 遺伝子変異の有無、特定領域のDNAメチル化によって症候群が細分化されるか否かの検討を行うことを目的とした。これまでDNAメチル化解析の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酵素的変換後シーケンス解析法の比較検討を行い検討し適切な解析法を確立すること、～200 CpG 部位程度の解析で歌

舞伎症候群を分類・階層化することを、この分担研究の目的とした。

B. 研究方法

分類のための歌舞伎症候群患者で特異的に変化しているメチル化部位の選択には、5名の歌舞伎症候群患者と4名の患者親のゲノムDNAを用いて（2トリオと3人の患者）、亜硫酸処理後全ゲノム塩基配列決定を行い比較検討した。その後、選択した歌舞伎症候群特異的 differentially methylated region (DMR) 119ヶ所について、31名の歌舞伎症候群患者（変異確定：19症例、変異未確定な臨床診断例：12例）、非罹患者子ども11名、非罹患者おとな23名を対象として、ピオチン修飾オリゴヌクレオチドを利用したDNA濃縮法と酵素的メ

チル化解析法を組み合わせることで歌舞伎症候群の層別化・細分化を試みた。DMRの選択は、全ゲノム亜硫酸変換後シーケンス解析法により、患者において対照者とはメチル化%が変化している部位として同定した。

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でも解析しているので、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%をとり、全ゲノム亜硫酸変換後シーケンス解析と酵素変換法とによる両データの実験データ安定性を検討した。

(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。

ビオチン修飾オリゴヌクレオチドを利用したDNA濃縮法と酵素的メチル化解析法を組み合わせたメチル化解析法は、データ取得について安定していると考えられたため、解析ターゲットとした118領域を用いてメチル化率を算出し、メチル化率によってクラスタ分類することで、歌舞伎症候群だけが集まるクラス(変異確定例12例と変異未確定1例)を分類することができた。変異が確定している19症例について、必ずしも患者特異的クラスタに集まっている訳ではなく、7/19は、非罹患者クラスタに分類された。変異陰性症例は、非罹患者子どもとクラスタを形成する傾向があり、DNAメチル化解析によって、変異を有する患者群もDNAメチル化解析によって、いくつか亜系に分類できる可能性がある。

D. 考察

歌舞伎症候群は、原因遺伝子の変異を必須としない臨床診断である。それは、特異的顔貌や知的障害などがそろっても変異が無い症例や、知的障害が極めて軽度であったり、特異的な顔貌が認められなかったりしても原因遺伝子に変異が認められる症例が数多く認められるため妥当である。ただし、そのような多様性に富む患者群を何かのバイオマーカーによって階層化・重症度分類を行うことは、患者の経過観察、予後予想など臨床的には非常に重要である。それらの患者階層化分類のために遺伝子DNA解析とシトシンメチル化の解析を組み合わせた分類法を確立した。

メチル化解析による分類は、分類の特異性が高い(偽陽性がない)く、変異陰性例の11名のうち1名は、歌舞伎クラスタに分類された。この1名は、変異陽性例と同等の分子遺伝学的検査による歌舞伎症候群診断がなされても良いと考える。

一方、変異が陽性でも歌舞伎症候群クラスタに分類されない例も多く、変異陰性歌舞伎症候群とメチル化解析では分類できない。我々が使った119ヶ所のCpGアイランドによる分類がどのような臨床分類と関連しているかは、今後の解析が必要であるが、遺伝子変異による分類とは異なる何らかの臨床症状による亜系分類を示唆しているように思われる。

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亜系に分類できることが明らかである。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。

メチル化状態の解析を実施することで歌舞伎症候群の遺伝子変異解析に代用することが可能であると思われ、既知(Aref et al.による報告)のCpG部位と我々が見付けたCpG部位両

方を用いれば、ほぼ見逃しはないであろうと考えられる。

加えて、メチル化解析ターゲットのプローブを使った解析で見られたように、歌舞伎症候群もサブグループに分類することが可能であろうと思われる。既に論文発表されたプローブセットもあることから、多くの亜系分類可能なプローブセットを構築することが可能であろう。ただ、患者レジストリに知的障害、運動障害等の数値的評価を加えて登録し、臨床症状を明確に記載したレジストリを構築してメチル化解析と合わせることにより、明確に患者を層別化し、メチル化で重症度の分類が可能となると思われる。

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) Hamaguchi Y, Mishima H, Kawai T, Saitoh S, Hata K, Kinoshita A, Yoshiura KI. Identification of unique DNA methylation sites in Kabuki syndrome using whole genome bisulfite sequencing and targeted hybridization capture followed by enzymatic methylation sequencing. J Hum Genet. 2022;67(12):711-20.

- 3) 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) 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, SI—1:新しいゲノム解析技術～メチル化解析～, 吉浦孝一郎, 2020.7.3～5, 沖縄 (online), 国内
- 2) 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, 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, 瀨口陽, 三嶋博之, 河合智子, 斎藤伸治, 秦健一郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 2021.10.13～16, パシフィコ横浜, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人滋賀医科大学 倫理審査室 事務補佐員

研究要旨

平成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。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は、2つの制度へ申請を行い、サービスを利用することができるが、医療費助成はいずれか一方からのみ受けることができる。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の推移から、特に未成年層の登録に着目することで現在の登録状況を示し、今後の登録の在り方について考察を行った。

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8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の推移を調査するとともに、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3年度特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（2023年1月19日公開）
- ・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）－平成27～30年度の疾病登録状況－」

(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3年度小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数（2023年1月19日公開）
- ・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3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3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) 令和3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地域別・年齢階級毎分布

(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と定義）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、行政等のウェブサイトで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3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3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3年度の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数と、難病法

表1 平成27～令和3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際以上
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
	338	令和3年度	1021606	456	5454	54002	79696	133759	163145	181120	403974

表2 平成29～令和3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
762	令和3年度	115012	2356	3549	3778	3971	4283	4460	4899	5203	5592	6220	6592	6690	6700	6851	6997	7609	7501	7771	7632	6358

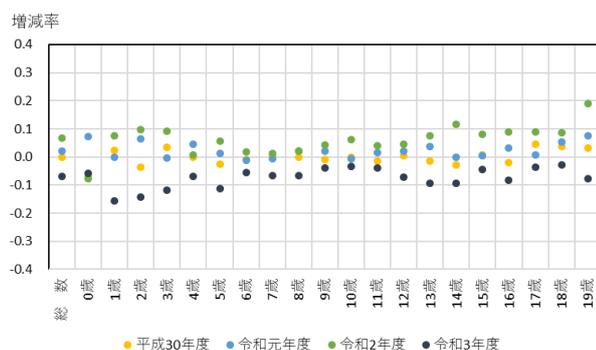
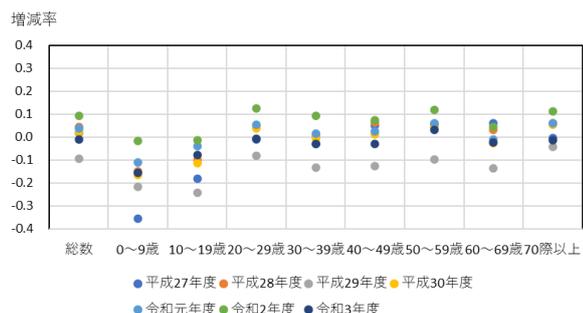
施行前の特定疾患（難病）医療受給者証所持者総数を表1に、平成29～令和3年度の小児慢性特定疾病医療受給者証所持者数を表2に示した。

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3年度は0-9歳の年齢階級では456人、10-19歳の年齢階級では5454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各年の増減率を算出した。

P<0.001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3年度0-9歳の年齢階級では44311人、10-19歳の年齢階級では70701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

図1 平成27～令和3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



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。

(2) 令和3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地域別・年齢階級毎分布

令和3年度衛生行政報告例から、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数（年齢階級別）について、本研究班の研究対象疾病25疾病を抜粋したものを表3に示し、受給者証所持者数（都道府県別）を表4に示した。

(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

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3に示した。指定難病の第14番染色体父親性ダイソミー候群と脆弱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、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・デランゲ症候群及びスミス・レムリ・オピッツ症候群に合致すると分類し、25疾病中23疾病が2つの制度で登録が可能であった。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9/23疾病であった。

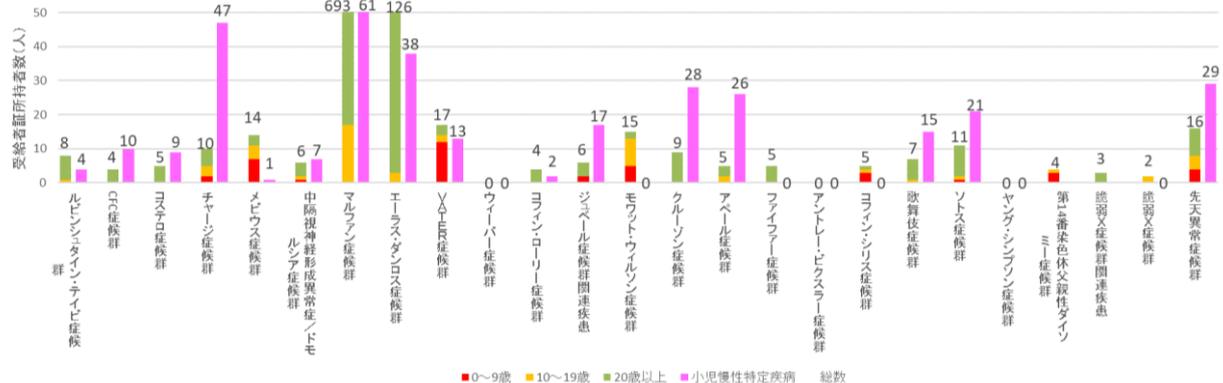
表3 令和3年度特定医療費（指定難病）年齢階級・対象疾患別受給者証所持者数
（研究班対象25疾病抜粋）

小児慢性特定疾病との疾患名の一覧あり	告知番号	102	103	104	105	133	134	167	168	173	175	176	177	178	181	182	183	184	185	187	194	196	200	205	206	310
	総数	ルビンシュタイン・テイビ症候群	OFC症候群	コステロ症候群	チャージ症候群	メビウス症候群	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	エーラス・ダンロス症候群	VATER症候群	ワイパー症候群	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	クルーゾン症候群	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症候群	コフィン・シリシス症候群	歌舞伎症候群	ソリス症候群	ヤング・シンブロン症候群	第14番染色体父親性ダイノミー症候群	脆弱X症候群関連疾患	脆弱X症候群	先天異常症候群
総数	1021606	7	7	10	25	13	13	1081	179	15	5	11	13	19	6	6	3	4	14	17	-	6	6	2	30	
0～9歳	456	-	-	-	2	6	1	-	-	4	-	-	1	3	1	-	-	-	2	1	-	-	5	-	-	4
10～19歳	5454	-	-	-	1	3	3	22	3	4	-	-	2	6	-	1	-	-	2	3	2	-	-	-	-	7
20～29歳	54002	4	4	8	20	2	6	200	37	5	4	8	3	15	3	5	2	-	6	9	-	-	2	2	15	
30～39歳	79696	3	2	2	2	2	2	245	35	2	-	1	-	1	2	1	1	-	1	4	-	-	-	-	2	
40～49歳	133759	-	-	-	-	-	-	270	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
50～59歳	163145	-	1	-	-	-	1	221	29	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	1	-	-	1	-	1	
60～69歳	181120	-	-	-	-	-	-	96	16	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
70～74歳	138126	-	-	-	-	-	-	17	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
75歳以上	265848	-	-	-	-	-	-	10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	

表4 令和3年度特定医療費（指定難病）地域別・対象疾患別受給者証所持者数
（研究班対象25疾病抜粋）

告知番号	102	103	104	105	133	134	167	168	173	175	176	177	178	181	182	183	184	185	187	194	196	200	205	206	310	
全国	1021606	7	7	10	25	13	13	1081	179	15	5	11	13	19	6	6	3	4	14	17	-	6	6	2	30	
北海道	56782	1	1	-	1	-	2	47	10	-	-	-	1	-	2	1	-	-	2	1	-	-	-	-	-	4
青森	10301	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
岩手	9956	-	-	-	-	-	1	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
宮城	19505	1	-	1	-	-	-	10	6	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
秋田	8053	-	-	-	-	-	1	12	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
山形	7969	-	-	-	-	-	6	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
福島	16062	-	-	-	-	-	19	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
茨城	21415	1	-	1	1	1	27	5	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-
栃木	15272	-	1	-	-	-	1	17	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
群馬	14803	-	-	-	-	1	1	10	8	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
埼玉	51552	-	-	1	-	-	68	4	1	-	-	3	3	1	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
千葉	46048	-	-	1	-	-	46	12	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-	1	1	-	1	1	1	1
東京	102677	-	1	2	2	5	155	22	5	-	2	2	3	2	-	1	-	3	3	2	-	-	-	-	4	
神奈川	64826	-	1	1	1	-	65	10	2	-	2	-	2	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	2	
新潟	17444	-	-	-	-	-	18	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
富山	8156	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
石川	9758	-	-	1	-	-	5	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
福井	6329	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
山梨	4984	-	1	-	-	-	11	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
長野	16161	-	-	2	2	-	41	8	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
岐阜	14518	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
静岡	26182	-	-	-	1	-	27	7	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
愛知	47570	-	1	-	2	-	36	12	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2
三重	14170	-	-	-	1	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
滋賀	11527	-	-	-	-	-	14	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
京都	22975	-	-	-	1	-	30	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
大阪	83660	1	-	1	7	1	102	16	1	-	1	1	1	-	1	-	1	-	2	2	-	-	-	-	-	3
兵庫	46071	-	1	-	-	-	50	11	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
奈良	13380	1	-	-	-	-	8	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
和歌山	8758	-	-	-	-	-	10	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鳥取	5171	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
島根	6441	-	-	1	-	-	10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
岡山	17586	-	-	-	-	-	2	17	1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
広島	23417	-	-	-	-	2	30	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1
山口	12932	-	-	-	1	-	13	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
徳島	7166	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
香川	9509	-	-	-	1	-	9	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
愛媛	11656	-	-	-	-	-	9	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
高知	5942	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
福岡	41159	-	1	-	1	1	32	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
佐賀	7070	-	-	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
長崎	13706	-	-	-	1	-	12	3	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-
熊本	16092	-	-	-	-	-	8	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
大分	11605	-	-	-	-	-	13	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
宮崎	9099	1	-	-	-	-	7	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
鹿児島	14826	-	-	1	-	-	14	2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
沖縄	11365	1	-	-	-	1	13	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-

図3 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、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等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3年度 0-9歳の年齢階級では456人、10-19歳の年齢階級では5454人と、難病法が施行された平成27年度の約5割となっている。

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。

医療費助成以外の指定難病のサービスに魅力があったとしても、指定難病と小児慢性特定疾病の両方に申請することになると、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考えられた。本研究班の対象疾病において小児慢性特定疾病で指定難病と一致する疾病名がないものは2疾病で、第14番染色体父親性ダイソミー症候群と先天異常症候群である。この2疾病を除いた23疾病中、指定難病の0-9歳の年齢階級に受給者証所持者がいる疾病は令和3年度で9/23疾病あり、この時点では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。

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考えられる。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、計画的な申請手続きの呼びかけや郵送による申請の積極的な活用など、円滑な申請手続き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ぐりにくいのではないかと考えた。

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。

難病データベースについては登録における負担軽減と精度向上をめざし、更改が進められている。令和5年1月13日に厚生労働省健康局難病対策課より「難病・小児慢性特定疾病対策の見直しに関するスケジュール（見込み）について（周知）」が発出され、難病法及び改正児童福祉法施行5年後見直しの検討過程で生じた臨床調査個人票等の内容改正等の反映を行い、令和5年10月に、次期小児慢性特定疾病データベースの運用開始、令和6年4月に次期指定難病患者データベースの運用開始予定となっており、新システムでの精度向上は期待されるが、データベースの統合には至っていない。

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そぐわ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制度が開始された平成27年から令和3年度にかけて減少傾向にあり、指定難病と小児慢性特定疾病の両方の制度で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、未成年階層の登録は、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,2021.5.29-30,国内

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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
国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 特任教授

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。具体的な成果は以下である。1) 診断試薬の製造販売の中止に対応し遺伝学的検査の継続を図った。2) 臨床心理学の専門家と連携し行動異常の客観的評価について検討した。3) 患者・家族のための「脆弱 X 症候群 (FXS) と診断された方とご家族のみなさんへ」の小冊子とデジタルブックを作成した。4) 患者・家族のための情報提供・情報交換・交流を目的とした FXS ミーティングを実施し、3 ヶ月ごとに 5 回実施した。認定遺伝カウンセラーなどがファシリテーターとなり、患者・家族のみの「家族間の交流タイム」を設定し、患者・家族から好評価であった。5) 学会専門医・学会員等を対象として、3,053 名に脆弱 X 症候群の診断に関するアンケート調査を実施した。遺伝学的検査が保険適応であることを 8 割以上が把握しているも、提出したことがあるものは 45.7%だった。6) 患者レジストリは計 13 家系 21 名の登録となった。

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 准教授
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 助教
青木 智彩子 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科 技術職員
新里 早紀 鳥取大学 大学院医学系研究科 医科学専攻博士前期課程 大学院生
山本 彩 札幌学院大学 心理学部 臨床心理学科 教授
郷司 彩 徳島大学病院 小児科 特任助教

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FMRI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、FMRI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FMRI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、遺伝学的検査についての検討、臨床心理学の専門家との連携による行動異常の客観的評価の充実、患者・家族のための小冊子やデジタルブックならびにオンラインによるFXSミーティング、診断率向上を図るための小児神経の専門家を対象にしたアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

1. 診断基準の見直し

FMRI 遺伝子の CGG 繰り返し数について、既報論文を参考に標準化と確認を行い、鑑別診断についての修正を加えた。

2. 遺伝学的検査の維持

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、我々の関係者が検討を行った。

3. 患者・家族に向けた情報提供

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。

4. オンラインミーティング (FXS ミーティング)

令和3年度から、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として、患者・家族ならびに専門家が Web で交流する FXS ミーティングを定期的に開催した。

5. 脆弱 X 症候群のアンケート調査

国内で脆弱 X 症候群と診断される症例が少ない原因を明らかにし、診断率向上および遺伝カウンセリング体制整備に向けた知見を得るために、日本小児神経学会および日本小児遺伝学会の学会員を対象として、アンケート調査を行った。日本小児神経学会の専門医1,217名および日本小児遺伝学会の学会員367名、さらに小児神経を専門とする医師が参加するメーリングリスト (1,469名) の参加者を対象として、鳥取大学倫理審査委員会の承認を得てアンケート調査を行った (内容は別添に示す)。アンケートの期間は2023年2月1日～3月31日であった。

6. 患者レジストリの充実

各機関の倫理委員会の承認を得ていただき、新たな患者の登録を行った。

(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 (G171、17A036、22A006G、22A081) を得ている。

C. 研究結果

1. 診断基準の見直し

a) 鑑別診断など

脆弱 X 症候群では、広汎性発達障害、注意欠陥多動障害を自閉スペクトラム症としてまとめ

た。また、プラダー・ウイリ症候群、他の知的障害などの表現を削除した。

b) *FMRI* 遺伝子の CGG 繰り返し配列数

脆弱 X 症候群では CGG 繰り返し配列の延長を 200 から 201 に改定した。また、脆弱 X 症候群関連疾患では、50～200 繰り返しを 55～200 繰り返しに改定した。

2. 遺伝学的検査体制の維持

平成29年～令和元年までの研究において、正常から全変異までのCGG繰り返し配列を正確に検出できるFragilEase/バイオアナライザ法を導入し、モザイク例の診断まで可能であることを確認している。この方法を衛生検査所に導入し、全国の病院から保険診療にて利用できる体制を構築した。しかし、このFragileEaseキットの製造が中止になったことから、登録衛生検査所において別の方法の検討を行い、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なった。

3. 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。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>)



4. 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月に第1回オンラインミーティングを実施し、その後も3ヶ月に1回程度の頻度で定期的に開催した。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の紹介、心理・社会支援に関する情報提供などとした。第2回以降は、

Zoomのブレイクアウトルーム機能を使って

「家族間の交流タイム」を設定した。認定遺伝カウンセラーならびに遺伝カウンセラー養成課程の大学院生をファシリテーターとし、ご家族の悩み・心配ごとの共有、情報交換や交流の時間とした。開催日及び参加登録者数は以下の通りである。

	開催日	参加登録者数
第1回	2022年1月26日	32名 (医療関係者20名、 患者・家族12名)
第2回	2022年6月17日	20名 (医療関係者13名、 患者・家族7名)
第3回	2022年9月16日	21名 (医療関係者12名、 患者・家族9名)
第4回	2022年12月9日	16名 (医療関係者9名、 患者・家族7名)
第5回	2023年3月10日	16名 (医療関係者9名、 患者・家族7名)

我々が作成した小冊子・デジタルブックの紹介、NFXF (National Fragile X Foundation, USA) がウェブサイトで公開している様々な情報をトピックスとして話題提供したほか、心理・社会支援に関する情報提供などを行った。「家族間の交流タイム」は、専門家を外すことで患者家族が発言しやすい環境を整え、患者家族の情報交換ならびに交流を行った。参加者アンケートでは高い満足度を示し、特に家族交流の時間については大変好評であった。また、この交流タイムの時間を使って、研究者や医師などの専門家は別のZoomブレイクアウトルームを用いて、診療や治療などに対する情報交換ならびに今後の研究の推進に関する打ち合わせも行った。

5. 脆弱X症候群のアンケート調査

386件の回答が得られ、現在、結果を分析している。現時点で得られた解析では、遺伝学的検査が保険適応であることを8割以上が把握しているも、提出したことがあるものは45.7%だった。7割近くが「どのような患者さんに検査を行うのかよくわからない」と回答しており、具体的な指針の策定、さらなる啓発活動が必要であると考えられた。一方で、回答者の2割が脆弱X症候群症例の診療経験を有しており、診断される症例の増加が伺えた。今後、さらに詳細に分析を進める。

6. 患者レジストリの登録

新たに13例（脆弱X症候群10例、脆弱X関連疾患3例）の症例を加えた。令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。

D. 考察

1. 診断基準の見直し

FMRI 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列数）については、全変異（200 を超える）では FMRI 遺伝子の調節領域がメチル化状態になり、遺伝子が働かなくなって脆弱 X 症候群が発症する。前変異（55～200）の場合には、FMRI 遺伝子の mRNA は過剰発現となり、神経変性疾患である FXTAS 等の脆弱 X 症候群関連疾患を発症する。また、この長さのアレルをもつ女性からは脆弱 X 症候群の児が生まれる。また、中間型またはグレーゾーン（45～54）のアレルをもつ場合には症状を示すことはないと言われるが、前変異のアレルをもつ子孫が生まれる可能性が示唆されている。これらの内容を元に、診断基準の見直しを行った。

2. 遺伝学的検査体制の維持

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ており、さらに遺伝学的検査の件数の増加を図ってゆく。

3. 患者・家族向けの小冊子とデジタルブックの作成

脆弱 X 症候群の研究にも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。

4. FXSミーティングの開催

患者・家族の方々は、FXSミーティングに参加する時に、ほとんどの方がニックネームを用い、Zoomに顔を出すこともほとんどなく、発言が少なかった。新型コロナウイルス感染予防のために、Face to Faceの会が開催できなかったこともあり、患者・家族とのコミュニケーションが大きな課題であった。

本年度からの新たな試みである「家族間の交流タイム」では、ファシリテーターが入ることで患者・家族間で情報交換や交流を行うことができ、たいへん好評であり、患者・家族とのコミュニケーションの課題を解決する手段の一つになると考えられた。

今後は、さらに患者・家族とのコミュニケーションを充実させるため、個人情報保護法を遵守しながら、患者・家族名簿の作成を行ない、患者・家族間での直接のコミュニケーションを充実させたい。また、Face to Faceの患者・家族との交流会を開催できる状況になってきており、令和5年度はFace to Faceの会も企画し、患者・家族会の設立を目指す。

5. 脆弱X症候群のアンケート調査

脆弱X症候群に関するアンケート調査は、2009年-2011年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「日本人脆弱X症候群および関連疾患の診断・治療推進の研究」（代表：難波栄二）の研究活動として実施し診断例が65症例あることを把握したが、当時は患者レジストリの構想がなく、その成果を十分に活かすことができなかった。その後、2016年度に本疾患の遺伝学的検査が保険収載され、診断例はさらに増加していると考えられる。

今回の調査の回答については、現在分析中であるが、脆弱X症候群を診断した経験のある医師が2割との結果で、疾患の認知度が向上し診断患者例が増加していると考えられる。本アンケートを通して、診断や患者レジストリの充実に向けての現在の課題を明らかにしたい。

6. 患者レジストリの登録

脆弱X症候群等の患者さんは、全国の広い範囲の医療機関にいらっしやり、倫理委員会の承認を得た上で患者レジストリを拡大してゆくことから時間がかかっているが、確実に増加してきている。今後、さらに患者レジストリを加速し、治療研究の体制を構築する予定である。

E. 結論

1. 診断基準の見直し

鑑別診断の内容とともに、遺伝学的検査の内容（*FMRI* 遺伝子の変異（CGG 繰り返し配列数）を世界的標準に合致させるための修正を行った。

2. 遺伝学的検査体制の維持

遺伝学的検査の体制は、既存の試薬（FragilEase）の製造販売が中止となったため、新たな検査体制を再構築した。今後も継続的な検査体制を維持できる目処がたった。

3. 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。

4. FXSミーティングの開催

「家族間の交流タイム」も取り入れ、患者家族と専門家によるオンラインミーティングを定期的に開催し好評を得た。今後、家族会の設立が期待できる。

5. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査

関連学会の医師等を対象に、診断のためのアンケート調査を実施し、疾患の認知度が向上し診断患者例が増加していると考えられたが、さらに診断向上に結びつく内容の分析が必要である。

6. 疾患レジストリ

令和4年度末時点で計13家系、21名の登録となっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Okazaki T, Adachi K, Matsuura K, Oyama Y, Nose M, Shirahata E, Abe T, Hasegawa T, Maihara T, Maegaki Y, Nanba E. Clinical Characteristics of Fragile X Syndrome Patients in Japan. *Yonago Acta Med.* 2021;64(1):30-3.

2. 学会発表

1) 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 「脆弱X症候群ならびに脆弱X症候群関連疾患のレジストリ」の現状. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬. 2022.6.2-5, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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・遺伝医療支援センター 特任教授・部長・センター長

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。骨系統を主徴とする先天異常症候群として低ホスファターゼ症（HPP）において、病型の違いによる自然歴を、ライフステージを通して検討した。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た。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。原因遺伝子が判明していない病型では、症状にも幅があり自然歴や重症度の把握は診断にも影響していた。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。北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実にに向けた課題は都市部と郊外という地域・施設により大きく異なっていた。

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する。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基に方策を検討する。

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、保険適用の標的遺伝子解析や網羅的解析を用いた遺伝学的検査等の検査結果、臨床症状について各病型や系統を主徴とする先天異常症候群として低ホスファターゼ症と比較検討を行った。

北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実にに向けた課題の抽出と、課題に合わせた方策を検討した。

(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。

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。HPPでは原因は単一遺伝子であるが発症年齢や症状出現部位が異なり6つの病型がある。両疾患とも、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

づけが大きく、自然歴の把握にも影響している。病型によりライフステージにおける自然歴は異なり、病型を踏まえた対応が必要となるが、反映していない症例が散見された。

診断までの過程には、EDSでは血管型、古典型EDSは遺伝学的検査が保険適用され、診断基準および疑う主要症状と共に結果が反映され、位置づけが大きい。関節型EDSには類縁疾患もあり、網羅的解析をしても関連遺伝子は検出されないケースが散見され、以前関節型研究班で解析したときと同様であった。

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っていた。北陸地域の成育医療施設においては、難病や遺伝性疾患を周知・啓発する方策としては、臨床遺伝専門職の在籍が少ないことから、フライヤーの掲示等が効果的であった。

D. 考察

EDSは、病型により原因遺伝子も異なる。EDS、HPPともに病型により、診断後の自然歴は年齢を経るに従い異なっていた。関節型EDSのように原因遺伝子が判明していない病型では、症状にも幅があり自然歴や重症度の把握は診断にも影響していた。症状や重症度に合わせた分類による自然歴の調査も重要と考えられる。

北陸地域の成育医療施設の支援機能の充実ににおいては、各医療施設に合わせた対応が必要と考えられた。

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) Io S, Watanabe A, Yamada S, Mandai M, Yamada T. Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020;60(6):199-200.
- 2) Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(1):132-4.
- 3) Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, Watanabe A, Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S. Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general Japanese population: The Nagahama Study. *J Hum Genet*. 2020;65(3):337-43.
- 4) Nakamura-Takahashi A, Tanase T, Matsunaga S, Shintani S, Abe S, Nitahara-Kasahara Y, Watanabe A, Hirai Y, Okada T, Yamaguchi A, Kasahara M. High-Level Expression of Alkaline Phosphatase by Adeno-Associated Virus Vector Ameliorates Pathological Bone Structure in a Hypophosphatasia Mouse Model. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(6):665-77.
- 5) Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y, Iijima M, Akiyama T, Takano K, Watanabe A, Kosho T. Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy: Evaluation based on standardized testing batteries used in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100643.
- 6) Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, Watanabe A, Morishita E. Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC. *Thromb Res*. 2020;188:115-8.
- 7) Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, Kosho T, Kurosawa K, Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, Watanabe A, Yoshida A, Yoshihashi H, Yotsumoto J, Kosugi S. Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan. *J Hum Genet*. 2020;65(12):1045-53.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) Peter H Byers M, 日本語訳者：池田 和美 渡邊 淳. Ehlers-Danlos Syndrome, Type IV, Vascular Type 血管型エーラス-ダンロス症候群. *GeneReviewsJapan*. 2021.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 渡邊 淳, 池田 和, 関屋 智. FOCUS 認定遺伝カウンセラー(CGC). *検査と技術*. 2022;50(4):418-21.
- 16) Akutsu K, Watanabe A, Yamada T, Sahara T, Hiraoka S, Shimizu W. Vascular Involvements Are Common in the Branch Arteries of the Abdominal Aorta Rather Than in the Aorta in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. *CJC Open*. 2023;5(1):72-6.

2. 学会発表

- 1) 渡邊 淳, 産婦人科医のための遺伝医療・ゲノム医療ー遺伝カウンセリングへの連携体制, 第 48 回北陸産科婦人科学会, オンライン, 2020.10, 国内
 - 2) 渡邊 淳, 遺伝診療・ゲノム診療の立場からー遺伝カウンセリング連携をぜひ!~, 第 17 回日本乳癌学会中部地方会, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内
 - 3) 渡邊 淳, 金沢大学附属病院における遺伝診療外来ー北陸地域の遺伝子診療の現状と課題, 第 27 回日本遺伝子診療学会大会, オンライン(オンデマンド), 2020.09, 国内
 - 4) 渡邊 淳, 北陸 3 県の遺伝診療体制の現状と課題, 第 41 回北陸臨床遺伝研究会, オンライン(オンデマンド), 2021.02, 国内
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 関屋 智子, 渡邊 淳, 難病をもつ患者・家族が有する遺伝的課題・遺伝医療への要望に関する実態調査, 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 東京(オンライン), 2022.7, 国内
 - 10) 渡邊 淳, IRUD でわかることー難病医療における位置づけ 北陸 IRUD の経験を通して, 第 346 回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会, 金沢(オンライン), 2023.3, 国内
 - 11) 渡邊 淳, 難病の遺伝学的検査の現状と IRUD, 第 62 回日本臨床化学会年次学術集会, 富山(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（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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に、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、244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12家系で、欠損が4家系、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が8家系であった。透明中隔欠損例のうち、中隔視神経形成異常症1家系、全前脳泡症2家系であった。眼病変は1家系2例に白内障を認め、COL4A1変異が同定された。透明中隔欠損では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。

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
板井 俊幸 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 大学院生
宮武 聡子 横浜市立大学附属病院遺伝子診療科 講師
松本 直通 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 教授
中島 光子 浜松医科大学医学部医化学講座 准教授
才津 浩智 浜松医科大学医学部医化学講座 教授

A. 研究目的

中隔視神経形成異常症 Septo-optic dysplasia ・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。本研究では、脳形成異常データベース（後述）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、SOD 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（1499 家系 1538 例）に入力した。

対象は、3年間（2020年4月から2023年3月）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、両者の臨床的特徴疾と原因を調査した。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

3年間で、244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12家系で、欠損が4家系（SOD1家系、全前脳胞症2家系、皮質形成異常のない例1家系）、透明中隔腔・ベルガ腔の拡大が8家系（滑脳症3家系、多小脳回2家系、皮質形成異常のない例3家系）であった。SODの1家系は、乳児期から発達遅滞を認め、2歳で左視神経低形成を認め、左は全盲で、有意語は3歳で発達指数は23であった。睡眠障害を併発した。頭部MRIでは、透明中隔の後方部分欠損を認めた。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。他に1家系2例に白内障を認め、孔脳症を併発し、*COL4A1*変異を同定した。透明中隔腔・ベルガ腔の拡大例では、*LIS1*, *TUBA1A*, *DCX*, *AP4S1*, *FOXG1*変異を同定した。

D. 考察

SOD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。SODは1家系のみで、他の脳形成異常と比べて頻度は少なかった。全前脳胞症では視床下部の異常による内分泌不全を伴うことが多く、SODと臨床症状が重なる。全前脳胞症の家族例では*SHH*, *ZIC3*などの前脳の背腹軸を決定する因子の遺伝子異常が同定されるが、孤発例の多くは13トリソミーやコレステロール代謝異常であるSmith-Lemli-Opitz症候群を除き原因不明である。SODも一部の遺伝子異常例を除き、まだ

多くの症例の原因・病態が未解明である。表現型の重なりは、全前脳胞症とOD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SOD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、SOD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。

COL4A1/*COL4A2*変異は胎生期の脳出血による孔脳症の他に、基底膜異常を原因として、裂脳症、丸石様脳形成異常(Walker-Warburg症候群)などの脳形成異常、腎障害や筋障害、眼病変、多臓器にわたって異常をきたす。板井らは56例の*COL4A1*/*COL4A2*変異例(うち*COL4A1*変異が48例)の臨床情報を解析し、眼の情報が得られた48例中23例で何らかの眼異常を認めた(Itai T, et al. J Med Genet: 2020)。そのうち16例に白内障、6例に小眼球、5例に眼底出血を認めた。内分泌所見については検討されていないため、今後、*COL4A1*/*COL4A2*変異を有する小眼球の併発例においては、内分泌検査を追加し、SODの診断基準を満たすかどうか検討が必要である。

E. 結論

SODは、他の脳形成異常と比べて稀である。透明中隔欠損例では、SODを考慮し眼と内分泌検査が望ましい。多臓器異常をきたすSODの原因として*COL4A1*/*COL4A2*変異の検討が必要である。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, 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.
- 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, Cimbaliene 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, Kucinskas 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.
- 11) Abe K, Ando K, Kato M, Saitsu H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T. A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3. *Neurol Genet.* 2022;8(3):e680.
- 12) Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitsu H, Kato M. Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation. *Brain Dev.* 2022;44(2):161-5.
- 13) Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-

- Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, Okamoto N, Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, Kato M, Inaba Y, Gomi Y, Saitoh S, Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, Ogata T, Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gursoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saito H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N. Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy. *Genet Med*. 2022;24(12):2453-63.
- 14) Nakashima M, Argilli E, Nakano S, Sherr EH, Kato M, Saito H. De novo CLCN3 variants affecting Gly327 cause severe neurodevelopmental syndrome with brain structural abnormalities. *J Hum Genet*. 2023;68(4):291-8.
2. 学会発表
- 1) 宮本祥子、加藤光広、平出拓也、塩浜直、後藤知英、北條彰、江畑晶夫、鈴木学、小林梢、チョンピンフィー、吉良龍太郎、松下浩子、池田浩子、星野恭子、松藤まゆみ、森山伸子、古山政幸、中島光子、才津浩智、脳梁欠損を呈する16症例における網羅的遺伝子解析、日本人類遺伝学会第65回大会, Online, 2020.11.18-12.2, 国内
- 2) Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, The de novo hotspot variant in SCN3A cause polymicrogyria: report of patients and literature review. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2, 国内
- 3) 小林梢、宮本祥子、北條彰、中島光子、才津浩智、加藤光広, TCTN2 遺伝子の変異を認め16歳でてんかんを初発した Varadi 症候群の1例, 第62回日本小児神経学会学術集会, Online, 2020.8.18-20, 国内
- 4) Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Nakashima M, Saito H, 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
- 5) 加藤光広, ATP1A3 の多面性による機能異常と構造異常: 発達性てんかん性脳症と多小脳回, 第64回日本小児神経学会学術大会, 高崎+online, 2022.6.4, 国内
- 6) 加藤光広, mTOR 活性化の多彩な臨床像とてんかん発作の分子標的治療薬, 第63回日本神経学会学術大会, 有楽町+online, 2022.5.20, 国内
- 7) 林田拓也、島崎敦、原口康平、里龍晴、宮冬樹、加藤光広, L1 症候群の兄弟例, 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
- 8) 池原甫、塩浜直、才津浩智、加藤光広、藤井克則、窪田吉孝、市川智彦、荻朋男、濱田洋通, 過去15年間における+3SD 以上の大頭症11症例の全エクソン解析による遺伝学的検討, 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎 Hybrid online, 2022.6.2-5, 国内
- 9) 阿部和夫、安藤久美子、加藤光広、才津浩智、中島光子、青木伸太郎、木村卓, Gamma-3 chain isoform of laminin (LAMC3) の新たな変異による大脳皮質形成異常症, 第63回日本神経学会学術大会, 有楽町 Hybrid online, 2022.5.20, 国内
- 10) 宮田世羽、小須賀基通、加藤光広、渡邊一樹、中島光子、才津浩智, WDR81 遺伝子の新規複合ヘテロ接合性変異による小滑脳症の一例, 第76回日本小児神経学会関東地方会, Online, 2022.3.12, 国内
- 11) 山本晃代、土田晃輔、福村忍、加藤光広, 異なる臨床経過を認めた TUBA1A 変異の2例, 第38回日本小児神経学会北海道地方会, Online, 2022.3.12, 国内
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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。過去のカルテも用いて患者の臨床症状についての後方指摘検討を行った。

A. 研究目的

先天異常症候群について、現行の診療ガイドライン・重症度分類を見直すことを目的とする。そのために、愛知県・岐阜県を中心とする東海地域で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、臨床的あるいは遺伝学的にジュベール症候群関連疾患と診断された患者について、カルテを参照に後方視的検討を行い、文献などの情報と比較検討する。

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。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。初診の患者および、診断のついていない先天異常症候群の患者については、患者もしくは患者の保護者の同意を得て遺伝子検査（G-band、マイクロアレイ検査、遺伝子解析、網羅的遺伝子解析などを含む）を実施する。既知の遺伝子に変異を検出し、臨床症状も合致する場合には、変異のあった遺伝子を病原遺伝子とする。同じ疾患の患者との臨床症状を比較検討する。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も遺伝子解析を行い、原因遺伝子を検索する。臨床情報についても実際に診察を行い、また、過去のカルテも参照にして情報収集する。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・岐阜県を中心に、主に東海領域の先天異常症候群患者の診察を行った。最終的にジュベール症候群関連疾患と臨床診断した患者は2名であった。2名とも20歳未満であり、知的障害の程度については個人差が見られた。遺伝子検査は行われていなかった。遺伝子解析の結果、ジュベール症候群関連疾患と診断された患者は3名であった。変異を検出した遺伝子はC5orf42, KIAA0753, INPP5Eであった。年齢は4歳から19歳、男児2名、女児1名であった。3人中2人は頭部MRIに明らかな異常所見を認めなかった。INPP5E変異を検出した患者で小脳虫部欠損を認めた。INPP5E変異を有する患者では腎低形成も見られた。KIAA0753変異を有する患者では先天性難聴を認めた。C5orf42変異を有する患者では多指・合指を認めた。3名とも知的障害と発達遅滞を認めた。CSPP1遺伝子変異を検出した患者がいたが、臨床的に合致せず、原因遺伝子ではないと判断した。

D. 考察

ジュベール症候群関連疾患について、2018年度版のガイドラインで診断のための主要症状とされている筋緊張低下や眼球運動の異常を認めない場合もあった。また、主要検査所見であ

る頭部 MRI での Molar tooth sign や小脳形成異常を認めない場合もあった。ジュベール症候群関連疾患の原因遺伝子は現在までに 30 以上が報告されている。原因遺伝子により、臨床症状が異なることも知られているが、不明な点も多い。今回は異なる遺伝子変異を有する患者が 1 名ずつであったため、臨床的特徴と判断することはできなかったが、過去の報告と比較することは可能であった。また、20 歳を超えた患者の受診がなかったため、成人期における特徴的症狀については検討できなかった。ジュベール症候群関連疾患を診断する際には、臨床所見のみでは困難である場合もあり、遺伝子解析が重要となると考えられた。

E. 結論

ジュベール症候群関連疾患について、ガイドラインにおける診断基準と照らし合わせて検討した。遺伝子解析の重要性が示された。また、成人期における症状については個人差が大きい可能性や、新しい症状が出現する可能性も考えられるため、小児から成人へと継続した診療体制をとることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Yoshihashi H, Uehara T, Miyama S, Kosaki K, Takenouchi T. Coloboma may be a shared feature in a spectrum of disorders caused by mutations in the WDR37-PACS1-PACS2 axis. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):884-8.
- 2) Funato M, Uehara T, Okada Y, Kaneko H, Kosaki K. Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused

by STAG1 pathogenic variant. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022;62(2):82-3.

- 3) 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.
- 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) Yoshikawa Y, Koto T, Ishida T, Uehara T, Yamada M, Kosaki K, Inoue M. Rhegmatogenous Retinal Detachment in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Biallelic Loss-of-Function Variants of Gene for Dermatan Sulfate Epimerase. *J Clin Med*. 2023;12(5).

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群の自然歴・合併症に関する支援ツールの把握と検討

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 認定遺伝カウンセラー

研究要旨

先天異常症候群の患者・家族・支援者に向けた自然歴・合併症に関する情報発信・支援ツールについて把握・検討した。加えて、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

European Organisation for Rare Diseases (EURODIS) の調査において、遺伝性希少疾患の約70%は小児期に発症するため、小児が希少疾患患者のかなりの部分を占めているが、正しい診断、育児・教育、病院と家庭、子どもと成人の移行は依然として課題だと述べられている。これらの課題の中から、先天異常症候群のライフステージ全体の自然歴・合併症の把握の共通基盤として重要だと考えられるポイントについて支援ツールを把握・検討した。また、その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を検討した。これにより、先天異常症候群のライフステージ全般の自然歴・合併症の把握を目指す本研究課題の一助としたい。

B. 研究方法

1) 先天異常症候群患者の学童期の支援者に向けた情報発信として New England Regional Genetics Network から発信されているウェブページ "Genetics education materials for school success" を検討した。

2) 本研究班の対象疾患のうち、"Magnagement of genetic syndromes" に記載かつ米国患者団体の National Organization for Rare Disorders (NORD) に記載のサポートグループのホームページを参照し、移行についての記載がある疾患を抽出し、内容を検討した。加えて、先行研究のうち、患者向けに書かれた書籍 "Transtioning from a pediatrician to an adult physician" を参照して、小児期から成人期に移行する際に着目すべき点を抽出した。該

当書籍は "Tool kit" を提供しており、その内容も検討した。

3) 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。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

1) "Genetics education materials for school success" はいずれの疾患も「1. 医療/食事のニーズ」「2. 教育支援」「3. 行動及び感覚的支援」「4. 身体活動、旅行、イベント」「5. 学校の欠席及び疲労」「6. 緊急計画」「7. 資料」「8. 事例紹介 (Meet a Child)」の8項目から構成されていた。いずれの項目も「知っておくべきこと」「あなたにできること」の2つに分けて記載されていた。

- ・医療/食事のニーズについては、疾患特異的な合併症とそれを踏まえた関わりにおける留意点が詳細に記載されていた。
- ・医療のニーズは現行の指定難病の重症度分類と概ね一致した記載となっており、学校での支援者が知っておくべき対処法が示されていた。前提として「生じうる病状の重症度はどれも個人差が大きい。したがって、子どもの医学的問

題について親に尋ねることが重要である」と記載があった。

2) 米国サポートグループのホームページ上に小児期から成人期の移行について明記されていた疾患は3疾患であった。このうち、CHARGE syndrome foundation, Inc.では、医療者向けのSix Core Elements of Health Care Transition™ 3.0 (6つのコアエレメント) が引用されていた。一方、他の2疾患および書籍は患者向けに移行について書かれていた。この医療者向けの記載と患者向けの記載を抽出し、移行の際に着目すべき点について検討した。

・医療者向けの6つのコアエレメントは米國小児科学会・米国家庭医学会・米国医師会によるケア移行に関する報告(2018年)であった。

・医療者向けの記載では「移行目標と優先順位をつけたケアプラン」「最終的な移行準備評価」「トランジションの医療チームの役割の明確化」など、医療者が取り組むべき課題が書かれていた。

・患者向けの記載では、タイムライン作成が役立つと記載されており、診断・手術・入院など医学的に重要なイベントに加えて、学校・健康・行動・マイルストーンなど他の複数の分野を記載することで、患者・家族自身が移行に向けてのニーズを把握できるように提案されていた。

・加えて「全ての患者・家族に独自のニーズ、質問、状況があり、重要なことは計画・準備・順位付けである」とあり、着目点を踏まえた独自のニーズへの対応の重要性が示されていた。

3) 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。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。

・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となっていた。

・上記2点を含め、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。

D. 考察

本研究では、先天異常症候群の患者・家族・支援者に向けた自然歴・合併症に関する情報発信・支援ツールについて把握・検討した。いずれにも共通していたのは、医療のニーズの把握を中心として、最終的には症例ごとのニーズの把握を目指す点である。移行についても、医療者向けの着目点と患者向けの着目点はスムーズな移行という目標に対して共通していた。また、先行研究では、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おり(Pelentsov et al. Disabil Health J, 2015)、その中でも情報面のニーズは高いものであると考えられる。今後は実際の質問紙調査を行う必要がある、その結果を踏まえた支援ツール構築が望まれる。

E. 結論

本調査より、先天異常症候群患者の学童期の支援者に向けた自然歴・合併症に関する支援ツールについての情報が得られ、小児期から成人期への移行する際の医療者側・患者側からの着目点に関する情報が得られた。また、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、先行研究の質問紙調査の質問項目を比較・検討し、本研究の質問紙を作成、質問紙調査のためのウェブ入力フォームを構築した。今後、実際に質問紙調査を実施する必要がある。これより、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（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

遺伝学的検査拡充における対応（先天異常症候群を中心に）

研究分担者 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

研究要旨

従来は難病研究班が行ってきた遺伝学的検査が多くの臨床医からの求めにより、実施可能となりつつある。先天異常症候群に対する染色体マイクロレイ検査は保険収載され、先天異常症候群の約10%の患者の診断がつけられると想定されている。しかしながら染色体マイクロレイ検査はこれまでの検査とは異なり、主治医が結果の解釈を行うことが求められる。また、数多くの遺伝学的検査を主治医が主導して実施できるようになってきた。このような遺伝学的検査の拡充に対し、新たな患者レジストリシステムの構想を行い、構築を開始した。

A. 研究目的

①染色体マイクロレイ検査結果の解釈支援ソフトウェアの開発

検査会社より返却される結果を臨床医が容易に解釈できるようなソフトウェアの開発を行う。

②新規患者レジストリシステムの開発

難病研究班が持つ患者レジストリの代替となるような、患者登録システムの構築に必要なデータベース要件を模索する

B. 研究方法

① 染色体マイクロレイ検査で得られる bed 形式の欠失・重複データに対して、既報の CNV 症候群と欠失範囲に $pLI > 0.9$ の遺伝子を含むものを抽出するソフトウェアを開発した。また、健常者 WGS コホートでも確認される重複、欠失は病的意義なし、として除外した。開発したソフトウェアを既知の染色体マイクロレイデータ 100 名分を用いて検証した。

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、個人情報保護法を念頭に、どのような患者レジストリを構築することが、質の良い、また患者数を集められるものになるのか、検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究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、個人情報保護法を遵守して実施した。

C. 研究結果

① 100名の染色体マイクロレイデータ（複数の臨床遺伝専門医の判定で確定診断が得られた患者50名、確定診断が得られなかった患者）50名を用いた検証を行った。確定診断が得られた50名は本ソフトウェアにより全員が同一の病的欠失、病的重複の診断がなされていた。確定診断が得られなかった50名は本ソフトウェアの判定では46名が有意な欠失/重複なし、と判定されていた。残り4名については、Threshold の判定不十分な領域なものを異常と捉えており、一部は実験中のアーチファクトを捉えているものであった。感度、特異度は100%、92%であり、十分な性能を発揮していると考え、小児遺伝学会のホームページを通じて公開した。

② 希少疾患患者レジストリの開発について、「患者主導で実施すること」をコンセプトにすることで、全国からの患者情報を収集することに関して、慶應義塾大学倫理審査委員会で承認が得られた。患者自身が入力することになるため、現在、入力インターフェースを開発中である。

D. 考察

染色体マイクロレイ検査の結果解釈補助ソフトウェアは、国内の学会での発表を繰り返し

たところ、多くの臨床医に利用されるようになってきている。今後、LOHに対応したソフトウェアのアップデートの検証を行う。

患者レジストリに関しては、引き続きの開発を要する。患者交流や実生活に即した情報交換を行うことは希少疾患患者からの要望も多く、早期に実現させたいと考えている。

E. 結論

本研究班において、染色体異常症候群に対して保険収載された染色体マイクロアレイ検査に関して、結果の解釈をすすめる補助ツールの開発を行い、臨床医に頻用されるようになった。

従来難病研究班が担っていた希少疾患患者レジストリに代替する次世代型の患者レジストリについては、構築中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 鈴木寿人, 中藤大輔, 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 (CAS) の開発, 第 67 回日本人類遺伝学会, 横浜, 2022.12, 国内
- 2) 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 回日本小児科学会学術集会, 福島, 2022.4, 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（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

先天異常症候群における包括的な家族支援につながる疾患レジストリの構築

研究分担者 吉橋 博史
地方独立行政法人東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター
遺伝診療部 臨床遺伝科 部長

研究要旨

先天異常症候群の多くは遺伝性疾患であり、希少疾患でもある。出生頻度が少ないため詳細な疾患情報の入手が難しく、診断後も孤立感・孤独感がつづくライフステージのなか、健康管理・治療、養育が進む患者家族は少ない。先天異常症候群に関する自然歴をまとめた資料や既存の代表的なデータベースにつなげるほか、患者家族同士のピアカウンセリングの実施を支援するなど、患者家族の包括的支援をめざすシステムのプロトタイプを作成した。今後は、本システムを用いた他施設との情報連携の推進による登録数増、遠隔ピアカウンセリングの実施などへの展開が期待される。

研究協力者

二川 弘司 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 遺伝診療部臨床遺伝科 医員
福田憲太郎 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 遺伝診療部臨床遺伝科
アドバンスレジデント

山中 暖日 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 遺伝診療部臨床遺伝科 医員
伊藤 志帆 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 看護部 認定遺伝カウンセラー
黒田 真帆 東京都立病院機構 東京都立小児総合医療センター 遺伝診療部臨床遺伝科
認定遺伝カウンセラー

A. 研究目的

先天異常症候群における疾患レジストリの構築を目的とする。出生数が少ない先天異常症候群を中心に、当該疾患に関する疾患情報の資料を作成するほか、患者家族同士が会うピアカウンセリングの実施など、包括的な家族支援につながるシステムの構築をめざす。

B. 研究方法

対象：当院で遺伝学的診断された先天異常症候群をもつ患者家族 方法：遺伝子名、疾患名、疾患数、ピアカウンセリングの希望の有無、疾患関連情報などを項目とし、疾患レジストリを作成。登録システムの作成工程では家族の支援によるモニタリングによる指摘箇所の改善、ブラッシュアップを通じて醸成を図る。

(倫理面への配慮)

当院における研究倫理審査「研究課題名：遺伝学的に診断された希少疾患を持つ患者家族の包括的支援に関する検討 研究責任者 二川弘

司：2021b-36」にて承認。文書による書面同意、登録項目は家族ごとに選択可能とし、症例数の詳細な記載は避けた。

C. 研究結果

疾患レジストリ：先天異常症候群における家族支援システムのプロトタイプを作成した。

D. 考察

先天異常症候群は希少疾患であることが多く、患者家族会が存在しない疾患も多い。同じ疾患をもつ患者家族との情報交換・共有を求める家族は、SNS等を用いた自助的な情報収集をおこなっていることが少なくない。ライフステージが進むなか、正確な疾患情報の入手困難、深まる孤立感・孤独感など、診断後もつづく課題となっている。

確かな診断に基づく先天異常症候群について、疾患レジストリを作成し活用することは、これらの課題を解決する一助になるものと思われる。本システムは、情報収集が困難な先天異

常症候群をもつ患者家族に対し、疾患情報の提供による支援、ピアカウンセリングによる心理支援について、患者家族と医療者による体制整備を進める起点となる可能性がある。今後は、他施設との協働を進めることで、登録患者数の増加、横断的な展開をめざす。本システムの活用により、希少性の高い先天異常症候群に対する広域的な遠隔支援が推進されることが期待される。

E. 結論

先天異常症候群をもつ患者家族に対し、正確な疾患情報と心理的支援をめざす、疾患レジストリのプロトタイプを作成した。

本システムを活用し、その有用性と課題を検証することで、患者家族と医師による広域的な支援体制の整備が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 二川 弘司、伊藤 志帆、黒田 真帆、山中 暖日、福田 健太郎、吉橋 博史、遺伝学的診断後の患児・家族に対する包括的相互支援体制構築の試み, 第45回小児遺伝学会学術集会, 東京 (現地開催), 2023.1.29, 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

先天異常症候群の検査結果補助ツールの実践と改良について

研究分担者 武内 俊樹
慶應義塾大学 医学部 小児科学教室 専任講師

研究要旨

令和4年より保険適応になったマイクロアレイ染色体検査によって、先天異常症候群の診断率は上昇したが、その検査結果の判定には、遺伝の専門家により判定が必要であり、検査を行ったあとに検査結果の解釈に難渋していることも多い。そこで我々はマイクロアレイ染色体検査の結果解釈の補助ツールを作成した。さらに、実際の臨床現場で補助ツールを運用し、フィードバックすることによりマイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールの改良を目指した。補助ツールは令和5年5月の段階で、全国の施設からすでに800回以上のダウンロードされており、多くの医療機関で使用されていることが分かった。実際当施設での外来で使用したが、欠失・重複に関しては専門家との相違はなかったが、LOH (loss of heterozygosity) に関しては対応していないことから、今後の改良が必要であることが必要であった。

A. 研究目的

マイクロアレイ染色体検査が保険適用になったが、その検査結果の解釈には、遺伝の専門知識が必要であるが、多くの施設には専門家がおらず、診断に難渋している。そこで我々はマイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールを開発し、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターのホームページよりダウンロード可能とした。

B. 研究方法

マイクロアレイ染色体検査補助ツールを実際の外来で使用して、実際の臨床現場で確認した。具体的にはマイクロアレイ染色体検査を行った患者に対して診断補助ツールでの結果と遺伝専門医による解釈と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする生命化学・医学系研究に関する倫理指針、個人情報保護法を順守して実施した。

C. 研究結果

マイクロアレイ染色体検査の結果解釈補助ツールは令和5年5月現在で813回のダウンロード(一部重複回の方あり)されており、徐々に医

療現場に普及していることが伺える状態である。実際に臨床現場で使用したところ欠失に関しては、遺伝専門医の診断と差異はなく、診断の補助に使えることが確認できた。

D. 考察

マイクロアレイ染色体検査の保険適用に伴い、今後、マイクロアレイ染色体検査の検査数は増えていくが、それによって診断に迷う症例は増えてくることが考えられる。

また、遺伝の専門医、特に先天異常症候群を専門とする遺伝専門医にアクセスしづらい地域の患者に対しても、本ツールを使用することによりマイクロアレイ染色体検査の検査結果の解釈を正確かつ速やかに伝えることが可能となるため、均てん化できると考える。そのため今回開発したマイクロアレイ染色体検査結果の解釈補助ツールは今後も利用が促進すると予想され、更なる改良が必要になると考える。

E. 結論

当施設で開発しているマイクロアレイ染色体検査の結果補助ツールの実際の臨床現場での使用と改良について研究した。現在、800回以上のダウンロードが行われており、全国の施設で使用され、マイクロアレイ染色体検査の結果解釈の均てん化を担っていると

考えられる。ただし、欠失・重複に関しては実際の診療で専門家との大きな差異はないが、LOH に関しては対応していないことから更なる改良が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoguchi T, Takenouchi T, Yamazaki F, Kondo Y, Mitamura H, Kosaki K, Takahashi T. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a girl with neurocutaneous melanosis caused by a somatic mutation in NRAS. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):e224-e6.
- 2) Murofushi Y, Hayakawa I, Abe Y, Ohto T, Murayama K, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kubota M. Ketogenic Diet for KARS-Related Mitochondrial Dysfunction and Progressive Leukodystrophy. *Neuropediatrics*. 2022;53(1):65-8.
- 3) 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.
- 4) Ogawa E, Sakaguchi Y, Enokizono M, Yoshihashi H, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Miyama S, Takenouchi T. Vanishing basal ganglia in ATP1A3-related polymicrogyria. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):665-7.
- 5) Ogura Y, Uehara T, Ujibe K, Yoshihashi H, Yamada M, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Hirata H. The p.Thr395Met missense variant of NFIA found in a patient with intellectual disability is a defective variant. *Am J Med Genet A*. 2022;188(4):1184-92.
- 6) Suzuki H, Aoki K, Kurosawa K, Imagawa K, Ohto T, Yamada M, Takenouchi T, Kosaki K, Ishitani T. De novo non-synonymous CTR9 variants are associated with motor delay and macrocephaly: human genetic and zebrafish experimental evidence. *Hum Mol Genet*. 2022;31(22):3846-54.
- 7) Suzuki H, Li S, Tokutomi T, Takeuchi C, Takahashi M, Yamada M, Okuno H, Miya F, Takenouchi T, Numabe H, Kosaki K, Ohshima T. De novo non-synonymous DPYSL2 (CRMP2) variants in two patients with intellectual disabilities and documentation of functional relevance through zebrafish rescue and cellular transfection experiments. *Hum Mol Genet*. 2022;31(24):4173-82.
- 8) 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;244:38-48 e1.

- 9) Yamada M, Suzuki H, Futagawa H, Takenouchi T, Miya F, Yoshihashi H, Kosaki K. Phenotypic overlap between cardioacrofacial dysplasia-2 and oral-facial-digital syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022;65(6):104512.
- 10) Yamada M, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Deciphering complex rearrangements at the breakpoint of an apparently balanced reciprocal translocation t(4:18)(q31;q11.2)dn and at a cryptic deletion: Further evidence of TLL1 as a causative gene for atrial septal defect. *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2472-8.
- 11) Hayashi T, Yano N, Kora K, Yokoyama A, Maizuru K, Kayaki T, Nishikawa K, Osawa M, Niwa A, Takenouchi T, Hijikata A, Shirai T, Suzuki H, Kosaki K, Saito MK, Takita J, Yoshida T. Involvement of mTOR pathway in neurodegeneration in NSF-related developmental and epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet*. 2023;32(10):1683-97.
- 12) Kuroda Y, Kumaki T, Saito Y, Enomoto Y, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K, Kurosawa K. A novel variant of ARPC4-related neurodevelopmental disorder. *Am J Med Genet A*. 2023;191(3):893-5.
- 13) Yamada M, Okuno H, Okamoto N, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing. *Eur J Med Genet*. 2023;66(2):104690.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

疫学・生物統計学、ウェブサイトによる公開、倫理的な共通基盤のバックアップ

研究分担者 増井 徹

国立精神神経医療研究センター メディカルゲノムセンター 特任研究員（令和2年度所属）

研究要旨

本研究領域の基盤となる患者情報とその解析結果等を含む疫学・生物統計学等のデータを、ウェブサイトから公開することを考える際に、研究倫理指針を重視した対応と、実際に科学の遂行のための情報共有基盤という課題が存在する。この2つの領域は重なる部分と、それぞれの持つ課題が存在する。本研究では英国の報告書等を読み解くことで、この分野の、特に2つ目の課題を中心に検討した。結果、情報の共有における倫理的課題と、情報の共有の基盤となる事項を検討して、現行の問題点を明らかにした。

A. 研究目的

本研究班の活動領域において、患者情報及び研究解析情報のWeb上での公開と研究者間での共有は重要な課題である。我が国の体制を考えるうえで、メカニズム・インフラ・ハードの問題と同時に、情報を公開し共有するとはどのような行為であり、それはどのような研究上、倫理上の問題を含むかの議論はまだ始まったばかりであり、実質先行の状態が続いている。

そこで、この分野の先進的取り組みを継続的に実施している英国の報告書を検討し、日本において検討されていない、しかし、問題となる課題について検討する。

B. 研究方法

英国では Cameron 政権の始まる 2010 年あたりから、情報のデジタル化、デジタル革命、情報収集、情報共有についての報告書が多数出版されている。本研究では特に、先天異常症候群領域での課題を検討するために、全ゲノム解析における偶発的所見と本来的所見の管理に関する報告書（Public Health Genetics Foundation, Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genomes Project, 2013）と、Royal Society が作成した”Science as an open enterprisem, 2012” に注目して解析した。

（倫理面への配慮）

非該当

C. 研究結果

これらの報告書を共有できるように注意深く翻訳するとともに、論点を抽出した。結果として、以下の点を抽出した。

1. 最初の報告書においては、WGS における研究成果の取り扱いに関して、体系的な検討がなされており、その成果としての判断ダイアグラム明確であり、説明のしやすく、医師と患者の立場を守るものであることが明らかとなった。日本の現在の方針もこの方針を生かしていると考えられる。
2. 2つ目の報告書では、日本でも最近になってやっと明確に意識されているが、情報の共有におけるデータベース事業において、データ **manage** 及び **curator** の位置づけとその待遇に関する勧告がなされている。また、他の多くの報告書で同様の問題点が指摘されている。もちろん、英国でも昔から話題になっていて解決されない問題として取り上げられている。日本においては、人材育成は開始されているが、今後の継続的育成とその職種の維持がどのように行われるかは次の課題であり、英国の動きを追跡することは重要と考える。
3. もう一つ、日本においては議論の俎上に載らないが、研究者が研究の成果として得たデータを他の研究者等が利用する場合に、

その利用に合ったデータの整理が必要であり、それに対して誰が、どのように対処し、費用を持つべきかという議論が、英国では真剣に行われている。データの公開を本当に有効にするために、利用者が使える、その目的に合ったデータ型にして共有するために、資源の配分を明確に考えるべき時が来た。

D. 考察

ここで抽出した論点は、現在わが国では、論点として意識され始めている話題である。これまで議論が俎上に載せられず、あたかもないようにふるまわれているが、実際に2021年3月の東北大の情報共有プラットフォームのシンポジウムで話したところ、多くの質問がでた。それは、現場においては、問題として強く意識されていることを意味する。

E. 結論

英国は日本とはレベルが異なり、その解析は意味がないという意見がある。しかし、わたくしのこれまでの経験からすると、また、この領域においても、共通の問題に苦勞しており、その解決策を模索している。その一端を明確に提示することで、我が国における情報の公開と共有の課題とその解決策の検討に役立つことを期待している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chen Y, Sakurai K, Maeda S, Masui T, Okano H, Dewender J, Seltmann S, Kurtz A Masuya H, Nakamura Y, Sheldon M, Schneider J, Stacey GN, Panina Y, Fujibuchi W. Integrated Collection of Stem Cell Bank Data, a Data Portal for Standardized Stem Cell Information. Stem cell reports. 2021;16(4):997-1005.

2. 学会発表

- 1) 増井徹. 身体性とコロナウイルス感染症、Net 通信と医療. 科学社会学会. 東京 (Web) ,2020.9.27, 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

先天異常症候群の診断基準等の改定および情報提供ツールの構築

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（令和2年度・令和3年度）

研究要旨

ハーラマン・ストライフ症候群をはじめとする先天異常症候群の診療ガイドライン・重症度分類の改定の参考とするため、小児科施設を対象に当該疾患の全国アンケート調査、日本人症例の文献調査、当該疾患患者会での患者調査を行った。また、臨床遺伝学関連画像資料の作成や、先天異常症候群を中心とした遺伝性疾患に関する講演会等を実施し、先天異常症候群の患者・家族への啓発を行った。

A. 研究目的

●ハーラマン・ストライフ症候群をはじめとする先天異常症候群の診断基準ならびに重症度分類を見直し、改訂を行う。

●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（evidence-based medicine：エビデンスに基づく医療）に準ずる情報を選択して、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

ハーラマン・ストライフ症候群の患者調査や文献調査により、診療ガイドライン・重症度分類の見直しを行った。また医学研究、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

ハーラマン・ストライフ症候群の小児科領域での全国調査では6例の確定診断例と2例の疑診

例、患者会調査ではその他に6例の確定診断成人例と2例の疑診成人例が見出された。

臨床遺伝学関連医療従事者の教育、ならびに患者・患者家族への説明に資するべく、遺伝子疾患や先天異常症候群の診断ならびに遺伝カウンセリングに関する画像資料を作成した。画像は著作権フリーの形で公開予定である。

また、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

ハーラマン・ストライフ症候群のアンケート調査では同一患者が複数の施設から重複して報告されていた例が複数、文献調査や患者会調査で確認された。明確な臨床症状を示さない、もしくはいくつかの補助的な表現型しか持たない

患者について、新たな診断基準に基づき確定診断が下された症例が認められたことより、

作成した画像資料は様々なファイル形式から成り、容量が大きいものもあるため、収納先や管理方法の検討が必要である。

遺伝学的検査の進歩に関する講演は、有意義ではあったが、患者家族には難解な内容であったとの声も少なくなく、今後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

ハーラマン・ストライフ症候群に関しては、少なくとも国内に 12 例の確定診断症例を確認することが出来た。

遺伝医学の情報提供サイトとして以下を構築し、先天異常症候群を含む画像資料を追加掲載した。 <https://cligen.org/>

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 遺伝カウンセリング 疾患再発率の算出法. 小児科臨床. 2020;73(5):621-6.
- 2) 沼部 博直. 【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】 遺伝カウンセリング 家系図の作成法とその注意点. 小児科臨床. 2020;73(5):615-20.
- 3) 沼部 博直. 先天異常症候群と SIDS. 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌. 2020;20(1):16-22.
- 4) Numabe H, Kosaki K. Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population. *Pediatr Int.* 2021;63(4):474-5.
- 5) 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.
- 6) 沼部 博直. 先天性疾患と遺伝カウンセリング. 泌尿器科. 2021;13(2):203-8.
- 7) Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals

with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15007.

- 8) 坂倉 早紀, 結城 賢弥, 太田 友香, 村田 栄弥子, 小崎 里華, 小崎 健次郎, 沼部 博直 et al. Hallermann-Streiff 症候群成人例における眼所見. 日本眼科学会雑誌. 2022;126(9):760-71.
 - 9) 沼部 博直. 先天異常の遺伝学的診断. 東京医科大学雑誌. 2022;80(2):81-7.
- ### 2. 学会発表
- 1) 沼部 博直, 先天異常症候群と SIDS, 第 26 回 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会学術集会, 東京(Web), 2020.8.27, 国内
 - 2) 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
 - 3) 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, 全前脳症を伴った環状 21 番染色体症候群の 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, 国内
 - 4) 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
 - 5) 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Baynam GS, Groft S, van der Westhuizen FH, Gassman SD, du Plessis K, Coles EP, Selebatso E, Selebatso M, Gaobinelwe B, Selebatso T, Joel D, Llera VA, Vorster BC, Wuebbels B, Djoudalbaye B, Austin CP, Kumuthini J, Forman J, Kaufmann P, Chipeta J, Gavhed D, Larsson A, Stojiljkovic M, Nordgren A, Roldan EJA, Taruscio D, Wong-Rieger D, Nowak K, Bilkey GA, Easteal S, Bowdin S, Reichardt JKV, Beltran S, <u>Kosaki K</u> , van Karnebeek CDM, Gong M, Shuyang Z, Mehrian-Shai R, Adams DR, Puri RD, Zhang F, Pachter N, Muenke M, Nellaker C, Gahl WA, Cederroth H, Broley S, Schoonen M, Boycott KM, Posada M	A call for global action for rare diseases in Africa	Nat Genet	52(1)	21-26	2020
Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K, <u>Japan Eye Genetics C</u>	Clinical and Genetic Characteristics of 18 Patients from 13 Japanese Families with CRX-associated retinal disorder: Identification of Genotype-phenotype Association	Sci Rep	10(1)	9531	2020
Fujita H, Sasaki T, Miyamoto T, Akutsu SN, Sato S, Mori T, Nakabayashi K, Hata K, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Matsuura S</u> , <u>Matsubara Y</u> , Amagai M, Kubo A	Premature aging syndrome showing random chromosome number instabilities with CDC20 mutation	Aging Cell	19(11)	e13251	2020
Fukaishi T, Minami I, Masuda S, Miyachi Y, Tsujimoto K, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshida M, Takahashi S, Kashimada K, Morio T, <u>Kosaki K</u> , Maezawa Y, Yokote K, Yoshimoto T, Yamada T	A case of generalized lipodystrophy-associated progeroid syndrome treated by leptin replacement with short and long-term monitoring of the metabolic and endocrine profiles	Endocr J	67(2)	211-8	2020
Hiraide T, Kataoka M, <u>Suzuki H</u> , Aimi Y, Chiba T, Isobe S, Katsumata Y, Goto S, Kanekura K, Yamada Y, Moriyama H, Kitakata H, Endo J, Yuasa S, Arai Y, Hirose N, Satoh T, Hakamata Y, Sano M, Gamou S, <u>Kosaki K</u> , Fukuda K	Poor outcomes in carriers of the RNF213 variant (p.Arg4810Lys) with pulmonary arterial hypertension	J Heart Lung Transplant	39(2)	103-12	2020
Kobayashi Y, Takeda T, Kunitomi H, Ueki A, Misu K, Kowashi A, Takahashi T, Anko M, Watanabe K, Masuda K, Uchida T, Tominaga E, Banno K, <u>Kosaki K</u> , Aoki D	Cowden syndrome complicated by schizophrenia: A first clinical report	Eur J Med Genet	63(8)	103959	2020
<u>Kosaki R</u> , Kubota M, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Consecutive medical exome analysis at a tertiary center: Diagnostic and health-economic	Am J Med Genet A	182(7)	1601-7	2020

	outcomes				
Li L, Fong CY, Tay CG, Tae SK, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Thong MK	Infantile neuroaxonal dystrophy in a pair of Malaysian siblings with progressive cerebellar atrophy: Description of an expanded phenotype with novel PLA2G6 variants	J Clin Neurosci	71	289-92	2020
Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi T, Furuya N, <u>Yoshihashi H</u> , Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, <u>Kosaki K</u> , Masuno M, Kuroki Y, <u>Kurosawa K</u>	Update of the genotype and phenotype of KMT2D and KDM6A by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome	Am J Med Genet A	182(10)	2333-44	2020
Murakami H, <u>Uehara T</u> , Tsurusaki Y, Enomoto Y, Kuroda Y, Aida N, <u>Kosaki K</u> , <u>Kurosawa K</u>	Blended phenotype of AP4E1 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15	Brain Dev	42(3)	289-92	2020
Oiso N, Kubo A, Shimizu A, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Chikugo T, Nakabayashi K, Hata K, Yanagihara S, Ishikawa O, <u>Matsubara Y</u> , Amagai M, Kawada A	Epidermodyplasia verruciformis without progression to squamous cell carcinomas in an elderly man: alpha-human papillomavirus infection in the evolving verruca	Int J Dermatol	59(9)	e334-e6	2020
Sakaguchi Y, <u>Uehara T</u> , Sasaki M, Fujimura K, Kishi K, <u>Kosaki K</u> , <u>Takenouchi T</u>	Hereditary spastic paraplegia masqueraded by congenital melanocytic nevus syndrome: Dual pathogenesis of germline non-mosaicism and somatic mosaicism	Eur J Med Genet	63(4)	103803	2020
Sugihara E, Hashimoto N, Osuka S, Shimizu T, Ueno S, Okazaki S, Yaguchi T, Kawakami Y, <u>Kosaki K</u> , Sato TA, Okamoto S, Saya H	The Inhibitor of Apoptosis Protein Livin Confers Resistance to Fas-Mediated Immune Cytotoxicity in Refractory Lymphoma	Cancer Res	80(20)	4439-50	2020
Sunaga Y, Muramatsu K, <u>Kosaki K</u> , Sugai K, Mizuno T, Kouno M, Tashiro M	Variant in the neuronal vesicular SNARE VAMP2 (synaptobrevin-2): First report in Japan	Brain Dev	42(7)	529-33	2020
<u>Suzuki H</u> , Yamada M, <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Parallel detection of single nucleotide variants and copy number variants with exome analysis: Validation in a cohort of 700 undiagnosed patients	Am J Med Genet A	182(11)	2529-32	2020

Suzuki-Muromoto S, <u>Kosaki R</u> , <u>Kosaki K</u> , Kubota M	Familial hemiplegic migraine with a PRRT2 mutation: Phenotypic variations and carbamazepine efficacy	Brain Dev	42(3)	293-7	2020
<u>Takenouchi T</u> , Yamada T, Kashiwagi Y, Yamaguchi Y, <u>Uehara T</u> , <u>Kosaki K</u>	Hypercoagulopathy Associated With Uniparental Disomy of Chromosome 2	J Pediatr Hematol Oncol	42(5)	370-1	2020
Taruscio D, Baynam G, Cederroth H, Groft SC, Klee EW, <u>Kosaki K</u> , Lasko P, Melegh B, Riess O, Salvatore M, Gahl WA	The Undiagnosed Diseases Network International: Five years and more!	Mol Genet Metab	129(4)	243-54	2020
<u>Uehara T</u> , Abe K, Oginuma M, Ishitani S, <u>Yoshihashi H</u> , <u>Okamoto N</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , Ishitani T	Pathogenesis of CDK8-associated disorder: two patients with novel CDK8 variants and in vitro and in vivo functional analyses of the variants	Sci Rep	10(1)	17575	2020
<u>Uehara T</u> , Yamada M, Umetsu S, Nittono H, <u>Suzuki H</u> , Fujisawa T, <u>Takenouchi T</u> , Inui A, <u>Kosaki K</u>	Biallelic Mutations in the LSR Gene Cause a Novel Type of Infantile Intrahepatic Cholestasis	J Pediatr	221	251-4	2020
Vos RA, Katayama T, Mishima H, Kawano S, Kawashima S, Kim JD, Moriya Y, Tokimatsu T, Yamaguchi A, Yamamoto Y, Wu H, Amstutz P, Antezana E, Aoki NP, Arakawa K, Bolleman JT, Bolton E, Bonnal RJP, Bono H, Burger K, Chiba H, Cohen KB, Deutsch EW, Fernandez-Breis JT, Fu G, Fujisawa T, Fukushima A, Garcia A, Goto N, Groza T, Hercus C, Hoehndorf R, Itaya K, Juty N, Kawashima T, Kim JH, Kinjo AR, Kotera M, Kozaki K, Kumagai S, Kushida T, Lutteke T, Matsubara M, Miyamoto J, Mohsen A, Mori H, Naito Y, Nakazato T, Nguyen-Xuan J, Nishida K, Nishida N, Nishide H, Ogishima S, Ohta T, Okuda S, Paten B, Perret JL, Prathipati P, Prins P, Queralt-Rosinach N, Shinmachi D, Suzuki S, Tabata T, Takatsuki T, Taylor K, Thompson M, Uchiyama I, Vieira B, Wei CH, Wilkinson M, Yamada I, Yamanaka R, Yoshitake K, Yoshizawa AC, Dumontier M, <u>Kosaki K</u> , Takagi T	BioHackathon 2015: Semantics of data for life sciences and reproducible research	F1000Res	9	136	2020
Yamada M, Shiraishi Y, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , Abe-Hatano C, <u>Kurosawa K</u> , <u>Kosaki K</u>	Diagnostic utility of integrated analysis of exome and transcriptome: Successful diagnosis of Au-Kline syndrome in a patient with submucous cleft palate, scaphocephaly, and intellectual disabilities	Mol Genet Genomic Med	8(9)	e1364	2020

Yamada M, Sokoda T, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , Yagihashi T, Maruo Y, <u>Kosaki K</u>	Learning disability and myoclonic epilepsy associated with apparently synonymous but splice-disrupting JMJD1C variant that led to 21 bp deletion of the transcript	Am J Med Genet A	182(12)	42532-6	2020
Yamada M, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , Inui A, Ikemiyagi M, Kamimaki I, <u>Kosaki K</u>	Shortfall of exome analysis for diagnosis of Shwachman-Diamond syndrome: Mismapping due to the pseudogene SBDSP1	Am J Med Genet A	182(7)	1631-6	2020
Yamada M, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Protein elongation variant of PUF60: Milder phenotypic end of the Verheij syndrome	Am J Med Genet A	182(11)	2709-14	2020
Yamaguchi H, Morisada N, Maruyama A, <u>Kosaki K</u> , Nomura K	Improvement of opsoclonus after congenital cataract surgery in an infant	Pediatr Int	62(1)	108-9	2020
Yang L, Fujinami K, Ueno S, Kuniyoshi K, Hayashi T, Kondo M, Mizota A, Naoi N, Shinoda K, Kameya S, Fujinami-Yokokawa Y, Liu X, Arno G, Pontikos N, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Nakamura N, Mawatari G, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshitake K, Iwata T, Tsunoda K, group Js	Genetic Spectrum of EYS-associated Retinal Disease in a Large Japanese Cohort: Identification of Disease-associated Variants with Relatively High Allele Frequency	Sci Rep	10(1)	5497	2020
Akasaka M, Kamei A, Tanifuji S, Asami M, Ito J, Mizuma K, Oyama K, Tokutomi T, Yamamoto K, Fukushima A, <u>Takenouchi T</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u>	GNAO1 mutation-related severe involuntary movements treated with gabapentin	Brain Dev	43(4)	576-9	2021
Aoki S, Hirata Y, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Amagai M, Kubo A	Frequent FGFR3 and Ras Gene Mutations in Skin Tags or Acrochordons	J Invest Dermatol	141(11)	2756-60 e8	2021
Biesecker LG, Adam MP, Alkuraya FS, Amemiya AR, Bamshad MJ, Beck AE, Bennett JT, Bird LM, Carey JC, Chung B, Clark RD, Cox TC, Curry C, Dinulos MBP, Dobyns WB, Giampietro PF, Girisha KM, Glass IA, Graham JM, <u>Kosaki K</u> , et al.	A dyadic approach to the delineation of diagnostic entities in clinical genomics	Am J Hum Genet	108(1)	8-15	2021
Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardì N, Cratere MG, Boschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherini I, Fato R, Raiola G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y, Nakamura H, Mishra SK, Yeh YS, Kato T, Nozu K, Tanboon J,	Biallelic variants in LIG3 cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy	Brain	144(5)	1451-66	2021

Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto YI, Ohtake A, <u>Kosaki K</u> , Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M, De Giorgio R					
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, <u>Kosaki K</u> , Kubota K, Lemons JM, Magrina MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, <u>Okamoto N</u> , Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedlacek Z, Schatz K, Streff H, <u>Uehara T</u> , 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	23(7)	1234-45	2021
Hatano M, Fukushima H, Ohto T, Ueno Y, Saeki S, Enokizono T, Tanaka R, Tanaka M, Imagawa K, Kanai Y, <u>Kato M</u> , Shiraku H, <u>Suzuki H</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , 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	Am J Med Genet A	185(4)	1113-9	2021
Hirata K, <u>Okamoto N</u> , Ichikawa C, Inoue S, Nozaki M, Banno K, <u>Takenouchi T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u>	Severe course with lethal hepatocellular injury and skeletal muscular dysgenesis in a neonate with infantile liver failure syndrome type 1 caused by novel LARS1 mutations	Am J Med Genet A	185(3)	866-70	2021
Ishikawa T, Tamura E, Kasahara M, Uchida H, Higuchi M, Kobayashi H, Shimizu H, Ogawa E, Yotani N, Irie R, <u>Kosaki R</u> , <u>Kosaki K</u> , 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
Itano J, Tanimoto Y, Kimura G, Hamada N, Tanaka H, Ninomiya S, <u>Kosaki K</u> , Miyahara N, Maeda Y, Kiura K	Interstitial Pneumonia Secondary to Hermansky-Pudlak Syndrome Type 4 Treated with Different Antifibrotic Agents	Intern Med	60(5)	783-8	2021
Kobayashi Y, Hirasawa A, Chiyoda T, Ueki A, Masuda K, Misu K, Kawaida M, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, <u>Kosaki K</u> , Aoki D	Retrospective evaluation of risk-reducing salpingo-oophorectomy for BRCA1/2 pathogenic	Jpn J Clin Oncol	51(2)	213-7	2021

	variant carriers among a cohort study in a single institution				
Komatsu-Fujii T, Murata T, Adachi E, Kaku Y, Wada T, Nakagawa N, Kosugi S, <u>Uehara T</u> , <u>Kosaki K</u> , Kataoka T, Egawa G, Dainichi T, Kabashima K	Sterile abscesses possibly stem from acantholytic folliculitis in comedonal Darier disease: a case report	Br J Dermatol	185(3)	667-9	2021
Mori M, Kumada T, Inoue K, Nozaki F, Matsui K, Maruo Y, Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Shibata M	Ketogenic diet for refractory epilepsy with MEHMO syndrome: Caution for acute necrotizing pancreatitis	Brain Dev	43(6)	724-8	2021
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, <u>Kosaki K</u> , 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, <u>Uehara T</u> , Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, <u>Kosaki K</u> , <u>Okamoto N</u>	Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions	Am J Med Genet A	185(10)	2913-21	2021
<u>Nishina S</u> , Hosono K, Ishitani S, <u>Kosaki K</u> , Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitu H, <u>Ogata T</u> , 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
<u>Numabe H</u> , <u>Kosaki K</u>	Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population	Pediatr Int	63(4)	474-5	2021
<u>Okamoto N</u> , Miya F, Kitai Y, Tsunoda T, <u>Kato M</u> , <u>Saitoh S</u> , Kanemura Y, <u>Kosaki K</u>	Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability	Neurol Sci	42(7)	2975-8	2021
Onodera S, Morita N, Nakamura Y, Takahashi S, Hashimoto K, Nomura T, Katakura A, <u>Kosaki K</u> , Azuma T	Novel alterations in IFT172 and KIFAP3 may induce basal cell carcinoma	Orphanet J Rare Dis	16(1)	443	2021
Saito M, Hirano D, Kobayashi H, <u>Kosaki K</u> , Miyata I	A case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 8 associated with central precocious puberty	Pediatr Int	63(3)	338-9	2021
Sakaguchi Y, Yoshihashi H, <u>Uehara T</u> ,	Coloboma may be a	Am J Med	185(3)	884-8	2021

Miyama S, <u>Kosaki K</u> , <u>Takenouchi T</u>	shared feature in a spectrum of disorders caused by mutations in the WDR37-PACS1-PACS2 axis	Genet A			
Sasaki M, Sumitomo N, Shimizu-Motohashi Y, Takeshita E, <u>Kurosawa K</u> , <u>Kosaki K</u> , Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N	ATP1A3 variants and slowly progressive cerebellar ataxia without paroxysmal or episodic symptoms in children	Dev Med Child Neurol	63(1)	111-5	2021
Shinya Y, Hiraide T, Momoi M, Goto S, <u>Suzuki H</u> , Katsumata Y, Kurebayashi Y, Endo J, Sano M, Fukuda K, <u>Kosaki K</u> , Kataoka M	TNFRSF13B c	J Am Heart Assoc	10(5)	e019245	2021
<u>Suzuki H</u> , Inaba M, Yamada M, <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Mizuno S</u> , <u>Kosaki K</u> , 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 T, Hirai Y, <u>Uehara T</u> , Ohga R, <u>Kosaki K</u> , Kawahara A	Involvement of the zebrafish trap gene in craniofacial development	Sci Rep	11(1)	24166	2021
Takahashi Y, Kubota M, <u>Kosaki R</u> , <u>Kosaki K</u> , Ishiguro A	A severe form of autosomal recessive spinocerebellar ataxia associated with novel PMPCA variants	Brain Dev	43(3)	464-9	2021
<u>Takenouchi T</u> , Kodo K, Yamazaki F, <u>NaKato Mi H</u> , <u>Kosaki K</u>	Progressive cerebral and coronary aneurysms in the original two patients with Kosaki overgrowth syndrome	Am J Med Genet A	185(3)	999-1003	2021
<u>Uehara T</u> , Sanuki R, Ogura Y, Yokoyama A, Yoshida T, Futagawa H, <u>Yoshihashi H</u> , Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , Matsubara K, Hirata H, <u>Kosaki K</u> , Takano-Shimizu T	Recurrent NFIA K125E substitution represents a loss-of-function allele: Sensitive in vitro and in vivo assays for nontruncating alleles	Am J Med Genet A	185(7)	2084-93	2021
Ueki A, Sugano K, Misu K, Aimonio E, Nakamura K, Tanishima S, Tanaka N, Mikami S, Hirasawa A, Ando M, Yoshida T, Oya M, Nishihara H, <u>Kosaki K</u>	Germline Whole-Gene Deletion of FH Diagnosed from Tumor Profiling	Int J Mol Sci	22(15)		2021
Voisin N, Schnur RE, Douzgou S, Hiatt SM, Rustad CF, Brown NJ, Earl DL, Keren B, Levchenko O, Geuer S, Verheyen S, Johnson D, Zarate YA, Hancarova M, Amor DJ, Bebin EM, Blatterer J, Brusco A, Cappuccio G, Charrow J, Chatron N, Cooper GM, Courtin T, Dadali E, Delafontaine J, Del Giudice E, Doco M, Douglas G, Eisenkolbl A, Funari T, Giannuzzi G, Gruber-Sedlmayr U, Guex N, Heron D, Holla OL, Hurst ACE, Juusola J, Kronn D, Lavrov A, Lee C, Lorrain S, Merckoll E, Mikhaleva A,	Variants in the degron of AFF3 are associated with intellectual disability, mesomelic dysplasia, horseshoe kidney, and epileptic encephalopathy	Am J Hum Genet	108(5)	857-73	2021

Norman J, Pradervand S, Prchalova D, Rhodes L, Sanders VR, Sedlacek Z, Seebacher HA, Sellars EA, Sirchia F, <u>Takenouchi T</u> , Tanaka AJ, Taska-Tench H, Tonne E, Tveten K, Vitiello G, Vlckova M, <u>Uehara T</u> , Nava C, Yalcin B, <u>Kosaki K</u> , Donnai D, Mundlos S, Brunetti-Pierri N, Chung WK, Reymond A					
Yamada M, Arimitsu T, Osada A, <u>Kosaki K</u>	Direct visualization of the evolution of limb amputation in amnion rupture sequence in an extremely preterm infant born at 22 weeks	Am J Med Genet A	185(9)	33645-0	2021
Yamada M, Kubota K, Uchida A, Yagihashi T, Kawasaki M, <u>Suzuki H</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , Kurosaka H, <u>Kosaki K</u>	Fork-shaped mandibular incisors as a novel phenotype of LRP5-associated disorder	Am J Med Genet A	185(5)	1544-9	2021
Yamada M, Ono M, Ishii T, <u>Suzuki H</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Establishing intellectual disability as the key feature of patients with biallelic RNPC3 variants	Am J Med Genet A	185(6)	1836-40	2021
Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Watanabe A</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Mizuno S</u> , <u>Kosaki K</u>	Role of chimeric transcript formation in the pathogenesis of birth defects	Congenit Anom (Kyoto)	61(3)	76-81	2021
Yanagishita T, Hirade T, Shimojima Yamamoto K, Funatsuka M, Miyamoto Y, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Nagata S, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, <u>Kosaki K</u> , Yamamoto T	HECW2-related disorder in four Japanese patients	Am J Med Genet A	185(10)	2895-902	2021
Yanagishita T, Hirade T, Yamamoto KS, Funatsuka M, Miyamoto Y, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Nagata S, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, <u>Kosaki K</u> , Yamamoto T	Corrigendum to "HECW2-related disorder in four Japanese patients"	Am J Med Genet A	185(12)	3926-7	2021
Zarate YA, <u>Uehara T</u> , 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, <u>Okamoto N</u> , <u>Mizuno S</u> , Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, <u>Kosaki K</u>	CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants	Genet Med	23(6)	1050-7	2021
Abe K, Kitago M, <u>Kosaki K</u> , Yamada M, Iwasaki E, Kawasaki S, Mizukami K, Momozawa Y, Terao C, Yagi H, Abe Y, Hasegawa Y, Hori S, Tanaka M, Nakano Y, Kitagawa Y	Genomic analysis of familial pancreatic cancers and intraductal papillary mucinous neoplasms: A cross-sectional study	Cancer Sci	113(5)	1821-9	2022
Akahane T, Masuda K, Hirasawa A, Kobayashi Y, Ueki A, Kawaida M, Misu K,	TP53 variants in p53 signatures and the	J Gynecol Oncol	33(4)	e50	2022

Nakamura K, Nagai S, Chiyoda T, Yamagami W, Hayashi S, Kataoka F, Banno K, Sugano K, Okita H, <u>Kosaki K</u> , Nishihara H, Aoki D	clonality of STICs in RRSO samples				
Ariake C, Hosoe N, Sakurai H, Tojo A, Hayashi Y, Ji Limpias Kamiya K, Sujino T, Takabayashi K, <u>Kosaki K</u> , Seki S, Hisamatsu T, Ogata H, Kanai T	Chronic Enteropathy Associated with Solute Carrier Organic Anion Transporter Family, Member 2A1 (SLCO2A1) with Positive Immunohistochemistry for SLCO2A1 Protein	Intern Med	61(17)	2607-11	2022
Awazu M, Yamada M, Asada N, Hashiguchi A, <u>Kosaki K</u> , Matsumura K	A girl with a mutation of the ciliary gene CC2D2A presenting with FSGS and nephronophthisis	CEN Case Rep	11(1)	116-9	2022
Biesecker LG, Adam MP, Chung BH, <u>Kosaki K</u> , Menke LA, White SM, Carey JC, Hennekam RCM	Elements of morphology: Standard terminology for the trunk and limbs	Am J Med Genet A	188(11)	3191-228	2022
Ikura H, Kitakata H, Endo J, Moriyama H, Sano M, Tsujikawa H, Sawano M, Masuda T, Ohki T, Ueda M, <u>Kosaki K</u> , Fukuda K	Three patients of transthyretin amyloidosis in a Japanese family with amyloidogenic transthyretin Thr49Ser (p.Thr69Ser) variant	Eur J Med Genet	65(3)	10445-1	2022
Inoguchi T, <u>Takenouchi T</u> , Yamazaki F, Kondo Y, Mitamura H, <u>Kosaki K</u> , Takahashi T	Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a girl with neurocutaneous melanosis caused by a somatic mutation in NRAS	Rheumatology (Oxford)	61(8)	e224-e6	2022
Isobe K, Ieda D, Miya F, Miyachi R, Otsuji S, Asai M, Tsunoda T, <u>Kosaki K</u> , Hattori A, <u>Saitoh S</u> , Mizuno M	Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A	Brain Dev	44(3)	249-53	2022
Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, <u>Suzuki H</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Yoshiura KI</u> , 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	67(3)	143-8	2022
Kirino S, Suzuki M, Ogawa T, Takasawa K, Adachi E, Gau M, Takahashi K, Ikeno M, Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Moriyama K</u> , Yoshida M, Morio T, Kashimada K	Clinical report: Chronic liver dysfunction in an individual with an AMOTL1 variant	Eur J Med Genet	65(11)	10462-3	2022
Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, <u>Kosaki R</u> , Inagaki H, <u>Kosaki K</u> , Kurahashi H	Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2	Am J Med Genet A	188(7)	2246-50	2022

Matsukawa Y, Sakamoto K, Ikeda Y, Taga T, <u>Kosaki K</u> , Maruo Y	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome due to lysinuric protein intolerance: a patient with a novel compound heterozygous pathogenic variant in SLC7A7	Int J Hematol	116(4)	635-8	2022
Moriyama H, Endo J, Kataoka M, Shimanaka Y, Kono N, Sugiura Y, Goto S, Kitakata H, Hiraide T, Yoshida N, Isobe S, Yamamoto T, Shirakawa K, Anzai A, Katsumata Y, Suematsu M, <u>Kosaki K</u> , Fukuda K, Arai H, Sano M	Omega-3 fatty acid epoxides produced by PAF-AH2 in mast cells regulate pulmonary vascular remodeling	Nat Commun	13(1)	3013	2022
Murofushi Y, Hayakawa I, Abe Y, Ohto T, Murayama K, <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , Kubota M	Ketogenic Diet for KARS-Related Mitochondrial Dysfunction and Progressive Leukodystrophy	Neuropediatrics	53(1)	23955	2022
Nakajima K, <u>Suzuki H</u> , Yamamoto M, Yamamoto T, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, <u>Kosaki K</u> , Nakajima H, Sano S, Kubo A	A familial case of periodontal Ehlers-Danlos syndrome lacking skin extensibility and joint hypermobility with a missense mutation in CIR	J Dermatol	49(7)	714-8	2022
Nishi E, <u>Takenouchi T</u> , Miya F, <u>Uehara T</u> , Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, <u>Mizuno S</u> , Kaname T, <u>Kosaki K</u> , <u>Okamoto N</u>	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
Ogawa E, Sakaguchi Y, Enokizono M, <u>Yoshihashi H</u> , Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Miyama S, <u>Takenouchi T</u>	Vanishing basal ganglia in ATP1A3-related polymicrogyria	Am J Med Genet A	188(2)	665-7	2022
Ogura Y, <u>Uehara T</u> , Ujibe K, <u>Yoshihashi H</u> , Yamada M, <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , Hirata H	The p.Thr395Met missense variant of NFIA found in a patient with intellectual disability is a defective variant	Am J Med Genet A	188(4)	1184-92	2022
Ohkawa T, Nishimura A, <u>Kosaki K</u> , Aoki-Nogami Y, Tomizawa D, Kashimada K, Morio T, <u>Kato M</u> , Mizutani S, Takagi M	PAX3/7-FOXO1 fusion-negative alveolar rhabdomyosarcoma in Schuurs-Hoeijmakers syndrome	J Hum Genet	67(1)	18719	2022
<u>Okamoto N</u> , Miya F, Tsunoda T, Kanemura Y, <u>Saitoh S</u> , <u>Kato M</u> , Yanagi K, Kaname T, <u>Kosaki K</u>	Four pedigrees with aminoacyl-tRNA synthetase abnormalities	Neurol Sci	43(4)	2765-74	2022
Saito S, Ono N, Sasaki T, Aoki S, <u>Kosaki K</u> , Kuze B, Nakabayashi K, Amagai M, Kubo A	Neurofibromatosis type 2 with mild Pierre-Robin sequence showing a heterozygous chromosome 22q12 microdeletion	J Hum Genet	67(11)	675-8	2022

	encompassing NF2 and MN1				
Shiraishi Y, Okada A, Chiba K, Kawachi A, Omori I, Mateos RN, Iida N, Yamauchi H, <u>Kosaki K</u> , Yoshimi A	Systematic identification of intron retention associated variants from massive publicly available transcriptome sequencing data	Nat Commun	13(1)	5357	2022
<u>Suzuki H</u> , Aoki K, <u>Kurosawa K</u> , Imagawa K, Ohto T, Yamada M, <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , Ishitani T	De novo non-synonymous CTR9 variants are associated with motor delay and macrocephaly: human genetic and zebrafish experimental evidence	Hum Mol Genet	31(22)	3846-54	2022
<u>Suzuki H</u> , Li S, Tokutomi T, Takeuchi C, Takahashi M, Yamada M, Okuno H, Miya F, <u>Takenouchi T</u> , <u>Numabe H</u> , <u>Kosaki K</u> , Ohshima T	De novo non-synonymous DPYSL2 (CRMP2) variants in two patients with intellectual disabilities and documentation of functional relevance through zebrafish rescue and cellular transfection experiments	Hum Mol Genet	31(24)	4173-82	2022
<u>Suzuki H</u> , Nozaki M, <u>Yoshihashi H</u> , 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, <u>Kurosawa K</u> , <u>Kosaki R</u> , Ito Y, <u>Okamoto N</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Takenouchi T</u>	Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations	J Pediatr	244	38-48 e1	2022
Suzuki N, Takai Y, Yonemura M, Negoro H, Motonaga S, Fujishiro N, Nakamura E, Takae S, Yoshida S, Uesugi K, Ohira T, Katsura A, Fujiwara M, Horiguchi I, <u>Kosaki K</u> , Onodera H, Nishiyama H	Guidance on the need for contraception related to use of pharmaceuticals: the Japan Agency for Medical Research and Development Study Group for providing information on the proper use of pharmaceuticals in patients with reproductive potential	Int J Clin Oncol	27(5)	829-39	2022
Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, <u>Kosaki K</u> , <u>Matsubara Y</u> , 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	67(9)	505-13	2022
Tsuchida Y, Nagafuchi Y, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , Yamada M, Kono M, Hatano H, Shoda H, Fujio K, <u>Kosaki K</u>	Rheumatoid arthritis in a patient with compound heterozygous variants in the COL11A2 gene and	Medicine (Baltimore)	101(7)	e28828	2022

	progressive hearing loss: A case report				
Uwamino Y, Yokoyama T, Shimura T, Nishimura T, Sato Y, Wakui M, <u>Kosaki K</u> , Hasegawa N, Murata M	The effect of the E484K mutation of SARS-CoV-2 on the neutralizing activity of antibodies from BNT162b2 vaccinated individuals	Vaccine	40(13)	1928-31	2022
Yamada M, Arimitsu T, <u>Suzuki H</u> , Miwa T, <u>Kosaki K</u>	Early diagnosis of lateral meningocele syndrome in an infant without neurological symptoms based on genomic analysis	Childs Nerv Syst	38(3)	659-63	2022
Yamada M, <u>Suzuki H</u> , Adachi H, Noguchi A, Miya F, Takahashi T, <u>Kosaki K</u>	Diagnosis of SLC25A46-related pontocerebellar hypoplasia in two siblings with fulminant neonatal course: role of postmortem CT and whole genomic analysis: a case report	BMC Neurol	22(1)	20	2022
Yamada M, <u>Suzuki H</u> , Futagawa H, <u>Takenouchi T</u> , Miya F, <u>Yoshihashi H</u> , <u>Kosaki K</u>	Phenotypic overlap between cardioacrofacial dysplasia-2 and oral-facial-digital syndrome	Eur J Med Genet	65(6)	104512	2022
Yamada M, <u>Suzuki H</u> , Miya F, <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Deciphering complex rearrangements at the breakpoint of an apparently balanced reciprocal translocation t(4:18)(q31;q11.2)dn and at a cryptic deletion: Further evidence of TLL1 as a causative gene for atrial septal defect	Am J Med Genet A	188(8)	209134	2022
Yamada M, <u>Suzuki H</u> , Shima T, <u>Uehara T</u> , <u>Kosaki K</u>	A patient with compound heterozygosity of SMPD4: Another example of utility of exome-based copy number analysis in autosomal recessive disorders	Am J Med Genet A	188(2)	613-7	2022
Hayashi T, Yano N, Kora K, Yokoyama A, Maizuru K, Kayaki T, Nishikawa K, Osawa M, Niwa A, <u>Takenouchi T</u> , Hijikata A, Shirai T, <u>Suzuki H</u> , <u>Kosaki K</u> , Saito MK, Takita J, Yoshida T	Involvement of mTOR pathway in neurodegeneration in NSF-related developmental and epileptic encephalopathy	Hum Mol Genet	32(10)	1683-97	2023
Kuroda Y, Kumaki T, Saito Y, Enomoto Y, <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Kurosawa K</u>	A novel variant of ARPC4-related neurodevelopmental	Am J Med Genet A	191(3)	893-5	2023

	disorder				
Nitta Y, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubkova K, <u>Uehara T</u> , Watanabe K, <u>Kosaki K</u> , Suzuki T, Tavosanis G, Sugie A	Direct evaluation of neuroaxonal degeneration with the causative genes of neurodegenerative diseases in Drosophila using the automated axon quantification system, MeDUsA	Hum Mol Genet	32(9)	1524-38	2023
Uwamino Y, Yokoyama T, Sato Y, Shibata A, Kurafuji T, Tanabe A, Noguchi M, Arai T, Ohno A, Yokota H, Namkoong H, Nishimura T, <u>Kosaki K</u> , Hasegawa N, Wakui M, Murata M, Matsushita H	Humoral and cellular immune response dynamics in Japanese healthcare workers up to six months after receiving a third dose of BNT162b2 monovalent vaccine	Vaccine	41(9)	1545-9	2023
Yamada M, Okuno H, <u>Okamoto N</u> , <u>Suzuki H</u> , Miya F, <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u>	Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing	Eur J Med Genet	66(2)	104690	2023
Yoshihama K, Mutai H, Sekimizu M, Ito F, Saito S, Nakamura S, Mikoshiba T, Nagai R, Takebayashi A, Miya F, <u>Kosaki K</u> , Ozawa H, <u>Matsunaga T</u>	Molecular basis of carotid body tumor and associated clinical features in Japan identified by genomic, immunohistochemical, and clinical analyses	Clin Genet	103(4)	466-71	2023
Horikawa R, <u>Ogata T</u> , <u>Matsubara Y</u> , Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K	Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients	Endocr J	67(8)	803-18	2020
Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, Kawai T, Okamura K, Hata K, Kaname T, <u>Matsubara Y</u>	A novel EFTUD2 mutation identified an adult male with mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type	Clin Dysmorphol	29(4)	186-8	2020
Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, <u>Matsubara Y</u> , Kaname T	A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCND1	J Hum Genet	66(10)	1029-34	2021
Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, <u>Aoki Y</u> , <u>Matsubara Y</u> , Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shirota 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	J Hum Genet	67(7)	393-7	2022

	paucity of interlobular bile duct				
Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, <u>Matsubara Y</u> , Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H	STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms	J Allergy Clin Immunol	151(5)	1402-9 e6	2023
Yanagi K, Coker J, Miyana K, Aso S, Kobayashi N, Satou K, Richman A, Indupuru S, <u>Matsubara Y</u> , Kaname T	Biallelic CC2D2A variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing	J Hum Genet			2023
Mori R, Matsumoto H, Muro S, <u>Morisaki H</u> , Otsuki R	Loeys-Dietz Syndrome Presenting with Giant Bullae and Asthma	J Allergy Clin Immunol Pract	8(6)	2058-9	2020
Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, <u>Morisaki H</u> , Morisaki T, Kobayashi J	Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations	J Thorac Cardiovasc Surg	159(4)	1214-20 e1	2020
森崎 裕子	【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 循環器疾患の遺伝学的検査	小児内科	52(8)	1071-4	2020
森崎 裕子	【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】循環器疾患 マルファン症候群	小児科臨床	73(5)	757-62	2020
森崎 裕子	難治性疾患(難病)を学ぶ マルファン症候群	遺伝子医学	10(2)	109-14	2020
Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, <u>Morisaki H</u> , Minase G, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, <u>Kato M</u> , Takahashi T, Yorifuji T	Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia	BMC Med Genomics	14(1)	288	2021
Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, <u>Morisaki H</u> , 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
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	53(増刊)	304-8	2021
森崎 裕子	【先天代謝異常症】結	糖尿病・	53(4)	409-15	2021

	合組織異常症	内分泌代謝科			
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	84(11)	1623-6	2021
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	278(9)	788-94	2021
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	11(1)	128-33	2021
森崎 隆幸, 森崎 裕子	各種難病の最新治療情報 マルフアン症候群の最新情報	難病と在宅ケア	26(10)	55-8	2021
Imamura T, Omura T, Sasaki N, Arino S, Nohara H, Saito A, Ichinose M, Yamaguchi K, Kojima N, Inagawa H, Takahashi K, Unno T, <u>Morisaki H</u> , Ishikawa O, Yoshikawa G, Okada Y	Case Report: Spontaneous Postpartum Quadruple Cervicocephalic Arterial Dissection With a Heterozygous COL5A1 Variant of Unknown Significance	Front Neurol	13	928803	2022
Minatogawa M, Unzaki A, <u>Morisaki H</u> , 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, <u>Aoki Y</u> , 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, <u>Kosho T</u>	Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14)	J Med Genet	59(9)	865-77	2022
Muroi A, Shiono J, Ihara S, <u>Morisaki H</u> , Nakai Y	Nonsurgical treatment of cerebral ischemia associated with ACTA2 cerebral arteriopathy: a case report and literature review	Childs Nerv Syst	38(6)	1209-12	2022
Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, Sasaki H, <u>Morisaki H</u> , Morisaki T, Kobayashi J	The differences in surgical long-term outcomes between Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome	J Thorac Cardiovasc Surg	164(1)	16-25e2	2022
Seike Y, Yokawa K, Koizumi S, Masada K,	Long-term durability of	Eur J	61(6)	1318-	2022

Inoue Y, <u>Morisaki H</u> , Morisaki T, Sasaki H, Matsuda H	a reimplantation valve-sparing aortic root replacement can be expected in both Marfan syndrome and Loey-Dietz syndrome	Cardiothorac Surg		25	
Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, <u>Morisaki H</u> , Morisaki T	Loey-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure	Can J Cardiol	38(3)	389-91	2022
森崎 裕子	【心疾患のプレコンセプションケア】 Marfan 症候群類縁疾患のプレコンセプションケア	心臓	54(12)	1325-9	2022
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	脈管学	62(10)	105-10	2022
森崎 裕子	【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】 結合織疾患 Marfan 症候群、Loey-Dietz 症候群、Ehlers-Danlos 症候群	周産期医学	52(5)	734-7	2022
Greene D, Genomics England Research C, Pirri D, Frudd K, Sackey E, Al-Owain M, Giese APJ, Ramzan K, Riaz S, Yamanaka I, Boeckx N, Thys C, Gelb BD, Brennan P, Hartill V, Harvengt J, <u>Kosho T</u> , Mansour S, Masuno M, Ohata T, Stewart H, Taibah K, Turner CLS, Imtiaz F, Riazuddin S, Morisaki T, Ostergaard P, Loey BL, <u>Morisaki H</u> , Ahmed ZM, Birdsey GM, Freson K, Mumford A, Turro E	Genetic association analysis of 77,539 genomes reveals rare disease etiologies	Nat Med	29(3)	679-88	2023
Nakao S, <u>Nishina S</u> , Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N	Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti	Jpn J Ophthalmol	64(6)	613-20	2020
仁科 幸子	【遺伝情報と遺伝カウンセリング】小児科領域別のポイント 眼疾患	小児内科	52(8)	1095-9	2020
Haque MN, Ohtsubo M, <u>Nishina S</u> , Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S	Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare	J Hum Genet	66(2)	205-14	2021

	male case with mosaicism				
Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, <u>Nishina S</u> , Azuma N	Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma	Ophthalmol Retina	5(7)	702-10	2021
松岡 真未, <u>仁科 幸子</u> , 三井田 千春, 他	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	15(1)	Jun-42	2022
Morikawa H, <u>Nishina S</u> , Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y	A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by the novel variant c.953del of the DCN gene	Hum Genome Var	10(1)	9	2023
Fujioka M, Akiyama T, Hosoya M, Kikuchi K, Fujiki Y, Saito Y, Yoshihama K, Ozawa H, Tsukada K, Nishio SY, Usami SI, <u>Matsunaga T</u> , Hasegawa T, Sato Y, Ogawa K	A phase I/IIa double blind single institute trial of low dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4	Medicine (Baltimore)	99(19)	e19763	2020
Fujioka M, Hosoya M, Nara K, Morimoto N, Sakamoto H, Otsu M, Nakano A, Arimoto Y, Masuda S, Sugiuchi T, Masuda S, Morita N, Ogawa K, Kaga K, <u>Matsunaga T</u>	Differences in hearing levels between siblings with hearing loss caused by GJB2 mutations	Auris Nasus Larynx	47(6)	938-42	2020
Mutai H, Wasano K, Momozawa Y, Kamatani Y, Miya F, Masuda S, Morimoto N, Nara K, Takahashi S, Tsunoda T, Homma K, Kubo M, <u>Matsunaga T</u>	Variants encoding a restricted carboxy-terminal domain of SLC12A2 cause hereditary hearing loss in humans	PLoS Genet	16(4)	e1008643	2020
Yamamoto N, Mutai H, Namba K, Goto F, Ogawa K, <u>Matsunaga T</u>	Clinical Profiles of DFNA11 at Diverse Stages of Development and Aging in a Large Family Identified by Linkage Analysis	Otol Neurotol	41(6)	e663-e73	2020
Hosoya M, Fujioka M, Nara K, Morimoto N, Masuda S, Sugiuchi T, Katsunuma S, Takagi A, Morita N, Ogawa K, Kaga K, <u>Matsunaga T</u>	Investigation of the hearing levels of siblings affected by a single GJB2 variant: Possibility of genetic modifiers	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	149	110840	2021
Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, <u>Matsunaga T</u> , 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
<u>Matsunaga T</u>	Clinical genetics, practice, and research of deafblindness: From uncollected experiences to the national registry in Japan	Auris Nasus Larynx	48(2)	185-93	2021
Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K,	Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes	J Med Genet	58(6)	427-32	2021

Nakashima M, <u>Matsunaga T</u> , Nakamura A, Matsubara K, <u>Ogata T</u> , Kagami M	prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome				
Yamazawa K, Shimizu K, <u>Ohashi H</u> , Haruna H, Inoue S, Murakami H, <u>Matsunaga T</u> , 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
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, <u>Matsunaga T</u>	Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome	Sci Rep	12(1)	969	2022
Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, <u>Matsunaga T</u>	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
Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, <u>Matsunaga T</u>	Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts	Int J Pediatr Otorhinolaryngol	152	11097-5	2022
Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, <u>Kosaki R</u> , Cardinale F, Ricci S, Dominguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R	Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients	J Clin Immunol	40(6)	851-60	2020
Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, <u>Kosaki R</u> , Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M	Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements	Clin Epigenetics	13(1)	134	2021
Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, <u>Kosaki R</u> , 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
Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamane R, Nagase S, Takahashi K, <u>Kosaki R</u> , Murashima A, Yamaguchi H	The safety of pranlukast and montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan	Congenit Anom (Kyoto)	62(4)	161-8	2022
Higashiyama H, Ohsone Y, Takatani R, Futatani T, <u>Kosaki R</u> , Kagami M	Two infants with mild, atypical clinical features	Eur J Med Genet	65(10)	10458-0	2022

	of Kagami-Ogata syndrome caused by epimutation				
Saito T, Okamura K, <u>Kosaki R</u> , Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T	Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6	Pigment Cell Melanoma Res	35(2)	212-9	2022
Shiohama T, Fujii K, <u>Kosaki R</u> , Watanabe Y, Uchida T, Hagiwara S, Kinoshita K, Sugita K, <u>Aoki Y</u> , Shimojo N	Severe neuroglycopenic symptoms due to nonketotic hypoglycemia in children with cardio-facio-cutaneous syndrome	Am J Med Genet A	188(12)	3505-9	2022
Urabe R, Abe Y, <u>Kosaki R</u> , Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, <u>Kato M</u> , Kubota M	A case of epilepsy of infancy with migrating focal seizures caused by mosaic SCN2A mutation	Epilepsy & Seizure	14(1)	17-24	2022
Fukui K, Amari S, Yotani N, <u>Kosaki R</u> , Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y	A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites	AJP Rep	13(1)	e25-e8	2023
Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, <u>Kosaki R</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , Kubota M	Oral Baclofen Therapy for Multifocal Spinal Myoclonus with TBC1D24 Variant	Mov Disord Clin Pract	10(4)	719-21	2023
Yaga T, Iguchi A, Nakayama R, <u>Kosaki R</u> , Ishiguro A	Potocki-Shaffer syndrome revealed in a WAGR syndrome case with multiple exostoses	Pediatr Int	65(1)	e15405	2023
Yamamoto M, Takashio S, Nakashima N, Hanatani S, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Kaikita K, <u>Aoki Y</u> , Tsujita K	Double-chambered right ventricle complicated by hypertrophic obstructive cardiomyopathy diagnosed as Noonan syndrome	ESC Heart Fail	7(2)	721-6	2020
Ando Y, Sawada M, Kawakami T, Morita M, <u>Aoki Y</u>	A Patient with Noonan Syndrome with a KRAS Mutation Who Presented Severe Nerve Root Hypertrophy	Case Rep Neurol	13(1)	108-18	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, Gagunashvili A, Robinson I, Camper SA, Davis SW, Cutillas PR, Gevers EF, <u>Aoki Y</u> , 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
藤井 隆, 須藤 陽介, 佐々木 綾子, 永井 康貴, <u>青木 洋子</u> , 三井 哲夫	HRAS G12V 変異による最重症の Costello 症候群	日本小児科学会雑誌	125(3)	461-6	2021

Leoni C, Viscogliosi G, Tartaglia M, <u>Aoki Y</u> , Zampino G	Multidisciplinary Management of Costello Syndrome: Current Perspectives	J Multidiscip Healthc	15	1277-96	2022
Nagai K, Niihori T, <u>Okamoto N</u> , Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, <u>Aoki Y</u>	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
Igarashi N, Miyata K, Loo TM, Chiba M, Hanyu A, Nishio M, Kawasaki H, Zheng H, Toyokuni S, Kon S, <u>Moriyama K</u> , Fujita Y, Takahashi A	Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells	Nat Commun	13(1)	4157	2022
Inagaki Y, Ogawa T, Tabata MJ, Nagata Y, Watanabe R, Kawamoto T, <u>Moriyama K</u> , Tanaka T	Identification of OPN3 as associated with non-syndromic oligodontia in a Japanese population	J Hum Genet	66(8)	769-75	2021
Min Soe K, Ogawa T, <u>Moriyama K</u>	Molecular mechanism of hyperactive tooth root formation in oculo-facio-cardio-dental syndrome	Front Physiol	13	946282	2022
Min Swe NM, Kobayashi Y, Kamimoto H, <u>Moriyama K</u>	Aberrantly activated Wnt/beta-catenin pathway co-receptors LRP5 and LRP6 regulate osteoblast differentiation in the developing coronal sutures of an Apert syndrome (Fgfr2(S252W)(/+)) mouse model	Dev Dyn	250(3)	465-76	2021
Ogawa T, Cheng ES, Muramoto K, <u>Moriyama K</u>	Long-Term Management and Maxillofacial Growth in a Klippel-Trenaunay Syndrome Patient	Cleft Palate Craniofac J	57(6)	782-90	2020
Ogura K, Kobayashi Y, Hikita R, Tsuji M, <u>Moriyama K</u>	Three-dimensional analysis of the palatal morphology in growing patients with Apert syndrome and Crouzon syndrome	Congenit Anom (Kyoto)	62(4)	153-60	2022
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, <u>Moriyama K</u>	Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring	Int J Environ Res Public Health	18(21)		2021
Shih-Wei Cheng E, Tsuji M, Suzuki S, <u>Moriyama K</u>	An overview of the intraoral features and craniofacial morphology of growing and adult Japanese cleidocranial dysplasia subjects	Eur J Orthod	44(6)	711-22	2022

Takada K, Chiba T, Miyazaki T, Yagasaki L, Nakamichi R, Iwata T, <u>Moriyama K</u> , Harada H, Asahara H	Single Cell RNA Sequencing Reveals Critical Functions of Mxk in Periodontal Ligament Homeostasis	Front Cell Dev Biol	10	795441	2022
Thiha P, Higashihori N, Kano S, <u>Moriyama K</u>	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
Tsuji M, <u>Suzuki H</u> , Suzuki S, <u>Moriyama K</u>	Three-dimensional evaluation of morphology and position of impacted supernumerary teeth in cases of cleidocranial dysplasia	Congenit Anom (Kyoto)	60(4)	106-14	2020
Watanabe T, Kometani-Gunjigake K, Nakao-Kuroishi K, Ito-Sago M, Mizuhara M, Iwata D, <u>Moriyama K</u> , Ono K, Kawamoto T	A Ser252Trp substitution in mouse FGFR2 results in hyperplasia of embryonic salivary gland parenchyma	J Oral Biosci	63(2)	184-91	2021
阿南 康太, 辻 美千子, 大河原 愛奈, 清水 美里, 稲垣 有美, 門田 千穂, 小笠原 毅, <u>森山 啓司</u>	Turner 症候群を伴う患者における歯の特徴	Clinical and Investigative Orthodontics (Japanese Edition)	81(2)	79-86	2022
Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, <u>Kurosawa K</u>	Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay	Pediatr Int	64(1)	e14734	2022
Murakami H, <u>Uehara T</u> , Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, <u>Kosaki K</u> , <u>Kurosawa K</u>	Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome	Mol Syndromol	13(1)	2333-44	2022
Nishimura N, Murakami H, Hayashi T, Sato H, <u>Kurosawa K</u>	Multiple craniosynostosis and facial dysmorphisms with homozygous IL11RA variant caused by maternal uniparental isodisomy of	Congenit Anom (Kyoto)	60(5)	153-5	2020

	chromosome 9				
Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, <u>Kurosawa K</u>	Siblings with vascular Ehlers-Danlos syndrome inherited via maternal mosaicism	Congenit Anom (Kyoto)	61(3)	101-2	2021
黒澤 健司	臨床検査アップデート アレイ CGH 法	Modern Media	68(11)	470-3	2022
黒澤 健司	難治性疾患(難病)を学ぶ ヤング・シンプソン症候群	遺伝子医学	12(4)	85-9	2022
大橋 博文	【症候・疾患からみる小児の検査】疾患からみる臨床検査の進めかた 染色体異常が疑われるとき	小児科診療	83(増刊)	204-9	2020
Machida M, Katoh H, Machida M, Miyake A, Taira K, <u>Ohashi H</u>	The Association of Scoliosis and NSD1 Gene Deletion in Sotos Syndrome Patients	Spine (Phila Pa 1976)	46(13)	E726-E33	2021
大橋 博文	【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 Angelman 症候群	小児内科	53(増刊)	223-5	2021
大橋 博文	【成人移行支援の二面性】成人医療との連携の場 成人移行が難しい患者における成人診療科との連携の構築 成人診療科に専門医が少ない領域 Down 症候群を中心に	小児内科	53(8)	1296-9	2021
Endo Y, Funakoshi Y, Koga T, <u>Ohashi H</u> , Takao M, Miura K, <u>Yoshiura KI</u> , Matsumoto T, Moriuchi H, Kawakami A	Large deletion in 6q containing the TNFAIP3 gene associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome	Clin Immunol	235	108853	2022
Kaneko M, Oba D, <u>Ohashi H</u>	Survey on experiences and attitudes of parents toward disclosing information to children with genetic syndromes and their siblings in Japan	Sci Rep	12(1)	15234	2022
Lima AR, Ferreira BM, Zhang C, Jolly A, Du H, White JJ, Dawood M, Lins TC, Chiabai MA, van Beusekom E, Cordoba MS, Caldas Rosa ECC, Kayserili H, Kimonis V, Wu E, Mellado C, Aggarwal V, Richieri-Costa A, Brunoni D, Cano TM, Jorge AAL, Kim CA, Honjo R, Bertola DR, Dandalo-Girardi RM, Bayram Y, Gezdirici A, Yilmaz-Gulec E,	Phenotypic and mutational spectrum of ROR2-related Robinow syndrome	Hum Mutat	43(7)	900-18	2022

Gumus E, Yilmaz GC, <u>Okamoto N</u> , <u>Ohashi H</u> , Coban-Akdemir Z, Mitani T, Jhangiani SN, Muzny DM, Regattieri NAP, Pogue R, Pereira RW, Otto PA, Gibbs RA, Ali BR, van Bokhoven H, Brunner HG, Sutton VR, Lupski JR, Vianna-Morgante AM, Carvalho CMB, Mazzeu JF					
Machida M, Rocos B, Taira K, Nemoto N, Oikawa N, <u>Ohashi H</u> , Machida M, Kinoshita T, Kamata Y, Nakanishi K	Costello syndrome-associated orthopaedic manifestations focussed on kyphoscoliosis: a case series describing the natural course	J Pediatr Orthop B			2022
Masunaga Y, Nishimura G, Takahashi K, Hishiyama T, Imamura M, Kashimada K, Kadoya M, Wada Y, <u>Okamoto N</u> , Oba D, <u>Ohashi H</u> , Ikeno M, Sakamoto Y, Fukami M, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG)	Sci Rep	12(1)	17079	2022
Mizukami T, Sonck J, Sakai K, Ko B, Maeng M, Otake H, Koo BK, Nagumo S, Norgaard BL, Leipsic J, Shinke T, Munhoz D, Mileva N, Belmonte M, <u>Ohashi H</u> , Barbato E, Johnson NP, De Bruyne B, Collet C	Procedural Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions in Focal and Diffuse Coronary Artery Disease	J Am Heart Assoc	11(23)	e026960	2022
大橋 博文	【近未来の小児科のあり方・これからの展望】 新生児医療 出生前診断の進歩	小児科	63(13)	1581-90	2022
大橋 博文	【見て、聞いて、触って、五感で診る新生児の異常とその対応】 頭髪の異常 色・分布など	周産期医学	52(10)	1331-3	2022
大橋 博文	【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】 新生児における遺伝学的検査の現状と課題	周産期医学	52(5)	659-63	2022
Horiguchi A, Koichihara R, Kikuchi K, Nonoyama H, Daida A, Oba D, Hirata Y, Matsuura R, <u>Ohashi H</u> , Hamano SI	Efficacy of antiseizure medications in Wolf-Hirschhorn syndrome	Neuropediatrics			2023
Saito K, Nakagawa R, Narumi S, <u>Ohashi H</u> , Ishiguro A, Kabe K	A Small-for-Gestational-Age Infant with MIRAGE Syndrome Who Developed Heat Stroke and Rhabdomyolysis due to Severe Temperature Instability	Neonatology		1-5	2023
Ayoub S, Ghali N, Angwin C, Baker D, Baffini S, Brady AF, Giovannucci Uzielli ML, Giunta C, Johnson DS, <u>Kosho T</u> , Neas K, Pope FM, Rutsch F, Scarselli G, Sobey G,	Clinical features, molecular results, and management of 12 individuals with the rare	Am J Med Genet A	182(5)	994-1007	2020

Vandersteen A, van Dijk FS	arthrochlasia Ehlers-Danlos syndrome				
Lautrup CK, Teik KW, Unzaki A, Mizumoto S, Syx D, Sin HH, Nielsen IK, Markholt S, Yamada S, Malfait F, Matsumoto N, Miyake N, <u>Kosho T</u>	Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	Mol Genet Genomic Med	8(5)	e1197	2020
Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, <u>Kosho T</u> , Byers PH	The Ehlers-Danlos syndromes	Nat Rev Dis Primers	6(1)	64	2020
Uehara M, Oba H, Hatakenaka T, Ikegami S, Kuraishi S, Takizawa T, Munakata R, Mimura T, Yamaguchi T, <u>Kosho T</u> , Takahashi J	Posterior Spinal Fusion for Severe Spinal Deformities in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome: Detailed Observation of a Novel Case and Review of 2 Reported Cases	World Neurosurg	143	454-61	2020
古庄 知己	【難病研究の進歩】代謝・免疫 エーラス・ダンロス症候群	生体の科学	71(5)	488-9	2020
古庄 知己	【研修医と指導医に贈る 小児科学研究・論文のススメ】研修医に贈る 研究の仕方・論文の書き方 症例報告の書き方	小児科診療	83(7)	861-8	2020
古庄 知己	【臨床研究のための指針・法令を知る】[3]ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針	Precision Medicine	3(7)	615-8	2020
Ishikawa S, <u>Kosho T</u> , Kaminaga T, Miyamoto M, Hamasaki Y, Yoshihara S, Hayashi S, Igawa K	Endoplasmic reticulum stress and collagenous formation anomalies in vascular-type Ehlers-Danlos syndrome via electron microscopy	J Dermatol	48(4)	481-5	2021
Miyake N, <u>Kosho T</u> , Matsumoto N	Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities	Adv Exp Med Biol	1348	235-49	2021
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	84(11)	1431-5	2021
Minatogawa M, Hirose T, Mizumoto S, Yamaguchi T, Nagae C, Taki M, Yamada S, Watanabe T, <u>Kosho T</u>	Clinical and pathophysiological delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome	Hum Mutat	43(12)	1829-36	2022

	caused by dermatan sulfate epimerase deficiency (mcEDS-DSE): A detailed and comprehensive glyco-biological and pathological investigation in a novel patient				
Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, <u>Kosho T</u>	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	188(1)	350-6	2022
Takeda R, Yamaguchi T, Hayashi S, Sano S, Kawame H, Kanki S, Taketani T, Yoshimura H, Nakamura Y, <u>Kosho T</u>	Clinical and molecular features of patients with COL1-related disorders: Implications for the wider spectrum and the risk of vascular complications	Am J Med Genet A	188(9)	2560-75	2022
Yamaguchi T, Hayashi S, Hayashi D, Matsuyama T, Koitabashi N, Ogiwara K, Noda M, Nakada C, Fujiki S, Furutachi A, Tanabe Y, Yamanaka M, Ishikawa A, Mizukami M, Mizuguchi A, Sugiura K, Sumi M, Yamazawa H, Izawa A, Wada Y, Fujikawa T, Takiguchi Y, Wakui K, Takano K, Nishio SY, <u>Kosho T</u>	Comprehensive genetic screening for vascular Ehlers-Danlos syndrome through an amplification-based next-generation sequencing system	Am J Med Genet A	191(1)	37-51	2023
Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, <u>Saitoh S</u> , Nakabayashi K, Hata K, <u>Ogata T</u> , Fukami M, Kagami M	Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome	Clin Epigenetics	12(1)	159	2020
Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, <u>Ogata T</u> , Fukami M, Kagami M	Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged ≥ 30 years	Clin Epigenetics	12(1)	111	2020
Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, <u>Yoshihashi H</u> , Fukami M, Saito H, Kagami M, <u>Ogata T</u>	IGF2 Mutations	J Clin Endocrinol Metab	105(1)		2020
緒方 勤	【FGR/SGAをめぐるトピックス】産科FGR/SGAの疫学と発症要因 主な発症要因:SGAを招く遺伝学的	周産期医学	50(11)	1816-21	2020

	異常-Silver-Russell 症候群を主に				
Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, <u>Ogata T</u> , 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
Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, <u>Kurosawa K</u> , Fukami M, <u>Ogata T</u> , <u>Kosho T</u> , 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	66(11)	1121-6	2021
Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, <u>Ogata T</u>	ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance	Clin Epigenetics	13(1)	119	2021
Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review	Endocr J	68(1)	111-7	2021
Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia	Clin Epigenetics	13(1)	73	2021
Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, <u>Ogata T</u>	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
<u>緒方 勤</u> , <u>鏡 雅代</u>	新規ヒトインプリンティング疾患「Kagami-Ogata 症候群」の樹立	浜松医科大学小児科学雑誌	1(1)	4-19	2021
<u>緒方 勤</u> , 村上 信行, 永井 敏郎	【成長ホルモン(GH)治療を考える】プラダウイリ症候群と GH 治療	糖尿病・内分泌代謝科	53(2)	178-86	2021
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, <u>Ogata T</u> , Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tumer Z	Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences	Clin Epigenetics	14(1)	41	2022
Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Kagami M	Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the	J Hum Genet	67(10)	607-11	2022

	Netchine-Harblison clinical scoring system				
Hara-Isono K, Nakamura A, Fuke T, Inoue T, Kawashima S, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Kagami M	Pathogenic Copy Number and Sequence Variants in Children Born SGA With Short Stature Without Imprinting Disorders	J Clin Endocrinol Metab	107(8)	e3121-e33	2022
Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, <u>Ogata T</u> , Kagami M	Familial Pseudohypoparathyroidism Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus	J Bone Miner Res	37(10)	1850-9	2022
Mackay D, Blich J, Kagami M, Tenorio-Castano J, Pereda A, Brioude F, Netchine I, Papingi D, de Franco E, Lever M, Sillibourne J, Lombardi P, Gaston V, Tauber M, Diene G, Bieth E, Fernandez L, Nevado J, Tumer Z, Riccio A, Maher ER, Beygo J, Tannorella P, Russo S, de Nanclares GP, Temple IK, <u>Ogata T</u> , Lapunzina P, Eggermann T	First step towards a consensus strategy for multi-locus diagnostic testing of imprinting disorders	Clin Epigenetics	14(1)	143	2022
Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, <u>Ogata T</u> , Wada Y, <u>Okamoto N</u> , Saitsu H, <u>Nishina S</u> , Hotta Y	Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Related Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa	Genes (Basel)	13(2)		2022
緒方 勤	【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】 Silver-Russell 症候群とその周辺	周産期医学	52(5)	761-4	2022
緒方 勤	Genetics in CKD, インプリンティング	腎と透析	94(3)	339-45	2023
Abe J, Takeda A, <u>Saitoh S</u>	A case of tricuspid atresia with Prader-Willi syndrome	Pediatr Int	62(9)	1105-6	2020
Egawa K, <u>Saitoh S</u> , Asahina N, Shiraishi H	Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome	eNeurologicalSci	22	100298	2021
Egawa K, <u>Saitoh S</u> , Asahina N, Shiraishi H	Variance in the pathophysiological impact of the hemizyosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes	Brain Dev	43(4)	521-7	2021

	between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome				
Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, <u>Mizuno S</u> , <u>Saitoh S</u>	Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction	J Hum Genet	68(2)	87-90	2023
Ieda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Oishi H, <u>Saitoh S</u>	Two mouse models carrying truncating mutations in Magel2 show distinct phenotypes	PLoS One	15(8)	e0237814	2020
Kondo Y, Aoyama K, <u>Suzuki H</u> , Hattori A, Hori I, Ito K, Yoshida A, Koroki M, Ueda K, <u>Kosaki K</u> , <u>Saitoh S</u>	De novo 2q36.3q37.1 deletion encompassing TRIP12 and NPPC yields distinct phenotypes	Hum Genome Var	7	19	2020
Mizumoto K, Kato K, Fujinami K, Sugita T, Sugita I, Hattori A, <u>Saitoh S</u> , Ueno S, Tsunoda K, Iwata T, Kondo M	A Japanese boy with Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous variant in the ARL6 gene who was initially diagnosed with retinitis punctata albescens: A case report	Medicine (Baltimore)	101(50)	e32161	2022
Negishi Y, <u>Kurosawa K</u> , Takano K, Matsubara K, Nishiyama T, <u>Saitoh S</u>	A nationwide survey of Schaaf-Yang syndrome in Japan	J Hum Genet	67(12)	735-8	2022
Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, <u>Saitoh S</u>	Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings	J Autism Dev Disord	51(12)	4655-62	2021
<u>Saitoh S</u>	Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders	Cells	11(1)		2022
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	84(11)	1505-6	2021
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, <u>Mizuno S</u> , <u>Okamoto N</u> , 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
Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake	Gait characteristics of	Exp Brain	238(12)	2887-	2020

K, Sugiura H, <u>Mizuno S</u> , Kidokoro H, Natsume J, Nakamura M	children with Williams syndrome with impaired visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study	Res)	95	
Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, Caraffi SG, Accorsi P, Adam MP, Avela K, Badura-Stronka M, Bayat A, Clayton-Smith J, Cocco I, Cordelli DM, Cuturilo G, Di Pisa V, Dupont Garcia J, Gastaldi R, Giordano L, Guala A, Hoei-Hansen C, Inaba M, Iodice A, Nielsen JEK, Kuburovic V, Lalalde-Medina B, Malbora B, <u>Mizuno S</u> , Moldovan O, Moller RS, Muschke P, Otelli V, Pantaleoni C, Piscopo C, Poch-Olive ML, Prpic I, Marin Reina P, Raviglione F, Ricci E, Scarano E, Simonte G, Smigiel R, Tanteles G, Tarani L, Trimouille A, Valera ET, Schrier Vergano S, Writzl K, Callewaert B, Savasta S, Street ME, Iughetti L, Bernasconi S, Giorgi Rossi P, Garavelli L	Mowat-Wilson syndrome: growth charts	Orphanet J Rare Dis	15(1)	151	2020
Minatogawa M, Tsuji T, Inaba M, Kawakami N, <u>Mizuno S</u> , <u>Kosho T</u>	Atypical Sotos syndrome caused by a novel splice site variant	Hum Genome Var	9(1)	41	2022
Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, <u>Mizuno S</u> , Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, <u>Saitoh S</u> , Takahashi Y	Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases	Sci Rep	12(1)	14589	2022
Cappuccio G, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sa J, Low KJ, Dias C, Havlovicova M, Hancarova M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Gerard B, Piton A, Yamamoto T, <u>Okamoto N</u> , Firth H, Metcalfe K, Moh A, Chapman KA, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases P, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N	De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome	Genet Med	22(11)	1838-50	2020
Hirano M, Satake W, Moriyama N, Saida K, <u>Okamoto N</u> , Cha PC, Suzuki Y, Kusunoki S, Toda T	Bardet-Biedl syndrome and related disorders in Japan	J Hum Genet	65(10)	847-53	2020
Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K,	Complex chromosomal	Hum	139(12)	1555-	2020

Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, <u>Okamoto N</u> , Yamamoto T	rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome	Genet)	63	
Kennedy J, Goudie D, Blair E, Chandler K, Joss S, McKay V, Green A, Armstrong R, Lees M, Kamien B, Hopper B, Tan TY, Yap P, Stark Z, <u>Okamoto N</u> , Miyake N, Matsumoto N, Macnamara E, Murphy JL, McCormick E, Hakonarson H, Falk MJ, Li D, Blackburn P, Klee E, Babovic-Vuksanovic D, Schelley S, Hudgins L, Kant S, Isidor B, Cogne B, Bradbury K, Williams M, Patel C, Heussler H, Duff-Farrier C, Lakeman P, Scurr I, Kini U, Elting M, Reijnders M, Schuurs-Hoeijmakers J, Wafik M, Blomhoff A, Ruivenkamp CAL, Nibbeling E, Dingemans AJM, Douine ED, Nelson SF, Study DDD, Hempel M, Bierhals T, Lessel D, Johannsen J, Arboleda VA, Newbury-Ecob R	Correction: KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants	Genet Med	22(11)	1920	2020
Tajima D, Nakamura T, Ichinose F, <u>Okamoto N</u> , Tomonoh Y, Uda K, Furukawa R, Tashiro K, Matsuo M	Transient hypoglycorrhachia with paroxysmal abnormal eye movement in early infancy	Brain Dev	43(3)	482-5	2021
Ueda K, Araki A, Fujita A, Matsumoto N, <u>Uehara T</u> , <u>Suzuki H</u> , <u>Takenouchi T</u> , <u>Kosaki K</u> , <u>Okamoto N</u>	A Japanese adult and two girls with NEDMIAL 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, <u>Okamoto N</u>	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)	3092-3098	2021
Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, <u>Okamoto N</u> , Yamamoto T	Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease	Hum Genome Var	8(1)	14	2021
Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yano T, <u>Okamoto N</u> , Nagata S, Yamamoto T	Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern	Hum Mutat	41(12)	2119-27	2020
Akutsu SN, Miyamoto T, Oba D, Tomioka K, Ochiai H, <u>Ohashi H</u> , <u>Matsuura S</u>	iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes	PLoS One	17(3)	e0264965	2022

Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, <u>Matsuura S</u>	Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction	Methods Mol Biol	2374	49-57	2022
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, <u>Matsuura S</u>	NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations	Sci Rep	11(1)	19661	2021
Yukimoto H, Miyamoto T, Kiyono T, Wang S, <u>Matsuura S</u> , Mizoguchi A, Katayama N, Inagaki M, Kasahara K	A novel CDK-independent function of p27(Kip1) in preciliary vesicle trafficking during ciliogenesis	Biochem Biophys Res Commun	527(3)	716-22	2020
富岡 啓太, 阿久津 シルビア夏子, 柳原 啓見, 田内 広, 山本 卓, 小林 正夫, 工藤 美樹, 宮本 達雄, <u>松浦 伸也</u>	放射線感受性の遺伝的個人差を規定する候補素因としての NBS1 遺伝子 I171V 多型の定量的評価	広島医学	73(4)	224-7	2020
宮本達雄、藤田和将、松浦伸也	ゲノム編集技術を用いた培養細胞における疾患モデリング	医学のあゆみ	273(9)	768-73	2020
Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, <u>Yoshiura KI</u> , Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, <u>Soejima H</u>	Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia	Clin Epigenetics	14(1)	64	2022
Higashimoto K, Hara S, <u>Soejima H</u>	DNA Methylation Analysis Using Bisulfite Pyrosequencing	Methods Mol Biol	2577	3-20	2023
Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, <u>Soejima H</u>	Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome	J Med Genet	58(6)	422-5	2021
Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, <u>Soejima H</u> , Katabuchi H	Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series	J Obstet Gynaecol Res	47(3)	1118-25	2021
<u>Soejima H</u> , Hara S, Ohba T, Higashimoto K	Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith-Wiedemann Syndrome	Cancers (Basel)	14(22)		2022
Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, <u>Soejima H</u>	Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome	Am J Med Genet A	185(10)	3062-67	2021
副島 英伸	臨床遺伝学・人類遺伝	遺伝子医	11(4)	108-	2021

	学誌上講義 エピゲノム	学		15	
副島 英伸	【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】 Beckwith-Wiedemann 症候群と Sotos 症候群	周産期医学	52(5)	755-9	2022
Hamaguchi Y, Mishima H, Kawai T, <u>Saitoh S</u> , Hata K, Kinoshita A, <u>Yoshiura KI</u>	Identification of unique DNA methylation sites in Kabuki syndrome using whole genome bisulfite sequencing and targeted hybridization capture followed by enzymatic methylation sequencing	J Hum Genet	67(12)	711-20	2022
Mushino T, Hiroi T, Yamashita Y, Suzaki N, Mishima H, Ueno M, Kinoshita A, Minami K, Imai K, <u>Yoshiura KI</u> , 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
Tamura S, Kosako H, Furuya Y, Yamashita Y, Mushino T, Mishima H, Kinoshita A, Nishikawa A, <u>Yoshiura KI</u> , Sonoki T	A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia	Acta Haematol	145(1)	89-96	2022
Ushioda M, Sawai H, <u>Numabe H</u> , Nishimura G, Shibahara H	Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy	Pediatr Int	64(1)	e15007	2022
坂倉 早紀, 結城 賢弥, 太田 友香, 村田 栄弥子, <u>小崎 里華</u> , <u>小崎 健次郎</u> , 武藤 香織, <u>沼部 博直</u> , 山縣 然太郎, 坪田 一男	Hallermann-Streiff 症候群成人例における眼所見	日本眼科学会雑誌	126(9)	760-71	2022
沼部 博直	【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】遺伝カウンセリング 疾患再発率の算出法	小児科臨床	73(5)	621-6	2020
沼部 博直	【診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために】遺伝カウンセリング 家系図の作成法とその注意点	小児科臨床	73(5)	615-20	2020
沼部 博直	先天異常症候群と SIDS	日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌	20(1)	16-22	2020
沼部 博直	【小児疾患診療のため	小児内科	53(増)	234-7	2021

	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		刊)		
沼部 博直	先天性疾患と遺伝カウンセリング	泌尿器科	13(2)	203-8	2021
沼部 博直	先天異常の遺伝学的診断	東京医科大学雑誌	80(2)	81-7	2022
Okazaki T, Adachi K, Matsuura K, Oyama Y, Nose M, Shirahata E, Abe T, Hasegawa T, Maihara T, Maegaki Y, <u>Nanba E</u>	Clinical Characteristics of Fragile X Syndrome Patients in Japan	Yonago Acta Med	64(1)	30-3	2021
Aizawa Y, <u>Watanabe A</u> , 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 K, <u>Watanabe A</u> , Yamada T, Sahara T, Hiraoka S, Shimizu W	Vascular Involvements Are Common in the Branch Arteries of the Abdominal Aorta Rather Than in the Aorta in Vascular Ehlers-Danlos Syndrome	CJC Open	5(1)	72-6	2023
Io S, <u>Watanabe A</u> , Yamada S, Mandai M, Yamada T	Perinatal benign hypophosphatasia antenatally diagnosed through measurements of parental serum alkaline phosphatase and ultrasonography	Congenit Anom (Kyoto)	60(6)	199-200	2020
Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, <u>Watanabe A</u> , Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H	Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia	J Obstet Gynaecol	40(1)	132-4	2020
Ishisaka E, <u>Watanabe A</u> , 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
Murai Y, Ishisaka E, <u>Watanabe A</u> , 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
Nagata M, Setoh K, Takahashi M, Higasa K, Kawaguchi T, Kawasaki H, Wada T, <u>Watanabe A</u> , Sawai H, Tabara Y, Yamada T, Matsuda F, Kosugi S	Association of ALPL variants with serum alkaline phosphatase and bone traits in the general	J Hum Genet	65(3)	337-43	2020

	Japanese population: The Nagahama Study				
Nagaya S, Maruyama K, <u>Watanabe A</u> , 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
Nakamura-Takahashi A, Tanase T, Matsunaga S, Shintani S, Abe S, Nitahara-Kasahara Y, <u>Watanabe A</u> , Hirai Y, Okada T, Yamaguchi A, Kasahara M	High-Level Expression of Alkaline Phosphatase by Adeno-Associated Virus Vector Ameliorates Pathological Bone Structure in a Hypophosphatasia Mouse Model	Calcif Tissue Int	106(6)	665-77	2020
Nishizawa H, Sato Y, Ishikawa M, Arakawa Y, Iijima M, Akiyama T, Takano K, <u>Watanabe A</u> , <u>Kosho T</u>	Marked motor function improvement in a 32-year-old woman with childhood-onset hypophosphatasia by asfotase alfa therapy: Evaluation based on standardized testing batteries used in Duchenne muscular dystrophy clinical trials	Mol Genet Metab Rep	25	100643	2020
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, <u>Watanabe A</u> , <u>Kosho T</u> , Okada T	A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing	Dis Model Mech	14(12)		2021
Peter H Byers M, 日本語訳者：池田 和美 渡邊 淳	Ehlers-Danlos Syndrome, Type IV, Vascular Type 血管型 エーラス-ダンロス症候群	GeneReviewsJapan			2021
Togashi T, Meguro-Horike M, Nagaya S, Sugihara S, Ichinohe T, Araiso Y, Yamaguchi K, Mori K, Imai Y, Kuzasa K, Horike SI, Asakura H, <u>Watanabe A</u> , Morishita E	Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC	Thromb Res	188	115-8	2020
Tsuchiya M, Yamada T, Akaishi R, Hamanoue H, Hirasawa A, Hyodo M, Imoto I, <u>Kosho T</u> , <u>Kurosawa K</u> , Murakami H, Nakatani K, Nomura F, Sasaki A, Shimizu K, Tamai M, Umemura H, <u>Watanabe A</u> , Yoshida A, <u>Yoshihashi H</u> , Yotsumoto J, Kosugi S	Attitudes toward and current status of disclosure of secondary findings from next-generation sequencing: a nation-wide survey of clinical genetics professionals in Japan	J Hum Genet	65(12)	1045-53	2020
渡邊 淳	【小児遺伝子疾患事典】骨系統疾患	小児科診療	84(11)	1712-4	2021

	ALPL(関連疾患:低ホスファターゼ症)				
渡邊 淳, 池田 和美, 関屋 智子	FOCUS 認定遺伝カウンセラー(CGC)	検査と技術	50(4)	418-21	2022
Abe K, Ando K, <u>Kato M</u> , Saitsu H, Nakashima M, Aoki S, Kimura T	A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3	Neurol Genet	8(3)	e680	2022
Aoto K, <u>Kato M</u> , 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 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
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, <u>Kato M</u> , 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	108(2)	346-56	2021
Hiraiwa A, Matsui K, Nakayama Y, Komatsubara T, Magara S, Kobayashi Y, Hojo M, <u>Kato M</u> , Yamamoto T, Tohyama J	Polymicrogyria with calcification in Pallister-Killian syndrome detected by microarray analysis	Brain Dev	43(3)	448-53	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,	Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants	J Med Genet	58(8)	505-13	2021

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, <u>Saitoh S</u> , Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, <u>Kato M</u> , 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					
Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, <u>Kato M</u> , 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
Matsushita HB, Hiraide T, Hayakawa K, Okano S, Nakashima M, Saitsu H, <u>Kato M</u>	Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation	Brain Dev	44(2)	161-5	2022
Miyamoto S, <u>Kato M</u> , 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	66(11)	1061-8	2021
Miyamoto S, <u>Kato M</u> , 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	66(12)	1189-92	2021
Miyatake S, <u>Kato M</u> , 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	De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	Sci Adv	7(13)		2021

N					
Nakashima M, Argilli E, Nakano S, Sherr EH, <u>Kato M</u> , Saitsu H	De novo CLCN3 variants affecting Gly327 cause severe neurodevelopmental syndrome with brain structural abnormalities	J Hum Genet	68(4)	291-8	2023
Sakamoto M, Iwama K, Sasaki M, Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Haginoya K, Kobayashi T, Goto T, Tsuyusaki Y, Iai M, <u>Kurosawa K</u> , Osaka H, Tohyama J, Kobayashi Y, <u>Okamoto N</u> , Suzuki Y, Kumada S, Inoue K, Mashimo H, Arisaka A, Kuki I, Saijo H, Yokochi K, <u>Kato M</u> , Inaba Y, Gomi Y, <u>Saitoh S</u> , Shirai K, Morimoto M, Izumi Y, Watanabe Y, Nagamitsu SI, Sakai Y, Fukumura S, Muramatsu K, <u>Ogata T</u> , Yamada K, Ishigaki K, Hirasawa K, Shimoda K, Akasaka M, Kohashi K, Sakakibara T, Ikuno M, Sugino N, Yonekawa T, Gursoy S, Cinleti T, Kim CA, Teik KW, Yan CM, Haniffa M, Ohba C, Ito S, Saitsu H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Miyake N, Matsumoto N	Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy	Genet Med	24(12)	2453-63	2022
Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, <u>Kato M</u> , Saitsu 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
Funato M, <u>Uehara T</u> , Okada Y, Kaneko H, <u>Kosaki K</u>	Cohesinopathy presenting with microtia, facial palsy, and hearing loss caused by STAG1 pathogenic variant	Congenit Anom (Kyoto)	62(2)	82-3	2022

Yoshikawa Y, Koto T, Ishida T, <u>Uehara T</u> , Yamada M, <u>Kosaki K</u> , Inoue M	Rhegmatogenous Retinal Detachment in Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Biallelic Loss-of-Function Variants of Gene for Dermatan Sulfate Epimerase	J Clin Med	12(5)		2023
Chen Y, Sakurai K, Maeda S, <u>Masui T</u> , Okano H, Dewender J, Seltsmann S, Kurtz A, Masuya H, Nakamura Y, Sheldon M, Schneider J, Stacey GN, Panina Y, Fujibuchi W	Integrated Collection of Stem Cell Bank Data, a Data Portal for Standardized Stem Cell Information	Stem Cell Reports	16(4)	997-1005	2021

著者氏名	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	遺伝子診断	日本循環器学会 / 日本心臓血管外科学会 / 日本胸部外科学会 / 日本血管外科学会	2020年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン	日本循環器学会	Web	2020	138-141
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	304-8
森崎 裕子	循環器関連疾患の遺伝学的検査	大西宏明	いま知っておきたい最新の臨床検査	医歯薬出版株式会社	東京	2022	108-14
森崎 裕子	Ehlers-Danlos 症候群	日本整形外科学会小児整形外科委員会	骨系統疾患マニュアル	南江堂	東京	2022	108-9
仁科 幸子	疾患の早期発見の必要性		やさしい小児の眼科	診断と治療社	東京	2023	90-6
仁科 幸子	新生児・乳児の眼科的異常	加藤元博	小児科診療ガイドライン -最新の診療指針	総合医学社	東京	2023	809-12
仁科 幸子	水晶体偏位（先天性）奇形, 先天・発達白内障, 先天網膜ひだ, Sturge-Weber 症候群		今日の眼疾患治療指針 第4版	医学書院	東京	2022	506-7, 510-1, 749, 918
仁科 幸子	眼疾患		臨床遺伝学小児領域	診断と治療社	東京	2021	124-6
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	96-8
仁科 幸子	角膜の先天・周産期異常 網膜の周産期・発		眼科学 第3版	文光堂	東京	2020	111-3, 349-51

	育異常						
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	151-7
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	203-5
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	医学書院	東京	2022	52-3
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	医学書院	東京	2022	54-6
小崎 里華	先天性疾患 染色体検査 検査値を読む 2020		内科 Vol.125(4)	南江堂	東京	2020	588
小崎 里華	本人に伝える遺伝カウンセリング		臨床遺伝専門医テキストシリーズ③小児領域	診断と治療社	東京	2021	22-6
小池 研太郎, 早川格, 阿部裕一, 石黒精, 小崎里華, 鏡雅代, 久保田 雅也	半球間抑制低下が暗算で軽快した DYT11 に伴う局所性ジストニアの 1 例		脳と発達 54	診断と治療社	東京	2022	256-61
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		医学書院	東京	2021	264-6
小崎 里華	Rubinstein-Taybi		小児内科 (53)	東京医	東京	2021	242-4

	症候群		病態生理 2	学社			
小崎 里華	EEC 症候群		小児内科 (53) 病態生理 2	東京医 学社	東京	2021	271-3
小崎 里華	遺伝性疾患保因者 診断に関する遺伝 カウンセリング 特集 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		産婦人科の実際 vol.71(2)	金原出 版	東京	2022	131-5
小崎 里華	肝臓の病気と遺伝 について		こどもの肝移植 ハンドブック	総合医 学社	東京	2022	20-3
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)	東京医 学社	東京	2022	785-8
小崎 里華	肥厚性皮膚骨膜炎		骨系統疾患マニ ュアル	南江堂	東京	2022	130-1
小崎 里華	18トリソミー		小児科診療ガイ ドライン	総合医 学社	東京	2023	736-66
小崎 里華	主な外表奇形		母子保健マニ ュアル 改訂 8 版	南江堂	東京	2023	286
小崎 里華	主な染色体異常症		母子保健マニ ュアル 改訂 8 版	南江堂	東京	2023	287-8
渋谷 絹子, 依田 哲也, 田上 順次, 若林 則幸, 倉林 亨, 森山啓司,他	矯正歯科治療		系統看護学講座 専門分野 2-[15] 歯・口腔	医学書 院	東京	2021	72-6
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
Kosho T, Miyake N	Coffin-Siris Syndrome	Carey JC, Cassidy SB, Battaglia A, Viskochil D	Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 4th Edition	Wiley- Black well	Hobo ken, NJ, USA	2021	185-94
齋藤 伸治, 吉橋 博史	Prader-Willi 症候群 (PWS) と Angelman 症候群 (AS)	関沢昭彦、佐村 修、四元淳子	周産期遺伝カウ ンセリングマニ ュアル改定 3 版	中外医 学社	東京	2020	126-30
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 ウ	大阪	2021	164-7
水野 誠司	Sotos 症候群	水口 雅、他 3 名	今日の小児治療 指針 第 17 版:	医学書 院	東京	2020. 11	172-3
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 ウ	大阪	2021	126-31
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 ウ	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	296-9
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	209-13
西 恵理子	小児期の診察とマ ネージメント、 「 Dismorphology		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	44-9

	の診かた」						
岡本 伸彦	性染色体異常症		今日の小児治療 指針		東京	2020	
岡本 伸彦	先天性グリコシル 化異常症		今日の小児治療 指針		東京	2020	
宮本 達雄, 藤田 和将, 松浦 伸也	ゲノム編集技術を用いた培養細胞における疾患モデリング		医学のあゆみ	医歯薬 出版株 式会社	東京	2020	273 巻 9 号 768- 773
Soejima H, Ohba T.	Chapter 11 Genomic Imprinting Disorders (Including Mesenchymal Placental Dysplasia)	Masuzaki H (ed.)	Fetal Morph Functional Diagnosis	Spring er	Singa pore	2021	149-68
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 MOOK36 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 ウ	大阪	2021	20-6
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 MOOK36 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 ウ	大阪	2021	60-6
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 MOOK36 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 ウ	大阪	2021	105-10
岡崎 哲也, 中山 祐二, 足立 香織, 難波 栄二	脆弱 X 症候群	脳科学辞典編集 委員会 林 康紀	脳科学辞典	日本神 経科学 学会	web	2020	https://bsd.neuroinf.jp/wiki/

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-416-9
加藤 光広	皮質形成異常	水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一編	今日の小児治療指針 第17版	医学書院	東京	2020	685-6
加藤 光広	その他のてんかん発作を呈する神経疾患の遺伝子異常(脳形成異常・PME)	日本てんかん学会編	てんかん専門医ガイドブック. 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	21-3
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	846-52
加藤 光広	大脳の形成異常—脳梁欠損、全前脳胞症、滑脳症、異所性灰白質		小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	246-52
加藤 光広	脳形成異常の病態生理	浜野晋一郎	小児科ベストプラクティス 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療	中山書店	東京	2022	35-45
沼部 博直	先天異常, 染色体異常 総論	水口雅, 山形崇倫編	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	354-9
沼部 博直	遺伝医療に必要な社会資源	臨床遺伝専門医制度委員会監修	臨床遺伝専門医テキスト(1) 臨床遺伝学総論	診断と治療社	東京	2021	86-8
沼部 博直	小児期の臨床遺伝学的特性	臨床遺伝専門医制度委員会監修	臨床遺伝専門医テキスト(3) 臨		東京	2021	2-4

			床遺伝学小児科 領域				
水野 誠司	Sotos 症候群、神経 線維腫症 1 型		今日の小児治療 指針 第 17 版	医学書 院	東京	2020	172-3
沼部 博直	22q11.2 欠失症候群	総編集 水口 雅, 市橋 光, 伊 藤秀一	今日の小児治療 指針 第 17 版	医学書 院	東京	2020	671-2