

進行性白質脳症の研究成果情報収集と診断支援

研究分担者 山本 俊至 東京女子医科大学遺伝子医療センターゲノム診療科・教授

研究要旨

研究目的:

本研究班においては、染色体微細欠失重複症候群の包括的診断体制を構築することが目的である。17p11.2 微細欠失は Smith-Magenis 症候群の責任領域として知られており、非アレル間相同染色体組換によって生じる。非アレル間相同染色体組換は欠失だけではなく、同じ領域の重複を生じることがあるが、長らくその存在は認識されてこなかった。マイクロアレイによる網羅的なゲノムコピー数解析によって、このような未知の染色体微細異常が次々と明らかになり、Smith-Magenis 責任領域の 17p11.2 の重複は、Smith-Magenis 症候群とはまったく別の Potocki-Lupski 症候群を示すことが明らかになった。しかしながら、本邦における報告はなく、疾患概念や自然歴も明らかでないため、日本人 Potocki-Lupski 症候群患者の実態を明らかにするため、症例をまとめた。

研究方法:

未診断の精神運動発達遅滞患者を対象に網羅的なゲノムコピー数解析を行い、17p11.2 重複を示す患者の情報を収集した。

結果と考察:

日本人 Potocki-Lupski 症候群患者7例の情報を収集することができた。全例精神運動発達遅滞・非特異的な顔貌所見を示した。筋緊張低下、および自閉スペクトラム症状を疑わせる常同行為などの症状はそれぞれ4例において認められ、てんかんは2例で認められた。全7例で認められた表現型は、海外から過去に報告された所見と矛盾はなかった。

結論:

Smith-Magenis 症候群は先天性心疾患や特徴的顔貌などから比較的鑑別が容易であるが、今回 Potocki-Lupski 症候群と確認できた7例の臨床症状は精神運動発達遅滞や顔貌所見、筋緊張低下、行動の特徴など、いずれも非特異的であるため、臨床症状だけで Potocki-Lupski 症候群を鑑別することは難しいと考えられた。Potocki-Lupski 症候群の臨床的特徴をより理解するために、患者情報をさらに詳しく調査する必要があると考える。

A. 研究目的

17 番染色体短腕 11.2 領域(17p11.2)の約 3-Mb の微細欠失によって Smith-Magenis 症候群を生じる。この 17p11.2 領域の欠失両端には反復配列領域が存在しており、非アレル間相同染色体組換によって欠失が生じやすいことで知られている。非アレル間相同染色体組換では重複をきたすこともあるが、Smith-Magenis 症候群の責任領域 17p11.2 が重複した場合、Smith-Magenis 症候群とはまったく別の Potocki-

Lupski 症候群の原因となる。Potocki-Lupski 症候群は生後の筋緊張低下、体重増加不良、精神運動発達遅滞、自閉スペクトラム症を主な症状とし、2007 年 Potocki らによって提唱された。頻度は 25,000 人に一人と言われ、常染色体優性遺伝形式を示す。Smith-Magenis 症候群と同様に、ほとんどの重複は両端の切断点が共通しており約 3-Mb である。Potocki-Lupski 症候群本邦における報告はなく、疾患概念や自然歴も

明らかでないため、日本人 Potocki-Lupski 症候群患者の実態を明らかにするため、症例をまとめた。

B. 研究方法

未診断の精神運動発達遅滞患者を対象に網羅的なゲノムコピー数解析を行い、17p11.2 重複を示す患者の情報を収集した。

C. 研究結果

日本人 Potocki-Lupski 症候群患者7例の情報を収集することができた。全例精神運動発達遅滞・非特異的な顔貌所見を示した。筋緊張低下、および自閉スペクトラム症状を疑わせる常同行為などの症状はそれぞれ4例において認められ、てんかんは2例で認められた。全7例で認められた表現型は、海外から過去に報告された所見と矛盾はなかった(詳細は文献1を参照)。

D. 考察

MLC 疑い患者においては、日本人では S93L 変異が common 変異であるため、この変異の有無を同定することが診断に直結する。S93L をヘテロで示した患者においては、予想どおりもう一方の変異が認められたため、まずこの変異の有無を調べるのが効率的であるということが確認できた。それ以外の進行性白質脳症は、効率的な方法としてエクソーム解析が推奨される。

E. 結論

Smith-Magenis 症候群は先天性心疾患や特徴的顔貌などから比較的鑑別が容易であるが、今回 Potocki-Lupski 症候群と確認できた7例の臨床症状は精神運動発達

遅滞や顔貌所見、筋緊張低下、行動の特徴など、いずれも非特異的であるため、臨床症状だけで Potocki-Lupski 症候群を鑑別することは難しいと考えられた。Potocki-Lupski 症候群の臨床的特徴をより理解するために、患者情報をさらに詳しく調査する必要があると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 柳下友映, 下島圭子, 西 恵理子, チョン ピンフイー, 山田 博之, 岡本 伸彦, 永田智, 山本俊至: 日本人 Potocki-Lupski 症候群 7 症例の臨床症状. 脳と発達 (in press)
2. Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T: Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 associated with severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. Hum Genome Var (in press)
3. Wakabayashi K, Osaka H, Kojima K, Imaizumi T, Yamamoto T, Yamagata T: MCT8 deficiency in a patient with a novel frameshift variant in the SLC16A2 gene. Hum Genome Var 8; 10, 2021.
4. Yamamoto-Shimajima K, Osawa K, Saito M, Yamamoto T: iPSCs established from a female patient with Xq22 deletion confirm that BEX2 escapes from X-chromosome inactivation. Congenit Anom 61; 63-67, 2021.
5. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Ondo Y, Nishi E, Okamoto N, Yamamoto T: Complex chromosomal rearrangements of human

- chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome. *Hum Genet* 139; 1555-1563, 2020.
6. Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T: Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat* 41; 2119-2127, 2020.
 7. Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano R, Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano S, Kobayashi K: Pyridoxal may be a better indicator of vitamin B6 dependent epilepsy than pyridoxal 5-phosphate. *Pediatr Neurol* 113; 33-41, 2020.
 8. Cappuccio C, Sayou C, Tanno PL, Tisserant E, Bruel AL, Kennani SE, Sá J, Low KJ, Dias C, Havlovicová M, Hančárová M, Eichler EE, Devillard F, Moutton S, MD, Van-Gils J, Dubourg C, Odent S, Piton A, Yamamoto T, Okamoto N, Firth H, Metcalfe K, Moh A, Kimberly A. Chapman, Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Torella A, Nigro V, Perrin L, Piard J, Le Guyader G, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Duffourd Y, George-Abraham JK, Buchanan CA, Williams D, Kini U, Wilson K, Telethon Undiagnosed Diseases Program, The DDD study, Sousa SB, Hennekam RCM, Sadikovic B, Thevenon J, Govin J, Vitobello A, Brunetti-Pierri N: De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome. *Genet Med* 22; 1838-1850, 2020.
 9. Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A: Application of Induced Pluripotent Stem Cells in Epilepsy. *Mol Cell Neurosci* 108; 103535, 2020.
 10. Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Kanno H: Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. *Hum Genome Var* 7; 42, 2020.
 11. Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yanagishita T, Ondo Y, Yamamoto T: Analyses of breakpoint-junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing. *J Hum Genet* 65; 735-741, 2020.
 12. Kamio T, Kamio H, Aoki T, Ondo Y, Uchiyama T, Yamamoto-Shimojima K, Watanabe M, Okamoto T, Kanno H, Yamamoto T: Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution. *Anticancer Res* 40; 4567-4570, 2020.

13. Kato T, Inagaki H, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Shinkai Y, Kato A, Kanyama K, Mizuno S, Muramatsu Y, Yamamoto T, Shinya M, Tazaki Y, Hiwatashi S, Ikeda T, Ozaki M, Kurahashi H: The involvement of U-type dicentric chromosomes in the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications. *Hum Genet* 139; 1417-1427, 2020.
14. Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishiduka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M: Deletion in the Cobalamin Synthetase W Domain-Containing Protein 1 Gene Is associated with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol* 31; 139-147, 2020.
15. Yamamoto-Shimajima K, Kimoto Y, Watanabe Y, Yamamoto T: Two different MLC1 variants compounded with a common variant S93L in Japanese patients of megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *TWMUJ* 4; 94-97, 2020.
16. Fujita T, Ihara Y, Hayashi H, Ishii A, Ideguchi H, Inoue T, Imaizumi T, Yamamoto T, Hirose S: Coffin - Siris syndrome with bilateral macular dysplasia caused by a novel exonic deletion in ARID1B. *Congenit Anom* 60; 189-193, 2020.
17. Yamamoto-Shimajima K, Ono H, Imaizumi T, Yamamoto T: Novel LAMA2 variants identified in a patient with white matter abnormality. *Hum Genome Var* 7; 16, 2020.
18. Abe Y, Yamamoto T, Izumita Y, Tsukano S: Gitelman syndrome caused by a novel hemi-allelic missense mutation of SLC12A3 unveiled by 16q12.2q21 microdeletion. *Hum Genome Var* 7; 17, 2020.
19. Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto H, Yamamoto T: Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction. *Congenit Anom* 60; 10-14, 2020.
20. Nozawa A, Ozeki M, Kawasaki R, Nakama M, Iwata H, Yamamoto T, Fukao T: Identification of homozygous somatic DICER1 mutation in pleuropulmonary blastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 42; 307-309, 2020.
21. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, Kurahashi H, Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M, Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Repro* 34; 2340-2348, 2019.
22. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T,

- Shimada S, Chong P-F, Ryutaro Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N: Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev* 41; 776-782, 2019.
23. Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakaki T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yamamoto T: PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure* 71; 1-5, 2019.
 24. Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T: Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom* 59; 169-173, 2019.
 25. Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T: Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. *Intractable & Rare Diseases Research* 8; 198-202, 2019.
 26. Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T: Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single nucleotide deletion in PLP1. *J Hum Genet* 64; 665-671, 2019.
 27. Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T: Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. *Am J Med Genet A* 182; 521-526, 2019.
 28. Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T: Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. *Hum Genome Var* 6; 47, 2019.
 29. Tomita Y, Chong P-F, Yamamoto T, Akamine S, Imaizumi T, Kira R: Sequential radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Diagn Interv Imaging* 100; 529-531, 2019.
 30. Yanagishita T, Yamamoto-Shimojima K, Nagata S, Yamamoto T: Compound heterozygous ALDH7A1 mutation causes the hemi-allelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. *TWMUJ* 3; 73-77, 2019.
 31. Miyamoto s, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H: A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed

- myelination. *Mol Genet Genomic Med* 7; e814, 2019.
32. Yanagishita T, Yamamoto-Shimojima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T: Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBXO28 are clinically recognizable: The first case from Japan. *Brain Dev* 41; 452-455, 2019.
 33. Yamamoto-Shimojima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T: Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1. *Brain Dev* 41; 257-262, 2019.
 34. Yanagishita T, Eto K, Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T: A novel PFAFH1B1 splicing variant identified in a patient with classical lissencephaly. *TWMUJ* 3; 73-77, 2019.
 35. Tsukada I, Shimada S, Shono T, Nishizaki N, Oda H, Suzuki K, Niizuma T, Obinata K, Yamamoto T, Shimizu T: PRRT2 mutation in a sporadic case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Juntendo Medical Journal* 65; 95-98, 2019.
 36. Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T: A de novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. *Congenit Anom* 59; 193-194, 2019.
 37. Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimojima K, Ondo Y, Yamamoto T: Identification of a rare homozygous SZT2 variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder. *Intractable Rare Dis Res* 7; 245-250, 2018.
 38. Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K: A novel MLH1 mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer. *Hum Genome Var* 5; 13, 2018.
 39. Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T: Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. *Am J Med Genet A* 176; 2803-2807, 2018.
 40. Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimojima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T: An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. *Brain Dev* 40; 813-818, 2018.
 41. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Ito H, Taketomo Y, Yamamoto T, Kawabata Y, Ikegami H: Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2. *J Endocr Soc* 2; 1207-1213, 2018.

42. Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R: Novel A178P mutation in SLC16A2 in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Congenit Anom* 58; 143-144, 2018.
 43. Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N: Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var* 5; 18, 2018.
 44. Akaboshi K, Yamamoto T: Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14; 1773-1778, 2018.
 45. Akizawa Y, Yamamoto T, Tamura K, Kanno T, Takahashi N, Ohki T, Omori T, Tokushige K, Yamamoto M, Saito K: A novel MLH1 mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer. *Hum Genome Var* 5; 13, 2018.
2. 著書
 1. 山本俊至: 網羅的ゲノム解析による着床前診断. *遺伝子医学* 11; 26-33, 2021.
 2. 山本俊至: 網羅的遺伝子診断としての次世代シーケンス結果の評価と診断. *脳と発達* 52; 361-367, 2020.
 3. 山本俊至: 網羅的遺伝子診断. *小児科臨床* 73; 587-592, 2020.
 4. 山本俊至: Williams 症候群の遺伝学. *小児科診療* 82; 895-900, 2019.
 5. 山本俊至, 山本圭子: マイクロアレイ染色体検査の実際. *遺伝子医学* 9; 122-127, 2019.
 6. 山本俊至: XV その他 11p13 欠失症候群(WAGR 症候群). 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ No.4 (2019年3月31日発行) 別刷 内分泌症候群(第3版) IV —その他の内分泌疾患を含めて— 625-629. 日本臨床社, 東京, 2019.3
 7. 山本俊至: 遺伝性腫瘍症候群とその対応. *小児科診療 Up-to-Date* 33; 9-12, 2018.
3. 学会発表
 1. 山本俊至: 【シンポジウム:わが国における NIPT の在り方を考える】「小児科医の立場から」. 第12回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム-出生前診断を考える-, 東京(WEB), 2021/03
 2. 山本圭子, 澤石由記夫, 山本俊至: Inverted-duplication-deletion の領域にさらに不均衡転座が付加された過去に報告のない染色体構造異常の1例. 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(WEB), 2021/01
 3. 山本俊至, 山本圭子, 岡本伸彦: SMARCA2 の hot spot 変異は従来の SWI/SNF 複合体症候群とは異なる表現型を示す. 第43回日本小児遺伝学会学術集会, 松本(WEB), 2021/01
 4. 西恵理子, 上原朋子, 要匡, 山本俊至, 小崎健次郎, 岡本伸彦: EBF3 遺伝子のハプロ不全を有する患者の臨床症状. 第43回日本小児遺伝学会学術集会,

- 松本(WEB), 2021/01
5. 山本俊至: 【生殖シンポジウム1:PGT】日本における遺伝学的検査の現状とPGTの問題点. 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術集会, 金沢(WEB), 2020/12
 6. 山本俊至: 【シンポジウム1 わが国のPGT-Aはどこへ?】解析技術; Pros and cons. 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会, 東京(WEB), 2020/12
 7. 山本圭子, 小野浩明, 今泉太一, 山本俊至: 白質異常を端緒に特定された新規 LAMA2 バリエント. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 8. 山本圭子, 赤川浩之, 荒木 敦, 柳 久美子, 要 匡, 岡本伸彦, 山本俊至: エクソン近傍のイントロン欠失によって生じる PLP1 スプライシング異常. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 9. 山本俊至: 【シンポジウム 4;日本における PGT~臨床研究から倫理まで~】PGT-A における本邦の課題. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 10. 山本俊至, 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 岡本伸彦: ナノポアシーケンスによって明らかになるゲノム構造異常. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 11. 相馬未来, チョン・ピンフィー, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至: 臨床症状より Coffin-Siris 症候群が疑われた患者において認められた新規 EP300 変異. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 12. 村松みゆき, 山本俊至: WAGR 症候群を持つ児への早期療育、特別支援教育の取組みに関する研究; システムティックレビュー. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, 名古屋(Web), 2020/11
 13. 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 西恵理子, 岡本伸彦, 山本俊至: ロングリードシーケンサーを用いた染色体構造異常の解析. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(Web), 2020/08
 14. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 矢野珠巨, 永田智, 山本俊至: 重複の両端のコピー数がさらに増えている新規染色体構造異常のメカニズム. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(Web), 2020/08
 15. 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 菅野仁, 山本俊至: 選択的 IgG2 低下を示し中耳炎を反復した ZBTB20 の de novo 変異による Primrose 症候群の 1 例. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
 16. 山本俊至: 脳と発達・B&D 編集委員会主催合同セミナー: 和文・英文両機関誌に求められる使命と役割分担「脳と発達の役割」. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
 17. 山本俊至: 小児神経科医が知っておくべき出生前診断の現状. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
 18. 山本俊至: 遺伝学的検査普及のため NPO 法人を設立して: その経緯と課題. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08

19. 山本俊至, 山本圭子: 疾患特異的 iPS 細胞を用いた CDKL5 てんかん脳症の病態解明. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
20. 21. 大松泰生, 高橋幸利, 植田佑樹, 永井康平, 井田久仁子, 臼井大介, 山口解冬, 大谷英之, 池田浩子, 重松秀夫, 今井克美, 加藤光広, 山本俊至: STXBP1 遺伝子異常 10 症例のてんかんの特徴. 第 62 回日本小児神経学会学術集会, 幕張(WEB), 2020/08
21. 山崎あや, 宮田理英, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至: 14q サブテロメア欠失の表現型に関する一報告. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
22. 山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野 仁, 山本俊至: Acrocentric な染色体の短腕への転座を示した 2 例. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
23. 山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 谷本綾子, 藤井裕士: G 分染法では 2 つの染色体間での均衡転座と診断された 3 染色体間での不均衡転座. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
24. 村松みゆき, 柳下友映, 下島圭子, 三浦健一郎, 山本俊至: WAGR 症候群患者の実態調査と家族会サポート. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市(Web), 2020/07
25. 柳下友映, 佐藤孝俊, 石垣景子, 永田智, 山本俊至: 新規 BICD2 バリエントにより歩容異常・下肢優位の筋力低下を示した母子例. 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 宜野湾市 (Web), 2020/07
26. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Seto T, Okamoto N: Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. The 59th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society/ The 13th World Congress of the International Cleftlip and Palate Foundation -CLEFT 2019-, Nagoya, 2019/07
27. Akamine S, Chong P F, Yamamoshita F, Maeda K, Yamamoto T, Kira R: A case of chromosome 8p inverted duplication deletion syndrome with infantile spasms and severe developmental delay. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/05
28. Sunag A, Fujita K, Hikita N, Sakuma S, Hamazaki T, Yamamoto T, Seto T: Successful treatment with perampamil to control myoclonic seizure in an infant with neuronal ceroid lipofuscinosis type 14. International Symposium on Neonatal Seizures: Deepening Insights into Developmental Brain Injury: The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019/05
29. 山本俊至: 小児神経科医が知っておくべき臨床遺伝学的検査. 第 20 回 常総セミナー, つくば市, 2020/02
30. 山本俊至: 新型出生前診断(NIPT)に

- おける懸念. 第2回日本ダウン症会議, 東京, 2019/11
31. 柳下友映, 衛藤薫, 山本圭子, 今泉太一, 永田智, 山本俊至: LIS1 の de novo スプライシング変異による滑脳症の1例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 32. 井上陽子, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至: 重度発達遅滞を示した SATB2 を含む 2q33.1 領域の染色体重複例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 33. 岩崎直子, 大澤真里, 長谷美智代, 松尾真理, 山本俊至, 馬場園哲也, 齋藤加代子: Consensus guideline に基づいた糖尿病個別化医療のアウトカム. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 34. 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 恩藤由美子, 山本俊至: ロングリードシーケンサーを用いた複雑な染色体構造異常の切断点解析. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 35. 山本圭子, 鈴木宏, 岡本伸彦, 山本俊至: NKX2-5 が位置する 5q35.1 領域の中間部欠失を示した3例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 36. 山本俊至, 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 瀬戸俊之, 岡本伸彦: 神経発達障害に対するクリニカルシーケンスの診断効率. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 37. 青木貴子, 小倉浩美, 槍澤大樹, 山本俊至, 中原衣里菜, 矢ヶ崎博, 森岡一朗, 菅野仁: 先天性溶血性貧血関連遺伝子パネルを用いた新生児溶血性疾患の病因解析. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 38. 村松みゆき, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至: MED13 遺伝子を含む 17q23 微細欠失を示した男児例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 39. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 山本俊至: 超ロングシーケンスによる染色体構造異常の新たなメカニズムの解析. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 40. 宮本祥子, 中島光子, 大橋伯, 平出拓也, 宮崎岳大, 黒澤健司, 山本俊至, 高梨潤一, 小坂仁, 井上健, 和田芳直, 岡本伸彦, 才津浩智: De novo スプライスサイト変異が同定された SLC35A2-CDG の1例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 41. 堀田純子, 馬場遥香, 濱崎考史, 山本俊至, 瀬戸俊之: 2q23.3q24.2 欠失の1女児例. 日本人類遺伝学会第64回大会, 長崎, 2019/11
 42. 村松みゆき, チョンピンフイー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 岡本伸彦, 山本俊至: 13番染色体構造異常6例の遺伝子型・表現型相関. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
 43. 柳下友映, 山本圭子, 小池敬義, 那須裕郷, 高橋幸利, 秋山倫之, 永田智, 山本俊至: ALDH7A1 の複合ヘテロ変異が同定できたビタミン依存性てんかんの1例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/

- 第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
44. 井上陽子, 本岡里英子, 今泉太一, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至: 皮質下嚢胞をもつ大脳型白質脳症直系遺伝子 MLC2 のヘテロ変異が同定された 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
45. 今泉太一, チョンピンフィー, 吉良龍太郎, 山本圭子, 山本俊至: NGS 解析で診断された MECP2 重複症候群の 1 家系. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
46. 山本圭子, 今泉太一, 赤川浩之, 山本俊至: 全エクソーム解析で診断された Primrose 症候群の本邦第 1 例. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
47. 山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 青山直樹, 黒田知子, 加藤恵一: 着床前染色体異数性診断(PGT-A)に用いる染色体数的異常の診断方法の検討. 臨床遺伝 2019 in Sapporo/第 26 回日本遺伝子診療学会大会・第 43 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会, 札幌, 2019/08
48. 矢川陽介, 成宮孝祐, 工藤健司, 前田新介, 豊島幸憲, 有賀淳, 山本俊至, 大杉治司, 山本雅一: ニボルマブが奏功している食道悪性黒色腫術後肝転移の 1 例. 第 73 回日本食道学会学術集会, 福岡, 2019/06
49. 荒井 篤, 熊倉 啓, 吉田真衣, 石嶺里枝, 佐々木宏太, 山本俊至, 岡本伸彦, 秦 大資: てんかんと自閉症スペクトラム症を伴った SZT2 変異例と CHD2 変異例の報告. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/06
50. 比屋根真彦, 松岡剛司, 山本俊至, 井上 健: 1 ヶ月時難治てんかんで発症し、肝脾腫、呼吸不全が急激に進行した大脳白質消失病の男児例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/06
51. 若林 慶, 小坂 仁, 小林華林, 今泉太一, 山本俊至, 山形崇倫: 乳児期から大脳半球の萎縮とジストニアを認めた MCT8 欠損症の 1 例. 第 61 回小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05
52. 山本圭子, 青木雄介, 井上 健, 山本俊至: 女性 Pelizaeus-Merzbacher 病患者の発症メカニズムと治療戦略の検討. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05
53. 柳下友映, 山本圭子, 恩藤由美子, 岡本信彦, 永田 智, 山本俊至: 精神運動発達遅滞・特徴的顔貌・心奇形を認める 19q13.32 欠失の新規症例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05
54. 今泉太一, 山本圭子, 椎原 隆, 岡本伸彦, 山本俊至: 10 番染色体長腕サブテロメア欠失の 6 例. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05

55. 山本俊至: 「脳と発達」で論文 accept を勝ち取るには?. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05
56. 森岡景子, 高橋幸利, 臼井大介, 東本和紀, 大星大観, 伊藤智城, 木村暢佑, 植田祐樹, 山口解冬, 大谷英之, 今井克美, 重松秀夫, 井上有史, 加藤光広, 山本俊至: CDKL5 遺伝子異常による難治てんかん 10 例の検討: 発達の特徴. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05
57. 橋詰拓摩, 衛藤薫, 鈴木美穂, 佐藤友哉, 柳下友映, 南雲薫子, 西川愛子, 中務秀嗣, 伊藤進, 平澤恭子, 山本俊至, 永田 智: LIS1 遺伝子のスプライシング変異を認めた古典型滑脳症一例. 第 4 回 副都心小児科カンファレンス, 東京, 2019/06
58. 山本俊至: 【シンポジウム3 着床前遺伝子スクリーニング: 今後の展望】網羅的染色体診断技術の可能性. 第 15 回日本 A-PART 学術講演会, 東京, 2019/03
59. 服部元史, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 橋本多恵子, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則: 臨床・病理・遺伝学的解析に基づく腎移植後 FSGS 再発リスク. 第 52 回日本臨床腎移植学会, 大阪市, 2019/02
60. 山本圭子, 柳下友映, 村松みゆき, 今泉太一, 山本俊至: 1p36 欠失症候群家族会の活動と本邦における実態. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 名古屋, 2019/01
61. 今泉太一, 山本圭子, 山本俊至: デジタル PCR を用いたアレイ CGH 解析結果の検証. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 名古屋, 2019/01
62. 柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 西恵理子, 岡本伸彦, 永田智, 山本俊至: 15q サブテロメア欠失 2 症例からの考察. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 名古屋, 2019/01
63. 遠山潤, 小松原孝夫, 小林悠, 眞柄慎一, 放上萌美, 中山有美, 松井亨, 加藤光広, 下島圭子, 山本俊至: 石灰化をともなう多小脳回をきたした Pallister-Killian 症候群. 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 名古屋, 2019/01
64. 山本俊至: パイロット試験を経験して (医療者の立場から). 日本産婦人科学会倫理委員会公開シンポジウム【着床前診断-PGT-A 特別臨床研究の概要と今後の展望】, 東京, 2018/12
65. 矢川陽介, 有賀淳, 山本俊至, 成宮孝祐, 工藤健司, 前田新介, 豊島幸憲, 大杉治司, 山本雅一: ホルマリン固定パラフィン包埋手術標本におけるマイクロサテライト不安定性の測定. 第 31 回日本バイオセラピー学会学術集会総会, 東京, 2018/12
66. 服部元史, 秋岡祐子, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 白井陽子, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 高木陽子, 橋本多恵子, 飯田貴也, 山本俊至, 張田豊, 佐藤秀則: 腎移植を受けた小児 FSGS 患者の病因分類および再発リスク評価: 臨床+病理+遺伝学的アプローチ. 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 宮崎市, 2018/11

67. 山本俊至：【特別講演】小児神経科医が知っておくべきゲノム医療. 第 69 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2018/1
68. 青木貴子、小倉浩美、槍澤大樹、山根孝久、山本俊至、菅野仁：遺伝子パネルシーケンスにより脱水型遺伝性有口赤血球症(DHSt)と診断し得た一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
69. 今泉太一、恩藤由美子、山本圭子、山本俊至：デジタル PCR を用いた MECP2 遺伝子重複検出法の確立. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
70. 秋澤叔香、佐藤祐子、浦野真理、菅野俊幸、山内あけみ、熊切順、山本俊至、小川正樹、齋藤加代子：当院における遺伝性乳がん・卵巣がんカウンセリング症例についての後方視的検討と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
71. 藤原千代、竹内絵理子、檜原幸二、山本俊至：自閉症スペクトラム障害と低身長を認めた 19 番環状染色体の一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
72. 柳下友映、今泉太一、山本圭子、鞆嶋有紀、岡本伸彦、山本俊至：多彩な症状を示す 1q21.1 微細欠失の 4 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
73. 山本圭子、山本俊至：INV-DUP-DEL のほとんどは U-type-exchange による. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
74. 山本俊至：シンポジウム7【着床前診断の現状と問題点】着床前染色体異数性診断の現状と課題. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
75. 赤星恵子、大野由美子、松井秀司、松田光展、和田恵子、牧野道子、椎貴俊秀、山本俊至：Interstitial deletion of 7q31 in a patient with Schizophrenia. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
76. 村松みゆき、今泉太一、柳下友映、山本圭子、岡本伸彦、山本俊至：OTX2 を含む 14q22.3q23.1 微細欠失を示した両側無眼球症の 1 例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
77. 白井謙太郎、渡辺章充、浦野真理、佐藤裕子、松尾真理、山本俊至：ナンセンス変異による Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝カウンセリングの一例. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 横浜, 2018/10
78. 柳下友映、今泉太一、岡本伸彦、山本圭子、山本俊至：USP7 を含む 16p13.2 領域の欠失を示す知的障害の 1 例. 第 58 回日本先天異常学会学術集会, 東京, 2018/07
79. 柳下友映、山本-下島圭子、西川恵里子、岡本伸彦、山本俊至：FMR1 を含む X 染色体微細欠失により過成長と精神運動発達遅滞を来した女兒例. 第 42 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 仙台, 2018/06
80. 岩渕恵美、田中竜太、塚越隆司、鈴木竜太郎、佐藤琢郎、福島富士子、泉維昌、中山純子、森山伸子、山本俊至：成長障害、発達遅滞、てんかんおよび

- | | |
|---|-------------------------|
| <p>高サイトカイン型急性脳症を来し、網羅的な遺伝子解析で 1q44 欠失が見い出された一例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/06</p> | <p>なし</p> |
| <p>81. 山本-下島圭子, 松村渉、岡崎哲也, 前垣義弘, 岡本伸彦, <u>山本俊至</u>: FOXP1 を含む 3p13 領域の微細欠失を示した 4 症例における遺伝子型表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/06</p> | <p>2. 実用新案登録
なし</p> |
| <p>82. <u>山本俊至</u>, 山本-下島圭子, 幸脇正典, 鞆嶋有紀, 糸見和也, 百崎謙, 小篠史郎, 岡本伸彦, 横地健治: 4p モノソミー症候群 10 例における遺伝子型・表現型相関解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/06</p> | <p>3. その他</p> |
| <p>83. 柳下友映, 今泉太一, 山本-下島圭子, 北原光, 今井克美, <u>山本俊至</u>: 高度脳波異常を示した MED13L 変異によるてんかん性脳症の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/05</p> | |
| <p>84. 今泉太一, 岡本伸彦, 山本-下島圭子, 恩藤由美子, <u>山本俊至</u>: BAI2 を含む 1p35 領域の欠失を示す West 症候群の 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/05</p> | |
| <p>85. 保科孝男, 瀬戸俊之, 藤田賢司, 匹田典克, 佐久間悟, <u>山本俊至</u>, 新宅治夫: 早期に診断しえた STXBP1 遺伝子変異による新生児期発症てんかんの 1 例. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018/05</p> | |

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得