

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と
recontact可能なシステムの構築

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小崎 健次郎

令和6（2024）年3月

目 次

I. 総括研究報告

患者との双方向協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と **recontact** 可能なシステムの構築

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. 臨床症状の系統的収集と患者・医師間の双方向データベースの確立と運用

国立大学法人東北大学 高等研究機構未来型医療創成センター・教授 荻島 創一・16

2. 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、先天異常症候群等

国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科・教授 青木 洋子 18

3. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群における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 21

4. 先天性難聴における先天異常症候群の遺伝学的診断と臨床的特徴

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

／臨床遺伝センター・部長／センター長 松永 達雄 25

5. シア・ギブス症候群の医療管理

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 29

6. 先天異常症候群の疾患情報コンテンツの整備

埼玉県立小児医療センター 遺伝科・科長 大橋 博文 32

7. 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

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 35

8. **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……………40
9. **Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変を有する先天異常症候群の遺伝学的解析**
 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・
 客員研究員 水野 誠司……………44
10. **遺伝子レベルで確定した歌舞伎症候群における頭蓋縫合早期癒合症の検討**
 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・研究所長 岡本 伸彦……………47
11. **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……………51
12. **過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患**
 国立大学法人佐賀大学 医学部・教授 副島 英伸……………53
13. **九州地区、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～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**
 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……………57
14. **レジストリにおける患者報告情報の精度向上**
 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……………59
15. **脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者・家族支援に関する検討**
 国立大学法人鳥取大学 研究推進機構・准教授 足立 香織……………63
16. **Ehlers-Danlos症候群 北陸地区成育医療施設としての支援機能**
 国立大学法人金沢大学 附属病院・特任教授 渡邊 淳……………67
17. **先天異常症候群をもつ患者・家族とのリコンタクトを可能とする患者主導による登録システムの構築に向けた研究開発**
 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……………69

18. 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 遺伝診療センター遺伝診療科・ 診療部長 小崎 里華.....	71
19. 先天異常症候群患者登録レジストリ『AMIGO』の開発について 慶應義塾大学 医学部・助教 中藤 大輔.....	74
20. ROHHAD 症候群の診療ガイドライン・重症度分類の改定、疾患レジストリ作成 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立北部医療センター安佐市民病院 小児科 がんゲノム診療科・部長 宇都宮朱里	76
III.研究成果の刊行に関する一覧表.....	78
IV.倫理審査等報告書の写し.....	95

患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と
recontact 可能なシステムの構築

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

これまで先天異常症候群の研究班では、全国の小児病院や遺伝子診療部門と連携し、各種の先天異常症候群の自然歴の解明・症状と遺伝子型の関連・遺伝学的検査の保険承認、新たな疾患の難病指定について研究を進めてきた。学会や研究班の尽力により多くの先天異常症候群の分子遺伝学的検査が保険承認され、全国の施設で遺伝学的検査が可能となった。その一方で、非専門的な施設や医師から診断を受けるケースが増え、各疾患の自然歴や合併症に関する情報収集が以前よりも困難になることが予想される。

それらの問題を解決すべく、患者・患者家族が主導的に情報登録し、医療者からのrecontact可能なシステムの構築を行った。1年目の目標であるシステムの構築と3疾患の登録を開始することができた。またレジストリに登録していただいた患者・患者家族からは前向きな反応を得ており、各家族会を通じて呼びかけを行っていただくなどして登録が広まりつつある。次年度以降はさらに登録症例の拡充を図り、質の高い自然歴の収集を推進する予定である。

研究分担者氏名・所属・職名

荻島 創一	国立大学法人東北大学 高等研究機構未来型医療創成センター・教授
青木 洋子	国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科・教授
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 ／臨床遺伝センター・部長／センター長
黒澤 健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター遺伝科・部長
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科・科長
古庄 知己	国立大学法人信州大学医学部 遺伝医学教室・教授
緒方 勤	国立大学法人浜松医科大学医学部・特命研究教授
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・客員研究員
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（研究所）遺伝診療科・ 主任部長/研究所長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所・教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学 医学部・教授
吉浦 孝一郎	国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所・教授
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
足立 香織	国立大学法人鳥取大学 研究推進機構・准教授
渡邊 淳	国立大学法人金沢大学 附属病院・特任教授
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
小崎 里華	研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長
中藤 大輔	慶應義塾大学 医学部・助教
宇都宮 朱里	地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立北部医療センター安佐市民病院 小児科 がんゲノム診療科・部長

研究協力者

増井 徹 青山学院大学理工学部・客員教授

沼部 博直 東京都立北療育医療センター 小児科・医員
柳橋 達彦 国立大学法人筑波大学医学医療系・准教授
山田 茉末子 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター・専任講師
渡辺 智子 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門・認定遺伝カウンセラー
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

先天異常症候群は、先天的に複数の器官系統に先天異常がある疾患の総称であり、障害される解剖学的部位の組み合わせにより数十から数百の疾患に分類される。心肺機能・消化管機能・難治性痙攣などの中枢神経障害等から生命の危険を生じることもあり、運動器や感覚器の進行性の機能低下による後遺症を残すこともある。

これまで先天異常症候群の研究班では全国の小児病院や遺伝子診療部門と連携し、各種の先天異常症候群の自然歴の解明・症状と遺伝子型の関連・遺伝学的検査の保険承認、新たな疾患の難病指定について研究を進めてきた。学会や研究班の尽力により多くの先天異常症候群の分子遺伝学的検査が保険承認され、全国の施設で遺伝学的検査が可能となったことは、先天異常症候群の患者の大きな福音となっている。これにより、遺伝学的検査を通じて、共通の分子遺伝学的基盤を有する患者コホートの確保が可能となった。従来、先天異常症候群には治療法がないと考えられていたが、現在いくつかの先天異常症候群については新しい治療法の開発が進められている。例えば、脆弱 X 症候群、コストロ症候群、歌舞伎症候群について NIH（米国立衛生研究所）で治験が始まっている。今後、日本でも先天異常症候群の治験が開始されることが予想される。

しかし、先天異常症候群の患者にその恩恵を届けるには現在の診療体制にさらなる改善が必要である。多くの施設で遺伝子診断のついた先天異常症候群の患者が見られるようになったため、各疾患の専門家であっても、患者の把握が困難になっている。また患者側からの情報収集に限りがあり、治験や患者会などへのアクセスが十分にできていない状態も見られる。多様な先天異常症候群の患者情報の集約には、従来の医師主導による一方向の疾患登録のレジストリでは不十分であり、将来の臨床治験の実施を見据えた双方向的なシステムの構築が必要である。そこで本研究班では、各疾患の詳細な自然歴・症状などの情報を収集し、製薬会社が臨床試験に参加する患者の数を概算、実際に臨床試験が開始される際の患者へのコンタクトを可能とするシステムの構築を目指す。

まず研究の一年目は、Webでの患者登録システムの確立、さらに2～3疾患の症例に絞り込み、患者やその家族による情報登録の開始を目標とする。すでに複数の患者会にコンタクトしているが、いずれも本システムの参加に前向きな回答を得ており、システム完成次第登録を推進する。

B. 研究方法

<研究体制>

日本小児遺伝学会・日本先天異常学会・日本人類遺伝学会と連携して疾患研究者と稀少遺伝性疾患の専門医群の研究ネットワーク体制を構築済みである。

<研究対象>

指定難病である先天異常症候群：ルビンシュタイン・テイビ症候群、CFC 症候群、コストロ症候群、CHARGE 症候群、エーラス・ダンロス症候群 (EDS)、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、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、ROHHAD 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。

<研究方法>

患者自らがアクセスし、情報を登録できるように Web 上に構築する。まず研究の一年目は、Webでの患者登録レジストリの確立を行う。症例は2～3疾患に絞って、患者情報を登録してもらおう。すでに複数の患者会にコンタクトしているが、いずれも本システムの参加に前向きな回答を得ており、システム完成次第登録を進めていく。

また、既知の疾患に関するさらなる検討や鑑別疾患の調査も行い、自然歴などをより詳細に調べることにより、レジストリの登録内容の質の向上も目指す。

C. 研究結果

1. 患者主導による recontact 可能なシステムの構築

患者または患者家族がアクセスし登録可能なレジストリを、Web上に作成した。登録内容は臨床症状だけでなく、発達や教育歴も登録可能なものとした。個人情報に関しては、氏名や生年月日は登録せず、recontact のためのメール

アドレスのみとした。セキュリティに関しては、J-CATやREMEDYなどで使用しているサーバーに情報の登録を行うこととした。

システムの完成後に、研究計画に従い3疾患の登録を開始した。登録を行った3疾患はソトス症候群、モワット・ウィルソン症候群、HNRNP 関連疾患の患者会と連携した。患者・患者家族はいずれも協力的であり、家族会内でも周知して頂くことができた。

研究1年目の目標である2~3疾患の登録を行うことができたことより、来期はさらに登録疾患を本研究班の担当症例を中心に広げていく。

2.レジストリに登録する疾患の臨床症状や自然歴の更なる調査

当研究班は、各種の先天異常症候群の自然歴の解明・症状と遺伝子型の関連・遺伝学的検査の保険承認、新たな疾患の難病指定について研究を進めてきた。本年度より患者主導によるレジストリをWeb上に作成し臨床情報、発達歴、教育歴などの登録を行うレジストリの作成を行った。それに並行して、当研究班の研究対象の疾患についての更なる研究と鑑別疾患について研究を行った。

青木は、遺伝子解析を行った過去の症例のデータから Costello 症候群と CFC 症候群の診断時年齢を明らかにし、現時点での年齢を推定した。Costello 症候群において2017年までに報告された34報の論文を用いて、腫瘍合併例を調べた。

仁科は、先天異常症候群における視覚器の異常を伴う疾患について調査を行った。乳幼児期から成人期にわたる眼の合併症を検討し、今回構築した患者・患者家族との双方向的なレジストリの構築に向けて登録を進める準備を行った。

松永は、過去5年間に国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部において、先天異常症候群が疑われた先天性難聴に対して遺伝学的検査を行い、原因が判明した21例を対象に、遺伝学的原因と随伴症状の詳細を検討した。その結果、難聴の原因として11種類の遺伝的原因が判明した。随伴症状は頭頸部奇形が11例、虹彩異色が9例、皮膚・毛髪が8例、眼症状(虹彩異色以外)が4例であり、身体奇形、生殖器官奇形、消化器の異常、脳脊髄異常が各3例、運動発達遅れ、心臓の異常、低成長が各2例、腎臓の異常、呼吸器の異常が各1例であった。本研究経過を論文等で公開することで、先天性難聴の診療担当医が遺伝学的診断により未確認の症状・病態を把握し、将来の症状を予見することで健康上の危険を予防あるいは軽減できると考えられた。

黒澤は、筋緊張低下、てんかん、発達障害を認める新しい先天異常症候群の一つであるシア・ギブス症候群(Xia-Gibbs syndrome: OMIM #615829)の自験4例の医療管理状況をまとめた。4例には親の低頻度モザイクによる同胞例を含み、これまでに記載の乏しい合併症として下肢の進行性の過緊張、炎症性腸疾患を確認し

た。発生頻度は、教科書的には8万出生に1例以上とされているが、遺伝科受診群の他の症候群と比較すると10万出生に1例以下と推定された。これまでに記載の乏しい合併症を明らかにできたことは、より包括的な医療管理を可能にできると考えられた。

大橋は、埼玉県立小児医療センター遺伝科において各種疾患ごとの集団外来を推進した。この集団外来は、各疾患に関する情報の提供と患者家族の交流を2つの柱として構成されており、講義等の関連情報を蓄積整備することで、埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化を図った。

古庄は、エーラス・ダンロス症候群(EDS)に関して、令和5年8月30-31日にハイブリッドで開催された国際研究会において、「筋拘縮型EDSにおけるiPS細胞研究の最前線」について講演した。また、令和5年10月13-15日は、ハイブリッドで開催されたThe EDS SocietyのMedical and Scientific Board Meetingに参加した。令和5年12月2日に、第3回日本EDS研究会を主催した(大会長、オンライン)。信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおいて、平成29年7月より、EDS等遺伝性結合組織疾患を含めて、クリニカルシーケンスを継続中である。コフィン・サイリス症候群

(CSS)に関しては、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いて、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を継続している。また、上信越地区成育医療施設として、令和5年度は長野県内全域からの小児期発症遺伝性・先天性疾患症例に対するコンサルテーション、またEDSにおいては新潟県・群馬県を含む全国からのコンサルテーションに対応する形で支援を行ってきた。

緒方は、ヒトインプリンティング疾患のうちKagami-Ogata症候群とPrader-Willi症候群について効率的な遺伝子診断法の樹立と、Kagami-Ogata症候群の遺伝学的原因頻度の分析を行った。これにより診断されていなかった患者の同定を促進し、次年度以降の自然歴の集積に役立つと考えられる。

水野は、モワット・ウィルソン症候群を含む先天異常症候群(主に知的障害と多発形態異常を伴う)の症例収集とHPOに基づいた臨床情報を収集するとともに遺伝学的な背景を明らかにして、疾患の研究者と患者家族の双方向的な情報システムを構築に資した。年度初めより症例収集を実施し10例以上の先天異常症候群の患者を収集。研究者と患者家族の双方向的な情報システムに関する文献を収集。過去記録を後方視的に検討し皮膚所見の特徴をもとに遺伝学的検査結果との関連を調査した。その中で体幹に伊藤白斑(Blaschko線に沿ったモザイク様色素異常)を伴う症例を後方視的に検討し、その約半数に遺伝学的異常を同定した。体細胞モザイクとX連鎖疾患のランダムな不活化に大別されることが示唆された。

岡本は、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成し、診療に活用した。ピット・ホプキンス友の会を2023年度に2回開催した。「ピット・ホプキンス症候群の理解と健康管理」を作成し、患者家族や関係者に配布した。発達の詳細な評価も含めた症例の蓄積・検討を行い、遺伝カウンセリングの場での情報提供に生かしていくことが望まれる。また、歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合症が高率に合併することを明らかにした。歌舞伎症候群の健康管理において重要な知見と考えられる。

松浦は、PCS(MVA)症候群の出生前診断について検討した。SNPアレイと全エクソーム解析では異常を認めなかったが、その後、羊水細胞の細胞遺伝学的検査とキャピラリーシーケンスを組み合わせて初めてPCS(MVA)症候群と診断しえた症例より、出生前診断における細胞遺伝学的検査の重要性を再確認した。

副島は、過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、ベックウィズ・ビーデマン症候群

(BWS)を対象に、レジストリを構築するため、患者の臨床情報および遺伝学的検査情報を収集した。これまで収集した312例についてBWSpスコアリングシステムに基づき、2または3を非典型的BWSあるいは片側肥大単独例(aBWS/ILO)、4以上を古典的BWS(cBWS)と分類し、発症原因別の症例数、及びBWSpスコアを解析した。遺伝学的検査陽性例ではcBWSが約77%存在すること、陰性例のスコアが有意に低いことから、判定にスコアリングシステムが有用であることを確認した。遺伝学的検査陰性例には一定程度の他疾患が含まれており、その鑑別に臨床症状(腎奇形の有無)とWESが有用であることを明らかにした。

吉浦は、レジストリの登録に関する意見のとりまとめを行った。コンセプトや登録についての方法、利点等を簡単にまとめたパンフレットの必要性や現場の医師からの意見を抽出した。

樋野村は、国内レジストリの薬事申請の利活用状況を、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査報告書等から調査した。その後、国内外のレジストリガイドラインの調査を行い、患者情報の取扱いにかかる内容について比較検討を行った。

足立は、脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者支援のベースとなる、診療ガイドライン・重症度分類の見直し、診療・遺伝カウンセリング体制の検討および患者レジストリ登録の推進を目的とし、オンラインミーティングを4回(2023年6月23日、9月29日、2024年1月26日、3月15日)開催した。患者家族および医療関係者が別々のブレイクアウトルームに分かれ、情報交換、課題の検討等を行った。また、令和4年度に実施した脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の解析を行った。

渡邊は、エーラス・ダンロス症候群(EDS)において、病型や重症度の違いによる自然歴を検討した。また、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。施設間の連携強化により診療体制、follow upの改善が期待される。

吉橋は、先天異常症候群をもつ患者・家族との双方向通信が可能な、患者・家族主導による登録システムの構築を目的とし、外来患者のデータの集計を行った。患者・家族を中心に据えたデータベースへの登録、臨床試験の実施支援による新たな治療法開発への貢献、患者間交流を包括的に支援するための体制整備、患者家族会とのリエゾンの構築をめざす目的で、当科外来患者データベースから、本研究で最初に登録が予定されている先天異常症候群(コステロ症候群、CFC症候群、ヤング・シンプソン症候群、ソトス症候群、エーラス・ダンロス症候群、モワット・ウィルソン症候群、コフィン・ローリー症候群など)を中心に情報を収集、7疾患、計96例について疾患別リストを作成した。「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」(GENetic Information for Empowerment:GENIE) <https://genie-peer.jp/>の運用を開始し、上記、先天異常症候群のうち6疾患について登録公開した。

小崎(里)は東京地区において、皮膚の異常を主徴とする奇形症候群等、先天異常症候群の臨床遺伝学的検討(遺伝子-表現型)、非典型患者や成人患者の情報収集を実施し、疾患のスペクトラムの幅が広がる有用な所見の発見につながった。また患者家族会に参加し、自然歴の収集・支援を行った。

中藤は、患者自らがWeb上で臨床情報を登録し情報交換可能なシステム「AMIGO」の開発を行った。3疾患の患者会・家族会が当システムの利用を開始し、いずれの患者会・家族会も前向きな反応を得ることができた。

宇都宮は、ROHHAD症候群患者会と連携し、診断バイオマーカーとして考えられる自己抗体解析を併用し、潜在的な疑いの患者群を含めた症例の早期診断を行った。また、ROHHAD症候群は自然歴を解明するため、全国的な疫学調査を実施した。潜在的な疑い症例を含めた患者・家族を孤立させず、患者同士・家族または医療従事者とも繋がれる体制作りを目指した。

D. 考察

近年、遺伝学的検査の普及が進み、今後より多くの疾患が診断されることが想定される。遺伝学的検査が可能な施設も増加しており、これまで遺伝学的検査にたどり着けなかった患者が遺伝学的検査を受けることができることが可能となっている。しかしながら、全国的に診断が行われるようになることで情報が分散し、様々な施設で診断された患者の情報を収集、研究することが困難な状態となっている。本研究ではそれらの情報を統合するための患者・患者家族主導によるレジストリを構築した。患者やその

家族が自身のデータを自主的に登録することで、上記の問題を解決できると考える。

本研究班は、これまで先天異常症候群の自然歴の解明と合併症の把握について研究を行っており、本年度はさらに広範な疾患に焦点を当て、成人期を含めた自然歴、合併症、診断方法等の詳細なデータを多様な方法で収集した。また鑑別疾患についても調査を行い、登録システム開発の基盤とした。システムは本年度に完成し、3疾患において登録を開始している。患者・患者家族からは前向きな反応と期待が寄せられており、今後も患者会などを通じ、対象を広げていくことが可能と考える。

E. 結論

先天異常症候群の患者の自然歴の収集と Recontact 可能なレジストリの構築を行った。加えて、研究1年後の目標であった3疾患の登録を開始した。さらに、今後登録予定の先天異常症候群の自然歴の収集や合併症、診断方法の検討、および鑑別疾患となる先天異常症候群の研究を行うなど、レジストリの情報の質の向上に資すると考えられる研究も行った。

患者・患者家族からは好意的な反応を頂いており、次年度の登録もスムーズに進んでいくと考えられる。次年度以降はさらに登録症例を拡大し、質の高い自然歴の収集を進めることを目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akaba Y, Takahashi S, Suzuki K, Kosaki K, Tsujimura K. miR-514a promotes neuronal development in human iPSC-derived neurons. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023;11.
- 2) Hama EY, Yamaguchi S, Uchiyama K, Kojima D, Nagasaka T, Yoshimoto N, Tajima T, Kanda T, Morimoto K, Yoshida T, Kosaki K, Itoh H, Hayashi K. Successful renal transplantation following hemodialysis as bridging therapy in a patient with Fechtner syndrome: a case report and literature review. *Renal Replacement Therapy*. 2023;9(1).
- 3) Kaneko S, Sakura F, Tanita K, Shimbo A, Nambu R, Yoshida M, Umetsu S, Inui A, Okada C, Tsumura M, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Ohara O, Shimizu M, Morio T, Okada S, Kanegane H. Janus kinase inhibitors ameliorate clinical symptoms in

- patients with STAT3 gain-of-function. *Immunotherapy Advances*. 2023;3(1).
- 4) Kuroda A, Namkoong H, Iwami E, Tsutsumi A, Nakajima T, Shinoda H, Katada Y, Iimura J, Suzuki H, Kosaki K, Terashima T. X-linked inheritance of primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa due to RPGR variant: A case report and literature review. *Respirology Case Reports*. 2023;11(12).
- 5) Nishio Y, Kato K, Tran Mau-Them F, Futagawa H, Quélin C, Masuda S, Vitobello A, Otsuji S, Shawki HH, Oishi H, Thauvin-Robinet C, Takenouchi T, Kosaki K, Takahashi Y, Saitoh S. Gain-of-function MYCN causes a megalencephaly-polydactyly syndrome manifesting mirror phenotypes of Feingold syndrome. *Human Genetics and Genomics Advances*. 2023;4(4).
- 6) Nitta Y, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubková K, Uehara T, Watanabe K, Kosaki K, 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. *Human Molecular Genetics*. 2023;32(9):1524-38.
- 7) Ogawa E, Hishiki T, Hayakawa N, Suzuki H, Kosaki K, Suematsu M, Takenouchi T. Ketogenic diet in action: Metabolic profiling of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2023;35.
- 8) Shima Y, Sasagawa S, Ota N, Oyama R, Tanaka M, Kubota-Sakashita M, Kawakami H, Kobayashi M, Takubo N, Ozeki AN, Sun X, Kim YJ, Kamatani Y, Matsuda K, Maejima K, Fujita M, Noda K, Kamiyama H, Tanikawa R, Nagane M, Shibahara J, Tanaka T, Rikitake Y, Mataga N, Takahashi S, Kosaki K, Okano H, Furihata T, Nakaki R, Akimitsu N, Wada Y, Ohtsuka T, Kurihara H, Kamiguchi H, Okabe S, Nakafuku M, Kato T, Nakagawa H, Saito N, Nakatomi H. Increased PDGFRB and NF- κ B signaling caused by highly prevalent somatic mutations in intracranial aneurysms. *Science Translational Medicine*. 2023;15(700).
- 9) Takahashi I, Noguchi A, Kondo D, Sato Y, Suzuki H, Yamada M, Kosaki K, Takahashi T. A novel missense variant of FGD1 disrupts critical cysteine residues of the FYVE domain in Japanese siblings with Aarskog-Scott syndrome. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2024;33(1):39-42.

- 10) Yamada M, Tanito K, Suzuki H, Nakato D, Miya F, Takenouchi T, Kosaki K. Café-au-lait Spots and Cleft Palate: Not a Chance Association. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2023.
- 11) Yamashita T, Hotta J, Jogu Y, Sakai E, Ono C, Bamba H, Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, Kosaki K, Yorifuji T, Hamazaki T, Seto T. Oculofaciocardiodental syndrome caused by a novel BCOR variant. *Human Genome Variation*. 2023;10(1).
- 12) Yamashita T, Tanaka Y, Miwatani T, Okamoto N, Takenouchi T, Uehara T, Suzuki H, Kosaki K, Nishigaki T. Case of ADNP syndrome with autism spectrum disorder, intellectual disability, and characteristic early eruption of primary teeth. *No To Hattatsu*. 2024;56(2):142-4.
- 13) Yoshida Y, Uchida K, Kodo K, Ishizaki-Asami R, Maeda J, Katsumata Y, Yuasa S, Fukuda K, Kosaki K, Watanabe Y, Nakagawa O, Yamagishi H. A genetic and developmental biological approach for a family with complex congenital heart diseases—evidence of digenic inheritance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.
- 14) 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. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(5).
- 15) Otsuji S, Nishio Y, Tsujita M, Rio M, Huber C, Anton-Plagaro C, Mizuno S, Kawano Y, Miyatake S, Simon M, van Binsbergen E, van Jaarsveld RH, Matsumoto N, Cormier-Daire V, P JC, Saitoh S, Kato K. Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome. *J Med Genet*. 2023;60(4):359-67.
- 16) 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.
- 17) Fukahori K, Yamoto K, Saitu H, Ogata T, Nagasaki K. PORCN-related microphthalmia with limb anomalies: Case report and literature review. *Am J Med Genet A*. 2023;191(2):636-9.
- 18) Komatsu K, Sakaguchi K, Shimizu D, Yamoto K, Kato F, Miyairi I, Ogata T, Saitu H. Characterization of KMT2A::MATR3 fusion in a patient with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of minimal residual disease by nanoplate digital PCR. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30120.
- 19) Sakamoto M, Shiiki T, Matsui S, Okamoto N, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Misawa K, Mizuguchi T, Matsumoto N. A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8. *J Hum Genet*. 2023;68(4):247-53.
- 20) 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.
- 21) Imai Y, Nagaya S, Araiso Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Ohmori K, Makita Y, Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E. Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int J Hematol*. 2023;117(4):523-9.
- 22) Inoue Y, Tsuchida N, Okamoto N, Shuichi S, Ohashi K, Saitoh S, Ogawa A, Hamada K, Sakamoto M, Miyake N, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N. Three KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline AFF3 variants. *Clin Genet*. 2023;103(5):590-5.
- 23) 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.
- 24) Yoshihama K, Mutai H, Sekimizu M, Ito F, Saito S, Nakamura S, Mikoshiba T, Nagai R, Takebayashi A, Miya F, Kosaki K, Ozawa H, Matsunaga T. Molecular basis of carotid body tumor and associated clinical features in Japan identified by genomic, immunohistochemical, and clinical analyses. *Clin Genet*. 2023;103(4):466-71.
- 25) Seyama R, Uchiyama Y, Kaneshi Y, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okamoto N, Matsumoto N. Distal arthrogyriposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism. *J Hum Genet*. 2023;68(5):363-7.
- 26) 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.
- 27) Itai T, Sugie A, Nitta Y, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, Okamoto N, Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N. A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes. *Sci Rep.* 2023;13(1):975.
- 28) Uwamino Y, Yokoyama T, Sato Y, Shibata A, Kurafuji T, Tanabe A, Noguchi M, Arai T, Ohno A, Yokota H, Namkoong H, Nishimura T, Kosaki K, 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.* 2023;41(9):1545-9.
- 29) Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, Okamoto N. Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1384-7.
- 30) Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T. A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care. *Endocr J.* 2023;70(5):519-28.
- 31) Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. *Hum Mol Genet.* 2023;32(12):2032-45.
- 32) Shen XM, Nakata T, Mizuno S, Imoto I, Selcen D, Ohno K, Engel AG. Impaired gating of gamma- and epsilon-AChR respectively causes Escobar syndrome and fast-channel myasthenia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(5):732-43.
- 33) Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T, Saitsu H. A deep intronic TCTN2 variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome. *J Hum Genet.* 2023;68(7):499-505.
- 34) Yamamoto Y, Higashimoto K, Ohkawa Y, Soejima H, Kaneko K, Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K. Possible regulation of ganglioside GD3 synthase gene expression with DNA methylation in human glioma cells. *Glycoconj J.* 2023;40(3):323-32.
- 35) Tsuzuki N, Namba K, Saegusa C, Mutai H, Nishiyama T, Oishi N, Matsunaga T, Fujioka M, Ozawa H. Apoptosis of type I spiral ganglion neuron cells in Otof-mutant mice. *Neurosci Lett.* 2023;803:137178.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci.* 2023;447:120597.
- 39) Kimizu T, Ida S, Oki K, Shima M, Nishimoto S, Nakajima K, Ikeda T, Mogami Y, Yanagihara K, Matsuda K, Nishi E, Hasegawa Y, Nozaki M, Fujita H, Irie A, Katayama T, Okamoto N, Imai K, Nishio H, Suzuki Y. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study. *Brain Dev.* 2023;45(7):363-71.
- 40) Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Kushima I, Okamoto N, Ohashi K, Nakamura K, Hashimoto R, Hiraki Y, Son S, Kato M, Sakai Y, Osaka H, Deguchi K, Matsuishi T, Takeshita S, Fattal-Valevski A, Ekhilevitch N, Tohyama J, Yap P, Keng WT, Kobayashi H, Takubo K, Okada T, Saitoh S, Yasuda Y, Murai T, Nakamura K, Ohga S, Matsumoto A, Inoue K, Saikusa T, Hershkovitz T, Kobayashi Y, Morikawa M, Ito A, Hara T, Uno Y, Seiwa C, Ishizuka K, Shirahata E, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Takata A, Mizuguchi T, Ozaki N, Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet.* 2023.

- 41) Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, Ogata T. Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2550-60.
- 42) 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.
- 43) Oishi N, Noguchi M, Fujioka M, Nara K, Wasano K, Mutai H, Kawakita R, Tamura R, Karatsu K, Morimoto Y, Toda M, Ozawa H, Matsunaga T. Correlation between genotype and phenotype with special attention to hearing in 14 Japanese cases of NF2-related schwannomatosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):6595.
- 44) Goma M, Hagiwara SI, Wada T, Maeyama T, Okamoto N, Ishii S, Etani Y, Masamune A. A case of early-onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a loss-of-function TRPV6 p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting. *Clin J Gastroenterol.* 2023;16(4):623-7.
- 45) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Front Immunol.* 2023;14:1121059.
- 46) Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fuke T, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Risk assessment of assisted reproductive technology and parental age at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes. *Clin Epigenetics.* 2023;15(1):78.
- 47) Pintus E, Chinn AF, Kadlec M, Garcia-Vazquez FA, Novy P, Matson JB, Ros-Santaella JL. Correction to: N-thiocarboxyanhydrides, amino acid-derived enzyme-activated H(2)S donors, enhance sperm mitochondrial activity in presence and absence of oxidative stress. *BMC Vet Res.* 2023;19(1):71.
- 48) Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, Takiguchi Y, Kosho T. Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers-Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature. *Front Genet.* 2023;14:1102101.
- 49) Kobayashi T, Fujishima F, Tokodai K, Sato C, Kamei T, Miyake N, Matsumoto N, Kosho T. Detailed Courses and Pathological Findings of Colonic Perforation without Diverticula in Sisters with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variant in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel).* 2023;14(5).
- 50) Ouchi S, Ishii K, Kosaki K, Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, Tamaoka A. Parkinsonism in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy caused by adult-onset COA7 variants: a case report. *BMC Neurol.* 2023;23(1):211.
- 51) Shima Y, Sasagawa S, Ota N, Oyama R, Tanaka M, Kubota-Sakashita M, Kawakami H, Kobayashi M, Takubo N, Ozeki AN, Sun X, Kim YJ, Kamatani Y, Matsuda K, Maejima K, Fujita M, Noda K, Kamiyama H, Tanikawa R, Nagane M, Shibahara J, Tanaka T, Rikitake Y, Mataga N, Takahashi S, Kosaki K, Okano H, Furihata T, Nakaki R, Akimitsu N, Wada Y, Ohtsuka T, Kurihara H, Kamiguchi H, Okabe S, Nakafuku M, Kato T, Nakagawa H, Saito N, Nakatomi H. Increased PDGFRB and NF-kappaB signaling caused by highly prevalent somatic mutations in intracranial aneurysms. *Sci Transl Med.* 2023;15(700):eabq7721.
- 52) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H. CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2023;110(7):1086-97.
- 53) Furuhashi-Yoshimura M, Yamaguchi T, Izu Y, Kosho T. Homozygous splice site variant affecting the first von Willebrand factor A domain of COL12A1 in a patient with myopathic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2023;191(10):2631-9.
- 54) Tanabe Y, Nomura N, Minami M, Takaya J, Okamoto N, Yanagi K, Kaname T, Fujii Y, Kaneko K. HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2023;32(3):195-8.
- 55) Yamada M, Nitta Y, Uehara T, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Tamura M, Ayabe S, Yoshiki A, Maeno A, Saga Y, Furuse T, Yamada I, Okamoto N, Kosaki K, Sugie

- A. Heterozygous loss-of-function DHX9 variants are associated with neurodevelopmental disorders: Human genetic and experimental evidences. *Eur J Med Genet.* 2023;66(8):104804.
- 56) Nagaya S, Togashi T, Akiyama M, Imai Y, Matsumoto H, Moriya H, Meguro-Horike M, Yasuda I, Kikuchi Y, Kuwajima Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E. Protein S deficiency caused by cryptic splicing due to the novel intron variant c.346+5G>C in PROS1. *Thromb Res.* 2023;229:26-30.
- 57) Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet.* 2023;68(11):751-7.
- 58) Okubo Y, Shibuya M, Nakamura H, Kawashima A, Kodama K, Endo W, Inui T, Togashi N, Aihara Y, Shirota M, Funayama R, Niihori T, Fujita A, Nakayama K, Aoki Y, Matsumoto N, Kure S, Kikuchi A, Haginoya K. Neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorders and arthrogryposis: A case report with a novel missense variant of SCN1A. *Brain Dev.* 2023;45(9):505-11.
- 59) Tsuji M, Ikeda A, Tsuyusaki Y, Iai M, Kurosawa K, Kosaki K, Goto T. Atypical clinical course in two patients with GNB1 variants who developed acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2023;45(8):462-6.
- 60) Kawakita M, Iwasaki S, Moteki H, Nishio SY, Kosho T, Usami SI. Otological Features of Patients with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel).* 2023;14(7).
- 61) Futagawa H, Ito S, Kosaki K, Yoshihashi H. Long-term clinical course of Heyn-Sproul-Jackson syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2023;63(5):174-5.
- 62) Yogi A, Iemura R, Nakatani H, Takasawa K, Gau M, Yamauchi T, Yoshida M, Moriyama K, Ishii T, Hosokawa S, Yamada M, Suzuki H, Kosaki K, Kashimada K, Morio T. BMP2 is a potential causative gene for isolated dextrocardia situs solitus. *Eur J Med Genet.* 2023;66(9):104820.
- 63) Machida M, Rocos B, Ohashi H, Taira K, Nemoto N, Oikawa N, Kaguchi R, Nakanishi K. RASopathies and spinal deformities for screening of scoliosis. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15589.
- 64) Sugimoto T, Inagaki H, Mariya T, Kawamura R, Taniguchi-Ikeda M, Mizuno S, Muramatsu Y, Tsuge I, Ohashi H, Saito N, Hasegawa Y, Ochi N, Yamaguchi M, Murotsuki J, Kurahashi H. Breakpoints in complex chromosomal rearrangements correspond to transposase-accessible regions of DNA from mature sperm. *Hum Genet.* 2023;142(10):1451-60.
- 65) Iimori H, Nishina S, Hieda O, Goseki T, Nishikawa N, Suzuki S, Hikoya A, Komori M, Suzuki H, Yoshida T, Hayashi S, Mori T, Kimura A, Morimoto T, Shimizu Y, Negishi T, Shimizu T, Yokoyama Y, Sugiyama Y, Azuma N, Sato M. Clinical presentations of acquired comitant esotropia in 5-35 years old Japanese and digital device usage: a multicenter registry data analysis study. *Jpn J Ophthalmol.* 2023;67(6):629-36.
- 66) Yamaguchi T, Yamada K, Nagai S, Nishikubo T, Koitabashi N, Minami-Hori M, Matsushima M, Shibata Y, Ishiguro H, Sanai H, Fujikawa T, Takiguchi Y, Matsumoto KI, Kosho T. Clinical and molecular delineation of classical-like Ehlers-Danlos syndrome through a comprehensive next-generation sequencing-based screening system. *Front Genet.* 2023;14:1234804.
- 67) Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saito H, Yazawa T, Ogata T. Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2023;234:106403.
- 68) Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saito H, Hotta Y. The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18).
- 69) Masuda Y, Nagayasu Y, Murakami H, Nishie R, Morita N, Hashida S, Daimon A, Nunode M, Maruoka H, Yoo M, Sano T, Odanaka Y, Fujiwara S, Fujita D, Okamoto N, Ohmichi M. Triple repeated fetal congenital heart disease linked to PLD1 mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):411.
- 70) Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal E, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Techavichit P, Krause A, Ogata T, Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-

- Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP. Multiple TP53 p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility. *HGG Adv.* 2024;5(1):100244.
- 71) Arai H, Noguchi A, Shina K, Otaka S, Takahashi I, Kosaki K, Takahashi T. A child with branchio-oto-renal spectrum disorder carrying an SIX1 variant. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15638.
- 72) Kurosawa R, Iida K, Ajiro M, Awaya T, Yamada M, Kosaki K, Hagiwara M. PDIVAS: Pathogenicity predictor for Deep-Intronic Variants causing Aberrant Splicing. *BMC Genomics.* 2023;24(1):601.
- 73) Thanasegaran S, Daimon E, Shibukawa Y, Yamazaki N, Okamoto N. Modelling Takenouchi-Kosaki syndrome using disease-specific iPSCs. *Stem Cell Res.* 2023;73:103221.
- 74) Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A, Hoshino K, Abe S, Kurosawa K, Inaba M, Mizuno S, Wakamatsu N, Hayashi S. Pathogenicity evaluation of variants of uncertain significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023;66(12):104882.
- 75) Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, Ogata T. Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic NSD1 variants: case reports with review of literature. *Endocr J.* 2024;71(1):75-81.
- 76) Matsubara K, Kuki I, Ishioka R, Yamada N, Fukuoka M, Inoue T, Nukui M, Okamoto N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Okazaki S. Abnormal axonal development and severe epileptic phenotype in Dynamin-1 (DNM1) encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2024;26(1):139-43.
- 77) Sakamoto M, Kurosawa K, Tanoue K, Iwama K, Ishida F, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Matsumoto N. A heterozygous germline deletion within USP8 causes severe neurodevelopmental delay with multiorgan abnormalities. *J Hum Genet.* 2024;69(2):85-90.
- 78) Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Nishida A, Narusawa H, Ohtsu Y, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, Ogata T, Kagami M. (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(6):590-600.
- 79) Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, Nishina S, Nomura K, Unoki N, Yoshida S. Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors. *Sci Rep.* 2023;13(1):21645.
- 80) Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, Ogata T. TBX5 pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis. *Congenit Anom (Kyoto).* 2024;64(1):23-7.
- 81) Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2024;67:104895.
- 82) Tokunaga S, Shimomura H, Taniguchi N, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Takeshima Y. A novel DLG4 variant causes DLG4-related synaptopathy with intellectual regression. *Hum Genome Var.* 2024;11(1):1.
- 83) Higashimoto K, Sun F, Imagawa E, Saida K, Miyake N, Hara S, Yatsuki H, Kubiura-Ichimarū M, Fujita A, Mizuguchi T, Matsumoto N, Soejima H. Whole-exome sequencing reveals causative genetic variants for several overgrowth syndromes in molecularly negative Beckwith-Wiedemann spectrum. *J Med Genet.* 2024.
- 84) Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;11(1).
- 85) Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, Mutai H, Saijo H, Kondo Y, Atkinson PJ, Matsunaga T, Yoshikawa M, Kojima H, Okabe M, Cheng AG. Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea. *Sci Rep.* 2024;14(1):2210.
- 86) Watanabe D, Nakato D, Yamada M, Suzuki H, Takenouchi T, Miya F, Kosaki K. SALL4 deletion and kidney and cardiac defects associated with VACTERL association. *Pediatr Nephrol.* 2024.
- 87) Nakamura-Utsunomiya A, Yamaguchi K, Goshima N. Anti-ZSCAN1 Autoantibodies Are a Feasible Diagnostic Marker for ROHHAD Syndrome Not Associated with a Tumor. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3).
- 88) Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2

- truncating variants. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(2):e2396.
- 89) Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. *Intractable Rare Dis Res.* 2024;13(1):36-41.
- 90) Nishino M, Tanaka M, Imagawa K, Yaita K, Enokizono T, Ohto T, Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, Kosaki K, Takada H. Identification of a novel splice-site WWOX variant with paternal uniparental isodisomy in a patient with infantile epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A.* 2024.
- 91) Tocan V, Nakamura-Utsunomiya A, Sonoda Y, Matsuoka W, Mizuguchi S, Muto Y, Hijioka T, Nogami M, Sasaoka D, Nagamatsu F, Oba U, Kawakubo N, Hamada H, Mushimoto Y, Chong PF, Kaku N, Koga Y, Sakai Y, Oda Y, Tajiri T, Ohga S. High-Titer Anti-ZSCAN1 Antibodies in a Toddler Clinically Diagnosed with Apparent Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5).
- 92) Yamada M, Maeta K, Suzuki H, Kurosawa R, Takenouchi T, Awaya T, Ajiro M, Takeuchi A, Nishio H, Hagiwara M, Miya F, Matsuo M, Kosaki K. Successful skipping of abnormal pseudoexon by antisense oligonucleotides in vitro for a patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Sci Rep.* 2024;14(1):6506.
- 93) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Sekiya T, Watanabe A, Takamura M. Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Genes (Basel).* 2024;15(3).
- 94) Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, Irie A, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Kawai M, Imai K, Suzuki Y, Wada K, Mitsuda N, Ida S. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. *Genes (Basel).* 2024;15(3).
- 95) Hashimoto K, Miwa T, Ono C, Nara K, Mutai H, Seto T, Sakamoto H, Matsunaga T. Gap Junction Beta-2 p.Val84Met Can Cause Autosomal Dominant Syndromic Hearing Loss With Keratoderma. *Cureus.* 2024;16(2):e54992.
- 96) Yamada M, Mizuno S, Inaba M, Uehara T, Inagaki H, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kurahashi H, Kosaki K. Truncating variants of the sterol recognition region of SHH cause hypertelorism phenotype rather than hypotelorism-holoprosencephaly. *Am J Med Genet A.* 2024:e63614.
- 97) Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida S, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kawai M. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2024;33(2):50-8.
- 98) Saito S, Saito Y, Sato S, Aoki S, Fujita H, Ito Y, Ono N, Funakoshi T, Kawai T, Suzuki H, Sasaki T, Tanaka T, Inoie M, Hata K, Kataoka K, Kosaki K, Amagai M, Nakabayashi K, Kubo A. Gene-specific somatic epigenetic mosaicism of FDFT1 underlies a non-hereditary localized form of porokeratosis. *Am J Hum Genet.* 2024;111(5):896-912.
- 99) 黒澤 健司. 【小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン-】 先天異常症候群. *小児科臨床.* 2023;76(2):193-6.
- 100) 岡崎 哲也, 足立 香織, 難波 栄二. 【重篤な遺伝性疾患の着床前診断-患者ニーズと診断・治療の現状】 疾患各論 脆弱X症候群(fragile X syndrome). *臨床婦人科産科.* 2024;78(2):223-7.

2. 学会発表

- 1) Yoko Aoki, Taiki abe, Tetsuya Niihori. ,Recent progress in RASopathies. ,Human Genetics Asia 2023 , 東京,2023.10.11-14,国内
- 2) Koki Nagai, Tetsuya Niihori, Akihiko Muto, Yoshikazu Hayashi, Taiki Abe1, Kazuhiko Igarashi, Yoko Aoki, Impaired hematopoiesis in mice harboring a disease-associated MECOM (EVII) mutation ,Human Genetics Asia 2023 ,東京,2023.10.11-14,国内
- 3) 青木 洋子,RASopathies～広がりゆくその疾患概念～,Human Genetics Asia 2023 , 岐阜,2023.10.29,国内
- 4) Nishina S,Myopia and acute acquired comitant esotropia in Japan,130th annual meeting of the Korean Ophthalmological Society. ,ソウル,2023.11.24,国際
- 5) Nishina S, Yoshida T, Onishi T, Morikawa H, Hayashi S, Yokoi T. ,Medial transposition of the lateral rectus muscle for third nerve palsy.,42nd meeting of the European Strabismus Association,ザグレブ,2023.6.8, 国際
- 6) Hayashi S, Nishina S, Morikawa H, Utunomiya H, Edamatsu H, Yoshida T, Yokoi T,A case of worsening ocular position and

- movement after surgery for bilateral inferior oblique overaction.,42nd meeting of the European Strabismus Association,ザグレブ,2023.6.8,国際
- 7) Iimori H, Sato M, Nishina S., Clinical presentation of acquired comitant esotropia in young Japanese and its relationship to disital device usage: a multicenter registry data-analysis study.,42nd meeting of the European Strabismus Association,ザグレブ,2023.6.8, 国際
 - 8) 鳥居薫子、仁科幸子、森川葉月、横井匡、立花信貴、溝渕圭、宮本祥子、近藤寛之、林孝彰、東範行、才津浩智、堀田喜裕. ,レーバー先天盲および早発発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析. ,第127回日本眼科学会総会,東京,2023.4.6, 国内
 - 9) 森川葉月、仁科幸子、林孝彰、鳥居薫子、細野克博、佐藤美保、横井匡、深見真紀、才津浩智、東範行、堀田喜裕. ,RPGRI1 遺伝子変異によるレーバー先天盲の臨床像. ,第127回日本眼科学会総会,東京,2023.4.7,国内
 - 10) 落合信寿、渡邊文夫、大西瑞恵、得津慶、金子優、川崎良、日下俊次、仁科幸子、松田晋哉、伏見清秀、近藤寛之. ,家族性滲出性硝子体網膜症における乳幼児治療件数の経年推移. ,第127回日本眼科学会総会,東京,2023.4.6,国内
 - 11) 太刀川貴子、清田真理子、吉田朋世、仁科幸子、今野絵理子、舟木俊成、松本直、横山康太、齋藤雄太、取手藍、根岸貴志、外山琢、野田英一郎. ,超低出生体重児における未熟児網膜症 東京都多施設研究 第3報. 第127回日本眼科学会総会,東京,2023.4.7,国内
 - 12) 林思音、仁科幸子、宇都宮寛、枝松瞳、森川葉月、大西瑞恵、吉田朋世、横井匡. ,下斜筋過動の術後に上斜視と眼球運動異常の増悪をきたした一例. 第79回日本弱視斜視学会総会,仙台,2023.6.16,国内
 - 13) 仁科幸子、吉田朋世、大西瑞恵、森川葉月、林思音、横井匡、富田香. 動眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 動眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 第79回日本弱視斜視学会総会,仙台,2023.6.16, 国内
 - 14) 森川葉月、横井匡、吉田朋世、大西瑞恵、林思音、仁科幸子. 続発小児緑内障難治例に対する経毛様体扁平部アーメド緑内障バルブ. 第48回日本小児眼科学会総会,仙台,2023.6.16,国内
 - 15) 海外佳奈子、松岡真未、遠藤陽代、矢彦沢玲子、伊藤明子、山田和歌奈、川嶋栄子、松島賢知、岡前むつみ、横井匡、丹野哲也、仁科幸子. 家族性滲出性硝子体網膜症に対するロービジョンケアと院内相談. 第42回日本ロービジョン学会総会,東京,2023.6.30,国内
 - 16) 不二門尚、仁科幸子、中野泰志. 視覚障がい乳幼児/学童のロービジョンケアに関する医療機関の現状調査. 第42回日本ロービジョン学会総会,東京,2023.6.30,国内
 - 17) 仁科幸子. 小児眼科医の立場から～乳幼児期からの連携と課題,第42回日本ロービジョン学会総会,東京,2023.6.30,国内
 - 18) 仁科幸子、吉田朋世、林思音、森川葉月、大西瑞恵、横井匡. 小児難治性緑内障に対するマイクロパルス経強膜的毛様体光凝固術. 第77回日本臨床眼科学会,東京,2023.10.6,国内
 - 19) 大鹿哲郎、永本敏之、黒坂大次郎、根岸一乃、森隆史、吉田茂生、宮城麻衣、野村耕治、遠藤高生、鶴木則之、松木奈央子、仁科幸子,先天白内障手術長期成績に関する多施設スタディ. 第77回日本臨床眼科学会,東京,2023.10.9,国内
 - 20) 松岡真未、海外佳奈子、遠藤陽代、吉田朋世、林思音、横井匡、岡前むつみ、宮田守、仁科幸子. ,複数回のロービジョンケアと院内を要した例の検討,第64回日本視能矯正学会,高松,2023.11.18,国内
 - 21) 仁科幸子. 白内障手術の進歩,第47回日本眼科手術学会総会,京都,2024.2.4,国内
 - 22) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Kaga K. Genetic approach to improve clinical practice for patients with hearing loss associated with eye disorders in Japan, CORLAS (Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum)2023,Tokyo,2023.08.27-30,国際
 - 23) Mutai H, Miya F, Nara K, Muramatsu R, Inoue S, Murakami H, Minami S, Nakano A, Arimoto Y, Morimoto N, Kawasaki T, Wasano K, Sakamoto H, Katsunuma S, Masuda S, Yamazawa K, Kosaki K, Tsunoda T, Matsunaga T. Efficient identification of causative genes of hearing loss by phenotype similarity analysis,Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics),Tokyo,2023.10.11-14,国際
 - 24) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Fujinami K, Fujioka M, Yamamoto N, Morimoto N, Tsuchihashi N, Masuda M, Arimoto Y, Nakano A, Sakamoto H, Seto T, Katsunuma S, Higuchi S. Genetic background and clinical features of congenital or early-onset deafblindness in Japan,Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics),Tokyo,2023.10.11-14,国際
 - 25) 務台英樹、奈良清光、南修司郎、仲野敦子、有本友希子、守本倫子、川崎泰士、和佐野浩一郎、坂本浩一、勝沼紗矢香、増田佐和子、松永達雄. 難聴原因遺伝子の全エクソーム解析による効率的な同定,

- 第33回日本耳科学会総会・学術講演会,群馬,2023.11.01-04,国内
- 26) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、山野邊義晴、藤岡正人、大石直樹、山本修、守本倫子、土橋奈々、中川尚志、増田正次、有本友季子、仲野敦子、勝沼紗矢香、三代康雄、(阪本浩一)、眼症状を伴う日本人難聴患者の診療向上のための遺伝学的アプローチ,第33回日本耳科学会総会・学術講演会,群馬,2023.11.01-04,国内
- 27) Matsunaga T. Clinical approach to genetic hearing loss in the era of information explosion, The 75th Korean Audiological Society Meeting, Seoul, 2023.05.13, 国際
- 28) Matsunaga T. Genetic spectrum of deaf-blindness and its clinical implications in cochlear implantation, 14th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences (APSCI), Seoul, 2023.11.08-11, 国際
- 29) Matsunaga T. Innovation of clinical practice for hearing loss by implementation of large-scale genetic test, The 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease, Tokyo, 2024.01.25, 国際
- 30) Matsunaga T. Genetic Basis of Hearing Loss, The 19th Korean-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology, Seoul, 2024.03.20-22, 国際
- 31) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Pulmonary stenosis in a female with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome., 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.12-14. 国内
- 32) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Japanese reference genome elucidated chromosomal rearrangements with structural variations at long-read sequencing., 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.12-14, 国内
- 33) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Naruto T, Kurosawa K. Homozygous exon 6-7 deletion of TMEM260 identified in a Japanese family with truncus arteriosus. 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.12-14., 国内
- 34) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Analysis of a single exon deletion that was not easily found in the autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome., 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.12-14., 国内
- 35) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Case Report: CAMK2B variant with Tetralogy of Fallot, Developmental delay, and Growth retardation., American Society of Human Genetics 2023, Washington DC, 2023.11.1-5, 国際
- 36) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Novel PRKACA variant in a patient of with multiple congenital anomalies., American Society of Human Genetics 2023, Washington DC, 2023.11.1-5, 国際
- 37) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Identification of a single exon CNV from whole exome sequencing data in autosomal recessive disease. , American Society of Human Genetics 2023, Washington DC., 2023.11.1-5, 国際
- 38) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Kurosawa K. Challenge to elucidate complex structural variants using long-read sequencing. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC., 2023.11.1-5, 国際
- 39) Kurosawa K., Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome., American Society of Human Genetics 2023, Washington DC., 2023.11.1-5, 国際
- 40) Yuki Sawada, Miwako Kizumi, Kenta Hasumi, Miyuki Fukushima, Sayuri Oda, Mariko Sagara, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi. On-line group clinics for children with genetic syndromes: A 2022 report at Saitama Children's Medical Center, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 45211, 国内
- 41) 緒方 勤、齋藤 伸治、副島 英伸、鏡雅代、川井 正信, インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群と Kagami-Ogata 症候群をモデルとして, 第56回日本小児内分泌学会, 大宮, 2023.10.19-2023.10.21, 国内
- 42) Tsutomu Oata, Shinji Saitoh, Hidenobu Soejima, Masayo Kagami, Proposal of genetic diagnosis approach for Prader-Willi syndrome and Kagami-Ogata-syndrome, Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023.10.11-2023.10.14, 国内
- 43) 緒方 勤、齋藤 伸治、副島 英伸、鏡雅代、川井 正信, インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群と Kagami-Ogata 症候群をモデルとして, 第46回日本小児遺伝学会, 那覇, 2023.12.8-2023.12.9, 国内
- 44) 阿久津シルビア夏子、松村梨紗、浅野孝基、松浦伸也, 異数性症候群における iPSC リプログラミングを介したトリソミー補正を追跡するモデル細胞系の開発, 第7回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス, オンライン, 2023.6.3, 国内
- 45) 浅野孝基、松村梨紗、阿久津シルビア夏子、松浦伸也, 放射線高感受性を示すと考えられる新規原発性免疫不全症, 中国地区放射線影響研究会, 広島, 2023.8.18, 国内
- 46) 明道友希、谷本早紀、長島明輝、坂本裕貴、坪田一希、宮本達雄、松浦伸也、田

- 内 広. ゲノム編集技術を用いた突然変異高感度検出系の改良, 日本放射線影響学会第66回大会, 東京, 2023.11.7, 国内
- 47) Silvia Natsuko Akutsu, Risa Matsumura, Takaki Asano, Shinya Matsuura. Generation of a model cell system to track trisomy correction during reprogramming in aneuploidy syndromes, 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.13, 国内
- 48) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H. CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis, 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.13, 国内
- 49) Takaki Asano, Risa Matsumura, Silvia Natsuko Akutsu, Shinya Matsuura. Inborn error of human CYLD causes combined immunodeficiency with syndromic features, The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Nagasaki, 2024.2.15, 国際
- 50) 副島 英伸. インプリンティング疾患. 日本遺伝子診療学会第23回臨床遺伝情報検索講習会, Web配信, 2023.6.27-7.27. 国内
- 51) Tatsuki Urakawa, Kaori Yamoto, Kaori Hara-Isono, Keiko Matsubara, Maki Fukami, Shinji Saitoh, Hidenobu Soejima, Tsutomu Ogata, Masayo Kagami. . Comprehensive molecular and clinical analysis in 30 cases with multilocus imprinting disturbance.. Human Genetics Asia 2023., Tokyo, Japan, 2023.10.11-14. 国際
- 52) Tsutomu Ogata, Shinji Saito2, Hidenobu Soejima, Masayo Kagami. Proposal of genetic diagnosis approach for Prader-Willi syndrome and Kagami-Ogata syndrome.. Human Genetics Asia 2023. Tokyo, Japan, 2023.10.11-14. 国際
- 53) Satoshi Hara, Fumikazu Matsuhisa, Shuji Kitajima, Hitomi Yatsuki, Musashi Ichimaru, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima. . Exploration of a responsible sequence for aberrant hypermethylation at maternal H19-ICR and BWS-like phenotypes in mice. . Human Genetics Asia 2023. ,Tokyo, Japan, 2023.10.11-14. 国際
- 54) Ken Higashimoto, Keizo Takao, Fumikazu Matsuhisa, Yoshichika Yoshioka, Yuzo Murata, Takehisa Sakumoto, Satoshi Hara, Musashi Ichimaru, Hitomi Yatsuki, Shuji Kitajima, Shigehisa Aoki, Koh-ichiro Yoshiura, Hidenobu Soejima. . Establishment of a mouse model of Sotos syndrome and its phenotypic analysis. . Human Genetics Asia 2023. ,Tokyo, Japan, 2023.10.11-14. 国際
- 55) 原聡史, 松久葉一, 北嶋修司, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸. BWS様表現型を伴う母性H19-ICRの異常高メチル化を引き起こす責任配列の探索. 第16回日本エピジェネティクス研究会年会, 東京, 2023.6.19-20. 国内
- 56) 東元健, 高雄啓三, 松久葉一, 吉岡芳親, 村田祐造, 佐久本孟寿, 原聡史, 北嶋修司, 青木茂久, 吉浦孝一郎, 副島英伸. Sotos症候群モデルマウスの樹立と表現型解析. 第16回日本エピジェネティクス研究会年会, 東京, 2023.6.19-20. 国内
- 57) 浦川立貴, 矢本香織, 原香織, 松原圭子, 副島英伸, 齋藤伸治, 緒方 勤, 深見真紀, 鏡雅代. Multilocus imprinting disturbances症例におけるメチル化可変領域の異常パターン, 遺伝型, 表現型の検討. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 大宮, 2023.10.19-21. 国内
- 58) 緒方 勤, 齋藤伸治, 副島英伸, 鏡雅代, 川井正信. インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群とKagami-Ogata 症候群をモデルとして. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 大宮, 2023.10.19-21. 国内
- 59) 村瀬絢香 (医学科4年), 東元健, 大場隆, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 副島英伸. 両親性間葉性異形成胎盤の原因遺伝子探索. 第31回日本胎盤学会学術集会, 博多, 2023.11.3-4. 国内
- 60) 緒方 勤, 齋藤伸治, 副島英伸, 鏡雅代, 川井正信. インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群とKagami-Ogata 症候群をモデルとして. 第46 回日本小児遺伝学会学術集会, 那覇, 2023.12.8-9. 国内
- 61) 山本徒子, 副島英伸. 佐賀県の出生前遺伝カウンセリングの現状と問題点. 第29回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム. 久留米, 2023.11.5. 国内
- 62) 副島英伸, 東元健, 今川英里, 才田謙, 三宅紀子, 原聡史, 八木ひとみ, 一丸武作志, 藤田京志, 水口剛, 松本直通. 分子遺伝学的検査陰性Beckwith-Wiedemann症候群患者における他疾患の探索. 第29回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム. 久留米, 2023.11.5. 国内
- 63) 村瀬絢香, 東元 健, 大場 隆, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 副島英伸. 両親性間葉性異形成胎盤の原因遺伝子探索. 西日本医学生学術フォーラム2023, 熊本, 2023.12.2. 国内
- 64) Keisuke Kato, Ai Yoshimi, Koh-ichiro Yoshiura, Yoko Saito-Nakamura, Satoru Matsushima, Hiroyuki Miyahara, Akimitsu Watanabe, Masahiro Tsuchida. Autoimmune

- disease in Kabuki syndrome, Human Genetics Asia 2023, 都市センターホテル, 2023.10.11_14, 国際
- 65) 樋野村 亜希子、小畑 大輔、山中 真由美、松林 潤、山田 浩二、細木 るみこ、久津見 弘、森田 真也。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における未承認薬・適応外薬の開発に必要な要件, 第13回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2023.9.8_9, 国内
- 66) 新里早紀, 青木智彩子, 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 脆弱X症候群の家族のwell-beingに関する文献レビュー, 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 長野, 2023.7.7_9, 国内
- 67) Tetsuya Okazaki, Tomoki Nonaka, Saki Shinzato, Aya Yamamoto, Kaori Adachi, Chisako Aoki, Eiji Nanba. Regular social events for interaction among patients/families with Fragile X Syndrome and Fragile X-Related Disorders, 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 68) 二川弘司、伊藤志帆、洪本加奈、黒田真帆、山中暖日、福田憲太郎、須田千春、森貞直哉、吉橋博史. 希少疾患診断後の患児・家族に対する包括的支援体制デジタル化の試み～小児病院連携に向けた展開～, 第46回日本小児遺伝学会学術集会, 沖縄, 2023.12.08_09, 国内
- 69) 矢賀勇志、井口晶裕、小崎里華、中山ロバート、石黒精. 外骨種を生じたWAGR症候群患者にマイクロアレイ検査を施行し、Potocki-Shaffer症候群の合併と診断した一例, 第126回 日本小児科学会, 東京, 2023.4.14_16, 国内
- 70) 伊藤裕司、福井加奈、甘利昭一郎、諫山哲哉、余谷暢之、小崎里華、秦健一郎、左合治彦、小須賀基通. 重症胎児水腫の原因としてムコ多糖症が見つかった症例, 第59回 日本周産期新生児医学会学術集会 ランチョンセミナー, 名古屋, 2023.7.9_11, 国内
- 71) 蘇哲民、津島智子、福原康之、宇佐美憲一、井口晶裕、坂口大俊、小崎里華、奥山虎之、小須賀基道. 造血幹細胞移植と脳室内酵素補充療法を併用し治療を行ったムコ多糖症II型10症例の検討, 第64回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023.10.5_7, 国内
- 72) 松山茉衣、肥沼悟郎、小崎里華. Silver Russel症候群と嚢胞性線維症を合併した日本人小児, 第55回日本小児呼吸器学会学術集会, 豊岡, 2023.10.7_8, 国内
- 73) Tomoe Ogawa, Yohei Kosugi, Toshihiro Matsui, Yasuto Suzuki, Ryoji Kobayashi, Maki Fukami, Masatoshi Tateno, Rika Kosaki, Masayo Kagami. Molecular Analysis in a Case with Beckwith-Wiedemann Syndrome, Placental Mesenchymal Dysplasia, and Hepatoblastoma, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 74) Motomichi Kosuga, Tetsumin So, Satoko Tsushima, Yasuyuki Fukuhara, Rika Kosaki, Torayuki Okuyama, Haruhiko Sago. A case of pre-symptomatic testing and genetic counseling on infantile metachromatic leukodystrophy, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 75) Hayate Masubuchi, Kaori Hara, Rika Kosaki, Goro Koinuma, Kenjiro Kosaki, Maki Fukami, Masayo Kagami. A patient with cystic fibrosis revealed by maternal uniparental disomy of chromosome seven, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 76) 増渕颯、原香織、小崎里華、肥沼悟郎、小崎健次郎、深見真紀、鏡雅代. 7番染色体母親性ダイソミーにより顕在化したCystic fibrosisの1例, 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 77) 小川朋恵、小杉洋平、松井俊大、鈴木靖人、小林良二、立野正敏、小崎里華、鏡雅代. 間葉性異形成胎盤に肝芽腫を合併したBeckwith-Wiedemann症候群女児例の遺伝学的解析, 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 78) 小崎里華、小須賀基道、要匡、中林一彦、松原圭子、深見真紀、左合治彦、松原洋一. 国立成育医療研究センター 遺伝診療センター設立 ～子と母とその家族に最良の遺伝医療の提供に向けて～, 第46回日本小児遺伝学会学術集会, 沖縄, 2023.12.8_9, 国内
- 79) 島彦仁、田山耕太郎、中川智宏、三浦啓暢、川嶋明香、曾木千順、梅木郁美、鈴木大、上村美希、高山順、宇都宮朱里、菅野潤子、菊池敦生. 長期間の免疫グロブリン療法はROHHAD症候群の症状を改善する, 第56回日本症に内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19~21, 国内
- 80) トカンブラッド、中島佑、島本太郎、阿部希、虫本雄一、上田圭希、松岡若利、園田有里、水口壮一、チョンピンフィー、川久保尚徳、賀来典之、古賀友紀、酒井康生、宇都宮朱里、田尻達郎、大賀正一. 脳炎脳症と副腎腫瘍を認めたROHHAD症候群の女児, 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19~21, 国内
- 81) 宇都宮朱里. 高ナトリウム血症の治療, 第33回臨床内分泌Update, 横浜, 2023.11.3~4, 国内

臨床症状の系統的収集と患者・医師間の双方向データベースの確立と運用

研究分担者 荻島 創一

国立大学法人東北大学 高等研究機構未来型医療創成センター 教授

研究要旨

先天異常症の患者の双方向協調に基づく「患者主導による登録システム」の構築を行った。まずは患者本人または患者家族が自らアクセスし、患者の情報を登録するシステムの構築を行った。1年目の計画では2～3疾患の登録を行う予定であったことから、ソトス症候群、モワットウィルソン症候群、HNRNP 関連疾患の3疾患の登録を開始した。各疾患の登録された情報を処理し、同一疾患の患者への公開用データを作成した。今後、登録される症例が増加すれば、自然歴のみならず、疾患ごとの成長曲線や発達の目安を作成することが可能となってくる。

A. 研究目的

これまで当研究班では全国の小児病院や遺伝診療部門と連携し、様々な先天異常症候群の自然歴の解明・症状と遺伝子型の関連などについて研究を進めてきた。その結果、多くの先天性疾患について保険での検査が可能となってきた。しかし、その一方で、専門施設以外での遺伝学的検査が可能となり、患者情報の収集が困難となっている。特に臨床症状の幅がある疾患に関しては、自然歴の収集が困難となっている。そこでわれわれは、患者主導による臨床症状が登録できるシステムをWebに作成し、登録されたデータを解析し患者に公開することにより、自然歴の収集のみならず、患者の成長や発達の目安となる指標の作成を行った。

B. 研究方法

これまでの患者会との豊富な意見交換や患者会などの経験に基づき、先天異常症候群に対して患者情報の登録システムをデザインし、Web上に作成した。氏名などの個人情報登録せず、臨床情報や遺伝学的検査の結果のみを登録して頂くシステムであり、個人情報はメールアドレスのみであるが、セキュリティ面においてこれまでに運用実績のあるもの(J-CAT、REMEDYなど)と同様のシステムを使用することとした。また、登録された情報の処理・公表を行った。

C. 研究結果

初年度の目標である3疾患(ソトス症候群、モワットウィルソン症候群、HNRNP関連疾患)の臨床症状を患者主導による情報登録サイトを構築、登録された情報を処理し、公開を行った。登録された患者の情報のうち、身長、体重、頭囲といった身体の成長と発達や教育歴といった登録されている状態についてまとめ、同一疾患患者同士で閲覧可とした。

D. 考察

登録頂いた患者、患者の家族からはいずれも前向きな反応を得た。患者会では重症の患者が多く、真の自然歴については彼らの興味を引く内容であり、情報の登録に関する十分なインセンティブになりうる事が分かった。より多くの患者情報の登録をすすめることにより、自然歴の収集を行い、患者の求める情報を届けることが可能と考えられた。

今後は、患者・患者家族が登録した臨床症状におけるゆらぎを抑えるため、HPO(Human Phenotype Ontology)の利用による表現型記載方法の統一化、及び患者による病的バリエーションの登録方法について検討を進めていく。病的バリエーションの集積は、バイオインフォマティクス解析における疾患バリエーションの絞りこみに資すると考える。

E. 結論

患者主導による情報登録サイトの構築と登録された情報を処理し、公開を行った。今後、患者情報の蓄積を行いながら、より多くの疾患を対象として広げていくことで、先天異常症候群の患者が求める情報を届けていくことが可能になると考える。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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。コストロ症候群・CFC 症候群、先天異常症候群等

研究分担者 青木 洋子

東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授

研究要旨

RASopathies は、特異的顔貌・心疾患・骨格異常・精神遅滞・皮膚症状・易発がん性を示す常染色体顕性遺伝(優性遺伝)性疾患であり、RAS/MAPK シグナル伝達経路におけるさまざまな分子の異常がその原因となる。保健収載にて遺伝学的検査が可能になったが、各疾患の自然歴や長期予後は不明である。本研究では遺伝子変異陽性の RASopathies 患者において臨床症状を検討し、特に思春期・成人期における合併症・自然歴・QOL を明らかにすることを目的とする。

今年度は、Costello 症候群、CFC 症候群においてこれまでに遺伝子解析を行った過去の症例の年齢分布の解析を行い、悪性腫瘍の合併例についての文献考察を行った。さらにヌーナン症候群診断基準 ver2 策定時に、BRAF 遺伝子陽性患者の表現型についての検討を行った。

研究協力者

新堀哲也(東北大学・大学院医学系研究科准教授)

永井康貴(東北大学病院・医員)

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 になどについての文献考察を行う。ヌーナン症候群の診断基準改定時に Costello 症候群・CFC 症候群の診断基準の見直しも行う。AMED 班とも連携し、過去に遺伝学的検査を行った患者さんの追跡調査を検討する。

A. 研究目的

ヌーナン症候群、コストロ症候群および CFC (cardio-facio-cutaneous) 症候群は、心疾患・骨格異常・中等度～重度の精神遅滞や発達障害を示す先天性疾患である。いずれの疾患についても原因遺伝子が明らかになり、保健収載にて遺伝学的検査が可能になったが、まだ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についても検討が必要である。本研究ではこれまでに遺伝子変異陽性となった患者さんや主治医からの情報収集可能な体制を検討し、特に10代後半から成人における合併症の把握や生活状況の把握を目指す。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査と臨床症状取得に関しては東北大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1)過去に診断した Costello 症候群・CFC 症候群における年齢分布の検討

Costello 症候群、CFC 症候群の成人期の表現型やその腫瘍合併率については不明なところが多い。特に Costello 症候群においては 2005 年と 2012 年に出版された 2 報の論文を参考にしているが、その情報は大変少ない。

Costello 症候群、CFC 症候群の原因遺伝子は 2005 年、2006 年に同定されており、現在約 20 年が経過する。これまでに東北大学で遺伝子検査を行った症例の現時点での年齢分布

について検討を行った。Costello 症候群については 54 人が検討対象であり、診断依頼時には 0 歳が 27 人、1~6 歳が 13 人、7~12 歳が 8 人と、0 歳がピークであり、最高年齢は 31 歳~36 歳に 1 人であった。R4 年 4 月時の年齢を検討してみると、13~18 歳が 20 人、19 歳~42 歳が 14 人となっていた。

CFC 症候群においては、82 人中依頼時年齢は、1~6 歳が 42 人、次いで 0 歳が 18 人となっており、Costello 症候群より年長で遺伝子診断が行われていた。依頼時は 19 歳以上の患者は 10 人であり、最高年齢は 48 歳であった。R4 年 4 月時の年齢は、7 歳~12 歳が 41 人、1~6 歳が 15 人となっており、19 歳以上は 17 人となっていた。最高年齢は 52 歳であった。今回は過去に遺伝学的検査を行った患者の解析を行ったが、以前診断した患者の主治医に対して調査を行うことが可能かどうか検討している。遺伝学的検査が保険収載になってからは Costello 症候群、CFC 症候群の遺伝学的検査数やバリエーションの種類、患者の臨床症状などの収集が難しくなっているため、小児関連学会などへの調査についても検討が必要かと考える。

(2)Costello 症候群における腫瘍合併についての文献考察

Costello 症候群は約 15%に悪性腫瘍を合併するといわれてきたが、2017 年までに報告された 34 報の論文を用いて、腫瘍合併例を調べた。最も多いがんは横紋筋肉腫で、15 例であり、遺伝子型としては HRAS p.G12S, p.G12A, p.G12C がそれぞれ 10 例、2 例、2 例であった。神経芽細胞腫は全 2 例が報告されており、その遺伝子型は p.G12S, P.G12A がそれぞれ 1 例であった。膀胱がんは 8 例報告があり、遺伝型は p.G12S, p.G12A が 4 例ずつであった。文献的な考察においても、数は多く得られずその全貌、特に成人例は網羅されていないが、胎児型腫瘍としては横紋筋肉腫が多く、膀胱がんは 10 代以降に発生するとされている。今後は遺伝子解析例の再解析や実態調査などのデータの集積が必要と考えられた。

(3)診断基準に対する検討

AMED エビデンス創出研究班(研究代表者青木洋子)にて、ヌーナン症候群診断基準 ver2 を策定した。その際に BRAF 変異を持っている患者は長期的にフォローすると中等度から重度精神遅滞を合併することが多いという専門家の意見があり、この所見は Gene Reviews の専門家の意見と一致した。

今回の診断基準においては、BRAF が CFC 症候群の原因遺伝子であることを明記した。

D. 考察

過去に遺伝子解析を行った患者のデータを用いて、現在の年齢を推定した。Costello 症候群、CFC 症候群共に 19 歳以上の患者が集積していた。遺伝学的検査が保険収載になってからは Costello 症候群、CFC 症候群の遺伝学的検査数やバリエーションの種類、患者の臨床症状などは収集が難しくなっているが、患者さんの情報収集法について今後も引き続き検討が必要と考えられた。

E. 結論

Costello 症候群、CFC 症候群における成人期の臨床症状や腫瘍合併についての文献は少なく、文献考察では情報が得られないことが明らかになった。過去に遺伝子診断を依頼された主治医への再連絡や患者会を通じた調査を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1).
- 2) Okubo Y, Shibuya M, Nakamura H, Kawashima A, Kodama K, Endo W, Inui T, Togashi N, Aihara Y, Shiota M, Funayama R, Niihori T, Fujita A, Nakayama K, Aoki Y, Matsumoto N, Kure S, Kikuchi A, Haginoya K. Neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorders and arthrogryposis: A case report with a novel missense variant of SCN1A. Brain Dev. 2023;45(9):505-11.

2. 学会発表

- 1) Yoko Aoki, Taiki abe, Tetsuya Niihori. Recent progress in RASopathies. Human Genetics Asia 2023, 東京, 2023.10.11-14, 国内
- 2) Koki Nagai, Tetsuya Niihori, Akihiko

Muto, Yoshikazu Hayashi, Taiki Abe1,
Kazuhiko Igarashi, Yoko Aoki. Impaired
hematopoiesis in mice harboring a
disease-associated MECOM (EVI1)
mutation. Human Genetics Asia 2023, 東京,
2023.10.11-14, 国内

- 3) 青木洋子, RASopathies～広がりゆくその
疾患概念～. Human Genetics Asia 2023 ,
岐阜, 2023.10.29, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

視覚器の異常を伴う先天異常症候群における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、水晶体脱臼、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。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき検討した。

次に患者家族との双方向的なレジストリシステムの構築へ向けて、眼症状・眼合併症に関する登録について検討した。

本研究によって、視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群に対し、生涯にわたる眼・全身管理に関し、患者家族との双方向的な情報収集・提供が可能となり、患者のQOL向上に結び付く迅速な支援が可能となると考えられる。

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
堀田喜裕・浜松医科大学 医学部 眼科学
教室 教授

A. 研究目的

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

第一に先天眼疾患・先天異常症候群に伴う視覚器の異常の多くは視覚の感受性の高い乳幼児期に発症し、視覚刺激を遮断して弱視を形成するおそれがあるため、早期発見・治療が不可欠である。治療手段のない疾患に対しては、保有視機能を早期に評価して眼鏡による屈折矯正を行い、合併症の治療・管理につとめ、ロービジョンケアを早期

に開始することが患児の視機能の活用と全身の発達につながる。

第二に視覚器の異常を主徴とする先天異常症候群では、小児期～成人期において白内障、緑内障、網膜剥離、網膜ジストロフィーなど重篤な視覚障害をきたす眼合併症を起こすリスクが高い。長期的な管理が不可欠である。

本研究では、様々な先天異常症候群に合併する視覚器異常の症例を集積し、乳幼児期から成人期にわたる眼合併症につき分析した。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。次に患者家族との双方向的なレジストリシステムの構築へ向けて、眼合併症に関する登録について検討し準備を進めた。

B. 研究方法

1. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像、長期的な眼合併症の検討

様々な全身異常を伴う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検討した。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。

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。

2. 患者家族との双方向的なレジストリシステムにおける眼症状・眼合併症の登録

眼症状及び長期的な眼合併症に関する双方向的なレジストリの項目を検討して準備を進めた。

(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審査を受け、承認を得た。

・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）

・仁科幸子：乳幼児視覚難病のAYA世代における眼・全身合併症の研究（国立成育医療研究センター、令和5年10月26日、承認番号2023-137）

C. 研究結果

1. 視覚器の異常を伴う先天異常症候群の臨床像、長期的な眼合併症の検討

視覚器の異常を伴う主要な先天異常症候群である1)チャージ症候群、2)マルファン症候群、3)ステイックラー症候群において、継続して重篤な眼合併症の頻度と発症時期を調査した。1)チャージ症候群では網膜剥離（12.8%、2～15歳）、2)マルファン症候群では高度水晶体脱臼（42.2%、3～13歳）、網膜剥離（8.9%、11歳～36歳）、3)ステイックラー症候群では網膜剥離（28.6%、3～12歳）、高度の白内障（26%、2～20歳）がみられた。

また、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす前眼部形成異常、先天無虹彩、レーバー先天盲、若年性網膜ジストロフィーの中には、初発症状が眼異常で、次に全身合併症が明らかとなり、先天異常症候群であることが判明する疾患がみられた。早期の遺伝学的

診断が重要と考えられた。

2. 患者家族との双方向的なレジストリシステムにおける眼症状・眼合併症の登録

視覚器の異常を伴う先天異常症候群、及び乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす疾患において、AYA世代までの眼・全身合併症を登録するにあたり、必須の眼症状・眼合併症、視覚障害の重症度を検討した。

眼合併症として角膜混濁、白内障、緑内障、網膜剥離（裂孔原性、牽引性、滲出性）、斜視、強度屈折異常（近視、遠視、乱視）が、登録する項目として推奨される。

眼症状として、視力低下（見えにくい、ぼやける、かすむ）、視野狭窄（視野が狭い）、羞明（まぶしい）、夜盲（暗いところで見えにくい）、複視（物が二重に見える）が挙げられる。患者家族に分かりやすい項目立てが必要である。

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する。

- | |
|---------------------|
| 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 |

視野異常、羞明、夜盲、複視など様々な視覚障害に関する重症度分類も検討中である。

D. 考察

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おいては、長期的に様々な眼合併症を起こしうることで、生涯にわたるQOV、QOLの向上のため、視覚器異常・眼合併症の管理が重要であることがされた。

患者家族との双方向性のレジストリ構築に際し、眼症状・眼合併症を含む情報収集・提供は重要であり、患者のQOL向上に結び付く迅速な支援が可能となると考えられる。

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について視覚器異常の臨床像、原因・病態、長期的な眼合併症を検討した。眼症状・眼合併症を含めた患者家族との双方向性のレジストリシステムの構築は、生涯のQOLに関与する視覚器の長期管理に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. *Hum Mol Genet.* 2023; 32(12): 2032-45.
- 2) Iimori H, Nishina S, Hieda O, Goseki T, Nishikawa N, Suzuki S, Hikoya A, Komori M, Suzuki H, Yoshida T, Hayashi S, Mori T, Kimura A, Morimoto T, Shimizu Y, Negishi T, Shimizu T, Yokoyama Y, Sugiyama Y, Azuma N, Sato M. Clinical presentations of acquired comitant esotropia in 5-35 years old Japanese and digital device usage: a multicenter registry data analysis study. *Jpn J Ophthalmol.* 2023;67(6):629-36.
- 3) 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.
- 4) Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, Nishina S, Nomura K, Unoki N, Yoshida S. Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors. *Sci Rep.* 2023;13(1):21645.
- 5) Torii K, Nishina S, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y. The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18).
- 6) Morikawa H, Hayashi S, Yokoi T. Medial transposition of the lateral rectus muscle for third nerve palsy. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 7) Hayashi S, Nishina S, Morikawa H, Utunomiya H, Edamatsu H, Yoshida T, Yokoi T. A case of worsening ocular position and movement after surgery for bilateral inferior oblique overaction. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 8) Iimori H, Sato M, Nishina S. Clinical presentation of acquired comitant esotropia in young Japanese and its relationship to digital device usage: a multicenter registry data-analysis study. 42nd meeting of the European Strabismus Association. Zagreb. 2023.6.8. 国際
- 9) 鳥居薫子、仁科幸子、森川葉月、横井匡、立花信貴、溝渕圭、宮本祥子、近藤寛之、林孝彰、東範行、才津浩智、堀田喜裕. レーバー先天盲および早発発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.6. 国内
- 10) 森川葉月、仁科幸子、林孝彰、鳥居薫子、細野克博、佐藤美保、横井匡、深見真紀、才津浩智、東範行、堀田喜裕. RPGRIP1 遺伝子変異によるレーバー先天盲の臨床像. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.7. 国内
- 11) 落合信寿、渡邊文夫、大西瑞恵、得津慶、金子優、川崎良、日下俊次、仁科幸子、松田晋哉、伏見清秀、近藤寛之. 家族性滲出性硝子体網膜症における乳幼児治療件数の経年推移. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.6. 国内
- 12) 太刀川貴子、清田真理子、吉田朋世、仁科幸子、今野絵理子、舟木俊成、松本直、横山康太、齋藤雄太、取手藍、根岸貴志、外山琢、野田英一郎. 超低出生体重児における未熟児網膜症. 東京都多施設研究 第3報. 第127回日本眼科学会総会. 東京. 2023.4.7. 国内
- 13) 林思音、仁科幸子、宇都宮寛、枝松瞳、森川葉月、大西瑞恵、吉田朋世、横井匡. 下斜筋過動の術後に上斜視と眼球運動異常の増悪をきたした一例. 第79回日本弱視斜視学会総会. 仙台. 2023.6.16. 国内
- 14) 仁科幸子、吉田朋世、大西瑞恵、森川葉月、林思音、横井匡、富田香. 動眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 動

2. 学会発表

- 1) Nishina S. Myopia and acute acquired comitant esotropia in Japan. 130th annual meeting of the Korean Ophthalmological Society. ソウル, 2023.11.24, 国際
- 2) Nishina S, Yoshida T, Onishi T,

- 眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 第79回日本弱視斜視学会総会. 仙台. 2023.6.16. 国内
3. その他
なし
- 11) 森川葉月、横井匡、吉田朋世、大西瑞恵、林思音、仁科幸子. 続発小児緑内障難治例に対する経毛様体扁平部アーメド緑内障バルブ. 第48回日本小児眼科学会総会. 仙台. 2023.6.16. 国内
 - 12) 海外佳奈子、松岡真未、遠藤陽代、矢彦沢玲子、伊藤明子、山田和歌奈、川嶋栄子、松島賢知、岡前むつみ、横井匡、丹野哲也、仁科幸子. 家族性滲出性硝子体網膜症に対するロービジョンケアと院内相談. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
 - 13) 不二門尚、仁科幸子、中野泰志. 視覚障がい乳幼児/学童のロービジョンケアに関する医療機関の現状調査. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
 - 14) 仁科幸子. 小児眼科医の立場から～乳幼児期からの連携と課題. 第42回日本ロービジョン学会総会. 東京. 2023.6.30. 国内
 - 15) 仁科幸子、吉田朋世、林思音、森川葉月、大西瑞恵、横井匡. 小児難治性緑内障に対するマイクロパルス経強膜的毛様体光凝固術. 第77回日本臨床眼科学会. 東京. 2023.10.6. 国内
 - 16) 大鹿哲郎、永本敏之、黒坂大次郎、根岸一乃、森隆史、吉田茂生、宮城麻衣、野村耕治、遠藤高生、鶴木則之、松木奈央子、仁科幸子. 先天白内障手術長期成績に関する多施設スタディ. 第77回日本臨床眼科学会. 東京. 2023.10.9. 国内
 - 17) 松岡真未、海外佳奈子、遠藤陽代、吉田朋世、林思音、横井匡、岡前むつみ、宮田守、仁科幸子. 複数回のロービジョンケアと院内を要した例の検討. 第64回日本視能矯正学会. 高松. 2023.11.18. 国内
 - 18) 仁科幸子. 白内障手術の進歩. 第47回日本眼科手術学会総会. 京都. 2024.2.4. 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

先天性難聴における先天異常症候群の遺伝学的診断と臨床的特徴

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・平衡覚研究部長 / 臨床遺伝センター長

研究要旨

耳鼻咽喉科診療における先天異常症候群の診療状況は、これまで検討されていない。症状別に先天異常症候群の関与の詳細を把握できると、診療の向上につながると考えられる。このため、本研究では先天異常症候群が疑われた先天性難聴の患者において、遺伝的原因と臨床的特徴を解明することを目的とした。

対象は、過去5年間に国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚研究部において、随伴症状を有する先天性難聴に対して遺伝学的検査を行い、原因が判明した21例とした。これらの症例において、遺伝学的原因と随伴症状の詳細を検討した。21例の症例において、難聴の原因として11種類の遺伝的原因が判明した。遺伝子別の症例数は、PAX3(5例)、GJB2(4例)、SOX10(3例)、PTPN11(2例)、そしてSTRC、COL11A1、COL2A1、GATA3、MITF、PRPS1、FOXC1が各1例であった。随伴症状は頭頸部奇形が11例、虹彩異色が9例、皮膚・毛髪症状が8例、眼症状（虹彩異色以外）が4例であり、身体奇形、生殖器官奇形、消化器の異常、脳脊髄異常が各3例、運動発達遅れ、心臓の異常、低成長が各2例、腎臓の異常、呼吸器の異常が各1例であった。

このように先天異常症候群が疑われた先天性難聴で、臨床診断が困難であった症例の多くの症例で遺伝学的診断が可能であった。また、その原因遺伝子と臨床的特徴は多様であった。そして遺伝学的診断により未確認の症状・病態を把握し、将来の症状を予見することは、健康上の危険を予防あるいは軽減に役立つと考えられた。

A. 研究目的

耳鼻咽喉科診療における先天異常症候群の診療の状況は、これまで検討されていない。症状別に先天異常症候群の関与の詳細を把握できると、診療の向上につながると考えられる。先天性難聴は500人から1000人の出生に1人で認められ、その約80%が遺伝性疾患である。さらに遺伝性難聴の約70%が非症候群性難聴、約30%が症候群性難聴であり、症候群性難聴には多くの先天異常症候群が含まれている。このような先天異常症候群の難聴児に対して、早期診断は早期介入による病状の悪化の予防や治療・リハビリテーション効果の向上を期待できる。このためには、症候群難聴が疑われた患者の病態を把握して、どのように診療を進め

ることが効果的、効率的であるかを確立することが重要である。しかし、耳鼻咽喉科医が頭頸部以外の臨床所見から症候群を診断することは困難である。一方、遺伝学的検査であれば診療科横断的であるため、診断に活用できる。それには、先天性難聴における先天異常症候群の遺伝学的診断の状況を把握する必要がある。このため、本研究では先天異常症候群が疑われた先天性難聴の患者において、遺伝的原因と臨床的特徴を解明することを目的とした。

B. 研究方法

対象は、過去5年間に国立病院機構東京医療センター臨床研究センター聴覚・平衡覚

研究部で、難聴の遺伝学的検査を実施した患者から抽出した。抽出の条件は、先天性難聴の臨床診断症例、難聴以外の随伴症状を有する、遺伝学的検査で難聴の原因が判明した21例とした。これらの症例において、遺伝学的原因と随伴症状の詳細を検討し、診断の方法と注意点を考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究開始に先立ち当院および共同研究施設での倫理審査で承認後に開始され、患者、ご家族の書類による説明と同意をうけて、「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

21例の症例において、難聴の原因として11種類の遺伝的原因が判明した。遺伝子別の症例数は、PAX3(5例)、GJB2(4例)、SOX10(3例)、PTPN11(2例)、そしてSTRC、COL11A1、COL2A1、GATA3、MITF、PRPS1、FOXC1が各1例であった。遺伝的原因と臨床所見との組み合わせによる遺伝学的診断はワールデンプルグ症候群1型が4例、2型が2例、3型が1例、4型が1例、ワールデンプルグ症候群関連疾患のPCWが1例、ヌーナン症候群が2例、スティックラー症候群1型が1例、スティックラー症候群2型が1例、HDR症候群が1例、Arts症候群が1例、Axenfeld-Rieger症候群が1例であった。

随伴症状は頭頸部奇形が11例、虹彩異色が9例、皮膚・毛髪症状が8例、眼症状(虹彩異色以外)が4例であり、身体奇形、生殖器官奇形、消化器の異常、脳脊髄異常が各3例、運動発達遅れ、心臓の異常、低成長が各2例、腎臓の異常、呼吸器の異常が各1例であった。主たる随伴症状については、以下に個別に記す。

頭頸部奇形の詳細は、内眼角乖離が6例、耳瘻孔と小顎症・高口蓋が4例、副耳、口蓋裂、顔面中央低形成、耳介低位が各1例であった。内眼角乖離は3例がPAX3関連症例で他はGJB2関連症例、SOX10関連症例、FOXC1関連症例が1例ずつであった。虹彩異色は、PAX3関連症例の全例(5例)、SOX10

関連症例の全例(3例)、MITF関連症例の1例に認められた。皮膚・毛髪症状は仙骨部皮膚洞がPAX3関連症例の1例に、白髪・毛髪色素異常がPAX3関連症例の1例、SOX10関連症例の2例、MITF関連症例の1例に、皮膚色素異常として白斑がSOX10関連症例の2例とGATA3の1例に、色素沈着がPTPN11関連症例の2例に認められた。眼症状(虹彩異色以外)はCOL11A1関連症例、GATA3関連症例、FOXC1関連症例の各1例に認められた。生殖器官奇形はSOX10関連症例、GATA3関連症例、FOXC1関連症例の各1例に認められた。脳脊髄異常は二分脊椎がPAX3関連症例の1例、てんかん症状がSOX10関連症例の1例、下肢筋緊張亢進がPTPN11関連症例の1例に認められた。

D. 考察

先天性難聴における先天異常症候群では、ワールデンプルグ症候群の関与が最も多く、原因遺伝子はPAX3とSOX10が大部分であった。外見上の特徴として多くの患者に虹彩異色が認められるが、視機能への影響はほとんどない。皮膚の白斑、白髪も高頻度に認められるが、社会生活への影響はほとんどない。PAX3が原因の場合は、内眼角乖離が認められるが、こちらも一般生活において疾患として認識されることはほとんどない。しかし、今回の対象でも認められたように、ワールデンプルグ症候群の症例では、二分脊椎、四肢奇形、てんかん、ヒルシュシュプルング病などの生活への影響が大きい症状を伴う頻度が高い。このため、臨床診断、遺伝学的診断に応じて、早期に可能性の高い症状を確認し、症状を認める場合は適切な医学的対応を進めることが重要である。

今回の検討で、先天異常症候群を疑われた対象において、非症候群性難聴の原因遺伝子であるGJB2が4例、STRCが1例と、比較的多く検出された。これらの症例では、難聴以外の症状は別の原因で発症していると考えられる。このことは、症候群を疑う患者の診断の際に、複数の原因が関与している可能性を考慮して、遺伝学的検査を進めることの重要性を示している。本研究においては、非症候群性難聴の原因遺伝子が検出さ

れた症例では、耳瘻孔などの頻度の極めて高い随伴症状が多く認められるのが特徴であった。このような場合は、特に複数の原因の可能性に注意する必要があると考えられた。

本研究では、上記以外の症候群として、ヌーナン症候群、スティックラー症候群1型、スティックラー症候群2型、HDR症候群、Arts症候群、Axenfeld-Rieger症候群が遺伝学的診断された。どの患者も臨床診断はされていない状況であったことから、網羅的遺伝学的検査による遺伝学的診断の有効性が確認された。これらの診断により個別の症例で未確認の症状の発見や将来発生する可能性の高い症状に対する対策が可能となり、健康上の危険の予防あるいは軽減に役立つ。これは、先天性難聴における遺伝学的診断の実用的意義を示している。さらに、一部の患者では、典型的な臨床的所見に含まれない症状も認められた。これらの症状は、他の原因による可能性も考慮する必要があるが、今後の症例で繰り返し確認できた場合には、診断された症候群の症状と考えられることになり、個別最適な遺伝診療を向上できる。

E. 結論

先天性難聴における先天異常症候群の関与は想定されているが、臨床診断が困難な例が多い。本研究により、臨床診断が困難な例においても遺伝学的検査による診断が可能な例が多く認められ、その原因遺伝子は多様であることが判明した。このような症例に対する早期の遺伝学的診断は、未発見の病態への適切な介入によって患者の健康管理に役立つと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Miwa T, Ono C, Nara K, Mutai H, Seto T, Sakamoto H, Matsunaga T. Gap Junction Beta-2 p. Val84Met Can Cause Autosomal Dominant Syndromic Hearing Loss with Keratoderma. *Cureus*. 2024;16(2): e54992.
- 2) Oishi N, Noguchi M, Fujioka M, Nara K,

Wasano K, Mutai H, Kawakita R, Tamura R, Karatsu K, Morimoto Y, Toda M, Ozawa H, Matsunaga T. Correlation between genotype and phenotype with special attention to hearing in 14 Japanese cases of NF2-related schwannomatosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):6595.

- 3) Tsuzuki N, Namba K, Saegusa C, Mutai H, Nishiyama T, Oishi N, Matsunaga T, Fujioka M, Ozawa H. Apoptosis of type I spiral ganglion neuron cells in Otof-mutant mice. *Neurosci Lett*. 2023; 803:137178.
- 4) Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, Mutai H, Saijo H, Kondo Y, Atkinson PJ, Matsunaga T, Yoshikawa M, Kojima H, Okabe M, Cheng AG. Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea. *Sci Rep*. 2024;14(1):2210.

2. 学会発表

- 1) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Kaga K. Genetic approach to improve clinical practice for patients with hearing loss associated with eye disorders in Japan. *CORLAS 2023 (Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum)*. Tokyo. 2023.08.27-30. 国際
- 2) Mutai H, Miya F, Nara K, Muramatsu R, Inoue S, Murakami H, Minami S, Nakano A, Arimoto Y, Morimoto N, Kawasaki T, Wasano K, Sakamoto H, Katsunuma S, Masuda S, Yamazawa K, Kosaki K, Tsunoda T, Matsunaga T. Efficient identification of causative genes of hearing loss by phenotype similarity analysis. *Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics)*. Tokyo. 2023.10.11-14. 国際
- 3) Matsunaga T, Nara K, Mutai H, Murakami H, Inoue S, Muramatsu R, Yamazawa K, Minami S, Fujinami K, Fujioka M, Yamamoto N, Morimoto N, Tsuchihashi N, Masuda M, Arimoto Y, Nakano A, Sakamoto H, Seto T, Katsunuma S, Higuchi S. Genetic background and clinical features of congenital or early-onset deafblindness in Japan. *Human Genetics Asia 2023 (The 69th Annual Meeting of the Japan Society*

- of Human Genetics). Tokyo. 2023.10.11-14. 国際
- 4) 務台英樹、奈良清光、南修司郎、仲野敦子、有本友希子、守本倫子、川崎泰士、和佐野浩一郎、坂本浩一、勝沼紗矢香、増田佐和子、松永達雄. 難聴原因遺伝子の全エクソーム解析による効率的な同定. 第33回日本耳科学会総会・学術講演会. 群馬. 2023.11.01-04. 国内
 - 5) 松永達雄、奈良清光、務台英樹、南修司郎、加我君孝、山野邊義晴、藤岡正人、大石直樹、山本修)、守本倫子、土橋奈々、中川尚志、増田正次、有本友季子、仲野敦子、勝沼紗矢香、三代康雄、(阪本浩一). 眼症状を伴う日本人難聴患者の診療向上のための遺伝学的アプローチ. 第33回日本耳科学会総会・学術講演会. 群馬. 2023.11.01-04. 国内
 - 6) Matsunaga T. Clinical approach to genetic hearing loss in the era of information explosion, The 75th Korean Audiological Society Meeting, Seoul. 2023.05.13. 国際
 - 7) Matsunaga T. Genetic spectrum of deaf-blindness and its clinical implications in cochlear implantation. 14th Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences (APSCI). Seoul. 2023.11.08-11. 国際
 - 8) Matsunaga T. Innovation of clinical practice for hearing loss by implementation of large-scale genetic test. The 14th International Collaborative Forum of Human Gene Therapy for Genetic Disease. Tokyo. 2024.01.25. 国際
 - 9) Matsunaga T. Genetic Basis of Hearing Loss. The 19th Korean-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (KJJM 2024). Seoul. 2024.03.20-22. 国際
- G. 知的財産権の出願・登録状況**

3. その他
なし

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

シア・ギブス症候群の医療管理

研究分担者 黒澤 健司

神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

シア・ギブス症候群（Xia-Gibbs syndrome:OMIM #615829）は、運動発達の遅滞、中等から重度の知的障害、特徴的な顔貌、睡眠時無呼吸、ジスキネジアないしは失調などの運動異常を特徴とする先天異常症候群で、責任遺伝子 AHDC1 の機能喪失ないしはハプロ不全を原因とする。親の低頻度モザイクによる同胞2例を含む自験4例のシア・ギブス症候群症例の医療管理状況を検討し、これまで記載が少ない著明な下肢の緊張および炎症性腸疾患を確認した。国内でも本症候群の診断確定例は増えつつあり、今後自然歴に基づく医療管理体制が重要と考えられた。

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

シア・ギブス症候群（Xia-Gibbs syndrome:OMIM #615829）は、運動発達の遅滞、表出言語の著明な遅れ、中等から重度の知的障害、筋緊張低下、脳の構造異常、特徴的な顔貌、睡眠時無呼吸、ジスキネジアないしは失調などの運動異常を特徴とする先天異常症候群である。責任遺伝子は1p36.11にマップされるAHDC1で、その機能喪失ないしはハプロ不全を原因とする。ただし、ミスセンス変異では優性阻害効果も示唆されている。2014年にXiaらにより報告されて以降、現在まで200例を超える症例が確認されている。日本でも未診断疾患イニシアチブ（IRUD）研究が開始されて以降、各医療機関でその存在が知られるようになってきた。その頻度は、未診断とされる症例のうち診断が確定した疾患の比較的上位を占めることが確認されている。今回、施設内未診断症例を中心に遺伝学的解析により、4例のシア・ギブス症例を検出した。その臨床像と医療管理について検討した。

B. 研究方法

対象は当センター通院中の3家系4症例で、同胞発症の1家系を含む。次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制では、メンデル遺伝病疾患パネル解析TruSight One Sequence Panel（Illumina）を用いて卓上型次世代シーケンサーMiSeq（Illumina）で解析を進めた。得られたデータは、当施設でのオリジナルパイプラインを用いた。データの可視化は、IGV（Integrative Genomics Viewer）を用いた。参照ゲノムデータベースは、gnomAD、jMorp、1000 Genomes Projectなどを用いた。また、HGMD（Human Gene Mutation Database）の最新版も参考とした。日本人データベースとしてHuman Genetic Variation Database（<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>）を参照した。さらに日本人データの不足を補うため、施設内既存データ（in-houseデータ）も参照する系とした。状況により、全エクソーム解析も併用した。

マイクロアレイ染色体は、SurePrint G3 60kないしは、商業ベースの解析プラットフォームGenetiSure Dx Pstnatal Assayアジレントを用いた。FISH検査は、市販サブテロメアプローブないしはBAC cloneを用いた。BACクローンは、CHORI 32K plateから選択し、通常法で抽出・ラベリング後、Carl Zeiss製蛍光顕微鏡とMetaSystems製Isisで観察をおこなった。臨床症状は診

療記録からまとめた。得られた結果はhg19に準拠したUCSC Genome Browserに従って検討した。ISCAデータ、およびDECIPHERデータなど種々のデータベースを参照して検出されたcopy number variations (CNV) の意義を検討した。

(倫理面の配慮)

解析は施設内倫理委員会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実施した。

C. 研究結果

4例はいずれも重度知的障害を呈するが、うち3例では独歩は可能であった。症例1と2は同胞例で、次世代シーケンサーによる当該バリエントのdeep seqにより、親の低頻度モザイクによることが確認できた。症例3は、当初バリエントは検出されなかったが、read depthの評価により、AHDC1を含む1p36.11領域1.8Mbの微細欠失であることが判明した。症例1の特徴としてクローン病の併発が認められた。現在までシア・ギブス症候群に自己免疫性の腸疾患は知られておらず、偶発的発症であるか、何らかの関連性が潜在するかははっきりしない。症例2は、中学生ころから歩行の不安定性が強くなり、車いすに依存することが多くなった。神経学的要因か、心理的要因か明確にすることはできなかった。症例3は、下肢の緊張が年長になるにつれて強くなり、靴装具および外科的対処を必要とした。

D. 考察

シア・ギブス症候群は、エクソーム解析の普及につれて、診断確定例が増えつつある。国内IRUD研究でも、検出された病的バリエント上位30に含まれることがあり、まれな先天異常症候群ではあるものの、中核医療機関では複数例が潜在している可能性がある。発症は多くの場合が新生突然変異によるが、今回親の低頻度モザイクによる同胞発生があることを確認した。現在までに1家系が報告されていることから、再発リスクの評価に関する遺伝カウンセリングでは慎重な対応が必要となる。臨床症状は幅広く、身体所見のみで診断することは難しい。しかし、確定例では、知的障害の

ほかに、顔貌特徴は共通する所見があることがわかる。睡眠時の無呼吸は医療管理上極めて重要であるが、今回の4家系では、無呼吸に苦慮している症例は含まれていなかった。個体差は大きいかもしれない。

シア・ギブス症候群の主要症状は、乳幼児期早期から目立つ中等度から重度の発達遅滞および知的障害で、独歩の達成は平均2.5歳とされている。言語の発達の遅れも目立ち、多くの例では言語獲得は難しいとされているが、2語文を獲得する例もある。約1/3で自閉スペクトラム障害が指摘されている。行動面では、衝動性や不安感、睡眠障害などが挙げられている。乳幼児期には筋緊張低下が比較的目立っているが、小児期から青年期にかけては運動失調、振戦、ジストニアなどが目立つこともある。てんかん発作は罹患者の約半数にみられ、全般性強直間代発作から、熱性発作、脱力発作、睡眠関連発作、驚愕誘発脱力発作を含む欠伸発作まで様々である。罹患者の半数以上に、頭部MRIで髄鞘形成遅延または低髄鞘化が認められる。その他の所見としては、脳梁の低形成、後頭蓋窩の嚢胞がある。睡眠時無呼吸症候群は罹患者の約45%に認められ、そのほとんどが閉塞性とされている。睡眠障害も一般的な所見であり、罹患者の中には呼吸パターンの異常、息止めエピソード、夜間の不規則な呼吸パターンが報告されている。そのほか側弯などの整形外科的問題、眼科(眼振、屈折異常)、耳鼻咽喉科(難聴)関連の症状も指摘されている。長期的予後ははっきりしないが55歳の成人例の報告があることから、成人未診断例は少なくないのかもしれない。遺伝子変異は多くは短縮型で、遺伝子の全体に認められ、明確な遺伝子型・表現型の相関関係はないものの、タンパク質のN末端付近に生じる切断型の病原性変異体は、痙攣発作や脊柱側湾症を発症するリスクが統計的に有意に高いとされている。

今回の自験例群にみた強い下肢の緊張、および炎症性腸疾患の一つとされるクローン病の併発が本症候群とどのように関連するかは今後の検討課題である。また、発生頻度は8万出生に1例以上と教科書的には推定されているがその根拠ははっきりしない。他の症候群の自験症例数との比較から、発生頻度は10万出生に1例以下の可能性もあるかもしれない。いずれにしても、さらなる症例の蓄積が重要と思われる。

E. 結論

シア・ギブス症候群診断確定4例の医療管理や臨床症状についてまとめた。知的障害や顔貌特徴、身体所見はこれまでの報告と一致したが、強い緊張や腸疾患などこれまで知られていない症状を確認することができた。症例の蓄積により臨床症状の全体像を明らかにすることが重要と思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, Kurosawa K, Aoki Y, Iwamoto M, Ueda H. Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;11(1).
- 2) 黒澤 健司. 【小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン-】先天異常症候群. *小児科臨床.* 2023;76(2):193-6.

2. 学会発表

- 1) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Pulmonary stenosis in a female with Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 2) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Japanese reference genome elucidated chromosomal rearrangements with structural variations at long-read sequencing. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 3) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Naruto T, Kurosawa K. Homozygous exon 6-7 deletion of TMEM260 identified in a Japanese family with truncus arteriosus. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 4) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Analysis of a single exon deletion that was not easily found in the autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome. 日本人類遺伝学会 第68回大会,東京,2023.10.12-14. 国内
- 5) Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Naruto T, Kurosawa K. Case Report: CAMK2B variant with Tetralogy of Fallot, Developmental delay, and Growth retardation., American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 6) Saito Y, Kuroda Y, Enomoto Y,

Kurosawa K. Novel PRKACA variant in a patient of with multiple congenital anomalies. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際

- 7) Naruto T, Kuroda Y, Saito Y, Enomoto Y, Kurosawa K. Identification of a single exon CNV from whole exome sequencing data in autosomal recessive disease. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 8) Enomoto Y, Kuroda Y, Saito Y, Kurosawa K. Challenge to elucidate complex structural variants using long-read sequencing. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際
- 9) Kurosawa K, Saito Y, Kuroda Y. Cerebral vasculopathy in Rubinstein-Taybi syndrome. American Society of Human Genetics 2023, Washington DC. 2023.11.1-5, 国際

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

先天異常症候群の疾患情報コンテンツの整備

研究分担者 大橋 博文

埼玉県立小児医療センター遺伝科・科長

研究要旨

埼玉県立小児医療センター遺伝科には先天異常症候群をもつ多くの患儿が受診しているが、遺伝科での遺伝診療として個別外来での診療と並行して各種疾患ごとの集団外来も推進している。集団外来では各疾患に関する情報の提供と患者家族の交流を2つの柱として構成している。この集団外来での講義等の関連情報を蓄積整備することで、埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化を図ることを目標とした。

【①疾患関連情報の蓄積】2023年度に開催したものを中心に先天異常症候群集団外来を開催した疾患についての参加家族向けに講義した疾患関連情報について、紙媒体資料の作成を進めることとした。チャージ症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、色素失調症、コルネリア・デ・ランゲ症候群、ウィリアムズ症候群、18qモノソミー・r(18)症候群、ヌーナン症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、性染色体過剰症候群、コフィン・シリス症候群、18pモノソミー症候群、コストロ症候群の講義資料をパンフレットとして製本作成した。また、今年度開催集団外来の10疾患については講義内容（前半開催6疾患はオンライン開催、後半4疾患は現地とオンラインのハイブリッド開催）を動画保存した。

【②疾患をもつ本人アンケートからの冊子作製】疾患をもつ本人を対象に行った疾患情報開示に関するアンケートを踏まえて、「子どもが自分の体質を知ること～29人の疾患のある本人の経験から～」の小冊子を作成することとした。2019年の先行研究で情報開示を受けていた者67名のうち10才以上の59名を対象に質問紙調査（2021年12月～2022年1月）を行っているが、その回答を分析してまとめる形とした。内容の構成は、「はじめに」、「疾患とともに生きること・自分らしく生きること～29人の本人の経験から～」(アンケート分析データ部分)、「いつ、どんな場面で、どんな風に知りたいと思う?」、「良かった経験」、「嫌だった経験」、「チャームポイント」、「みんなに伝えたいこと」、「おわりに」とした。埼玉県立小児医療センター遺伝科では2000年度から20年以上にわたって先天異常症候群集団外来を開催している。本年度開催の集団外来での疾患資料を中心に、関連する資料を疾患関連情報コンテンツとして蓄積を進め、埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化をさらに図っていききたい。

研究協力者

大場大樹（埼玉県立小児医療センター遺伝科・医長）、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・認定遺伝カウンセラー）

A. 研究目的

埼玉県立小児医療センター遺伝科には先天異常症候群をもつ多くの患儿が受診して

いるが、遺伝科での遺伝診療として個別外来での診療と並行して各種疾患ごとの集団外来も推進している。集団外来では各疾患に関する情報の提供と患者家族の交流を2つの柱として構成しているが、この集団外来での講義等の関連情報を蓄積整備することで、埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化を図ることを目標とした。

B. 研究方法

【①疾患関連情報の蓄積】2023年度に開催したものを中心に先天異常症候群集団外来を開催した疾患についての参加家族向けの講義として作成された疾患関連情報について、紙媒体資料としてのパンフレットの製本を進める。また、講義については動画コンテンツとしても保存する。

【②疾患をもつ本人アンケートからの冊子作成】疾患をもつ本人を対象に行った疾患情報開示に関するアンケートを踏まえて、「子どもが自分の体質を知ること～29人の疾患のある本人の経験から～」の小冊子を作成する。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

【①疾患関連情報の蓄積】2023年度には、以下の10疾患の先天異常症候群集団外来を開催した：チャージ症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、色素失調症、コルネ

リア・デ・ランゲ症候群、ウィリアムズ症候群、18qモノソミー・r(18)症候群、22q11.2欠失症候群、プラダーウィリー症候群。参加家族数は合計で98家族(埼玉県内70家族、県外28)だった。また、患者家族からの参加呼び掛けにより11人の支援者(保育士・教諭2, 理学療法士1, 患者会会長1, 医師1, 特別支援学校教師2, 児童発達支援スタッフ3, 就労支援スタッフ1)も参加した(表1)。

このうち、チャージ症候群、9p重複・9トリソミーモザイク症候群、ピット・ホプキンス症候群、カブキ症候群、色素失調症、コルネリア・デ・ランゲ症候群、ウィリアムズ症候群、18qモノソミー・r(18)症候群の講義内容をパンフレットとして製本作成した。また、過去年度で開催した集団外来から、需要が高いと想定される疾患として、ヌーナン症候群、ベックウィズ・ウィーデマン症候群、性染色体過剰症候群、コフィン・シリス症候群、18pモノソミー症候群、コストロ症候群の講義資料も同様にパンフレットとして製本作成した。また、今年度開催の10疾患については講義内容(前半開催6疾患はオンライン開催、後半4疾患は現地とオンラインのハイブリッド開催)を動画保存した。

表1：2023年度 先天性異常症候群集団外来開催状況

疾患名	テーマ	参加家族数	県内家族数	県外家族数	支援者数
チャージ症候群	本人・同胞への疾患情報の提供について	7	6	1	-
9p重複・9トリソミーモザイク症候群	疾患概要と健康管理	7	2	5	-
ピット・ホプキンス症候群	疾患概要と健康管理	2	1	1	4
カブキ症候群	カブキ症候群に合併しやすい免疫不全について	14	3	11	-
色素失調症	疾患概要と健康管理	3	3	0	-
コルネリア・デ・ランゲ症候群	疾患概要と健康管理	11	8	3	3
ウィリアムズ症候群	作業療法の視点から診たウィリアムズ症候群のお子さんの発達特性と支援	16	13	3	-
18qモノソミー・r(18)症候群	疾患概要と健康管理	5	5	0	1
22q11.2欠失症候群	22q11.2欠失症候群の子どもの学習サポート-成功体験を積み重ねることの大切さ-	20	19	1	1
プラダーウィリー症候群	プラダーウィリー症候群における筋骨格系の合併症-整形外科医からのアドバイス-	13	10	3	2

【②疾患をもつ本人アンケートからの冊子作成】2019年の先行研究で情報開示を受けていた者67名のうち10才以上の59名を対象に質問紙調査（2021年12月～2022年1月）を行っているが、その回答を分析してまとめる形で「子どもが自分の体質を知ること～29人の疾患のある本人の経験から～」と題したパンフレットを製本作成した。内容の構成は、「はじめに」、「疾患とともに生きること・自分らしく生きること～29人の本人の経験から～」(アンケート分析データ部分)、「いつ、どんな場面で、どんな風に知りたいと思う?」、「良かった経験」、「嫌だった経験」、「チャームポイント」、「みんなに伝えたいこと」、「おわりに」とした。

D. 考察

埼玉県立小児医療センター遺伝科では2000年度から20年以上にわたって50疾患以上、計200回以上の先天異常症候群集団外来を開催している。本年度開催の集団外来での疾患資料を中心に関連する資料を疾患関連情報コンテンツとして蓄積を進め、埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化を図っていききたい。

E. 結論

埼玉地区成育医療施設としての支援機能の強化のため、先天異常症候群集団外来関連情報コンテンツの整備に着手した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Machida M, Rocos B, Ohashi H, Taira K, Nemoto N, Oikawa N, Kaguchi R, Nakanishi K. RASopathies and spinal deformities for screening of scoliosis. *Pediatr Int.* 2023;65(1): e15589.

2. 学会発表

- 1) Yuki Sawada, Miwako Kizumi, Kenta Hasumi, Miyuki Fukushima, Sayuri Oda, Mariko Sagara, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi. On-line group clinics for children with genetic syndromes: A 2022 report at Saitama Children's Medical Center. 第68回日本人類遺伝学会. 東京. 45211 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 古庄知己

信州大学医学部遺伝医学教室・教授

研究要旨

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome ; EDS）は、皮膚・皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。本分担研究者も参画しているThe EDS Societyの国際会議およびその後の検討を経て、14の病型分類からなる新たな命名法（The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes）が提唱されている（Malfait, Kosho, et al, Am J Med Genet C Semin Med Genet 175: 8-26, 2017; Malfait, Kosho, Nat Rev Dis Primers 6: 64, 2020）。本分担研究者は、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、新分類では類古典型 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ってきた。本研究班でのこうした活動により令和6年度の改訂では、関節型EDSを含め2017年の国際分類に準拠した指定難病の診断基準が導入されることになった。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・シークエンス）に着手し、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クエ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・シークエンスの臨床実装）。令和5年度、同解析の検査企業への技術導出が完了し、同社での受託が開始された。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5年12月2日に第4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。こうした活動の中で様々な病型のEDS患者を見出してきた（14病型中10病型）。令和5年度、類古典型EDS（1型）について、Long-PCRとNGSパネル解析を組み合わせた画期的解析法を開発し、それを用いて世界3番目の規模でアジア初の患者シリーズを報告した（Yamaguchi, Kosho, Front Genet 14: 1234804, 2023）。この報告を含め、研究開発分担者は、*Frontiers in Genetics*誌の特集号「Ehlers-Danlos Syndrome: from bedside to bench」を編纂した。また、研究開発者が発見し、現在世界最大の患者コホートを有する筋拘縮型EDSに関して、新たに見出した臨床的知見および病態解析研究（in vitroモデル、iPS細胞）成果を、研究開発分担者が編纂した*Genes*誌特集号「Musculocontractural EDS and the Biological Role of Dermatan Sulfate」などに報告した。

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クエンス解析を継続している。

信州大学医学部附属病院（遺伝子医療研究センター、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においては新潟県、群馬県を含む全国からのコンサルテーションに対応してきた。

A. 研究目的

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

EDSは、関節の可動性亢進、皮膚の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、1/5000人の頻度で見られる。

本研究分担者も参画した国際会議を経て、新たな命名法 (The 2017 International Classification of the Ehlers-Danlos Syndromes) が作成された。その後の報告も含め、現在EDSは以下の14病型に分類されている (Malfait, Kosho, et al., *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 175: 8-26, 2017; Malfait, Kosho, *Nat Rev Dis Primers* 6: 64, 2020)。

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)
14. AEBP1 遺伝子に関連した類古典型EDS2型

令和5年度の目的は、(1) 専門家および患者・家族を含めた国内外のEDS communityとの連携を維持・発展し、国際基準のEDS診療を展開すること (指定難病・小児慢性特定疾患における命名法・診断基準作成、患者会活動支援等)、(2) 臨床的にEDSまたは類縁結合組織疾患が疑われる患者に対する、次世代シーケンスを利用したクリニカル・シーケンス (遺伝学的検査) 体制を維持・発展し、新規患者の検出・自然歴情報の収集を推進すること、である。

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

CSSは、発達遅滞、知的障害、顔貌上の特徴 (粗な顔貌と称される)、摂食障害、易感染

性、第5指・趾の爪および末節骨の低 (無) 形成を特徴とするまれな先天奇形症候群である。2012年、横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学の研究チームにより、CSSがBRG1-およびBRM-関連因子 (BAF) 複合体構成タンパクをコードする遺伝子 SMARCB1 (22q11.23)、SMARCA4 (19p13.2)、SMARCE1 (17q21.2)、ARID1A (1p36.11)、ARID1B (6p25.3) のヘテロ接合性変異により発症することが明らかになった (Tsurusaki et al. *Nat Genet* 44: 376-378, 2012)。同時に、ARID1Bに関しては、オランダの Santen博士を中心とした欧州のチームによっても明らかになった。その後、BAF複合体に関連するPHF6、SOX11などの変異もCSSを引き起こすことが示された (Wieczorek et al. *Hum Molec Genet* 22: 5121-5135, 2013; Tsurusaki et al. *Nat Commun* 5: 4011, 2014)。本分担研究者は、CSS患者における遺伝子型-表現型相関を明らかにした (Kosho et al. *Am J Med Genet A* 161: 1221-1237, 2013)。2014年、国際共同研究に基づくCSSおよび類縁疾患の最新エビデンスをまとめ、*American Journal of Medical Genetics Part C* の特集号を編者として企画出版した (Kosho et al. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 166C: 241-251, 2014; Kosho et al. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 166C: 262-275, 2014)。また2021年に出版された遺伝性・先天性疾患に関する世界的著書である「*Management of Genetic Syndromes 4th edition*」においてCSSの章を執筆した。

令和5年度の目的は、(1) 次世代シーケンスによるカスタムパネル解析を通じて新規患者を見出すこと、(2) CSSの専門家として、世界の臨床・基礎研究をリードすることである。

上信越地区成育医療施設としての支援機能信州大学医学部附属病院 (遺伝子医療研究センター、小児科) は、長野県立こども病院と共同で、長野県内の小児期発症遺伝性・先天性疾患患者における診療の核となっている。県内に2つある小児専門療育センターにも遺伝専門外来を設置し、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・群馬県を含む全国からの患者も受け入れている。

令和5年度の目的は、こうした上信越地区成育医療施設として地区全体の遺伝性・先天性疾患患者に対する医療向上のための体制を維持・発展することである。

B. 研究方法

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

(1) 本分担研究者は、全世界の患者・専門家団体である The EDS Society (<https://www.ehlers-danlos.com/>) における東アジア唯一の Medical and Scientific Board Member として、その活動に参加し、EDS の臨床・研究・教育発展に関与してきた。国内では、本研究班活動に加え、患者会 (日本エーラス・ダンロス症候群協会 [JEFA]) での講演 (令和 5 年 5 月 20 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 (臨床シークエンス) 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クエンスを、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クエンス解析において行った。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

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

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

(倫理面への配慮)

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

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

関連の遺伝子解析研究は、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会において、「遺伝性・先天性疾患に対する臨床シークエンス」(代表者:古庄知己)(受付番号 583)、「遺伝性結合組織疾患の病態解明」(代表者:古庄知己)(承認番号 628)として承認されている。

患者の臨床情報収集、遺伝子解析、病態解析研究においては、その生命・健康・プライバシー (個人情報)・尊厳を守ること、十分に説明し自由意志による同意を得ることを徹底する。

C. 研究結果

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

(1) 令和5年8月30-31日にハイブリッドで The EDS Society 主催の国際研究会 Genetically Defined EDS Conference が開催され、筋拘縮型EDSにおけるiPS細胞研究の最前線について講演した。令和5年10月13-15日、ハイブリッドでThe EDS Societyの Medical and Scientific Board Meeting が開催され、参加した。令和5年12月2日に、第3回日本EDS研究会を主催した (大会長、オンライン)。国内のEDS関係者 (臨床医、基礎研究者) が一同に会し、有意義な議論が行われた。令和5年度も患者会にJEFA賞を創設していただき、患者会との交流も深まった。

(2) 令和5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臨床・シークエンスは院内対応・他施設からの外部受託を含め、順調に運用された。3つの小児専門病院とともに小児遺伝性疾患パネルという診断用NGSカスタムパネルを開発した。臨床シークエンスを通じて、様々な病型のEDSが見出されている。令和5年度、榊ビー・エム・エルへの

技術導出が完了し、同社での受託が開始された。

(3) その中で様々な病型のEDS患者を見出してきた(14病型中10病型)。令和5年度、類古典型EDS1型に関しては、Long-PCRとNGSパネル解析を組み合わせた画期的解析法を開発し、それを用いて世界3番目の規模でアジア初の患者シリーズを報告した(Yamaguchi, Kosho, *Front Genet* 14: 1234804, 2023)。この報告を含め、研究開発分担者は、*Frontiers in Genetics*誌の特集号「Ehlers-Danlos Syndrome: from bedside to bench」を編纂した。また、研究開発者が発見し、現在世界最大の患者コホートを有する筋拘縮型EDSに関して、新たに見出した臨床的知見および病態解析研究(in vitroモデル、iPS細胞)成果を、研究開発分担者が編纂した*Genes*誌特集号「Musculocontractural EDS and the Biological Role of Dermatan Sulfate」などに報告した。

(4) 唯一原因遺伝子が同定されていない関節型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、新分類では類古典型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)が指摘されていた。これに対し、本研究班では、修正提案を行なってきた。指定難病システムにおける修正提案を行なってきた。こうした活動により令和6年度の改訂では、関節型EDSを含め2017年の国際分類に準拠した指定難病の診断基準が導入されることになった。

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

(1) 信州大学医学部遺伝医学教室・信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるカスタムパネル解析を通じて、CSSの遺伝学的スクリーニングを行った結果、令和5年度、新規症例は見出せなかった。

上信越地区成育医療施設としての支援機能

令和5年度、小児期発症遺伝性・先天性疾患については長野県内全域からのコンサルテーションに対応する形で支援を行なってきた。EDSに関しては新潟県・群馬県を含む全国からのコンサルテーションに対応した。

D. 考察

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

(1) 2017年出版の新国際命名法・分類法・診断基準は、臨床現場や家族会にも浸透してきている。13病型(その後の研究成果から14病型に改訂)のなかで唯一原因遺伝子が同定されていない関節型EDSの臨床診断において、国内の指定難病制度の中で規定された診断基準には反映されていない状態が続いていたが、本研究班において継続的に指定難病制度における診断基準が、新国際命名法・分類法・診断基準に準じたものになるよう働きかけた結果、令和6年度の改訂に反映されることになった。他病型においても2017年国際命名法・分類法・診断基準に準じた改訂が指定難病システムに反映されることになった。これは、本研究班の大きな成果であり、全国の患者の悲願が達成されたことになった。

(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った。令和5年度に(株)ビー・エム・エルへの技術導出および同社での受託が開始され、普及への道筋が立った。信州大学医学部クリニカル・シーケンス学講座における社会貢献活動の重要な成果と位置づけられる。

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

令和5年度、新規のCSS患者は見出せなかったが、カスタムパネル解析によるCSSの遺伝学的スクリーニングは、CSS患者を見出す有用なリクルート方策である。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。

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・群馬県を含む全国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・診断基準に準拠した指定難病診断基準の改訂に貢献した。

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、次世代シーケンシングを用いたクリニカル・シーケンシングは、診療としても、研究としても有用であり、普及に向けた企業導出を達成した。

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

CSS の責任遺伝子を含めたカスタムパネル解析により、CSS 患者を見出す体制が維持されている。

上信越地区成育医療施設としての支援機能
長野県内を中心に上信越地域の小児遺伝性・先天性疾患の医療に貢献できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furuhata-Yoshimura M, Yamaguchi T, Izu Y, Kosho T. Homozygous splice site variant affecting the first von Willebrand factor A domain of COL12A1 in a patient with myopathic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023;191(10):2631-9.
- 2) Kawakita M, Iwasaki S, Moteki H, Nishio SY, Kosho T, Usami SI. Otological Features of Patients with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel)*. 2023;14(7).
- 3) Kobayashi T, Fujishima F, Tokodai K, Sato C, Kamei T, Miyake N, Matsumoto N, Kosho T. Detailed Courses and Pathological Findings of Colonic Perforation without Diverticula in Sisters

with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variant in CHST14 (mcEDS-CHST14). *Genes (Basel)*. 2023;14(5).

- 4) Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, Takiguchi Y, Kosho T. Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers-Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature. *Front Genet*. 2023; 14: 1102101.
- 5) Yamaguchi T, Yamada K, Nagai S, Nishikubo T, Koitabashi N, Minami-Hori M, Matsushima M, Shibata Y, Ishiguro H, Sanai H, Fujikawa T, Takiguchi Y, Matsumoto KI, Kosho T. Clinical and molecular delineation of classical-like Ehlers-Danlos syndrome through a comprehensive next-generation sequencing-based screening system. *Front Genet*. 2023;14: 1234804.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 緒方 勤

浜松医科大学・医学部・特命研究教授

研究要旨

本研究班の目的は、患者との双方向的協調に基づく先天異常症の自然歴の収集と recontact 可能なシステムを構築することである。そして、われわれはヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。本年度の成果には、Kagami-Ogata症候群とPrader-Willi症候群における効率的な遺伝子診断法を樹立と、Kagami-Ogata症候群を招く遺伝学的原因の頻度の解明が挙げられる。これらの成果は、Kagami-Ogata症候群やPrader-Willi症候群の同定を促進し、多くの患者を同定することに繋がり、次年度からの自然歴の集積に役立つと考えられる。

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、患者との双方向的協調に基づく先天異常症の自然歴の収集と recontact 可能なシステムを構築することである。そして、われわれはヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。

本年度は、Kagami-Ogata症候群とPrader-Willi症候群における効率的な遺伝子診断法を樹立と、Kagami-Ogata症候群を招く遺伝学的原因の頻度の解明を主に行った。

B. 研究方法

遺伝子診断法の樹立：本邦において保険収載された遺伝学的解析方法から、現在までに報告されたKagami-Ogata症候群とPrader-Willi症候群の中核となる発症原因を最も効率的に検出する方法を考案した。また、この限界について明らかとした。

Kagami-Ogata症候群を招く遺伝学的原因の頻度の解明：われわれは、世界中の症例の約2/3を報告している。そのデータと文献データを集積し、遺伝学的原因の相対頻度を明らかとした。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索

C. 研究結果

Kagami-Ogata症候群における効率的な遺伝子診断法の樹立：われわれは、1回のMS-MLPA検査で現在までに報告されている患者のほぼ100%を同定できる図1に示す方法を推奨する。

なお、その留意点ならびに限界は以下の通りである。

- MS-MLPAは、施設基準（遺伝カウンセリング加算の施設基準）を満たした保険医療機関が診断を目的として登録衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能である。
 - 欠失は全て母由来染色体上に存在する。
 - ME032 probe mixでは、MEG3/DLK1:IG-DMRのコピー数は解析できるが、メチル化パターンは解析できない。
- (1) 母由来インプリンティング領域におい

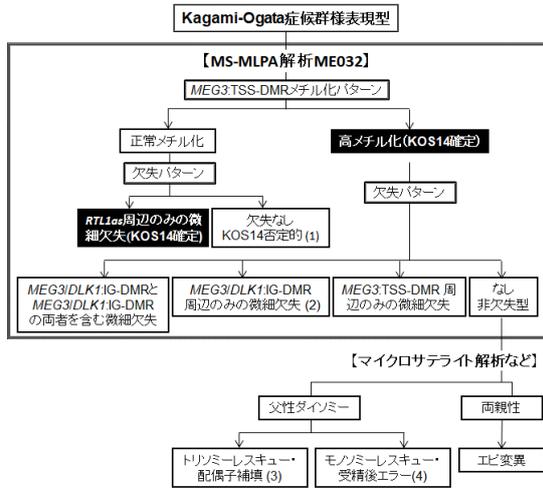


図 1. Kagami-Ogata 症候群における効率的な遺伝子診断法

て、ホスト遺伝子 *MEG3* と *RTL1as* の連続性を破壊する切断点を有する転座（および理論的には逆位も相当）が報告されている。ホスト遺伝子である *MEG3* 発現を阻害するプロモーターや遺伝子変異は報告されていないが、その可能性は否定できない。これらの検出には染色体検査やシーケンス解析が必要である。なお、転座・逆位の検出は通常の Gバンド法で実施でき、*MEG3* は遺伝子パネルに含まれている。

- (2) 母由来 *MEG3/DLK1:IG-DMR* の欠失は、メチル化パターンの階層的制御のために *MEG3:TSS-DMR* の高メチル化を招く。
- (3) 父が Robertsonian translocation を有するとき、trisomy rescue を介して同じ Robertsonian translocation を持つ父性ダイソミー発症が繰り返される可能性がある。
- (4) 母が Robertsonian translocation を有するとき、分離異常で nullisomic oocyte が形成され、その結果、monosomy rescue を介して父性ダイソミー発症が繰り返される可能性がある。

Prader-Willi 症候群における効率的な遺伝子診断法の樹立：われわれは、1 回の MS-MLPA 検査で現在までに報告されている患者のほぼ 100% を同定できる図 2 に示す方法を推奨する。

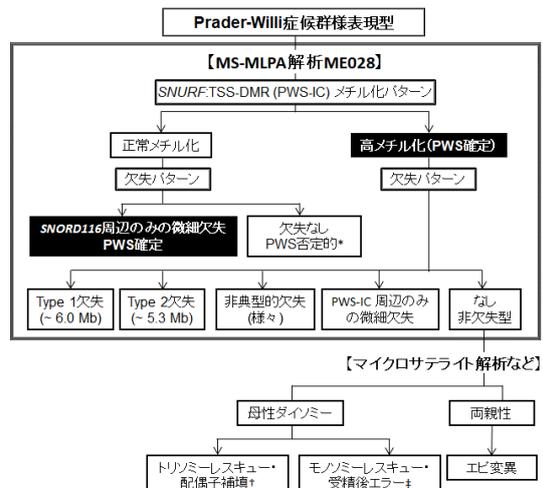


図 2. Prader-Willi 症候群における効率的な遺伝子診断法

なお、その留意点ならびに限界は以下の通りである。

- MS-MLPA は、施設基準（遺伝カウンセリング加算の施設基準）を満たした保険医療機関が診断を目的として登録衛生検査所に遺伝学的検査を委託した場合に保険請求可能である。
- * 父由来インプリンティング領域において、*SNORD116* より近位部のホスト遺伝子内に切断点を持つ転座（逆位も同じ効果を有する）ならびに位 *SNORD116* より近位部のホスト遺伝子 *SNRPN* 変異が報告されている。転座・逆位の検出は通常の Gバンド法で実施でき、*SNRPN* は遺伝子パネルに含まれている。また、TS14 も乳児期には PWS 様の筋緊張低下を示すことから、鑑別疾患として挙げられる。なお、
- † 母が Robertsonian translocation や $i(15q) = rob(15;15)(q10;q10)$ を有するとき、trisomy rescue を介して同じ Robertsonian translocation を持つ母性ダイソミー発症が繰り返される可能性がある。特に、母が $i(15q) = rob(15;15)(q10;q10)$ を有するときには、同胞再発率はほぼ 100% となる。
- ‡ 父が Robertsonian translocation や $i(15q) = rob(15;15)(q10;q10)$ を有するとき、分離異常で nullisomic sperm が形成され、その結果、monosomy rescue を介して母性ダイソミー発症が繰り返される可能性がある。

Kagami-Ogata症候群を招く遺伝学的原因の頻度：世界中の症例約100例（うち76例はわれわれの報告）の発症頻度は以下のとおりである。

- (1) 第14染色体父性片親性ダイソミー：約50%
- (2) 母由来第14染色体上のMEG3/DLK1:IG-DMRとMEG3:TSS-DMRのエピ変異：約25%
- (3) 母由来第14染色体上のMEG3/DLK1:IG-DMRまたはMEG3:TSS-DMRを含む微細欠失：約20%
- (4) 母由来第14染色体上のMEG3/DLK1:IG-DMRおよびMEG3:TSS-DMRを含まない微細欠失：約5%
- (5) その他：MEG3プロモーターとRTL1asの連続性を破断する染色体異常：1例のみ

D. 考察

これらの成果は、Kagami-Ogata症候群やPrader-Willi症候群の同定を促進し、多くの患者を同定することに繋がり、次年度からの自然歴の集積に役立つと考えられる。

E. 結論

本年度、Kagami-Ogata症候群とPrader-Willi症候群における効率的な遺伝子診断法の樹立と、Kagami-Ogata症候群を招く遺伝学的原因の頻度の解明を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saitsu H, Yazawa T, Ogata T. Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;234:106403.
- 2) Fukahori K, Yamoto K, Saitsu H, Ogata T, Nagasaki K. PORCN-related microphthalmia with limb anomalies: Case report and literature review. *Am J Med Genet A*. 2023;191(2):636-9.
- 3) Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fukami T, Yamazawa K, Fukami M, Ogata

- T, Kagami M. Risk assessment of assisted reproductive technology and parental age at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):78.
- 4) Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fukami T, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Risk assessment of assisted reproductive technology and parental age at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes. *Clin Epigenetics*. 2023;15(1):78.
- 5) Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, Ogata T, Saitsu H. A deep intronic TCTN2 variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome. *J Hum Genet*. 2023;68(7):499-505.
- 6) Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, Ogata T. A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care. *Endocr J*. 2023;70(5):519-28.
- 7) Komatsu K, Sakaguchi K, Shimizu D, Yamoto K, Kato F, Miyairi I, Ogata T, Saitsu H. Characterization of KMT2A::MATR3 fusion in a patient with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of minimal residual disease by nanoplate digital PCR. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30120.
- 8) Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, Ogata T. Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2550-60.
- 9) Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, Ogata T. Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic NSD1 variants: case reports with review of literature. *Endocr J*. 2024;71(1):75-81.
- 10) Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC,

- Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal E, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Tschavichit P, Krause A, Ogata T, Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP. Multiple TP53 p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility. *HGG Adv.* 2024;5(1):100244.
- 11) Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal E, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Tschavichit P, Krause A, Ogata T, Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP. Multiple TP53 p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility. *HGG Adv.* 2024;5(1):100244.
- 12) Pintus E, Chinn AF, Kadlec M, Garcia-Vazquez FA, Novy P, Matson JB, Ross-Santaella JL. Correction to: N-thiocarboxyanhydrides, amino acid-derived enzyme-activated H₂S donors, enhance sperm mitochondrial activity in presence and absence of oxidative stress. *BMC Vet Res.* 2023;19(1):71.
- 13) Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Nishida A, Narusawa H, Ohtsu Y, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, Ogata T, Kagami M. (Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(6):590-600.
- 14) Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, Ogata T. TBX5 pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis. *Congenit Anom (Kyoto).* 2024;64(1):23-7.
- 国内
- 2) Tsutomu Oata, Shinji Saitoh, Hidenobu Soejima, Masayo Kagami⁴, Proposal of genetic diagnosis approach for Prader-Willi syndrome and Kagami-Ogata syndrome, *Human Genetics Asia* 2023, 東京, 2023.10.11-2023.10.14, 国内
- 3) 緒方 勤, 齋藤 伸治, 副島 英伸, 鏡 雅代, 川井 正信, インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱 : Prader-Willi 症候群と Kagami-Ogata 症候群をモデルとして, 第46回日本小児遺伝学会, 那覇, 2023.12.8-2023.12.9, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2. 学会発表

- 1) 緒方 勤, 齋藤 伸治, 副島 英伸, 鏡 雅代, 川井 正信, インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱 : Prader-Willi 症候群と Kagami-Ogata 症候群をモデルとして, 第56回日本小児内分泌学会, 大宮, 2023.10.19-2023.10.21,

Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変を有する 先天異常症候群の遺伝学的解析

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

研究要旨

先天異常症候群の遺伝学的な診断において、疾患特異的な皮膚特徴は臨床診断においてもゲノム解析のバリエーション評価においても重要な意義のある臨床情報である。今回我々はBlaschko線に沿う皮膚色素のモザイク状の所見を伴う知的障害/先天多発異常の症例について後方視的に検討し、遺伝学的所見と皮膚のモザイクの形状の関連について検討した。対象の約半数の12例において遺伝学的な異常を認め、染色体異常症10例とX染色体上の遺伝子異常2例であった。染色体異常の8例は体細胞モザイク形成機序が染色体検査結果から推認され、また3例のX染色体上の異常はX不活化によるモザイク形成による皮膚モザイシズムと考えられた。両者間の皮膚特徴の差異は認められなかった。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変は臨床診断にも網羅的ゲノム解析のバリエーション評価にも情報をあたえる有用な所見であると考えられる。

A. 研究目的

所見の相関関係について検討する。

【背景】 遺伝学的原因に由来する先天異常症候群の臨床的な特徴として皮膚に特徴的な所見が現れることがある。一例として我々は以前にモワット・ウィルソン症候群において、その皮膚の伸展性に特徴があり、それがコラーゲン繊維の形態に由来することを示した。小児科領域の遺伝診療の外来での診療対象である知的障害を伴う先天異常症候群の患者においては、従来皮膚のモザイク様の特徴が見られることが多いことが知られている。Blaschko線は胚発生期の皮膚細胞分布のパターンに基づく特異的な皮膚の分布曲線である。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変はかつて伊藤白斑として一つの疾患単位として報告されたこともあったが、現在は多様な遺伝学的原因に基づく症状の一つであると考えられている。本稿では、伊藤白斑を疾患単位ではなく、Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚色素病変を示す症候学的な所見として定義して述べる。

【目的】 伊藤白斑を伴う先天異常・知的障害患者における遺伝学的解析結果を検討し、その皮膚所見の特徴を詳細に検討することにより、未診断例の今後のゲノム解析方法の選択に資するように、その遺伝学的所見と皮膚

B. 研究方法

研究分担者の診察においてBlaschko線に沿う皮膚色素のモザイク状の所見を伴う知的障害/先天多発異常の症例について後方視的に医療記録を閲覧し確定診断に至る経過と最終的な遺伝学的診断について検討した。また、遺伝学的原因が明らかになった症例について、遺伝学的所見と皮膚のモザイクの形状の関連について検討した。

（倫理面への配慮）

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

体幹に伊藤白斑ある知的障害/先天多発異常症例26例を抽出した。うち染色体Gバンド法の対象者25例中10例に核型異常を認めた。10例の内訳を表1に示す。染色体異常が認められない症例4例はマイクロアレイを実施されたが有意な所見は得られなかった。染色体核型正常例のうち3例にWES/WGSを含む網

網羅的ゲノム解析を実施し2例の女兒にX染色体上の遺伝子の病的バリエーションを認めた。1例がUSP9Xのヘテロ接合性のナンセンスバリエーションであり、1例がTFE3のヘテロ接合性ミスセンスバリエーションでLikely Pathogenicの評価であり、それぞれ病因であると判断した。

【遺伝学的異常所見 12例】

46,XY,dup(4)(q23q31.1)
46,XY,der(20)t(16;20)(q24;q13.3)mat
47,XX,+13[3]/46,XX[27]
47,XY,+14[2]/46,XY[18]
47,XX,+mar[6]/46,XX[24]
47,XX,+idic(15)(q13) ish
idic(15)(D15Z1++,SNRPN++++)
47,XX,+mar
47,XY,+idic(15)
47,XY,+idic(15)

46,XX,dup(X)(p11.23)

USP9Xのヘテロ接合性のナンセンスバリエーション

TFE3ヘテロ接合性ミスセンスバリエーション

D. 考察

対象症例の約半数の12例に遺伝学的異常を認めた。前方視的研究ではないため検出率についてはここでは有意なものではない。病因的に分類すると12例中、染色体異常が10例と遺伝子異常が2例。染色体異常のうち、検査でのモザイクが認められたもの3例、過剰構造異常染色体が6例。マーカー染色体は体細胞分裂時にモザイク形成を生じることが従来知られている。また12例中2例の遺伝子異常を含む3例がX染色体上の異常であり、X不活化によるモザイク形成による皮膚モザイクと考えられた。

2系統の細胞による体細胞モザイクによる皮膚所見と、X染色体の染色体/遺伝子異常の不活化モザイクによる皮膚所見の差異について検討したが、両者において有意な相違を指摘し得なかった。

モザイクはその診断の困難性、遺伝学的検査の限界から、実際より過小評価されていると推認される。すなわち皮膚に視認性のある色素変化を伴う場合のみ臨床診断されるが、それ以外の場合の臨床診断は困難である。今回の結果は、原因不明の先天異常症候群のゲノム解析において、Blaschko線に沿った色素差異所見のある先天異常症候群・知的障害の女兒にはX染色体上の遺伝子異常の可

能性が示唆されることを示した。

E. 結論

体幹にBlaschko線に沿ったモザイク様の皮膚所見のあるMCA/ID患者の約半数に遺伝学的検査で有意な診断を得た。過剰な構造異常染色体を有する体細胞モザイク例とX不活化モザイクに由来するX染色体異常例に二分された。Blaschko線に沿ったモザイク様の皮膚病変は網羅的ゲノム解析のバリエーション評価にも情報をあたえる有用な所見であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) Otsuji S, Nishio Y, Tsujita M, Rio M, Huber C, Anton-Plagaro C, Mizuno S, Kawano Y, Miyatake S, Simon M, van Binsbergen E, van Jaarsveld RH, Matsumoto N, Cormier-Daire V, P JC, Saitoh S, Kato K. Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome. *J Med Genet.* 2023;60(4):359-67.
- 3) Shen XM, Nakata T, Mizuno S, Imoto I, Selcen D, Ohno K, Engel AG. Impaired gating of gamma- and epsilon-AChR respectively causes Escobar syndrome and fast-channel myasthenia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(5):732-43.
- 4) Sugimoto T, Inagaki H, Mariya T, Kawamura R, Taniguchi-Ikeda M, Mizuno S, Muramatsu Y, Tsuge I, Ohashi H, Saito N, Hasegawa Y, Ochi N, Yamaguchi M, Murotsuki J, Kurahashi H. Breakpoints in complex chromosomal rearrangements correspond to transposase-accessible regions of DNA from mature sperm. *Hum Genet.* 2023;142(10):1451-60.
- 5) Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A, Hoshino K, Abe S, Kurosawa K, Inaba M, Mizuno S, Wakamatsu N, Hayashi S. Pathogenicity evaluation of variants of uncertain

significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome. Eur J Med Genet. 2023;66(12):104882.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
なし

遺伝子レベルで確定した歌舞伎症候群における頭蓋縫合早期癒合症の検討

研究分担者 岡本 伸彦

大阪母子医療センター遺伝診療科主任部長・研究所長

研究要旨

令和5年度も関西地区、成育医療施設としての支援機能を継続するとともに、頭蓋癒合の異常とする先天異常症候群等の研究を行った。当センターでの臨床遺伝学的研究により、各種染色体異常症や先天異常症候群について頭蓋縫合早期癒合症の合併について検討を行った。一部の疾患で頭蓋縫合早期癒合症を認めることが明らかとなった。歌舞伎症候群において頭蓋縫合早期癒合症が重要な合併症であることを過去に報告していたが、今年度は研究成果をまとめて国際誌に投稿した。歌舞伎症候群のフォローを行う場合、頭蓋縫合早期癒合症の合併について注意を払う必要がある。

研究協力者

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

は頭蓋の形態や頭部3D-CTなどの画像診断
をもとにした。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査にあたっては倫理面の配慮をお
こなった。

A. 研究目的

大阪母子医療センターには多数の染色体異常症や遺伝性疾患を有する小児が受診する。遺伝診療の中で、染色体異常症や先天異常症候群等の中に頭蓋縫合早期癒合症の合併がしばしばみいだされる。アペール症候群、ファイファー症候群、クルーゼン症候群、Saethre-Chotzen症候群などは頭蓋縫合早期癒合症の合併が主要徴候の症候群である。これら以外にウィリアムズ症候群、ヌーナン症候群などの一般的な先天異常症候群においても頭蓋縫合早期癒合が重要な合併症のひとつであることを報告した。歌舞伎症候群についても平成29年度の難治性疾患等政策研究事業報告書で報告した。今回、遺伝子診断で確定した歌舞伎症候群症例について頭蓋縫合早期癒合症の合併を詳細に検討した。

C. 研究結果

頭蓋縫合早期癒合症を認めた歌舞伎症候群患者数を表に記載した。

状態	症例数
歌舞伎症候群 臨床診断含む	50例
上記のうち遺伝学的に確定	42例
3D-CT検査実施例	30例(71%)
頭蓋縫合早期癒合症合併例*	21例(50%)
頭蓋形成術実施例	10例(24%)
矢状縫合早期癒合	12例
矢状縫合+ラムダ縫合早期癒合	2例
矢状縫合+冠状縫合早期癒合	1例
前頭縫合早期癒合	3例
冠状縫合早期癒合	3例
*頭蓋縫合早期癒合症例は全例KMT2D変異例	

B. 研究方法

大阪母子医療センター遺伝診療科を受診した歌舞伎症候群症例で、遺伝子診断で病的バリエーションの判明した患者を対象にした。すでに他院で診断されて、紹介された患者も含めた。遺伝子診断については、過去に研究的な解析を行った例や頭蓋縫合早期癒合症の診断

D. 考察

平成29年度の本研究班の報告書において歌舞伎症候群60症例中11例で頭蓋縫合早期癒合症の合併がみられたことを記載した。低年齢でまだCTによる評価を行っていない例もあり、頭蓋縫合早期癒合症合併率は少なくと

も歌舞伎症候群の20%以上で合併することが示唆された。

2017年から2022年に当センターを受診した歌舞伎症候群症例は50例であった。42例で遺伝学的に歌舞伎症候群が確定した。40例が *KMT2D* 遺伝子バリエントを有し、2例が *KDM6A* 遺伝子バリエントを有した。30例が3D-CT検査を受け、21例(50%)で頭蓋縫合早期癒合症を同定した。10例が頭蓋形成術を受けていた。

KMT2D 遺伝子バリエントが頭蓋縫合早期癒合症を生じる分子機序については基礎的な研究が必要であるが、従来からヒストン修飾系の疾患やRASopathy関連症候群は頻度が高いことが知られており、診療において注意が必要である。

頭蓋縫合早期癒合症が放置されても知的障害がある場合は症状を訴えることが困難である。他覚的所見が重要となる。染色体異常症や先天異常症候群の診療においては、常に頭部形態、大泉門の大きさ、頭囲発育曲線などに注意を払う必要がある。

ただし、全例が脳神経外科的治療の対象になるわけではなく、外科治療の適応は脳神経外科の判断が必要となる。

E. 結論

各種染色体異常や先天異常症候群では頭蓋縫合早期癒合症は重要な合併症のひとつと考えられる。歌舞伎症候群では高率に頭蓋縫合早期癒合症を合併することが明らかになった。診察の際に、頭囲や頭部形態に注意する必要がある。疑いを持てば3D-CTなどの画像診断を行い、脳神経外科と連携する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Goma M, Hagiwara SI, Wada T, Maeyama T, Okamoto N, Ishii S, Etani Y, Masamune A. A case of early-onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a loss-of-function TRPV6 p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting. *Clin J Gastroenterol.* 2023;16(4):623-7.
- 2) Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, Okamoto N. Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1384-7.
- 3) Inoue Y, Tsuchida N, Okamoto N, Shuichi S, Ohashi K, Saitoh S, Ogawa A, Hamada K, Sakamoto M, Miyake N, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N. Three

KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline *AFF3* variants. *Clin Genet.* 2023;103(5):590-5.

- 4) Itai T, Sugie A, Nitta Y, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, Okamoto N, Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N. A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes. *Sci Rep.* 2023;13(1):975.
- 5) Kimizu T, Ida S, Oki K, Shima M, Nishimoto S, Nakajima K, Ikeda T, Mogami Y, Yanagihara K, Matsuda K, Nishi E, Hasegawa Y, Nozaki M, Fujita H, Irie A, Katayama T, Okamoto N, Imai K, Nishio H, Suzuki Y. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study. *Brain Dev.* 2023;45(7):363-71.
- 6) Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, Irie A, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Kawai M, Imai K, Suzuki Y, Wada K, Mitsuda N, Ida S. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. *Genes (Basel).* 2024;15(3).
- 7) Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T. Haploinsufficiency of *NKX2-1* is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions. *Intractable Rare Dis Res.* 2024;13(1):36-41.
- 8) Masuda Y, Nagayasu Y, Murakami H, Nishie R, Morita N, Hashida S, Daimon A, Nunode M, Maruoka H, Yoo M, Sano T, Odanaka Y, Fujiwara S, Fujita D, Okamoto N, Ohmichi M. Triple repeated fetal congenital heart disease linked to *PLD1* mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):411.
- 9) Matsubara K, Kuki I, Ishioka R, Yamada N, Fukuoka M, Inoue T, Nukui M, Okamoto N, Mizuguchi T, Matsumoto N, Okazaki S. Abnormal axonal development and severe epileptic phenotype in Dynamin-1 (*DNM1*) encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2024;26(1):139-43.
- 10) Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Kushima I, Okamoto N, Ohashi K, Nakamura K, Hashimoto R, Hiraki Y, Son S, Kato M, Sakai Y, Osaka H, Deguchi K, Matsuishi T, Takeshita S, Fattal-Valevski A, Ekhilevitch N, Tohyama J, Yap P, Keng WT, Kobayashi H, Takubo K, Okada T, Saitoh S, Yasuda Y, Murai T, Nakamura K, Ohga S, Matsumoto A, Inoue K, Saikusa T, Hershkovitz T,

- Kobayashi Y, Morikawa M, Ito A, Hara T, Uno Y, Seiwa C, Ishizuka K, Shirahata E, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Takata A, Mizuguchi T, Ozaki N, Matsumoto N. Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder. *Eur J Hum Genet*. 2023.
- 11) Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Neurol Sci*. 2023;447:120597.
 - 12) Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2 truncating variants. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(2):e2396.
 - 13) Sakamoto M, Kurosawa K, Tanoue K, Iwama K, Ishida F, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Matsumoto N. A heterozygous germline deletion within USP8 causes severe neurodevelopmental delay with multiorgan abnormalities. *J Hum Genet*. 2024;69(2):85-90.
 - 14) Sakamoto M, Shiiki T, Matsui S, Okamoto N, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Misawa K, Mizuguchi T, Matsumoto N. A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8. *J Hum Genet*. 2023;68(4):247-53.
 - 15) Seyama R, Uchiyama Y, Kaneshi Y, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, Okamoto N, Matsumoto N. Distal arthrogyriposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism. *J Hum Genet*. 2023;68(5):363-7.
 - 16) Shimojima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet*. 2023;68(11):751-7.
 - 17) Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida S, Etani Y, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kawai M. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2024;33(2):50-8.
 - 18) Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S. Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature. *Eur J Med Genet*. 2024;67:104895.
 - 19) Tanabe Y, Nomura N, Minami M, Takaya J, Okamoto N, Yanagi K, Kaname T, Fujii Y, Kaneko K. HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2023;32(3):195-8.
 - 20) Thanasegaran S, Daimon E, Shibukawa Y, Yamazaki N, Okamoto N. Modelling Takenouchi-Kosaki syndrome using disease-specific iPSCs. *Stem Cell Res*. 2023;73:103221.
 - 21) Tokunaga S, Shimomura H, Taniguchi N, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Takeshima Y. A novel DLG4 variant causes DLG4-related synaptopathy with intellectual regression. *Hum Genome Var*. 2024;11(1):1.
 - 22) Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, Ogata T, Okamoto N, Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H. Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality. *Front Immunol*. 2023;14:1121059.
 - 23) Yamada M, Nitta Y, Uehara T, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Tamura M, Ayabe S, Yoshiki A, Maeno A, Saga Y, Furuse T, Yamada I, Okamoto N, Kosaki K, Sugie A. Heterozygous loss-of-function DHX9 variants are associated with neurodevelopmental disorders: Human genetic and experimental evidences. *Eur J Med Genet*. 2023;66(8):104804.
 - 24) 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
- 1) Eriko Nishi, Noriko Miyake, Kana Hosoki, Yuiko Hasegawa, Naomichi Matsumoto, Nobuhiko Okamoto, Craniosynostosis in individuals with Kabuki syndrome, 欧州人類遺伝学会 2023年5月, グラスゴウ、ポスター

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

早老症状を呈する先天異常症候群に関する研究

研究分担者 松浦 伸也

国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授

研究要旨

PCS(MVA)症候群の出生前診断について検討した。妊娠 26 週で胎児発育遅滞、小頭症、大脳皮質形成異常が認められたため、SNP アレイと全エクソーム解析が実施されたが異常を認めなかった。妊娠 28 週で羊水検査が実施されて、染色体早期解離 (PCS) と多彩異数性モザイク (MVA) を検出し、初めて PCS(MVA)症候群が鑑別診断に上がってきた。最近の出生前診断では新しい分子遺伝学手法が主流となってきたが、こうした手法だけでは本症例の診断は困難であった。本症例により細胞遺伝学的検査の重要性が再確認された。

研究協力者：阿久津シルビア夏子・助教

A. 研究目的

本研究は、早老症状を呈する先天異常・遺伝子疾患の診療ガイドライン・重症度分類の改訂、疾患レジストリ作成により医療の質の向上を目的としている。また、発症メカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。令和 5 年度は、昨年度に引き続き、PCS(MVA)症候群の出生前診断について検討した。

B. 研究方法

PCS(MVA)症候群が疑われた胎児の出生前診断について検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

PCS(MVA)症候群が疑われた胎児が紹介され、その最終の遺伝子診断に携わった。両親はいずれも 30 才。妊娠 26 週の妊婦健診

で、初めて胎児発育遅滞と小頭症、大脳皮質形成異常が認められ、何らかの遺伝子異常が疑われたため、SNP アレイと全エクソーム解析が実施されたが、異常は認められなかった。妊娠 28 週で羊水の染色体検査が実施されて、高頻度の染色体早期解離 (PCS) と多彩異数性モザイク (MVA) を検出し、初めて PCS(MVA)症候群が鑑別診断に上がってきた。胎児の全エクソーム結果を再検討したところ、*BUB1B* 遺伝子にヘテロ接合体の変異が確認された。さらに、*BUB1B* 遺伝子解析を実施して、PCS(MVA)症候群の日本人患者で高頻度に見られる *BUB1B* 遺伝子上流 44-kb の一塩基置換 rs576524605 が検出されたことから、PCS(MVA)症候群と確定診断された。ヘテロ接合体変異は父親に由来し、上流 44-kb の一塩基置換は母親に由来していた。本疾患は出生後に高頻度に小児がん (*Wilms* 腫瘍や胎児性横紋筋肉腫) を発症することから、今後出生に向けた遺伝カウンセリングを実施する予定である。

D. 考察

胎児の出生前診断は、最近、SNP アレイや全エクソーム解析などの新しい分子遺伝学手法が主流となってきたが、本症例はこうした手法だけでは診断には至らず、古典的な細胞遺伝学的検査とキャピラリーシーケンスを実施して初めて最終の遺伝子診断することができた。

E. 結論

羊水細胞の細胞遺伝学的検査とキャピラリーシーケンスを組み合わせて初めてPCS(MVA)症候群と出生前診断しえた一例を経験した。本症例により細胞遺伝学的検査の重要性が再確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H. CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2023;110(7):1086-97.

2. 学会発表

- 1) 阿久津シルビア夏子、松村梨紗、浅野孝基、松浦伸也；異数性症候群におけるiPSCリプログラミングを介したトリソミー補正を追跡するモデル細胞系の開発，第7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，2023.6.3，国内
- 2) 浅野孝基、松村梨紗、阿久津シルビア夏子、松浦伸也；放射線高感受性を示すと考えられる新規原発性免疫不全症，中国地区放射線影響研究会，広島，2023.8.18，国内
- 3) 明道友希、谷本早紀、長島明輝、坂本裕貴、坪田一希、宮本達雄、松浦伸也、田内 広；ゲノム編集技術を用いた突然変異高感度検出系の改良，日本放射線影響学会第66回大会，東京，2023.11.7，国内
- 4) Silvia Natsuko Akutsu, Risa Matsumura, Takaki Asano, Shinya Matsuura, Generation of a model cell system to track trisomy correction during reprogramming in aneuploidy syndromes, 日本人類遺伝学会第68回大会，東京，2023.10.13，国内
- 5) Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, Matsuura S, Nakamori M, Nishiyama A,

Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, Aoki Y, Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H, CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis, 日本人類遺伝学会第68回大会，東京，2023.10.13，国内

- 6) Takaki Asano, Risa Matsumura, Silvia Natsuko Akutsu, Shinya Matsuura, Inborn error of human CYLD causes combined immunodeficiency with syndromic features, The 8th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science, Nagasaki, 2024.2.15, 国際

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 教授

研究要旨

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患の一つであるインプリンティング疾患ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、患者の臨床情報および遺伝学的検査情報を収集することを目的とした。BWSは、多様な表現型を示すことから、ベックウィズ・ビーデマン スペクトラム（BWSp）という呼称と症状に基づくスコアリングシステムが臨床診断に使用されているが、本邦の患者における有用性については検証されていない。これまで収集した312例についてBWSpスコアリングシステムに基づき、2または3を非典型的BWSあるいは片側肥大単独例（aBWS/ILO）、4以上を古典的BWS（cBWS）と分類し、発症原因別の症例数、BWSpスコアを解析した。aBWS/ILOは45例、cBWSは267例であった。aBWS/ILOでは遺伝学的検査陰性例が約70%を占めた一方、cBWSでは遺伝学的検査陽性例が約77%存在することから、遺伝学的検査の判定にスコアリングシステムが有用であることが示唆された。さらに、遺伝学的検査陰性例に他の過成長症候群が含まれている可能性があることから、遺伝学的検査陰性69例を対象にWhole exome sequencing（WES）を行った。10例（14.5%）に他疾患の原因遺伝子バリエーションあるいは染色体構造異常を認めた。臨床症状を比較したところ、他疾患群において出生時体重、出生時身長が有意に大きく、腎奇形を高頻度に認めた。遺伝学的検査陰性例には一定程度の他疾患が含まれており、その鑑別に臨床症状とWESが有用であることが明らかとなった。

研究協力者

東元 健・佐賀大学医学部・准教授
原 聡史・佐賀大学医学部・助教
一丸 武作志・佐賀大学医学部・助教
渡邊 弥生・佐賀大学医学部・技術補佐員

A. 研究目的

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、患者の自然歴・ジェノタイプの収集と患者とのリコンタクトを可能とする研究システムを構築するため、患者の臨床情報および遺伝学的検査情報を収集することを目的とした。

BWSはインプリンティング疾患であり、エピジェネティックに制御されているインプリント遺伝子の発現異常や変異等で発症する。多様な表現型を示すことから、ベックウィズ・ビーデマン スペクトラム（BWSp）という呼称と症状に基づくスコアリングシステムが臨床診断に使用されている（表1）。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（cBWS）と診断され、2-3は非典型的BWSあるいは片側肥大単独例（aBWS/ILO）と診断され、分子遺伝学的解析が推奨される。このスコアリングシステムは、欧米人患者データを元に提唱されており、本邦の患者における有用性については検証されていない。主要な発症原因は5種類あり（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（upd(11)pat）、CDKN1C機能喪失病的バリエーション（CDKN1C PV）、11p15.5 copy number variation（CNV））、発症原因別に特徴的な症状や腫瘍リスクが異なる。腫瘍リスクは、ICR1-GOMが最も高く、次いでupd(11)patが続く。ICR2-LOMの腫瘍リスクは低い、一般集団における小児固形腫瘍のリスクに比べると十分に高い。

表1. BWSpスコアリングシステム

主要症状（2点）
・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）
・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

B. 研究方法

1. BWSpスコアリングシステムを用いた解析

これまで収集したBWS全症例に令和5年度に収集・解析したBWS症例に加え、BWSpスコアリングシステムに基づき、4以上をcBWS、2または3をaBWS/ILO、1以下を非該当例とした。発症原因別の症例数、BWSpスコアを解析した。

2. 遺伝学的検査陰性（no alteration）症例における他疾患原因遺伝子の探索

約80%のBWSp症例で上述の5種類の発症原因のいずれかを検出できるが、約20%の症例ではこれらの原因を認めない。この遺伝学的検査陰性例に他の過成長症候群が含まれている可能性がある。そこで、遺伝学的検査陰性の69例を対象にWhole exome sequencing（WES）を行い、臨床的特徴の統計解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、佐賀大学医学部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解析

令和5年度に当研究室で収集・解析した症例は6例であった。これまでに収集したB

WSp症例で、BWSpスコアが2-3のaBWS/ILOは45例、BWSpスコアが4以上のcBWSは267例であった。発症原因別の症例数、頻度、BWSpスコアを表2、表3に示す。cBWSでは、遺伝学的検査陰性（no alteration）例のBWSp scoreが、ICR2-LOMとupd(11)patに比べて有意に低いという結果であった（それぞれ $p < 0.01$, nonparametric Steel-Dwass test）。

表2. aBWS/ILO（BWSp score = 2 or 3（単胎））

発症原因	症例数	頻度	BWSpスコア平均
ICR2-LOM	8	17.8%	3.00
ICR1-GOM	1	2.2%	3.00
upd(11)pat	5	11.1%	2.80
CDKN1C PV	0	0.0%	0.00
11p CNV	0	0.0%	0.00
no alteration	31	68.9%	2.65
合計	45		

表3. cBWS（BWSp score ≥ 4 （単胎））

発症原因	症例数	頻度	BWSp score 平均
ICR2-LOM	98	36.7%	6.72*
ICR1-GOM	19	7.1%	6.32
upd(11)pat	58	21.7%	7.38*
CDKN1C PV	21	7.9%	6.67
11p CNV	9	3.4%	6.00
no alteration	62	23.2%	5.66*
合計	267		

2. 遺伝学的検査陰性例（no alteration）における他疾患原因遺伝子の探索

遺伝学的検査陰性（no alteration）69例のうち10例（14.5%）に他疾患の原因遺伝子バリエーションあるいは染色体構造異常を認めた。内訳は、aBWS/ILO 19例中1例（5.3%）、cBWS 50例中9例（18.0%）であった。表4に他疾患名とバリエーションの一覧を示す。cBWS、aBWS/ILO、他疾患群で臨床症状を比較したところ、他疾患群において出生時体重、出生時身長が有意に大きく（それぞれ $p < 0.01$, nonparametric Steel-Dwass test）、腎奇形を高頻度に認めた（ $p < 0.01$, Benjamini-Hochberg法（false discovery rate = 0.05）で補正したFisher's exact test）。

表 4. 遺伝学的検査陰性BWSp症例のWES解析結果

疾患名	遺伝形式	遺伝子/核型	バリエント	塩基/アミノ酸変化c	親由来	BWSp
Simpson-Golabi-Behmel syndrome	XLR	GPC3	nonsense	c.1228C>T:p.R410*	母由来	4
			splicing	c.1236-2A>C: exon7	母由来	4
			nonsense	c.1357G>T:p.E453*	母由来	5
			nonsense	c.1563C>A:p.C521*	母由来	5
			nonsense	c.760C>T:p.R254*	不明	7
Sotos syndrome	AD	NSD1	missense	c.6413G>A:p.C2138Y	父由来 ¹	8
			missense	c.6457C>T:p.P2153S	新規	3
Imagawa-Matsumoto syndrome	AD	SUZ12	missense	c.1829A>T:p.E610V	父由来 ²	6
Glycosylphosphatidylinositol Biosynthesis Defect 11	AR	PIGW	missense frameshift	c.173T>C:p.L58P; c.615_618del:p.V206Gfs*3	母由来 父由来	6
8q duplication and 9p deletion	AD	46,XX,der(9)t(8;9)(q24.1;p22.3)pat		NC_000008.10:g.125574984_146279543dup NC_000009.11:g.154730_14801836del	父由来 ³	10

1: 父が軽症例、2: 父に低頻度モザイクを認める、3: 父の核型:46,XY,t(8;9)(q24.1;p22.3)

D. 考察

1. BWSpスコアリングシステムを用いた解析

BWSpスコアリングシステムに基づきaBWS/ILOとcBWSに区別して、それぞれの発症原因別の頻度を明らかにした。aBWS/ILOでは、遺伝学的検査陰性 (no alteration) 例が約70%を占めることから、スコアが低いときには、BWSp以外の疾患を考慮すべきであろう。一方で、遺伝学的検査陽性例が約30%存在することから、遺伝学的検査は実施すべきである。また、cBWSにおいては、遺伝学的検査陽性例が約77%存在すること、遺伝学的検査陰性 (no alteration) 例のBWSp scoreが有意に低いこと、から遺伝学的検査の判定にスコアリングシステムが有用であることが示唆された。総じて、本邦患者においてもBWSpスコアリングシステムの有用性が示唆された。

2. 遺伝学的検査陰性例 (no alteration) における他疾患原因遺伝子の探索

遺伝学的検査陰性例 (no alteration) には一定程度他疾患が含まれており、その鑑別に腎奇形の有無が有用である可能性が示唆された。また、確定診断の上でWESが有用であることが明らかとなった。

E. 結論

1. BWSpスコアリングシステムを用いた解析

BWSpスコアリングシステムに基づき、発症原因別の頻度とBWSp scoreを明らかにし、スコアリングシステムの有用性を示唆する結果を得た。

2. 遺伝学的検査陰性例 (no alteration) における他疾患原因遺伝子の探索

遺伝学的検査陰性例 (no alteration) には一定程度他疾患が含まれており、その鑑別に臨床症状とWESが有用であることを明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Higashimoto K, Sun F, Imagawa E, Saïda K, Miyake N, Hara S, Yatsuki H, Kubiura-Ichimarū M, Fujita A, Mizuguchi T, Matsumoto N, Soejima H. Whole-exome sequencing reveals causative genetic variants for several overgrowth syndromes in molecularly negative Beck with-Wiedemann spectrum. *J Med Genet*. 2024.
- Yamamoto Y, Higashimoto K, Ohkawa

Y, Soejima H, Kaneko K, Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K. Possible regulation of ganglioside GD3 synthase gene expression with DNA methylation in human glioma cells. *Glycoconj J.* 2023;40(3):323-32.

2. 学会発表

- 1) 副島英伸. インプリンティング疾患. 日本遺伝子診療学会第23回臨床遺伝情報検索講習会, Web配信, 2023.6.27-7.27, 国内
- 2) Tatsuki Urakawa, Kaori Yamoto, Kaori Hara-Isono, Keiko Matsubara, Maki Fukami, Shinji Saitoh, Hidenobu Soejima, Tsutomu Ogata, Masayo Kagami. Comprehensive molecular and clinical analysis in 30 cases with multilocus imprinting disturbance., *Human Genetics Asia* 2023., Tokyo, Japan, 2023.10.11-14., 国際
- 3) Tsutomu Ogata, Shinji Saito, Hidenobu Soejima, Masayo Kagami. Proposal of genetic diagnosis approach for Prader-Willi syndrome and Kagami-Ogata syndrome., *Human Genetics Asia* 2023., Tokyo, Japan, 2023.10.11-14., 国際
- 4) Satoshi Hara, Fumikazu Matsuhisa, Shuji Kitajima, Hitomi Yatsuki, Musashi Ichimaru, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima. Exploration of a responsible sequence for aberrant hypermethylation at maternal H19-ICR and BWS-like phenotypes in mice., *Human Genetics Asia* 2023., Tokyo, Japan, 2023.10.11-14., 国際
- 5) Ken Higashimoto, Keizo Takao, Fumikazu Matsuhisa, Yoshichika Yoshioka, Yuzo Murata, Takehisa Sakumoto, Satoshi Hara, Musashi Ichimaru, Hitomi Yatsuki, Shuji Kitajima, Shigehisa Aoki, Koh-ichiro Yoshiura, Hidenobu Soejima. Establishment of a mouse model of Sotos syndrome and its phenotypic analysis., *Human Genetics Asia* 2023., Tokyo, Japan, 2023.10.11-14., 国際
- 6) 原聡史、松久葉一、北嶋修司、八木ひとみ、東元健、副島英伸. BWS様表現型を伴う母性H19-ICRの異常高メチル化を引き起こす責任配列の探索. 第16回日本エピジェネティクス研究会年会, 東京, 2023.6.19-20. 国内
- 7) 東元健、高雄啓三、松久葉一、吉岡芳親、村田祐造、佐久本孟寿、原聡史、北嶋修司、青木茂久、吉浦孝一郎、副島英伸. Sotos症候群モデルマウスの樹立と表現型解析. 第16回日本エピジェネ

- ティクス研究会年会, 東京, 2023.6.19-20. 国内
- 8) 浦川立貴、矢本香織、原香織、松原圭子、副島英伸、齋藤伸治、緒方勤、深見真紀、鏡雅代. Multilocus imprinting disturbances症例におけるメチル化可変領域の異常パターン、遺伝型、表現型の検討. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 大宮, 2023.10.19-21, 国内
 - 9) 緒方勤、齋藤伸治、副島英伸、鏡雅代、川井正信. インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群とKagami-Ogata 症候群をモデルとして. 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 大宮, 2023.10.19-21, 国内
 - 10) 村瀬絢香 (医学科4年)、東元健、大場隆、三嶋博之、吉浦孝一郎、副島英伸. 両親性間葉性異形成胎盤の原因遺伝子探索. 第31回日本胎盤学会学術集会, 博多, 2023.11.3-4, 国内
 - 11) 緒方勤、齋藤伸治、副島英伸、鏡雅代、川井正信. インプリンティング疾患の遺伝子診断法の提唱: Prader-Willi 症候群とKagami-Ogata 症候群をモデルとして. 第46回日本小児遺伝学会学術集会, 那覇, 2023.12.8-9. 国内
 - 12) 山本徒子、副島英伸. 佐賀県の出生前遺伝カウンセリングの現状と問題点. 第29回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム. 久留米, 2023.11.5, 国内
 - 13) 副島英伸、東元健、今川英里、才田謙、三宅紀子、原聡史、八木ひとみ、一丸武作志、藤田京志、水口剛、松本直通. 分子遺伝学的検査陰性Beckwith-Wiedemann症候群患者における他疾患の探索. 第29回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム. 久留米, 2023.11.5, 国内
 - 14) 村瀬絢香、東元健、大場隆、三嶋博之、吉浦孝一郎、副島英伸. 両親性間葉性異形成胎盤の原因遺伝子探索. 西日本医学生学術フォーラム2023, 熊本, 2023.12.2, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

九州地区、成育医療施設としての支援機能、
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
～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

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

診断を受けた患者自身が自身の診断名、自然歴、ジェノタイプの登録が可能なレジストリの構築が、本研究班の大目標である。本年度は、外来担当医師を通して患者の参加意向や、構築に際しどのような手順が必要であるかの情報収集を実施した。患者、医師双方から、レジストリへの登録手順等を分かり易く説明する説明書（パンフレット）の必要性が要望された。問題は、正確な疾患原因変異遺伝子のその変異の詳細の登録にあると思われた。

研究協力者：近藤 達郎・みさかえの園総合
発達医療福祉センター医師

A. 研究目的

本研究全体の大きな目的は、Patient Drive n Research system の構築である。診断を受けた患者自身が自身の診断名、自然歴、ジェノタイプの登録が可能なレジストリの構築が目標となる。構築を目指すレジストリは、患者との双方向通信が可能なように設計し、研究者側からは治験等にすぐに役立つ、患者側からは新しい知識が容易に得られることを目標にしている。

B. 研究方法

初年度である2024年度は、全体会議にてレジストリ構築のコンセプトを共有した後、研究協力者の外来において患者への意向確認を行った。

（倫理面への配慮）

倫理面に配慮し、信頼関係のある患者および家族に対して、通常外来の会話の中で、今後レジストリができた場合の患者家族のかかわり方を尋ねる形とした。倫理面には問題ないと考える。

C. 研究結果

外来を担当する医師からは、コンセプトや登録についての方法、利点等を簡単にまとめたパンフレットの必要性の声があった。パンフレットがあれば、外来の短い時間でも説明可能で、どの疾患でもレジストリ構築が可能であろうとの指摘があった。また、医師側の負担が大きく減じると肯定的に捉えられた。

患者側からも、パンフレットの必要性を訴える声があり、双方向性のレジストリ構築について、前向きにとらえる家族が大多数であった。

D. 考察

外来担当医師は、とにかく時間の制約の中で詳しく説明する目的でパンフレットの要望が大きかった。一方、患者側も口頭だけの説明よりも時間をかけた理解を望んでおり、その点で、パンフレットの要望が大きかった。双方が納得できる内容のパンフレット（印刷物）が重要であると考えられた。

問題は、疾患原因遺伝子名、変異の記述をどのように正確に記載するか、誰が入力するか、患者間の情報の有り取りをどこまで認めるかが大きな問題である。

E. 結論

外来担当医師，患者，患者家族共に，Patient Driven Research system の構築に前向きであった。セキュリティーをしっかりとしたうえでの様々な疾患のレジストリ構築が可能であると思われる。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Keisuke Kato, Ai Yoshimi, Koh-ichiro Yoshiura, Yoko Saito-Nakamura, Satoru Matsushima, Hiroyuki Miyahara, Akimitsu Watanabe, Masahiro Tsuchida. Autoimmune disease in Kabuki syndrome. , Human Genetics Asia 2023, 都市センターホテル, 2023.10.11_14, 国際

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

レジストリにおける患者報告情報の精度向上

研究分担者 樋野村 亜希子

滋賀医科大学倫理審査室・事務補佐員

研究要旨

近年、臨床研究や治験においてレジストリの利活用に注目が集まっている。大学や学会を中心とした診療録データの集積だけではなく、患者が自然歴等を付加することで収集情報の拡張を図ることができる。一方で患者報告によるデータの取扱いについては、精度管理等の観点において診療録データとは異なる配慮が必要と考えられる。そこで国内外のレジストリガイドラインから患者報告情報の集積にかかる取扱いの留意点を抽出し、患者報告情報の精度管理について考察した。

研究協力者：

倉田真由美 滋賀医科大学医学部附属病院
臨床研究開発センター・講師

A. 研究目的

医学研究において、診療録からのデータ収集以外に研究に活用しうる患者の自然歴をどのように集積していくかということは大きな課題である。わが国でも大学や学会、患者会などが主体となり、臨床情報等を収集する多くのレジストリが運営されている。

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）は、2019年4月26日に「医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談に関する実施要綱」を新たに設け、医薬品及び再生医療等製品の承認申請又は再審査申請に活用される可能性のあるレジストリについて、その保有者（大学や研究機関等のアカデミアに限る。）を対象とし、レジストリの利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について指導・助言を開始し、承認申請への利活用を進めている。近年、承認申請や製造販売後調査における疾患レジストリの利活用事例があがり始めている。2020年3月に条件付き早期承認となったデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬のビルテプソ（一般名：ビルトラルセン）では、有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出することという承認条件が付与され、国立精神・神経医療研究センターが運用する神経・筋疾患患者レジストリ

Remudy(Registry of Muscular Dystrophy)を用いることとなった。投与全例について、患者背景、薬剤投与状況、併用療法、リハビリテーション、臨床経過、有害事象等の項目について最大9年間にわたる調査を実施中である。

EUROPEAN MEDICINES AGENCY（以下、EMA）は、2021年10月に発出されたGuideline on registry-based studiesにおいてレジストリは、ある疾患、状態、または曝露によって定義される集団の特定の転帰を同定するために一律のデータ（臨床データおよびその他のデータ）を収集する組織化されたシステムと定義している。レジストリとして集積する情報は診療録だけにとどまらず、自然歴など様々な方向からの情報の集積が求められている。登録する情報の一つに、患者から直接得られた自然歴等の情報がある。このような患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome）（以下、PRO）は、参画の意志のある患者が自らエントリーし、患者が発出する情報であることから、診療録からのデータ集積とは異なる取扱いの配慮が必要と考えた。PROを利用するレジストリにおいて、集積した情報をより有効に活用するために留意すべき点を国内外のガイドラインから抽出することを試みた。

B. 研究方法

レジストリに関するガイドラインとして国内外から下記3件を選択し、患者へのrecontactの留意点、PROなど患者報告データ使用にかかる留意点、レジストリデータの代表性に係る留意点について比較した。

1) 日本 **Clinical Innovation Network** (以下、**CIN**) : レジストリ作成と運用の手引き第1.0版 (2019年12月制定)

(https://cinc.ncgm.go.jp/wp/wp-content/uploads/2022/12/registry_operationhandbook_1.0.pdf)

レジストリを作成・運営する研究者等を対象とし、留意すべき運営体制や予算の考え方、運営開始から終了までの手順を提示した文書で、日本医療研究開発機構の「CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」事業版が作成したものである。

2) 米国**Food and Drug Administration** (以下、**FDA**) : **Patient-Focused Drug Development (PFDD)**

Guidance 1: Collecting Comprehensive and Representative Input (2020年6月制定)

Guidance 2: Methods to Identify What is Important to Patients (2022年2月制定) (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>)

21st Century Cures Act 2016 及び

Prescription Drugs User Fee Act (PDUFA)VIに基づき、患者志向の創薬を支援するために医療製品の開発と規制上の決定のために、利害関係者が患者経験データやその他の関連情報を患者と介護者から収集および提出する方法に段階的に取り組むためにFDAが作成したガイダンス文書である。

3) 欧州**EMA** : **Guideline on registry-based studies** (2021年10月制定)

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0)

製薬企業等がレジストリに基づいた研究において患者レジストリを使用する際に関係する方法論、規制面、運用面についてサポートするためにEMAが作成したガイダンス文書である。

(倫理面への配慮)

本研究では公開されている情報の文献を利用しており、問題はない。

C. 研究結果

3つのガイドラインにおける、PROに関する記載概況を表1に示す。CINガイドラインにおいてPROは、臨床医等の医療従事者の解釈なく患者から直接得られた健康情報等の報告である患者報告アウトカムと定義され、目的によりデータ収集項目の1つと

して検討してもよいものと位置づけられていた。EMAのガイドラインにおいては、PROに関する定義は記載されていないが、レジストリの目的達成に必須となる中核データ要素として含むべき要素の1つとして、臨床で収集されたPROがあげられていた。FDAのガイドラインでは、Patient experience data (患者経験データ)を直接本人から収集することに限界がある状況(例:認知面で制約がある患者)における代替手段として利用するもの、としてPROが位置づけられ、患者の健康状態について、臨床医や他の誰かが患者の回答を解釈することなく、患者から直接得られた報告に基づく測定と定義されていた。

FDAおよびEMAのガイドラインでは、PROデータを入力する者がどのような立場の者であるか(患者本人、医療報告あるいは患者支援者等)記録することについては勧奨し、登録集団の代表性を評価するために、同じ集団をカバーする別の既存データと比較することが例示されていた。患者へのrecontactについては、3件とも当該レジストリに基づく後続の研究や治験への参加を想定した内容となっており、患者間の交流にかかる記述は見受けられなかった。

D. 考察

レジストリは臨床研究や薬事承認における有用なデータソースとすることを期待して集積されるものであることから、登録される情報が正確であることが求められ、精度を高める運用が必要となる。

FDAおよびEMAのガイドラインにおいて、PRO精度向上のために重要と考えられている点は、登録者の明確化と代表性の担保であった。登録者を明確にすることで、収集されるデータの属性が患者なのか患者家族なのか医療者なのか等を区別することができ、情報の精度向上につながる可能性がある。また、登録者を意識することで設問のアプローチも変わってくる可能性があるのではないかと考える。

PMDAのレジストリ活用相談においては、相談対象となるレジストリには満たすべき要件があり、①特定の疾患、疾患群又は治療等の医療情報の収集を目的として構築したレジストリであること。ただし、レジストリを構築済み又はレジストリ構築を計画中は問わない。②レジストリの管理に係る手順書に基づいて管理を実施している又は手順書を既に作成済みであること。③診療情報の取得及び第三者提供に関して、患者から文書による同意を得ている又は取得予定である等により適切にデータを収集して

いること。④活用目的に即した悉皆性の高いレジストリであることが説明できること。の4点が示されている。レジストリを活用した治験・製販後調査を視野に入れる場合、第三者提供の同意や悉皆性という要件が必須とされていることが伺える。

薬事承認に利用するレジストリを目指すならば悉皆性が必要であることは理解でき

るが、臨床研究での利用であればまず当該レジストリが対象疾患を代表したデータといえるか、登録数や登録された情報について、既存データベースと比較・評価を行うことが重要と考える。希少疾患を対象としたレジストリが比較する既存データベースとして、一案として、難病の患者に対する医療等に関する法律（平成26年法律第50

表1 レジストリガイドラインにおけるPRO取扱いの留意点

	日本 (CIN)	米国 (FDA)	欧州 (EMA)
当該ガイダンスの目的	レジストリを作成・運営する研究者等を対象とし、留意すべき運営体制や予算の考え方、運営開始から終了までの手順を提示したもの	Cures Actに患者志向の創薬 (patient-focused drug development) を支援するための方法論的ガイダンスを述べたもの	レジストリに基づく研究を実施することを計画している医薬品販売承認申請者等の患者レジストリの使用に特化した重要な方法論的側面に関する助告を提供するもの
患者とのrecontact	<ul style="list-style-type: none"> ■具体的なrecontactについての記載なし。 ■想定されるレジストリの用途として、1市場調査、2治験計画作成、3治験実現可能性調査、4治験リクルート、5治験の対照群データ、6介入群データ、7製造販売後調査等、8治療最適化の研究についての例示あり。 	<ul style="list-style-type: none"> ■被験者の保護という観点で、患者情報へのアクセスや患者との直接の関わりを要する研究では、被験者を保護するための連邦法、州法、地域法、および機関の方針を慎重に考慮する必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ■レジストリに基づく研究では、倫理のおよび手続き上の義務により、レジストリへの参加するためにすでに与えられている同意に加え、該当する場合には、研究に参加するために患者からインフォームド・コンセントを得ることが要求される。
患者報告アウトカム (Patient-reported outcomes :PRO) の使用にかかる留意点	<ul style="list-style-type: none"> ■日常生活における情報が重要な領域等において、疾患の経過、医療の質の変化、医薬品・医療機器等の有効性安全性等を評価することを目的に、データ収集項目として検討してもよい。どのような方法で登録を行うべきか（紙媒体、電子媒体等）、どの程度の期間、どのタイミングで収集するかなどを検討し、その利用を検討する。 	<ul style="list-style-type: none"> ■患者経験データを収集する場合、FDAでは、関心対象の概念について確実に報告できない場合（例：幼児、認知障害を有する者）を除き、患者本人に直接申告させることを推奨。患者経験を直接本人から収集することに限界がある場合は、貴重なながらもまったく別の情報となるとは言え、それでもやはり介護者、患者支援者、臨床医などから情報を得るとよい。ただし、患者が申告した場合の尺度と患者が申告していない場合の尺度を比較すると、微妙および症状の重症度や頻度に著しい不一致が認められることが多いと、これまでの研究で繰り返し実証されている。 ■試験開始前に、報告者を決定する基準を設けておくことが重要である。報告者は、担当する各被験者について記録することが望ましい。必要であれば、報告時点ごとに記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> ■データ要素が患者の自己報告によるものか、医療報告によるものか、第三者によるものかを明確にすべきである。この区別は品質管理やデータ分析と解釈に影響を与える可能性があるためである。レジストリに基づく将来の研究の潜在的なニーズを満たすために、データ要素一式の変更、または拡張を可能にするプロセスを導入すべきである。
レジストリの集団、代表性	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ■特定の疾患を有する多様な患者を目標集団が代表していることを目指す場合、登録基準とサンプリング計画において、試験登録患者が最近発症した患者または疾患の罹患期間が長い患者に限られることがなく、その疾患を有する患者の全範囲のサンプルで構成されるようにすることが望ましい。 ■患者経験を研究する際には、関連性、客観性、正確性だけでなく、目標集団を代表する患者経験データを得ることが重要である。 ■サンプルは、目標集団の特性の不均一性に近似するさまざまな特性を持つ者で構成されている限り、目標集団を代表している。サンプルが目標集団の幅広い患者特性を反映していない場合、患者経験の結果が目標集団を代表するものではない可能性がある。 ■FDAは、研究課題と研究目標の特定のニーズに合うように、既存のデータ（国内登録データ、アーカイブデータベース、出版文献など）を組み合わせる方法の使用を奨励している。 	<ul style="list-style-type: none"> ■レジストリを利用する研究の目的によっては、潜在的な情報バイアス、選択バイアス、時間関連バイアスの評価を踏まえ、実現可能性分析をするべきである。 ■登録が不完全であることを予期して、レジストリの登録戦略を支援し、登録集団の代表性を評価するために、例えば以下のような特別な解決策が必要となるかもしれない： ・例えば、可能であれば、実際の登録集団と関連するデータ要素を、同じ集団をカバーする別のデータ源（例えば、電子カルテ）と比較する。 ・レジストリへの参加を求められたが登録されなかった患者について、レジストリに登録された同地域や国の患者の特徴と比較するために、ベースライン時に（地域で許可されている場合）最低限の情報を収集する。この情報には、年齢と性別、登録されなかった理由、社会経済的状態の指標（教育レベルなど）、重症度や治療などの疾患関連変数を含めることができる。

号。)で収集された指定難病患者データ、平成27年に改正法が施行された児童福祉法(昭和22年法律第164号)で収集された小児慢性特定疾病児童等データのデータベースを活用することはできないだろうか。

指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン(平成31年2月)においては、「利用者が難病等患者データを他の情報と照合することについては、研究に必要不可欠なものとして審査会が特に認める場合を除き認めないこととし、その他の特定個人を識別することを内容とする分析方法、手法も認めないこととする。」とされている。障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律等の一部を改正する法律(令和4年法律第104号。)による改正後の難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年法律第50号)及び改正法による改正後の児童福祉法(昭和22年法律164号)の規定により、令和6年4月1日から、難病等患者データは難病データベースと・小児慢性特定疾病データベースの連結・提供のみ可能であったところが、他の公的データベースとの連結・提供も可能になった。指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供は審査会の判断によるものではあるが、既存の公的データベースとの突合でレジストリの代表性や登録内容を評価する、さらには公的データベースを補う情報をレジストリで拡張する、というような取り組みができれば、公的データベースの用途も広がるのではないかと考える。

しかし何よりも患者の参画があってこそこのレジストリである。レジストリに登録する患者や家族は研究推進や治療開発への期待があるからこそ、手間をかけても登録を行う。だが時間を要する研究の成果を待つだけではなく、登録によって患者や家族にとって個人的なメリットがあれば、登録のモチベーションも高まることが期待される。希少疾患であれば同じ疾患の情報を身近な環境で得ることは難しい。レジストリ登録時に第三者への提供や情報の開示などについて同意を取得した上登録サマリの一部を限定的に開示することの他、患者や患者家族が知りたい情報をレジストリが代替して収集する、というような取り組みを検討するなど、患者のニーズを聞くことで、長期的にレジストリを運営し持続的に情報を集積することにつながり、よりよい循環を生み出すのではないかと考える。

E. 結論

患者報告情報の集積にあたり留意すべき

こととして、患者情報の登録者の属性を明らかにして登録を行うことと、当該レジストリの代表性の評価が示唆された。将来的に、薬事申請等での利用を目指すならばレジストリの悉皆性が必要とされる可能性があるため難病当患者データなど既存のデータベースを活用し、レジストリの登録情報が代表性を示しうるかの評価を行うことが必要と考える。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 樋野村 亜希子、小畑 大輔、山中 真由美、松林 潤、山田 浩二、細木 るみこ、久津見 弘、森田 真也。
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における未承認薬・適応外薬の開発に必要な要件、第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、東京、2023.9.8_9、国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者・家族支援に関する検討

研究分担者 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

研究要旨

脆弱X症候群は知的障害を主症状とする遺伝性疾患で、欧米を中心に治療研究が進められており、日本においても患者レジストリの充実が重要な課題である。本研究は、脆弱X症候群、脆弱X症候群関連疾患の患者支援のベースとなる、診療ガイドライン・重症度分類の見直し、診療・遺伝カウンセリング体制の検討および患者レジストリ登録の推進を目的としている。本年度はオンラインミーティング（FXSミーティング）を定期的に4回開催し、患者家族間の協調・連携を深めるとともに、診断確定後の患者のフォローアップについて医療関係者間で課題を共有し、心理検査を含む、診療・フォローアップ体制の検討を開始した。また、令和4年度に実施したアンケート調査結果の分析を行い、疾患の認知度は以前に比べて向上したと考えられるものの、遺伝学的検査の実施に関して課題があることが判明した。今後は、遺伝学的診断が付くことの利点について、医療関係者、患者・家族の双方に周知する方策を検討する。また、オンラインミーティングを継続し、患者家族が求める支援について、さらに情報収集・検討を行っていく。

研究協力者

難波 栄二 鳥取大学 研究推進機構・特任教授
岡崎 哲也 鳥取大学 医学部附属病院 遺伝子診療科・助教
／岡山大学 学術研究院医歯薬学域 臨床遺伝子医療学分野・特任講師
野中 智生 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 医学専攻・大学院生
／鳥取大学 医学部 医学科 医学教育学講座 医学教育学分野・特命助教
山本 彩 札幌学院大学 心理学部 臨床心理学科・教授

A. 研究目的

脆弱X症候群（FXS）は、知的障害、自閉傾向、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リピート配列の伸長（200リピート以上、全変異）により発症する。また、脆弱X症候群関連疾患として脆弱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）などがあり、*FMRI*遺伝子のCGGリピート配列の伸長（55～200リピート、前変異）をもつ方のうちの一部、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

となった。衛生検査所での検査受託体制が整えられ、診断症例が徐々に増加している。

脆弱X症候群は欧米を中心に治療研究が進められており、2024年現在、ClinicalTrials.govには17件の治験が登録されているほか、多くの治療薬開発が検討されている。日本においても、治療研究を見据えた患者レジストリを構築し、衛生検査所と協働して登録を進めており、患者レジストリの周知と登録数の増加が重要な課題である。

本研究は、診療ガイドライン・重症度分類について、世界標準に合致するよう見直しを行うことと共に、診療・遺伝カウンセリング体制の検討および患者レジストリ登録の推進を目的としている。

本年度は、オンラインミーティングを通

して患者・家族間の連携を図るとともに、医療関係者間で診療・遺伝カウンセリング体制の検討を行った。また、令和4年度に行ったアンケート調査結果の分析を行った。

B. 研究方法

1. オンラインミーティングの実施

令和3年度に開始したオンラインミーティング (FXS ミーティング) では、患者・家族への情報提供に加え、Zoomのブレイクアウトルームを活用した家族間交流の時間を設けている。本年度は、患者・家族のブレイクアウトルームとは別に医療関係者のブレイクアウトルームを設け、診療・遺伝カウンセリング体制の検討を行った。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

日本小児神経学会 専門医 (1,217名)、日本小児遺伝学会 学会員 (367名) および小児神経を専門とする医師 (1,469名) を対象として令和4年度に実施したアンケート調査で得られた回答の分析を行った (回答期間: 2023年2月1日~3月31日)。

(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を得て実施している (承認番号 22A006G、22A081)。

C. 研究結果

1. FXS ミーティング

患者レジストりに登録された患者・家族および医療関係者のほか、ホームページ (<http://fragile-x.med.tottori-u.ac.jp/>) にも開催情報を掲載し、参加登録できる体制を整えた。開催日時、参加登録者数および内容は以下の通りである。

◇第6回FXSミーティング

参加登録16名 (患者・家族5名、医療関係者11名)

日時: 2023年6月23日 (金) 14:30~16:30

- ・ NFXF (National Fragile X Foundation) から情報を得る (3)
- ・ 家族間の交流タイム

◇第7回FXSミーティング

参加登録12名 (患者・家族4名、医療関係者8名)

日時: 2023年9月29日 (金) 14:30~16:30

- ・ UC Davis MIND Institute訪問記 ほか
- ・ 家族間の交流タイム

◇第8回FXSミーティング

参加登録14名 (患者・家族5名、医療関係者9名)

日時: 2024年1月26日 (金) 14:30~16:00

- ・ UC Davis MIND Institute訪問記
- ・ 脆弱X症候群に関する話題提供 (医療費助成を含む)
- ・ 家族間の交流タイム

◇第9回FXSミーティング

参加登録15名 (患者・家族5名、医療関係者10名)

日時: 2024年3月15日 (金) 14:30~16:30

- ・ 脆弱X症候群に関する話題提供
- ・ 家族間の交流タイム

NFXFが公開しているウェブサイト (<https://fragilex.org/>) には多くの情報が掲載されており、トピックスとして疾患概要の情報提供を行った。このほか、脆弱X症候群の専門家が在籍し、診療・研究・治療などを積極的に行っている UC Davis MIND Institute (USA) についても紹介した。また、医療費助成のトピックスには患者家族の高い関心が示された。

「家族間の交流タイム」(Zoomのブレイクアウトルーム) では認定遺伝カウンセラー2名がファシリテーターおよび記録を担当し、参加した患者家族の情報交換や交流を促した。初期の頃から参加している方および初めて参加した方のいずれも高い満足度を示していた。

「家族間の交流タイム」の間、医療関係者は別のブレイクアウトルームへ移動し、診療・遺伝カウンセリング体制の検討や治療に関する情報交換を行った。

また、患者・家族間および患者・家族と医療関係者とのコミュニケーションの充実をはかるため、個人情報提供の同意を得た上で名簿を作成し、名簿に掲載した個人へ配布した。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

国内で脆弱X症候群と診断される症例が非常に少ない原因を明らかにするため、ならびに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、令和4年度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。386件の回答が得られ、現時点で得られた解析では、脆弱X症候群の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。脆弱X症候群の遺伝学的検査に限らず、明らかな発達遅滞／知的障害を有する症例において、小児神経専門医（臨床遺伝専門医を除く）の3割は、遺伝学的検査を実施しないと回答していた。これらの結果から、遺伝学的検査の活用に関する課題が明らかになった。アンケートから得られた、知的障害／発達障害症例の遺伝学的診断における小児神経科医の意識に関し、令和6年5月の第66回日本小児神経学会学術集会で発表する予定である。

3. 患者レジストリの登録と維持

本年度の新たなレジストリ登録はなく、計13家系21名を維持した。

D. 考察

1. FXSミーティング

これまでに開催した9回のFXSミーティングに参加登録した患者家族は計17名で、このうち、約半数となる8名は4回以上の参加登録があった。参加中の患者家族は映像OFFとすることがほとんどであったものの、定期的に開催し、回を重ねることで本ミーティング「家族間の交流タイム」や他の参加者への安心感を覚え、抛り所となっている様子を発言から伺うことができた。研究協力者（新里）の文献レビューによると、脆弱X症候群では、患児のみならず母親や母方祖父母など保因者家族のケアも重要であり、多職種・地域連携を基にして、家族のニーズに応じた継続的・総合的な支援が必要であると考察している（第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会で発表）。オンラインミーティングを継続し、患者家族が求める支援について、今後さらに情報収集・検討を行っていく。

医療関係者のブレイクアウトルームでは、診断確定後の患者のフォローアップについて検討が行われた。脆弱X症候群の主症状は知的障害や発達障害であり、僧帽弁逸脱症、中耳炎、胃食道逆流症などの症状がない患者では診断確定後、医療機関への受診の機会が減り、療育施設での対応が主となる。そのため、日本における脆弱X症候群患者の自然歴はほとんど収集されていないことが課題である。このことに関して、知能や適応行動、自閉スペクトラム症特性などを測定す

る世界的に標準化された心理検査を定期的に行う提案がなされ、令和6年度以降、複数の病院の協力を得ながらパイロットスタディの実施を目指すこととする。海外の治験においては心理検査による評価がなされたケースもあり、日本でのパイロットスタディと標準化は今後重要な検討課題となる。

2. 脆弱X症候群の診断に関するアンケート調査結果の分析

脆弱X症候群の遺伝学的検査は前述の通り、平成28年度から保険診療での実施が可能となった一方で、患者レジストリへの登録数は緩やかな増加に留まっている。

アンケート調査結果の分析から、保険適応の遺伝学的検査であっても、検査を実施しない場合があることが判明し、診断例・患者レジストリ登録数の鈍化の一因となっている可能性があると考えられた。脆弱X症候群の遺伝学的検査の保険適応に関して8割以上が把握していたことから、疾患自体の認知度は以前に比べて向上したと考えられる。今後は、脆弱X症候群のみならず知的障害／発達障害症例の遺伝学的診断が付くことの利点について、医療関係者、患者・家族の双方に周知する方策を検討していく。この手始めとして、令和6年度は医療関係者向けの啓発パンフレットを作成する予定である。

E. 結論

オンラインミーティングを定期的に行い、患者・家族間の協調・連携を深めるとともに、医療関係者間での診療・フォローアップ体制の検討を開始した。

アンケート調査結果の分析から、疾患および遺伝学的検査の認知度が判明し、検査実施に関する課題も明らかになった。遺伝学的検査を実施し診断が付くことについての医療関係者および患者・家族の理解を深める方策を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 【重篤な遺伝性疾患の着床前診断・患者ニーズと診断・治療の現状】疾患各論 脆弱X症候群(fragile X syndrome). 臨床婦人科産科. 2024;78(2):223-7.

2. 学会発表

- 1) 新里早紀, 青木智彩子, 岡崎哲也, 足立香織, 難波栄二. 脆弱X症候群の家族のwell-beingに関する文献レビュー, 第47回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 長野, 2023.7.7_9, 国内
- 2) Tetsuya Okazaki, Tomoki Nonaka, Saki Shinzato, Aya Yamamoto, Kaori Adachi, Chisako Aoki, Eiji Nanba. Regular social events for interaction among patients/families with Fragile X Syndrome and Fragile X-Related Disorders, 日本人類遺伝学会第68回大会, 東京, 2023.10.11_14, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ehlers-Danlos 症候群
北陸地区成育医療施設としての支援機能

研究分担者 渡邊 淳

金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授，部長

研究要旨

Ehlers-Danlos 症候群の自然歴を病型や重症度に合わせ検討を加えた。北陸地区成育医療施設としての支援機能の充実に繋がる課題を抽出した。EDS は病型により、診断後の自然歴や重症度は年齢を経るに従い異なっている。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。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)において、病型や重症度、合併症に合わせて自然歴を検討する。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

Ehlers-Danlos 症候群各病型について、金沢大学附属病院遺伝診療外来で受診 follow 中症例、また、国内で文献報告された診断までの過程、保険適用の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向けた課題は、遺伝カウンセリング実施施設が郊外と比べ都市部に集中しており、地域により大きく異なるため、疾患の対応について北陸地区成育医療施設、ならびに認定遺伝カウンセラーと共に検討した。

(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。

C. 研究結果

EDSでは結合組織を基盤とする疾患であるが、主たる症状や原因遺伝子が異なる病型が構築されている。診断までの過程には

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にも疑う主要症状と共に結果が反映され、重症度、合併症への把握が大きい。関節型EDSには現状においても類縁疾患もあり、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、関節型研究班で解析した以降とも同様であった。

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、北陸3県において5年前は認定遺伝カウンセラーがいなかったが、現在すべての県で認定遺伝カウンセラーが勤務している。難病や遺伝性疾患を周知・啓発する方策としては、まだ臨床遺伝専門職の在籍が少ないことから、医療機関間の連携が重要と考える。

D. 考察

EDSは、病型により原因遺伝子も異なるが、関節型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、合併症の把握は診療にも影響していた。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、施設間の連携強化により診療体制、follow up の改善が期待される。

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とともに地域における支援が 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) Imai Y, Nagaya S, Araiso Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Ohmori K, Makita Y, Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E. Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int J Hematol.* 2023;117(4):523-9.
- 2) Nagaya S, Togashi T, Akiyama M, Imai Y, Matsumoto H, Moriya H, Meguro-Horike M, Yasuda I, Kikuchi Y, Kuwajima Y, Horike SI, Watanabe A, Morishita E. Protein S deficiency caused by cryptic splicing due to the novel intron variant c.346+5G>C in PROS1. *Thromb Res.* 2023;229:26-30.
- 3) Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Sekiya T, Watanabe A, Takamura M. Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *Genes (Basel).* 2024;15(3).

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

先天異常症候群をもつ患者・家族とのリコンタクトを可能とする
患者主導による登録システムの構築に向けた研究開発

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

患者との双方向通信が可能な、「患者主導による登録システム」の構築に向けて、当科における先天異常症候群をもつ外来患者のデータを集計した。患者・家族間の交流を包括的に支援する「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」も活用し、各種患者家族会とのリエゾン、リコンタクトを可能とする「患者主導による登録システム」の構築への貢献をめざす。

研究協力者（令和5年度）：
二川弘司・臨床遺伝科 医員
山中暖日・臨床遺伝科 医員
福田憲太郎・臨床遺伝科・
サブスペシャリティーレジデント
伊藤志帆・看護部 遺伝カウンセラー
黒田真帆・臨床遺伝科 遺伝カウンセラー

基づくものであるように、認定遺伝カウンセラー等とも協働し本研究の目的と意義、登録後のデータの取り扱いなどについて、丁寧な説明に努める。

C. 研究結果

当科外来患者データベースから、本研究で最初に登録が予定されている先天異常症候群（コストロ症候群、CFC症候群、ヤング・シンプソン症候群、ソトス症候群、エーラス・ダンロス症候群、モワット・ウィルソン症候群、コフィン・ローリー症候群など）を中心に情報収集、7疾患について疾患別リストを作成した。「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」（GENIE）の運用を開始し、上記、先天異常症候群のうち6疾患について登録公開した。本支援システムへの参加施設は当院以外に、大学病院、療育病院、小児病院など4施設が追加された（2024年3月31日現在）。

A. 研究目的

先天異常症候群をもつ患者・家族との双方向通信が可能な、患者・家族主導による登録システムの構築を目的とする。患者・家族を中心に据えたデータベースへの登録、臨床試験の実施支援による新たな治療法開発への貢献、患者間交流を包括的に支援するための体制整備、リエゾンの構築をめざす。

B. 研究方法

先天異常症候群をもつ外来患者データベースから、「患者・家族主導による登録システム」と関連した疾患を抽出した。並行して当科独自に開発中の「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」（GENetic Information for Empowerment:GENIE）<https://genie-peer.jp/>の運用を開始し、当該疾患に関する情報収集への活用を検討した。（倫理面への配慮）

「患者・家族主導による登録システム」への登録が患者・家族の自律的意思決定に

D. 考察

当科外来患者では、上記の先天異常症候群（7疾患）をもつ患者が計96例（疑い含む）確認された。これらの疾患を中心に「患者・家族主導による登録システム」への登録に向けて、診断に対する再評価、登録によるメリット、登録までの流れについて説明することで、リコンタクト可能な「患者主導によ

る登録システム」におけるデータベースの充実に繋がるものと期待される。また、先天異常症候群に関する情報を施設間で共有し、包括的な家族支援連携をめざすことを目途に、当科独自に開発中の「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」(GENIE)を併用することで、各種患者家族会とのリエゾンへの展開、双方向通信によるリコンタクトの推進などが期待される。今後は「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」の改良、醸成を進めるとともに、登録システムの拡充に貢献する。

なし

3.その他
なし

E. 結論

- ・先天異常症候群をもつ患者と家族自身の登録によるレジストリ、「患者・家族主導による登録システム」に先行登録が検討されている7疾患について、当科の外来患者情報を抽出し、疾患個別リストを作成した。
- ・先天異常症候群に関する情報を施設間で共有し、包括的な家族支援連携をめざす「先天異常症候群をもつ子と家族の支援システム」の開発を継続、運用を開始した。
- ・本支援システムに「患者・家族主導による登録システム」で先行する対象疾患(7疾患)について、当科症例数を登録し公開した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Futagawa H, Ito S, Kosaki K, Yoshihashi H. Long-term clinical course of Heyn-Sproul-Jackson syndrome. Congenit Anom (Kyoto). 2023;63(5):174-5.

2. 学会発表

1) 二川弘司、伊藤志帆、洪本加奈、黒田真帆、山中暖日、福田憲太郎、須田千春、森貞直哉、吉橋博史. 希少疾患診断後の患児・家族に対する包括的支援体制デジタル化の試み～小児病院連携に向けた展開～、第46回日本小児遺伝学会学術集会、沖縄、2023.12.08_09、国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

診療の手引き（疾患特異的成長手帳）作成に関する研究

分担研究者 小崎 里華

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。本年度は、継続して先天異常症候群について、遺伝子-表現型解析や情報収集を行った。また、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作成された「疾患特異的成長手帳」を用いて、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

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作成した「疾患特異的成長手帳」を用いて、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・診療体制の構築をめざす。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

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 ルビンスタイン-ティビ症候群については、本年度は現地開催の交流会に参加し、成人患者・家族からの質疑応答をうけ、課題・問題点を抽出した。

D. 考察

我々が作成し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。今後、小児慢性疾患や指定難病の申請対象となりうる疾患の基礎データとなりうることが期待される。

また、本研究班活動において、患者家族会に積極的に継続参加している。今年度は、Covid19ウイルス感染症拡大の状況を考慮して実施されていなかった現地開催が実施された。

成人患者・家族からは医学的合併症だけではなく、付随するに日常生活や社会生活の営みの上での課題が多い。その対処法や解決法を共有することにより、生活支援や家族の精神的負担軽減へ繋がる。オンラインではなく、対面での実施により、患者・家族間で直接交流することによって、入手・共有した情報量の多さに加え、家族間同志や医療者との信頼関係が再構築されたことを実感した。

一方で、他の数疾患では、家族会創立メンバー・家族の高齢化により、家族会の継続・存続が難しい状況が生じることがある。SNS等を通じて、同病の全く異なる団体が設立、複数グループの存在など種々の活動形態がとられている状況もある。

医療側は、稀少疾患や難病等の家族会と、公平に小規模・緩やかなネットワーク連携

が求められる。実態調査・情報収集するとともに、遺伝子診断・新薬開発など患者・家族への還元へ繋げていきたい。

E. 結論

疾患特異的成育手帳を活用した。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なった。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) 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 Intracetable Ascites. AJP Rep. 2023;13(1):e25-e8.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 矢賀勇志、井口晶裕、小崎里華、中山ロバート、石黒精. 外骨種を生じたWAGR症候群患者にマイクロアレイ検査を施行し、Potocki-Shaffer症候群の合併と診断した一例, 第126回日本小児科学会, 東京, 2023.4.14_16, 国内
- 2) 伊藤裕司、福井加奈、甘利昭一郎、諫山哲哉、余谷暢之、小崎里華、秦健一郎、左合治彦、小須賀基通. 重症胎児水腫の原因としてムコ多糖症がみつかった症例, 第59回日本周産期新生児医学会学術集会 ランチョンセミナー, 名古屋, 2023.7.9_11, 国内
- 3) 蘇哲民、津島智子、福原康之、宇佐美憲一、井口晶裕、坂口大俊、小崎里華、奥山虎之、小須賀基道. 造血幹細胞移植と脳室内酵素補充療法を併用し治療を行ったムコ多糖症II型10症例の検討, 第64回日本先天代謝異常学会, 大阪, 2023.10.5_7, 国内
- 4) 松山茉衣、肥沼悟郎、小崎里華. Silver Russel症候群と嚢胞性線維症を合併した日本人小児, 第55回日本小児呼吸器学会学術集会, 豊岡, 2023.10.7_8, 国内

- 5) Tomoe Ogawa , Yohei Kosugi, Toshihiro Matsui, Yasuto Suzuki, Ryoji Kobayashi, Maki Fukami, Masatoshi Tateno, Rika Kosaki, Masayo Kagami. Molecular Analysis in a Case with Beckwith-Wiedemann Syndrome, Placental Mesenchymal Dysplasia, and Hepatoblastoma, 第68回日本人類遺伝学会 , 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 6) Motomichi Kosuga, Tetsumin So, Satoko Tsushima, Yasuyuki Fukuhara, Rika Kosaki, Torayuki Okuyama, Haruhiko Sago. A case of pre-symptomatic testing and genetic counseling on infantile metachromatic leukodystrophy, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 7) Hayate Masubuchi, Kaori Hara, Rika Kosaki, Goro Koinuma, Kenjiro Kosaki, Maki Fukami, Masayo Kagami. A patient with cystic fibrosis revealed by maternal uniparental disomy of chromosome seven, 第68回日本人類遺伝学会, 東京, 2023.10.11_14, 国内
- 8) 増渕颯、原香織、小崎里華、肥沼悟郎、小崎健次郎、深見真紀、鏡雅代. 7番染色体母親性ダイソミーにより顕在化したCystic fibrosisの1例, 第56回日本小児内分泌学会学術集会, 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 9) 小川朋恵、小杉洋平、松井俊大、鈴木靖人、小林良二、立野正敏、小崎里華、鏡雅代. 間葉性異形成胎盤に肝芽腫を合併したBeckwith-Wiedemann症候群女兒例の遺伝学的解析, 第56回日本小児内分泌学会学術集会 , 埼玉, 2023.10.19_21, 国内
- 10) 小崎里華、小須賀基道、要匡、中林一彦、松原圭子、深見真紀、左合治彦、松原洋一. 国立成育医療研究センター 遺伝診療センター設立 ～子と母とその家族に最良の遺伝医療の提供に向けて～, 第46回日本小児遺伝学会学術集会, 沖縄, 2023.12.8_9, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

先天異常症候群患者登録レジストリ『AMIGO』の開発について

研究分担者 中藤 大輔

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 助教

研究要旨

先天異常症候群は大学病院や特定の専門病院などで診断・治療・外来でフォローされてきたが、遺伝学的検査の保険収載や対象疾患が拡大し、より多くの病院・施設で先天異常症候群が診断されるようになってきた。そのため、それぞれの疾患の患者数や自然歴の把握が困難になることが考えられる。そのため、我々は患者主導による Web 上での臨床情報を収集し、情報交換可能なシステムを作成し、運用を開始した。

A. 研究目的

これまで当研究班では、全国の小児病院や遺伝子診療部門と連携し、各種の先天異常症候群の自然歴の解明・症状と遺伝子型の関連・遺伝学的検査の保険承認、新たな疾患の難病指定について研究を進めてきた。学会や研究班の尽力により多くの先天異常症候群の分子遺伝学的検査が保険承認され、全国の施設で遺伝学的検査が可能となったことは、先天異常症候群の患者の大きな福音となっている。しかし、診断される先天異常症候群の患者が増加するものの、それぞれの患者の臨床情報の収集はいままで以上に困難なことが予想される。この問題を解決するため、日本のどこにいる患者に対しても、参加できる患者主導による患者の情報登録システムを構築し、自然歴の収集を行い、recontact可能な新たなレジストリを作成する。

B. 研究方法

患者主導による先天異常症候群の患者情報の登録システムの構築について、まずは当初の予定通り、研究班がこれまでの研究で交流のある患者会のうちソトス症候群やモワットウイルソン症候群などの患者会に対して呼びかけ登録を開始した。登録者数が増加し登録情報が増えてくれば、それぞれの疾患についての成長、発達などについて、各疾患の患者にだけ閲覧が可能な方法で公開していく。登録に関しては、個人情報

の登録を避けるため、氏名や住所など個人を特定することができるものは登録不要なシステムとした。また、システムのセキュリティについても過去にJ-CATやREMEDYなどで実績あるシステムを使用した。

（倫理面への配慮）

先天異常症候群の診断を受けた患者が、自ら当システムにアクセスを行い、同意の元にシステムに登録を行うこととした。本システムについては、慶應義塾大学倫理委員会に倫理申請を行い、既に許可を得ている。

C. 研究結果

当初の予定通り先天異常症候群 3 疾患についてレジストリに参加を開始した。ソトス症候群、モアットウイルソン症候群のほか、HNRNP関連疾患(Au-Kline症候群/オカモト症候群)の患者会に当システムの説明を行い、同意を得ることができ、登録を開始した。そこから得られた身長・体重・発達に関する内容については、レジストリのホームページで公開を行うこととした。

D. 考察

当登録システムについて家族会の代表を通じて紹介を行ったところ、速やかに症例の登録が行われた。ソトス症候群、モアットウイルソン症候群のほか、HNRNP関連疾患(Au-Kline症候群/オカモト症候群)の患者会

についても参加を頂いた。いずれの患者会や家族会も前向きであり、患者会内での周知や他の疾患の患者会への連携が進むことが期待される。

E. 結論

1年目の目標である2～3疾患において患者情報の登録を行った。他の先天異常症候群の患者の家族や家族会からの参加の希望も聞かれており、研究2年目には多くの疾患の登録を行うことができると考える。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ROHHAD症候群の診療ガイドライン・重症度分類の改定、疾患レジストリ作成

研究分担者 宇都宮 朱里

広島市立北部医療センター安佐市民病院 小児科部長

研究要旨

ROHHAD 症候群は超希少疾患であり、かつ臨床症状が顕在化・重症化するまで診断されておらず、一部症例では未診断のまま経過している現状にある。本研究では、本症候群患者会との連携を行い、疾患が疑われる患者症例を含め、診断バイオマーカーと考えられる自己抗体解析を併用し、潜在的な疑い症例を含めた患者群を含め早期診断を行い、患者同士・家族または医療従事者との最新の情報交換が可能な体制を構築する。また、本症候群の自然歴・臨床像は明らかとなっていない課題もあり、全国的な疫学調査を行い、今後これら調査結果を基盤とした疾患レジストリの構築を行い、将来的な診療ガイドライン・重症度分類を策定し、適切な治療管理対策を講じていく。

研究協力者：

小野泰輔 広島市立北部医療センター安佐市民病院小児科副部長

（倫理面への配慮）上記の抗体解析については、広島大学疫学研究『本態性高Na血症の発症に関与する脳室周囲器官に対する特異的抗体解析と発生機序の解明』（承認番号：E2012-0697）の研究分担者として承認済みであり、全国調査に関しては、所属施設の倫理承認済みである。

A. 研究目的

ROHHAD症候群患者会との連携を行い、診断マーカーである自己抗体解析を併用し、疑い症例を含めた患者群の早期診断を行い、患者同士・家族または医療従事者間で疾患に関する最新情報と継続的にコンタクトできる体制の構築を目的とする。

また、自然歴が不明であるため、全国的な疫学調査を実施し、疾病頻度や重症度、症状経過を明らかとすることで疾患の診療ガイドライン・重症度分類の策定を目的とする。

B. 研究方法

分担者らが構築したELISA法でのROHHAD 症候群関連自己抗体解析（抗ZSCAN 1抗体、抗Nax抗体）を伏見製薬所衛生検査センターにて受託開始するため、準備段階として、患者会や分担者までに相談依頼があった患者の主治医を通じて血清を収集し、解析を行なった。自然歴調査として全国小児科学会研修施設403施設を対象とした郵送アンケート方式での疫学調査を開始した。

C. 研究結果

抗体解析の結果として、9名中5名で抗体陽性を認めており、自己免疫的機序が関連するROHHAD症候群と考えられた。このうち、1症例は腫瘍合併による抗体価高値を認めており、免疫抑制治療も施行され現在も経過フォロー中である。全国調査は2024年3月末から開始し、2024年4月12日現在では177施設から返答が得られ、先行研究の診断例を含めて23名の患者が確認できた。

D. 考察

患者会ホームページから自己抗体解析依頼の症例が複数あったことから、本症候群は希少疾患ではあるが、全国的に潜在的な患者群が存在することが示唆された。一方、分担者らが開始した全国調査の一次調査結果から、同一施設でも専門性の違いにより

症例が認識されていない状況も推測されており、本症候群の診断基準の策定とさらなる疾患啓発が必要と考えられた。

E. 結論

患者会と連携し、新規例の5名で自己抗体解析による診断に至った。全国調査を開始しており、抗体検査を活用した適切な診断を行い本症候群の自然歴調査を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura-Utsunomiya A, Yamaguchi K, Goshima N. Anti-ZSCAN1 Autoantibodies Are a Feasible Diagnostic Marker for ROHHAD Syndrome Not Associated with a Tumor. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3).
- 2) Tocan V, Nakamura-Utsunomiya A, Sonoda Y, Matsuoka W, Mizuguchi S, Muto Y, Hijioka T, Nogami M, Sasaoka D, Nagamatsu F, Oba U, Kawakubo N, Hamada H, Mushimoto Y, Chong PF, Kaku N, Koga Y, Sakai Y, Oda Y, Tajiri T, Ohga S. High-Titer Anti-ZSCAN1 Antibodies in a Toddler Clinically Diagnosed with Apparent Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5).

2. 学会発表

- 1) 島彦仁、田山耕太郎、中川智宏、三浦啓暢、川嶋明香、曾木千順、梅木郁美、鈴木大、上村美希、高山順、宇都宮朱里、菅野潤子、菊池敦生. 長期間の免疫グロブリン療法はROHHAD症候群の症状を改善する。第56回日本症に内分泌学会学術集会，埼玉，2023.10.19~21, 国内
- 2) トカンブラッド、中島佑、島本太郎、阿部希、虫本雄一、上田圭希、松岡若利、園田有里、水口壮一、チョンピンフィー、川久保尚徳、賀来典之、古賀友紀、酒井康生、宇都宮朱里、田尻達郎、大賀正一. 脳炎脳症と副腎腫瘍を認めたROHHAD症候群の女兒，第56回日本小児内分泌学会学術集会，埼玉，2023.10.19~21, 国内

- 3) 宇都宮朱里. 高ナトリウム血症の治療，第33回臨床内分泌 Update, 横浜，2023.11.3~4, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者、筆頭著者、監修など	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
仁科 幸子	小児や障害児に適した眼鏡	日本近視学会・日本小児眼科学会・日本視能訓練士協会編	小児の近視診断と治療第2版	三輪書店	東京	2023	144-147
仁科 幸子	疾患の早期発見の必要性	日本小児眼科学会編	やさしい小児の眼科	診断と治療社	東京	2023	90-96
仁科 幸子	簡便な機器を用いた乳幼児の眼科健診	五十嵐隆、中林正雄、竹田省編	母子保健マニュアル改定8版	南山堂	東京	2023	144
松永 達雄	盲ろうの生理・病理学的特徴	檜木暢子、金森克浩、船橋篤彦・編集.	特別支援教育免許シリーズ 重複障害教育領域① 複数の困難への対応	建帛社	東京	2023	14-23
松永 達雄	ミトコンドリア難聴とはどのような疾患ですか？	村山圭、小坂仁、三牧正和・編集.	ミトコンドリア病診療マニュアル2023	診断と治療社	東京	2023	258-259
松永 達雄	ミトコンドリア難聴	小須賀基通、小林正久、野口篤子・編集.	先天代謝異常症クリニカルファイル	診断と治療社	東京	2024	422-423
小崎 里華	18トリソミー	加藤 元博	小児科診療ガイドライン	総合医学社	東京	2023	763-766
小崎 里華	主な外表奇形	五十嵐 隆	母子保健マニュアル	南山堂	東京	2023	286
小崎 里華	主な染色体異常症	五十嵐 隆	母子保健マニュアル	南山堂	東京	2023	287-288,

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
Akaba Y, Takahashi S, Suzuki K, <u>Kosaki K</u> , Tsujimura K	miR-514a promotes neuronal development in human iPSC-derived neurons	Frontiers in Cell and Developmental Biology	11		2023
Hama EY, Yamaguchi S, Uchiyama K, Kojima D, Nagasaka T, Yoshimoto N, Tajima T, Kanda T, Morimoto K, Yoshida T, <u>Kosaki K</u> , Itoh H, Hayashi K	Successful renal transplantation following hemodialysis as bridging therapy in a patient with Fechtner syndrome: a case report and literature review	Renal Replacement Therapy	9(1)		2023
Kaneko S, Sakura F, Tanita K, Shimbo A, Nambu R, Yoshida M, Umetsu S, Inui A, Okada C, Tsumura M, Yamada M, Suzuki H, <u>Kosaki K</u> , Ohara O, Shimizu M, Morio T, Okada S, Kanegane H	Janus kinase inhibitors ameliorate clinical symptoms in patients with STAT3 gain-of-function	Immunotherapy Advances	3(1)		2023
Kuroda A, Namkoong H, Iwami E, Tsutsumi A, Nakajima T, Shinoda H, Katada Y, Iimura J, Suzuki H, <u>Kosaki K</u> , Terashima T	X-linked inheritance of primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa due to RPGR variant: A case report and literature review	Respirology Case Reports	11(12)		2023
Nishio Y, Kato K, Tran Mau-Them F, Futagawa H, Quélin C, Masuda S, Vitobello A, Otsuji S, Shawki HH, Oishi H, Thauvin-Robinet C, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u> , Takahashi Y, Saitoh S	Gain-of-function MYCN causes a megalencephaly-polydactyly syndrome manifesting mirror phenotypes of Feingold syndrome	Human Genetics and Genomics Advances	4(4)		2023
Nitta Y, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubková K, Uehara T, 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	Human Molecular Genetics	32(9)	1524-38	2023
Ogawa E, Hishiki T, Hayakawa N, Suzuki H, <u>Kosaki K</u> , Suematsu M, Takenouchi T	Ketogenic diet in action: Metabolic profiling of pyruvate dehydrogenase deficiency	Molecular Genetics and Metabolism Reports	35		2023

Shima Y, Sasagawa S, Ota N, Oyama R, Tanaka M, Kubota-Sakashita M, Kawakami H, Kobayashi M, Takubo N, Ozeki AN, Sun X, Kim YJ, Kamatani Y, Matsuda K, Maejima K, Fujita M, Noda K, Kamiyama H, Tanikawa R, Nagane M, Shibahara J, Tanaka T, Rikitake Y, Mataga N, Takahashi S, <u>Kosaki K</u> , Okano H, Furihata T, Nakaki R, Akimitsu N, Wada Y, Ohtsuka T, Kurihara H, Kamiguchi H, Okabe S, Nakafuku M, Kato T, Nakagawa H, Saito N, Nakatomi H	Increased PDGFRB and NF-κB signaling caused by highly prevalent somatic mutations in intracranial aneurysms	Science Translational Medicine	15(700)		2023
Takahashi I, Noguchi A, Kondo D, Sato Y, Suzuki H, Yamada M, <u>Kosaki K</u> , Takahashi T	A novel missense variant of FGD1 disrupts critical cysteine residues of the FYVE domain in Japanese siblings with Aarskog–Scott syndrome	Clinical Pediatric Endocrinology	33(1)	39-42	2024
Yamada M, Tanito K, Suzuki H, Nakato D, Miya F, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u>	Café-au-lait Spots and Cleft Palate: Not a Chance Association	Cleft Palate Craniofacial Journal			2023
Yamashita T, Hotta J, Jogu Y, Sakai E, Ono C, Bamba H, Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u> , Yorifuji T, Hamazaki T, Seto T	Oculofaciocardiodental syndrome caused by a novel BCOR variant	Human Genome Variation	10(1)		2023
Yamashita T, Tanaka Y, Miwatani T, <u>Okamoto N</u> , Takenouchi T, Uehara T, Suzuki H, <u>Kosaki K</u> , Nishigaki T	Case of ADNP syndrome with autism spectrum disorder, intellectual disability, and characteristic early eruption of primary teeth	No To Hattatsu	56(2)	142-4	2024
Yoshida Y, Uchida K, Kodo K, Ishizaki-Asami R, Maeda J, Katsumata Y, Yuasa S, Fukuda K, <u>Kosaki K</u> , Watanabe Y, Nakagawa O, Yamagishi H	A genetic and developmental biological approach for a family with complex congenital heart diseases—evidence of digenic inheritance	Frontiers in Cardiovascular Medicine	10		2023

Yoshikawa Y, Koto T, Ishida T, Uehara T, 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	Journal of Clinical Medicine	12(5)		2023
Otsuji S, Nishio Y, Tsujita M, Rio M, Huber C, Anton-Plagaro C, <u>Mizuno S</u> , Kawano Y, Miyatake S, Simon M, van Binsbergen E, van Jaarsveld RH, Matsumoto N, Cormier-Daire V, P JC, Saitoh S, Kato K	Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome	J Med Genet	60(4)	359-67	2023
Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, <u>Mizuno S</u> , Saitoh S	Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction	J Hum Genet	68(2)	87-90	2023
Fukahori K, Yamoto K, Saitsu H, <u>Ogata T</u> , Nagasaki K	PORCN-related microphthalmia with limb anomalies: Case report and literature review	Am J Med Genet A	191(2)	636-9	2023
Komatsu K, Sakaguchi K, Shimizu D, Yamoto K, Kato F, Miyairi I, <u>Ogata T</u> , Saitsu H	Characterization of KMT2A::MATR3 fusion in a patient with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of minimal residual disease by nanoplate digital PCR	Pediatr Blood Cancer	70(4)	e30120	2023
Sakamoto M, Shiiki T, Matsui S, <u>Okamoto N</u> , Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Fujita A, Miyatake S, Misawa K, Mizuguchi T, Matsumoto N	A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8	J Hum Genet	68(4)	247-53	2023
Kuroda Y, Kumaki T, Saito Y, Enomoto Y, Suzuki H, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u> , <u>Kurosawa K</u>	A novel variant of ARPC4-related neurodevelopmental disorder	Am J Med Genet A	191(3)	893-5	2023
Imai Y, Nagaya S, Araiso Y, Meguro-Horike M, Togashi T, Ohmori K, Makita Y,	Identification and functional analysis of three novel genetic variants resulting in premature termination	Int J Hematol	117(4)	523-9	2023

Sato E, Yujiri T, Nagamori Y, Horike SI, <u>Watanabe A</u> , Morishita E	codons in three unrelated patients with hereditary antithrombin deficiency				
Inoue Y, Tsuchida N, <u>Okamoto N</u> , Shuichi S, Ohashi K, Saitoh S, Ogawa A, Hamada K, Sakamoto M, Miyake N, Hamanaka K, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Mizuguchi T, Ogata K, Uchiyama Y, Matsumoto N	Three KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline AFF3 variants	Clin Genet	103(5)	590-5	2023
Yamada M, Okuno H, <u>Okamoto N</u> , Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u>	Diagnosis of Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome by targeted nanopore long-read sequencing	Eur J Med Genet	66(2)	1046-90	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
Nitta Y, Kawai H, Maki R, Osaka J, Hakeda-Suzuki S, Nagai Y, Doubkova K, Uehara T, 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
Seyama R, Uchiyama Y, Kaneshi Y, Hamanaka K, Fujita A, Tsuchida N, Koshimizu E, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Makino S, Itakura A, <u>Okamoto N</u> , Matsumoto N	Distal arthrogyriposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism	J Hum Genet	68(5)	363-7	2023
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, <u>Kosaki K</u> , Saito MK, Takita J,	Involvement of mTOR pathway in neurodegeneration in NSF-related developmental and epileptic encephalopathy	Hum Mol Genet	32(10)	1683-97	2023

Yoshida T					
Itai T, Sugie A, Nitta Y, Maki R, Suzuki T, Shinkai Y, Watanabe Y, Nakano Y, Ichikawa K, <u>Okamoto N</u> , Utsuno Y, Koshimizu E, Fujita A, Hamanaka K, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyake N, Misawa K, Mizuguchi T, Miyatake S, Matsumoto N	A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes	Sci Rep	13(1)	975	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
Hirano S, Suzuki Y, Ikeda T, <u>Okamoto N</u>	Time course of serum neuron-specific enolase levels from infancy to early adulthood in a female patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration	Am J Med Genet A	191(5)	1384-7	2023
Kawai M, Muroya K, Murakami N, Ihara H, Takahashi Y, Horikawa R, <u>Ogata T</u>	A questionnaire-based survey of medical conditions in adults with Prader-Willi syndrome in Japan: implications for transitional care	Endocr J	70(5)	519-28	2023
Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, <u>Nishina S</u> , Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y	Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development	Hum Mol Genet	32(12)	2032-45	2023
Shen XM, Nakata T, <u>Mizuno S</u> , Imoto I, Selcen D, Ohno K, Engel AG	Impaired gating of gamma- and epsilon-AChR respectively causes Escobar syndrome and fast-channel myasthenia	Ann Clin Transl Neurol	10(5)	732-43	2023

Hiraide T, Shimizu K, Okumura Y, Miyamoto S, Nakashima M, <u>Ogata T</u> , Saitsu H	A deep intronic TCTN2 variant activating a cryptic exon predicted by SpliceRover in a patient with Joubert syndrome	J Hum Genet	68(7)	499-505	2023
Yamamoto Y, Higashimoto K, Ohkawa Y, <u>Soejima H</u> , Kaneko K, Ohmi Y, Furukawa K, Furukawa K	Possible regulation of ganglioside GD3 synthase gene expression with DNA methylation in human glioma cells	Glycoconj J	40(3)	323-32	2023
Tsuzuki N, Namba K, Saegusa C, Mutai H, Nishiyama T, Oishi N, <u>Matsunaga T</u> , Fujioka M, Ozawa H	Apoptosis of type I spiral ganglion neuron cells in Otof-mutant mice	Neurosci Lett	803	1371-78	2023
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
Morikawa H, <u>Nishina S</u> , 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	10(1)	9	2023
Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, <u>Okamoto N</u> , Takahashi S, Hattori S, Ozono K	Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome	J Neurol Sci	447	1205-97	2023
Kimizu T, Ida S, Oki K, Shima M, Nishimoto S, Nakajima K, Ikeda T, Mogami Y, Yanagihara K, Matsuda K, Nishi E, Hasegawa Y, Nozaki M, Fujita H, Irie A, Katayama T, <u>Okamoto</u>	Newborn screening for spinal muscular atrophy in Osaka -challenges in a Japanese pilot study	Brain Dev	45(7)	363-71	2023

<u>N</u> , Imai K, Nishio H, Suzuki Y					
Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Kushima I, <u>Okamoto N</u> , Ohashi K, Nakamura K, Hashimoto R, Hiraki Y, Son S, Kato M, Sakai Y, Osaka H, Deguchi K, Matsuishi T, Takeshita S, Fattal-Valevski A, Ekhilevitch N, Tohyama J, Yap P, Keng WT, Kobayashi H, Takubo K, Okada T, Saitoh S, Yasuda Y, Murai T, Nakamura K, Ohga S, Matsumoto A, Inoue K, Saikusa T, Hershkovitz T, Kobayashi Y, Morikawa M, Ito A, Hara T, Uno Y, Seiwa C, Ishizuka K, Shirahata E, Fujita A, Koshimizu E, Miyatake S, Takata A, Mizuguchi T, Ozaki N, Matsumoto N	Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	Eur J Hum Genet			2023
Masunaga Y, Fujisawa Y, Massart F, Spinelli C, Kojima Y, Mizuno K, Hayashi Y, Sasagawa I, Yoshida R, Kato F, Fukami M, Kamatani N, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias	J Clin Endocrinol Metab	108(10)	2550-60	2023
Murofushi Y, Hayakawa I, Kawai M, Abe Y, <u>Kosaki R</u> , Suzuki H, Takenouchi T, Kubota M	Oral Baclofen Therapy for Multifocal Spinal Myoclonus with TBC1D24 Variant	Mov Disord Clin Pract	10(4)	719-21	2023
Oishi N, Noguchi M, Fujioka M, Nara K, Wasano K, Mutai H, Kawakita R, Tamura R, Karatsu K, Morimoto Y, Toda M, Ozawa H, <u>Matsunaga T</u>	Correlation between genotype and phenotype with special attention to hearing in 14 Japanese cases of NF2-related schwannomatosis	Sci Rep	13(1)	6595	2023
Goma M, Hagiwara SI, Wada T, Maeyama T, <u>Okamoto N</u> , Ishii S,	A case of early-onset idiopathic chronic pancreatitis associated with a	Clin J Gastroenterol	16(4)	623-7	2023

Etani Y, Masamune A	loss-of-function TRPV6 p.R483Q variant successfully treated by pancreatic duct stenting				
Unuma K, Tomomasa D, Noma K, Yamamoto K, Matsuyama TA, Makino Y, Hijikata A, Wen S, <u>Ogata T</u> , <u>Okamoto N</u> , Okada S, Ohashi K, Uemura K, Kanegane H	Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality	Front Immunol	14	#### #	2023
Hara-Isono K, Matsubara K, Nakamura A, Sano S, Inoue T, Kawashima S, Fuke T, Yamazawa K, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Kagami M	Risk assessment of assisted reproductive technology and parental age at childbirth for the development of uniparental disomy-mediated imprinting disorders caused by aneuploid gametes	Clin Epigenetics	15(1)	78	2023
Pintus E, Chinn AF, Kadlec M, Garcia-Vazquez FA, Novy P, Matson JB, Ros-Santaella JL	Correction to: N-thiocarboxyanhydrides, amino acid-derived enzyme-activated H(2)S donors, enhance sperm mitochondrial activity in presence and absence of oxidative stress	BMC Vet Res	19(1)	71	2023
Yamaguchi T, Hayashi S, Nagai S, Uchiyama A, Motegi SI, Fujikawa T, Takiguchi Y, <u>Kosho T</u>	Case report: further delineation of AEBP1-related Ehlers-Danlos Syndrome (classical-like EDS type 2) in an additional patient and comprehensive clinical and molecular review of the literature	Front Genet	14	#### #	2023
Kobayashi T, Fujishima F, Tokodai K, Sato C, Kamei T, Miyake N, Matsumoto N, <u>Kosho T</u>	Detailed Courses and Pathological Findings of Colonic Perforation without Diverticula in Sisters with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variant in CHST14 (mcEDS-CHST14)	Genes (Basel)	14(5)		2023
Ouchi S, Ishii K, <u>Kosaki K</u> , Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, Tamaoka A	Parkinsonism in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy caused by adult-onset COA7 variants: a case report	BMC Neurol	23(1)	211	2023
Shima Y, Sasagawa S, Ota N, Oyama R, Tanaka M, Kubota-	Increased PDGFRB and NF-kappaB signaling caused by highly prevalent somatic	Sci Transl Med	15(700)	eabq 7721	2023

Sakashita M, Kawakami H, Kobayashi M, Takubo N, Ozeki AN, Sun X, Kim YJ, Kamatani Y, Matsuda K, Maejima K, Fujita M, Noda K, Kamiyama H, Tanikawa R, Nagane M, Shibahara J, Tanaka T, Rikitake Y, Mataga N, Takahashi S, <u>Kosaki K</u> , Okano H, Furihata T, Nakaki R, Akimitsu N, Wada Y, Ohtsuka T, Kurihara H, Kamiguchi H, Okabe S, Nakafuku M, Kato T, Nakagawa H, Saito N, Nakatomi H	mutations in intracranial aneurysms				
Kume K, Kurashige T, Muguruma K, Morino H, Tada Y, Kikumoto M, Miyamoto T, Akutsu SN, Matsuda Y, <u>Matsuura S</u> , Nakamori M, Nishiyama A, Izumi R, Niihori T, Ogasawara M, Eura N, Kato T, Yokomura M, Nakayama Y, Ito H, Nakamura M, Saito K, Riku Y, Iwasaki Y, Maruyama H, <u>Aoki Y</u> , Nishino I, Izumi Y, Aoki M, Kawakami H	CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis	Am J Hum Genet	110(7)	1086-97	2023
Furuhata-Yoshimura M, Yamaguchi T, Izu Y, <u>Kosho T</u>	Homozygous splice site variant affecting the first von Willebrand factor A domain of COL12A1 in a patient with myopathic Ehlers-Danlos syndrome	Am J Med Genet A	191(10)	2672-37	2023
Tanabe Y, Nomura N, Minami M, Takaya J, <u>Okamoto N</u> , Yanagi K, Kaname T, Fujii Y, Kaneko K	HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones	Clin Pediatr Endocrinol	32(3)	195-8	2023
Yamada M, Nitta Y, Uehara T, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Tamura M, Ayabe S, Yoshiki A, Maeno A, Saga Y, Furuse T,	Heterozygous loss-of-function DHX9 variants are associated with neurodevelopmental disorders: Human genetic and experimental evidences	Eur J Med Genet	66(8)	1048-04	2023

Yamada I, <u>Okamoto N</u> , <u>Kosaki K</u> , Sugie A					
Nagaya S, Togashi T, Akiyama M, Imai Y, Matsumoto H, Moriya H, Meguro-Horike M, Yasuda I, Kikuchi Y, Kuwajima Y, Horike SI, <u>Watanabe A</u> , Morishita E	Protein S deficiency caused by cryptic splicing due to the novel intron variant c.346+5G>C in PROS1	Thromb Res	229	26-30	2023
Shimojima Yamamoto K, Tamura T, <u>Okamoto N</u> , Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T	Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns	J Hum Genet	68(11)	751-7	2023
Okubo Y, Shibuya M, Nakamura H, Kawashima A, Kodama K, Endo W, Inui T, Togashi N, Aihara Y, Shiota M, Funayama R, Niihori T, Fujita A, Nakayama K, <u>Aoki Y</u> , Matsumoto N, Kure S, Kikuchi A, Haginoya K	Neonatal developmental and epileptic encephalopathy with movement disorders and arthrogryposis: A case report with a novel missense variant of SCN1A	Brain Dev	45(9)	505-11	2023
Yamada M, Tanito K, Suzuki H, Nakato D, Miya F, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u>	Cafe-au-lait Spots and Cleft Palate: Not a Chance Association	Cleft Palate Craniofac J		#### #	2023
Tsuji M, Ikeda A, Tsuyusaki Y, Iai M, <u>Kurosawa K</u> , <u>Kosaki K</u> , Goto T	Atypical clinical course in two patients with GNB1 variants who developed acute encephalopathy	Brain Dev	45(8)	462-6	2023
Kawakita M, Iwasaki S, Moteki H, Nishio SY, <u>Kosho T</u> , Usami SI	Otological Features of Patients with Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Pathogenic Variants in CHST14 (mcEDS-CHST14)	Genes (Basel)	14(7)		2023
Futagawa H, Ito S, <u>Kosaki K</u> , <u>Yoshihashi H</u>	Long-term clinical course of Heyn-Sproul-Jackson syndrome	Congenit Anom (Kyoto)	63(5)	174-5	2023
Yogi A, Iemura R, Nakatani H, Takasawa K, Gau M, Yamauchi T, Yoshida M, Moriyama K, Ishii T, Hosokawa S,	BMP2 is a potential causative gene for isolated dextrocardia situs solitus	Eur J Med Genet	66(9)	1048-20	2023

Yamada M, Suzuki H, <u>Kosaki K</u> , Kashimada K, Morio T					
Machida M, Rocos B, <u>Ohashi H</u> , Taira K, Nemoto N, Oikawa N, Kaguchi R, Nakanishi K	RASopathies and spinal deformities for screening of scoliosis	Pediatr Int	65(1)	e155 89	2023
Sugimoto T, Inagaki H, Mariya T, Kawamura R, Taniguchi-Ikeda M, <u>Mizuno S</u> , Muramatsu Y, Tsuge I, <u>Ohashi H</u> , Saito N, Hasegawa Y, Ochi N, Yamaguchi M, Murotsuki J, Kurahashi H	Breakpoints in complex chromosomal rearrangements correspond to transposase-accessible regions of DNA from mature sperm	Hum Genet	142(10)	1451 -60	2023
Iimori H, <u>Nishina S</u> , Hieda O, Goseki T, Nishikawa N, Suzuki S, Hikoya A, Komori M, Suzuki H, Yoshida T, Hayashi S, Mori T, Kimura A, Morimoto T, Shimizu Y, Negishi T, Shimizu T, Yokoyama Y, Sugiyama Y, Azuma N, Sato M	Clinical presentations of acquired comitant esotropia in 5-35 years old Japanese and digital device usage: a multicenter registry data analysis study	Jpn J Ophthalmol	67(6)	629- 36	2023
Nishio Y, Kato K, Tran Mau-Them F, Futagawa H, Quelin C, Masuda S, Vitobello A, Otsuji S, Shawki HH, Oishi H, Thauvin-Robinet C, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u> , Takahashi Y, Saitoh S	Gain-of-function MYCN causes a megalencephaly-polydactyly syndrome manifesting mirror phenotypes of Feingold syndrome	HGG Adv	4(4)	1002 38	2023
Yamaguchi T, Yamada K, Nagai S, Nishikubo T, Koitabashi N, Minami-Hori M, Matsushima M, Shibata Y, Ishiguro H, Sanai H, Fujikawa T, Takiguchi Y, Matsumoto KI, <u>Kosho T</u>	Clinical and molecular delineation of classical-like Ehlers-Danlos syndrome through a comprehensive next-generation sequencing-based screening system	Front Genet	14	##### #	2023
Fujisawa Y, Masunaga Y, Tanikawa W, Nakashima S, Ueda D, Sano S, Fukami M, Saito H, Yazawa T,	Serum steroid metabolite profiling by LC-MS/MS in two phenotypic male patients with HSD17B3 deficiency: Implications for hormonal	J Steroid Biochem Mol Biol	234	1064 03	2023

<u>Ogata T</u>	diagnosis				
Torii K, <u>Nishina S</u> , Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y	The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of RPGRIP1-Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients	Int J Mol Sci	24(18)		2023
Masuda Y, Nagayasu Y, Murakami H, Nishie R, Morita N, Hashida S, Daimon A, Nunode M, Maruoka H, Yoo M, Sano T, Odanaka Y, Fujiwara S, Fujita D, <u>Okamoto N</u> , Ohmichi M	Triple repeated fetal congenital heart disease linked to PLD1 mutation: a case report	J Med Case Rep	17(1)	411	2023
Pinto EM, Fridman C, Figueiredo BC, Salvador H, Teixeira MR, Pinto C, Pinheiro M, Kratz CP, Lavarino C, Legal E, Le A, Kelly G, Koeppe E, Stoffel EM, Breen K, Hahner S, Heinze B, Techavichit P, Krause A, <u>Ogata T</u> , Fujisawa Y, Walsh MF, Rana HQ, Maxwell KN, Garber JE, Rodriguez-Galindo C, Ribeiro RC, Zambetti GP	Multiple TP53 p.R337H haplotypes and implications for tumor susceptibility	HGG Adv	5(1)	100244	2024
Arai H, Noguchi A, Shina K, Otaka S, Takahashi I, <u>Kosaki K</u> , Takahashi T	A child with branchio-otorenal spectrum disorder carrying an SIX1 variant	Pediatr Int	65(1)	e15638	2023
Kurosawa R, Iida K, Ajiro M, Awaya T, Yamada M, <u>Kosaki K</u> , Hagiwara M	PDIVAS: Pathogenicity predictor for Deep-Intronic Variants causing Aberrant Splicing	BMC Genomics	24(1)	601	2023
Thanasegaran S, Daimon E, Shibukawa Y, Yamazaki N, <u>Okamoto N</u>	Modelling Takenouchi-Kosaki syndrome using disease-specific iPSCs	Stem Cell Res	73	103221	2023

Suzuki Y, Nomura N, Yamada K, Yamada Y, Fukuda A, Hoshino K, Abe S, <u>Kurosawa K</u> , Inaba M, <u>Mizuno S</u> , Wakamatsu N, Hayashi S	Pathogenicity evaluation of variants of uncertain significance at exon-intron junction by splicing assay in patients with Mowat-Wilson syndrome	Eur J Med Genet	66(12)	1048-82	2023
Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic NSD1 variants: case reports with review of literature	Endocr J	71(1)	75-81	2024
Matsubara K, Kuki I, Ishioka R, Yamada N, Fukuoka M, Inoue T, Nukui M, <u>Okamoto N</u> , Mizuguchi T, Matsumoto N, Okazaki S	Abnormal axonal development and severe epileptic phenotype in Dynamin-1 (DNM1) encephalopathy	Epileptic Disord	26(1)	139-43	2024
Sakamoto M, <u>Kurosawa K</u> , Tanoue K, Iwama K, Ishida F, Watanabe Y, <u>Okamoto N</u> , Tsuchida N, Uchiyama Y, Koshimizu E, Fujita A, Misawa K, Miyatake S, Mizuguchi T, Matsumoto N	A heterozygous germline deletion within USP8 causes severe neurodevelopmental delay with multiorgan abnormalities	J Hum Genet	69(2)	85-90	2024
Urakawa T, Sano S, Kawashima S, Nakamura A, Shima H, Ohta M, Yamada Y, Nishida A, Narusawa H, Ohtsu Y, Matsubara K, Dateki S, Maruo Y, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Kagami M	(Epi)genetic and clinical characteristics in 84 patients with pseudohypoparathyroidism type 1B	Eur J Endocrinol	189(6)	590-600	2023
Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, <u>Nishina S</u> , Nomura K, Unoki N, Yoshida S	Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors	Sci Rep	13(1)	21645	2023
Yamoto K, Kato F, Yamoto M, Fukumoto K, Shimizu K, Saitsu H, <u>Ogata T</u>	TBX5 pathogenic variant in a patient with congenital heart defect and tracheal stenosis	Congenit Anom (Kyoto)	64(1)	45496	2024

Sonoda Y, Fujita A, Torio M, Mukaino T, Sakata A, Matsukura M, Yonemoto K, Hatae K, Ichimiya Y, Chong PF, Ochiai M, Wada Y, Kadoya M, <u>Okamoto N</u> , Murakami Y, Suzuki T, Isobe N, Shigeto H, Matsumoto N, Sakai Y, Ohga S	Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature	Eur J Med Genet	67	1048 95	2024
Tokunaga S, Shimomura H, Taniguchi N, Yanagi K, Kaname T, <u>Okamoto N</u> , Takeshima Y	A novel DLG4 variant causes DLG4-related synaptopathy with intellectual regression	Hum Genome Var	11(1)	1	2024
Higashimoto K, Sun F, Imagawa E, Saida K, Miyake N, Hara S, Yatsuki H, Kubiura-Ichimarū M, Fujita A, Mizuguchi T, Matsumoto N, <u>Soejima H</u>	Whole-exome sequencing reveals causative genetic variants for several overgrowth syndromes in molecularly negative Beckwith-Wiedemann spectrum	J Med Genet			2024
Ichikawa Y, Kuroda H, Ikegawa T, Kawai S, Ono S, Kim KS, Yanagi S, <u>Kurosawa K</u> , <u>Aoki Y</u> , Iwamoto M, Ueda H	Electrocardiographic Changes with Age in Japanese Patients with Noonan Syndrome	J Cardiovasc Dev Dis	11(1)		2023
Udagawa T, Takahashi E, Tatsumi N, Mutai H, Saijo H, Kondo Y, Atkinson PJ, <u>Matsunaga T</u> , Yoshikawa M, Kojima H, Okabe M, Cheng AG	Loss of Pax3 causes reduction of melanocytes in the developing mouse cochlea	Sci Rep	14(1)	2210	2024
Takahashi I, Noguchi A, Kondo D, Sato Y, Suzuki H, Yamada M, <u>Kosaki K</u> , Takahashi T	A novel missense variant of FGD1 disrupts critical cysteine residues of the FYVE domain in Japanese siblings with Aarskog-Scott syndrome	Clin Pediatr Endocrinol	33(1)	39-42	2024
Watanabe D, Nakato D, Yamada M, Suzuki H, Takenouchi T, Miya F, <u>Kosaki K</u>	SALL4 deletion and kidney and cardiac defects associated with VACTERL association	Pediatr Nephrol			2024
<u>Nakamura-Utsunomiya A</u> , Yamaguchi K, Goshima N	Anti-ZSCAN1 Autoantibodies Are a Feasible Diagnostic Marker for ROHHAD Syndrome Not	Int J Mol Sci	25(3)		2024

	Associated with a Tumor				
Nishi E, Yanagi K, Kaname T, <u>Okamoto N</u>	Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2 truncating variants	Mol Genet Genomic Med	12(2)	e2396	2024
Machida O, Sakamoto H, Yamamoto KS, Hasegawa Y, Nii S, Okada H, Nishikawa K, Sumimoto SI, Nishi E, <u>Okamoto N</u> , Yamamoto T	Haploinsufficiency of NKX2-1 is likely to contribute to developmental delay involving 14q13 microdeletions	Intractable Rare Dis Res	13(1)	36-41	2024
Nishino M, Tanaka M, Imagawa K, Yaita K, Enokizono T, Ohto T, Suzuki H, Yamada M, Takenouchi T, <u>Kosaki K</u> , Takada H	Identification of a novel splice-site WWOX variant with paternal uniparental isodisomy in a patient with infantile epileptic encephalopathy	Am J Med Genet A			2024
Tocan V, Nakamura-Utsunomiya <u>A</u> , Sonoda Y, Matsuoka W, Mizuguchi S, Muto Y, Hijioka T, Nogami M, Sasaoka D, Nagamatsu F, Oba U, Kawakubo N, Hamada H, Mushimoto Y, Chong PF, Kaku N, Koga Y, Sakai Y, Oda Y, Tajiri T, Ohga S	High-Titer Anti-ZSCAN1 Antibodies in a Toddler Clinically Diagnosed with Apparent Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation Syndrome	Int J Mol Sci	25(5)		2024
Yamada M, Maeta K, Suzuki H, Kurosawa R, Takenouchi T, Awaya T, Ajiro M, Takeuchi A, Nishio H, Hagiwara M, Miya F, Matsuo M, <u>Kosaki K</u>	Successful skipping of abnormal pseudoexon by antisense oligonucleotides in vitro for a patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration	Sci Rep	14(1)	6506	2024
Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Sekiya T, <u>Watanabe A</u> , Takamura M	Genetic Counseling and Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia	Genes (Basel)	15(3)		2024
Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, Irie A, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, <u>Okamoto N</u> , Kawai M, Imai K, Suzuki Y, Wada K, Mitsuda N, Ida S	Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years	Genes (Basel)	15(3)		2024

Hashimoto K, Miwa T, Ono C, Nara K, Mutai H, Seto T, Sakamoto H, <u>Matsunaga T</u>	Gap Junction Beta-2 p.Val84Met Can Cause Autosomal Dominant Syndromic Hearing Loss With Keratoderma	Cureus	16(2)	e549-92	2024
Yamada M, <u>Mizuno S</u> , Inaba M, Uehara T, Inagaki H, Suzuki H, Miya F, Takenouchi T, Kurahashi H, <u>Kosaki K</u>	Truncating variants of the sterol recognition region of SHH cause hypertelorism phenotype rather than hypotelorism-holoprosencephaly	Am J Med Genet A		e636-14	2024
Shoji Y, Hata A, Maeyama T, Wada T, Hasegawa Y, Nishi E, Ida S, Etani Y, Niihori T, <u>Aoki Y</u> , <u>Okamoto N</u> , Kawai M	Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome	Clin Pediatr Endocrinol	33(2)	1847-6	2024
Saito S, Saito Y, Sato S, Aoki S, Fujita H, Ito Y, Ono N, Funakoshi T, Kawai T, Suzuki H, Sasaki T, Tanaka T, Inoie M, Hata K, Kataoka K, <u>Kosaki K</u> , Amagai M, Nakabayashi K, Kubo A	Gene-specific somatic epigenetic mosaicism of FDFT1 underlies a non-hereditary localized form of porokeratosis	Am J Hum Genet	111(5)	896-912	2024
黒澤 健司	【小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン-】先天異常症候群	小児科臨床	76(2)	193-6	2023
岡崎 哲也, 足立 香織, 難波 栄二	【重篤な遺伝性疾患の着床前診断-患者ニーズと診断・治療の現状】疾患各論 脆弱 X 症候群 (fragile X syndrome)	臨床婦人科産科	78(2)	223-7	2024

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact

可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 小崎 健次郎・コサキ ケンジロウ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月14日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 高等研究機構 未来型医療創成センター・教授
(氏名・フリガナ) 荻島創一・オギシマ ソウイチ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
3. 研究者名 大学院医学系研究科・教授
青木 洋子・アオキ ヨウコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月7日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児外科系専門診療部眼科・診療部長

(氏名・フリガナ) 仁科 幸子 (ニシナ サチコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

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

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部/臨床遺伝センター・部長/センター長
(氏名・フリガナ) 松永 達雄 (マツナガ タツオ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 黒田 達夫

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝科・部長
(氏名・フリガナ) 黒澤 健司・クロサワ ケンジ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 岡 明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築3. 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝科・部長(氏名・フリガナ) 大橋 博文 (オオハシ ヒロフミ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人信州大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中村 宗一郎

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 遺伝医学教室・教授
(氏名・フリガナ) 古庄 知己 (コショウ トモキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月6日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特命研究教授
(氏名・フリガナ) 緒方 勤・オガタ ツトム

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 愛知県医療療育総合センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 石黒 直樹

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築3. 研究者名 (所属部署・職名) 発達障害研究所遺伝子医療研究部 客員研究員(氏名・フリガナ) 水野 誠司 ミズノ セイジ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月19日

国立保健医療科学院長殿

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智博久

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝診療科 ・ 主任部長/研究所長

(氏名・フリガナ) 岡本 伸彦 ・ オカモト ノブヒコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人 広島大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 越智 光雄

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 原爆放射線医科学研究所・教授
(氏名・フリガナ) 松浦 伸也・マツウラ シンヤ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月8日

国立保健医療科学院長殿

機関名 佐賀大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 兒玉 浩明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 副島 英伸 (ソエジマ ヒデノブ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
3. 研究者名 (所属部署・職名) 原爆後障害医療研究所・教授
(氏名・フリガナ) 吉浦 孝一郎・ヨシウラ コウイチロウ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月19日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人滋賀医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 上本 伸二

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 倫理審査室・事務補佐員
(氏名・フリガナ) 樋野村 亜希子・ヒノムラ アキコ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和6年3月8日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 研究推進機構・准教授

(氏名・フリガナ) 足立 香織・アダチ カオリ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和 5 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
3. 研究者名 (所属部署・職名) 附属病院・特任教授
(氏名・フリガナ) 渡邊 淳・ワタナベ アツシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 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
 所属研究機関長 職 名 院長
 氏 名 廣部 誠一

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝診療部 臨床遺伝科・部長
(氏名・フリガナ) 吉橋博史・ヨシハシヒロシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項) 当該年度は研究活動の全体像を詳細に確認するフェーズであったため

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 遺伝診療センター遺伝診療科・診療部長

(氏名・フリガナ) 小崎 里華・コサキ リカ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact

可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教

(氏名・フリガナ) 中藤 大輔・ナカトウ ダイスケ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長殿

機関名 広島市立北部医療センター安佐市民病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 小野 千秋

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 患者との双方向的協調に基づく先天異常症候群の自然歴の収集と recontact 可能なシステムの構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科 がんゲノム診療科・部長
(氏名・フリガナ) 宇都宮 朱里 (ウツノミヤ アカリ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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