

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築

研究代表者 倉橋 浩樹
藤田医科大学・総合医科学研究所・分子遺伝学・教授

研究要旨

本研究では、マイクロアレイ染色体検査により診断される、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の構築を目的として、代表的な疾患群に関して、全国調査による国内患者の把握や、診療情報の収集と分析、診断基準、診療ガイドラインの策定を実施する。エマヌエル症候群に関して、ウェブサイトを利用した患者登録を開始し、現在、16名の登録がある。また、COVID-19の影響も後押しし、第2回オンライン家族会「エマヌエル症候群の日」を開催した。新規登録患者6名も含め、合計18家族が参加し、成人期と小児期の患者をつなぐことができた。医療情報の提供を行うとともに、個々の患者の臨床情報を得ることができた。また、その他の疾患に関しては、継続してマイクロアレイ染色体検査により診断を行った。マイクロアレイ染色体検査の保険収載に向けて、研究班の班員の経験を生かして、一般診療における診療ガイドラインを策定し、学会承認を得て、発出することができた。

研究分担者

大橋博文 埼玉県立小児医療センター・遺伝科・科長兼部長

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

山本俊至 東京女子医科大学・遺伝子医療センター・教授

涌井敬子 信州大学医学部・遺伝医学教室・講師

化するため、症状は複数の遺伝子の量的変化の効果の合算として現れ（隣接遺伝子症候群）、単一遺伝子病よりも重症となることが多い。従来はG分染法による染色体検査によるスクリーニングや、特定の疾患に関してはFISH法での診断が行われてきたが、近年、マイクロアレイ染色体検査が臨床応用され、検出感度が飛躍的に向上した。欧米では2005年頃から臨床応用され、多発奇形・発達遅滞の患者でG分染法では3%であった異常検出率が、マイクロアレイ染色体検査の導入により、15-20%の患者で責任変異を同定できるとされ、すでに欧米では多発奇形・発達遅滞の原因の精査としては従来の染色体検査にかわる第1選択の診断ツールとされている。日本でも、マイクロアレイ染色体検査が診断に必須な疾患が指定難病や小児慢性特定疾患に認定されはじめ、その臨床的有用性は高いという認識は拡大しているものの、一方で、高コストという問題があり、まだ保険収載されていない。

A. 研究目的

染色体の欠失や重複のような微細構造異常によるコピー数の変化（copy number variation: CNV）は、量的効果により遺伝子機能に直接影響するため、先天性疾患や知的障害の原因となることが多い。CNVのある染色体領域に依存して含まれる遺伝子の種類が異なるので、症状にはバリエーションがある。ただ、CNVに含まれる数多くの遺伝子量が同時に変

研究代表者を含む本研究班員はこれまで、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の支援も受け、マイクロアレイ染色体検査で診断されるような多発奇形・発達遅滞の患者の診療をおこなう中で、個々の疾患の診断基準や重症度基準、診療ガイドライン作成を行ってきた。一部の代表的な疾患に関してはすでに先行研究班で臨床的実態調査がなされており、小児期の疾患の自然歴に関しては十分な情報が集まった。一方で、患者さんの多くは小児期の医療管理の充実化により疾患の予後が改善し長期生存が可能となっており、成人期治療へのトランジションが重要となってきたが、これら稀少疾患の成人期の臨床情報は皆無に等しい。直面している患者さんやご家族は移行期や成人期の疾患の臨床情報を必要としており、また、小児期の患者さんのご家族も安心材料としての長期的な情報を欲している。そこで、本研究では先行研究を継続する形で、3年間を通じて、現在すでに作成している患者レジストリーを利用して、長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行うことを第一の目的とする。1年目には、代表的な5疾患（1p36欠失症候群、4p欠失症候群、5p欠失症候群、スミスマゲニス症候群、エマヌエル症候群）に関して、成人期患者の情報収集を行う。2年目は、収集した情報を分析して、当該疾患の症状の特徴を抽出し、その対処法や合併症の予防法をリスト化する。そして、3年目には、代表的な5疾患に関して、成人期移行も踏まえた新たな診療ガイドラインの作成を行う。そして、その他の染色体微細欠失・重複症候群に関しては、頻度の低い疾患群なので、引き続き患者サンプルの収集とマイクロアレイ染色体検査を行い、ある程度の情報が集積したら、マイクロアレイ染色体検査の保険診療に向けてその準備の一環として、一般の医療従事者に向けたマイクロアレイ染色体検査の診療ガイドランスの策定を行うことを目的とする。

B. 研究方法

代表的な5疾患に関しては、先行研究ですでに作成している患者レジストリーを利用して、患者情報を、とくに長期生存例の直近の情報を入手し、疫学的調査を行う。研究代表者倉橋浩樹がエマヌエル症候群（指定難病204）、大橋博文（以下、敬称略）が5p欠失症候群（指定難病109）、黒澤健司がスミスマゲニス症候群（指定難病202）、山本俊至が1p36欠失症候群（指定難病197）、涌井敬子が4p欠失症候群（指定難病198）を担当する。また、その他の染色体微細欠失・重複症候群に関しては、患者数の少ない稀少疾患であるので、さらに多くの診断未確定患者の発掘のために、日本全国の主な診療施設の小児科もしくは遺伝診療科に連絡を取り、染色体微細構造異常が疑われるような多発奇形・発達遅滞の患者の情報を得て、研究代表者を含む各研究分担者が個々の施設でマイクロアレイ染色体検査、必要に応じてFISH解析にて診断を確定させ、詳細な臨床情報との関連を検討する。また、マイクロアレイ染色体検査の保険診療に向けてその準備の一環として、一般の医療従事者に向けたマイクロアレイ染色体検査の診療ガイドランスの策定を行う。この策定には、日本小児遺伝学会（黒澤健司理事長、本研究班の研究分担者）、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会・臨床細胞遺伝学認定士制度委員会（大橋博文委員長、本研究班の研究分担者）、そして、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群領域の指定難病等のQOLの向上を目指す包括的研究」研究班との連携のもとに行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、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を遵守して行った。解析試料の取得は書面でのインフォームドコンセントの上でおこない、研究対象者に対するプライ

バシーの保護など、人権擁護上の問題については十分に配慮したうえで行った。各関連施設から送付される試料は、試料提供機関において連結可能匿名化が行われ、研究代表者や研究分担者の所属機関には匿名化された試料と、予めチェックリストとして作成した臨床データのみが送付されることとした。試料は研究代表者や研究分担者の所属機関にて保管し、研究期間終了後に同意書に基づき破棄を行う予定である。データは研究代表者や研究分担者の所属機関内の鍵のかかるキャビネットに研究期間内、保管する。もしくは、同意が得られた場合にはスキャンして電子カルテに取り込む。報告又は発表に際しては、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。偶発的所見を含めた、発生しうる諸問題には、各施設の遺伝カウンセリング部門が対応する。マイクロアレイ染色体検査や、アンケートによる疾患情報収集に関する研究は、すでに研究代表者や研究分担者の所属機関の倫理審査委員会の承認を得ている(「染色体コピー数異常症に関する研究」藤田医科大学・ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会、HG13-003。「日本における t(11;22)染色体転座保因者およびエマヌエル症候群患者の疫学調査」藤田医科大学・医学研究倫理審査委員会、HM15-157。)

C. 研究結果

(1) エマヌエル症候群について

エマヌエル症候群については、7年前に完了した先行研究の終了後、徐々に把握している患者は加齢し成人期に達する患者が増えていく。また、追加で把握している患者の数も増加している。本研究においては、患者登録を促進するために、患者の居住地がわかるような「友だちマップ」というレジストリー・システムを作成し、研究代表者が運営するエマヌエル症候群の患者と家族の支援サイトの上で運用している(資料1)。登録者数は昨年

度より3名増え、現時点で16名が登録している(宮城5、神奈川3、大阪2、群馬、東京、岡山、山口、高知、熊本が各1名)、患者の家族がお互いの居住地と年齢とでできるようになる。必要な情報、とくに年長児や成人期の情報を、居住地の近隣の家族から得ることが可能になることが期待される。

先行研究や、把握している成人患者に対するアンケート調査において成人期の情報を集めるために、成人例に焦点を当てた質問表作成に取り組んでいる。まずは、若年患者の家族が成人例の何を知りたいのかを事前に調査することとした。

藤田医科大学病院・臨床遺伝科(遺伝カウンセリング室)には、全国から新規に診断されたエマヌエル症候群の患者が来談される(今期はCOVID-19特例でオンライン遺伝カウンセリングにて対応)。その面談の中で、成人期の患者の家族に何を聞きたいのか、質問リストを作成してもらっている。一昨年度は福岡(2018年4月21日)と仙台(2018年5月12日)で数組みの患者家族が集まる小規模な患者会を開催し、そこで成人期患者の情報や、小児期患者の家族が何を知らがっているのかの情報を収集した。それらを質問表作成の材料とした。

この地域ごとの患者会はそれなりに家族同士をつなぐ役割を果たしたが、情報収集には患者数を増やす必要がある。しかし、移動が困難な患者さん同士が地域を越えてコミュニケーションを取るのは困難を伴う。そこで、2年目の昨年度は、オンライン会議システムZoomを用いてオンライン家族会を開催したt(11;22)転座にちなんで、2019年11月22日に第1回のオンライン家族会を開催した。首都圏、関西、四国、九州の患者さんとそのご家族が参加し、移動が困難である患者さん同士をつなぐことができた。また、このオンライン家族会で、本事業に関してもご家族にアナウンスし、情報収集が可能となった。

そこで、毎年 11 月 22 日を「エマヌエル症候群の日」とし、その日にオンライン家族会を開催することとし、本年度は 2020 年 11 月 22 日に第 2 回の「エマヌエル症候群の日」を開催した(資料 2)。新規登録患者 6 名も含め、合計 18 家族が参加した。北は東北、南は九州まで、全国規模でご家族に参加して頂けた。まず、北米の患者会の前代表者の Stephanie St.Pierre 夫人に、動画によるメッセージを頂き、拝聴した。北米の患者会の現代表者の Murney Rinholm さんも現地から現地時刻で深夜帯にオンラインで参加された。前半は、理学療法士と言語聴覚士の先生がたに、嚥下、歩行などに関する講座をして頂いた。そのあと後半は、患者同士のグループ・ワークを行い、終了後にアンケートを配布した。アンケート調査により得られたデータを分析したところ、継続的な開催の要望が強かった。患者会でのご家族の意見を総括して、成人期の患者の自然歴情報の収集のための調査票を作成した(資料 3)。

さらには、オンライン開催であった第 65 回日本人類遺伝学会の患者会のコーナーにはじめて出展し、エマヌエル症候群に患者会が存在することをアピールすることができた。

(2) その他の疾患について

マイクロアレイ染色体検査は染色体微細欠失重複症候群のような疾患の診断に必須であり、保険診療化を目指すため、これまでの多くの診断経験を踏まえて、日本小児遺伝学会の有志、日本人類遺伝学会・臨床細胞遺伝学認定士制度委員会のメンバーなどが中心となり、マイクロアレイ染色体検査の診療ガイダンスの策定を行った(資料 4)。日本小児遺伝学会、日本先天異常学会、日本人類遺伝学会、そして、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「先天異常症候群領域の指定難病等の QOL の向上を目指す包括的研究」研究班、「染色体微細欠失重複症候群の包括的診療体制の

構築」研究班の名のもとに発出した。

D. 考察

染色体微細欠失重複症候群のような稀少難病は小児期に診断されるため、診断時に症例報告がなされ、小児期の臨床情報は容易に入手可能であるが、予後の改善により長期生存例が増え、シームレスな移行期・成人期治療へのトランジションが重要となってきた。本研究では、代表的疾患の成人期情報を収集し、診療ガイドラインに反映させる形で公開することを目指している。

代表的疾患の解析から進めているが、患者会のようなフェイストゥーフェイスの機会が、患者の家族は先輩方から直接に情報を聞くことができるし、じかに成人期の患者と接触することでイメージが湧きやすい。また、そこに参加した医療従事者も効率的に情報収集ができる。エマヌエル症候群の場合、長時間の移動が難しい患者が多いため、大都市で行われるような大規模な患者会では参加しにくいという問題がある。そこで、小規模ながらも各地方の主要都市で患者会を開催することができれば、短時間の移動で目的地に着くことができ、いろいろな年齢層の患者の家族が患者の家族が集まる場ができ、そこで種々の情報を得ることができる。さらにはその小規模の患者会同士を繋ぐなど、種々の目的で、昨年度第 1 回のオンライン家族会を試みた。参加者はほとんどが個人参加であったが、自宅でパーソナルコンピューターやスマートフォンを利用して参加し、特にトラブル無く、また大変満足して頂いた。またわたしたちも研究の概要のアナウンスと情報収集を行うことができた。

本年度は、奇しくも COVID-19 の影響で、物理的な移動が困難となり、ますますオンライン情報伝達ツールが発達し、一般のかたが簡単に使えるようになりつつあることが、私たちの活動を大きく後押しした。第 2 回のオ

ンライン家族会合計 18 家族が参加した。家族会でのご家族からの意見を総括して、成人期の患者の自然歴情報の収集のための調査票を作成することができたので、今後に活かしていけると考えている。

来年度以降、COVID-19 が収束に向かえば、オンライン家族会はハイブリッド方式に進むことが期待される。すなわち、地域の拠点においては、患者さん同士が一同に集まって頂き、フェイストゥーフェイスで交流を深める。また、その拠点同士をオンラインで繋ぎ、情報交換することができればと考えている。

最後に、本研究のもう一つのゴールである、染色体微細欠失重複症候群の遺伝学的診断として必須のマイクロアレイ染色体検査の一般診療への普及がある。マイクロアレイ染色体検査のような網羅的解析法の保険診療化は種々の問題点があるが、機器承認などようやくその可能性が見えてきたため、診療において実施するマイクロアレイ染色体検査ガイドンス」として一般診療でのガイドラインを策定した。これらが今後のマイクロアレイ染色体検査の保険適応への後押しになれば良いと考えている。

E. 結論

本研究では、多発奇形・発達遅滞を主症状とする染色体微細欠失重複症候群の成人期移行を見据えた診療ガイドラインの確立を目的として、国内の多施設共同研究により、代表的な 5 疾患に関して、とくにエマヌエル症候群について全国調査による国内成人患者の実態調査を行った。その結果、(1) レジストリー・システムにより成人期患者の所在を把握した。(2) 家族会の開催により、成人期移行の患者への質問表を作成できた。今後、地域ごとの小規模患者会とそれらを繋ぐオンラインシステムが充実すれば、医療サイドの対応に先行して、患者の家族が自ら対応して行ける体制が整うことが期待され、平行して進めてゆく。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Bonora E, Chakrabarty S, Kellaris G, Tsutsumi M, Bianco F, Bergamini C, Ullah F, Isidori F, Liparulo I, Diquigiovanni C, Masin L, Rizzardi N, Cratere MG, Boschetti E, Papa V, Maresca A, Cenacchi G, Casadio R, Martelli P, Matera I, Ceccherini I, Fato R, Raiola G, Arrigo S, Signa S, Sementa AR, Severino M, Striano P, Fiorillo C, Goto T, Uchino S, Oyazato Y, Nakamura H, Mishra SK, Yeh YS, Kato T, Nozu K, Tanboon J, Morioka I, Nishino I, Toda T, Goto YI, Ohtake A, Kosaki K, Yamaguchi Y, Nonaka I, Iijima K, Mimaki M, Kurahashi H, Raams A, MacInnes A, Alders M, Engelen M, Linthorst G, de Koning T, den Dunnen W, Dijkstra G, van Spaendonck K, van Gent DC, Aronica EM, Picco P, Carelli V, Seri M, Katsanis N, Duijkers FAM, Taniguchi-Ikeda M, De Giorgio R. Biallelic variants in *LIG3* cause a novel mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. **Brain**. 2021 Apr 15. [Epub ahead of print]
- (2) Hitachi K, Nakatani M, Kiyofuji Y, Inagaki H, Kurahashi H, Tsuchida K. An analysis of differentially expressed coding and long non-coding RNAs in multiple models of skeletal muscle atrophy. **Int J Mol Sci**. 22(5):2558, 2021.
- (3) Kumai T, Sadato A, Kurahashi H, Kato T, Adachi K, Hirose Y. Coexistence of *RASA1* and *COL4A2* variants caused pial arteriovenous fistula (AVF) in a patient with capillary malformation-arteriovenous malformation. **Clin Neurol Neurosurg**. 204:106612, 2021.
- (4) Yokoi K, Nakajima Y, Yasui T, Yoshino M, Yoshikawa T, Kurahashi H, Ito T. Novel *ARG1* variants identified in a patient with arginase 1

- deficiency. **Hum Genome Var.** 8(1):8, 2021.
- (5) Kanai S, Okanishi T, Kawai M, Yoshino G, Tsubouchi Y, Nishimura Y, Sakuma H, Kurahashi H, Maegaki Y. Late-onset cerebral arteriopathy in a patient with incontinentia pigmenti. **Brain Dev.** S0387-7604(20):30350-8, 2021.
- (6) Tsutsumi M, Miura H, Inagaki H, Shinkai Y, Kato A, Kato T, Hamada-Tsutsumi S, Tanaka M, Kudo K, Yoshikawa T, Kurahashi H. An aggressive systemic mastocytosis preceded by ovarian dysgerminoma. **BMC Cancer.** 20(1):1162, 2020.
- (7) Ohwaki A, Nishizawa H, Kato A, Kato T, Miyazaki J, Yoshizawa H, Noda Y, Sakabe Y, Ichikawa R, Sekiya T, Fujii T, Kurahashi H. Placental genetic variants in the upstream region of the *FLT1* gene in pre-eclampsia. **J Reprod Infertil.** 21(4):240-246, 2020.
- (8) Kawai M, Kato T, Tsutsumi M, Shinkai Y, Inagaki H, Kurahashi H. Molecular analysis of low-level mosaicism of the IKBKG mutation using the X chromosome inactivation pattern in incontinentia pigmenti. **Mol Genet Genomic Med.** e1531, 2020.
- (9) Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, Yatsuya H, Nishizawa H, Kurahashi H, Yoshikawa T. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. **J Infect Dis.** 2020, jiaa606. [Epub ahead of print]
- (10) Tsukamoto K, Shinzawa N, Kawai A, Suzuki M, Kidoya H, Takakura N, Yamaguchi H, Kameyama T, Inagaki H, Kurahashi H, Horiguchi Y, Doi Y. The Bartonella autotransporter BafA activates the host VEGF pathway to drive angiogenesis. **Nat Commun.** 2020, 11(1):3571.
- (11) Yokoi K, Nakajima Y, Matsuoka H, Shinkai Y, Ishihara T, Maeda Y, Kato T, Katsuno H, Masumori K, Kawada K, Yoshikawa T, Ito T, Kurahashi H. Impact of DPYD, DPYS, and UPB1 gene variations on severe drug-related toxicity in patients with cancer. **Cancer Sci.** 111(9):3359-3366, 2020.
- (12) Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, Saito A, Miyoshi H, Ishikawa Y, Asou N, Usuki K, Hirabayashi S, Kato M, Ri M, Handa H, Ishida T, Shibayama H, Abe M, Iriyama C, Karube K, Nishikori M, Ohshima K, Kataoka K, Yoshida K, Shiraishi Y, Goto H, Adachi S, Kobayashi R, Kiyoi H, Miyazaki Y, Ogawa S, Kurahashi H, Yokoyama H, Manabe A, Iida S, Tomita A, Horibe K. Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. **Cancer Sci.** 111(9):3367-3378, 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(11):1417-1427, 2020.
- (14) Ikeda M, Taniguchi-Ikeda M, Kato T, Shinkai Y, Hagiwara H, Sasaki N, Masaki T, Matsumura K, Sonoo M, Kurahashi H, Saito F. Unexpected mutations by CRISPR/Cas9 CTG repeat excision in myotonic dystrophy and use of CRISPR interference as an alternative approach. **Mol Ther Methods Clin Dev.** 18:131-144, 2020.
- (15) Kawamura R, Kato T, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Kato Tanaka M K, Nagasaka M, Tsutsumi M, Inagaki H, Ioroi T, Yoshida M, Nao T, Conlin LK, Iijima K, Kurahashi H, Taniguchi-Ikeda M. A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia. **J Hum Genet.** 65(8):705-709, 2020.
- (16) Kato T, Kawai M, Miyai S, Suzuki F, Tsutsumi M, Mizuno S, Ikeda T, Kurahashi H.

Analysis of the origin of double mosaic aneuploidy in two cases. **Cytogenet Genome Res.** 160(3):118-123, 2020.

(17) Kato M, Yagami A, Tsukamoto T, Shinkai Y, Kato T, Kurahashi H. Novel mutation in the KITLG gene in familial progressive hyperpigmentation with or without hypopigmentation. **J Dermatol.** 47(6):669-672, 2020.

(18) Miura H, Ohye T, Kozawa K, Hattori F, Kawamura Y, Ihira M, Kurahashi H, Yoshikawa T. Coinfection with human herpesvirus (HHV)-6B in immunocompetent, healthy individuals with chromosomally integrated HHV-6A. **J Pediatric Infect Dis Soc.** 10(2):175-178, 2021.

(19) 倉橋浩樹、着床前診断 技術の進歩と見えてきた課題、遺伝子医学 35 号 11(1): 18-19, 2021.

(20) 倉橋浩樹、PGT-HLA、遺伝子医学 35 号 11(1): 55-61, 2021.

(21) 加藤武馬、杉本岳、倉橋浩樹、PGT の現状と課題、BIO Clinica 36(2), 108-112, 2021.

(22) 七里由衣、加藤武馬、倉橋浩樹、着床前遺伝学的検査の技術的進歩と限界、産科と婦人科 88(1), 45-51, 2021.

(23) 倉橋浩樹、HHV-6 のヒトゲノムへの挿入—ciHHV-6—, IASR, 41(12), 220-221, 2020.

(24) 倉橋浩樹、遺伝子診断の臨床応用 現在と未来 各論 (4) 出生前診断、日本医師会雑誌;149(11):1970-1974, 2020.

(25) 吉澤ひかり、西澤春紀、倉橋浩樹、PGT-M で診断できる疾患、できない疾患、Hormone Frontier in Gynecology 27(4), 53-57, 2020.

(26) 加藤良美、加藤武馬、宮井俊輔、倉橋浩樹、遺伝子増幅に関する選択肢と課題、産婦人科の実際 69(8), 817-821, 2020.

(27) 森山育実、倉橋浩樹、着床前診断の遺伝カウンセリング、52(8), 1116-1121, 2020.

(1) Yokoi K, Nakajima Y, Matsuoka H, Shinkai Y, Ishihara T, Maeda Y, Kato T, Katsuno H, Masumori K, Kawada K, Yoshikawa T, Ito T, Kurahashi H. Impact of DPYD, DPYS and UPB1 gene variations on severe drug-related toxicity in cancer patients. 70th annual meeting of American Society of Human Genetics. Virtual, October 27-30, 2020.

(2) Kato T, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Inagaki H, Shinya M, Ikeda T, Kurahashi H. Fetoplacental chromosomal structural abnormalities are originated from repeated breakage-fusion-bridge cycles. 70th annual meeting of American Society of Human Genetics. Virtual, October 27-30, 2020.

(3) Nagasaka M, Taniguchi-Ikeda M, Harada R, Yamamoto T, Kurahashi H, Kuroda R, Iijima K, Toda T. Assessment of upper limb muscles in patients with Fukuyama muscular dystrophy: noninvasive assessment using ultrasound and shear wave elastography. 70th annual meeting of American Society of Human Genetics. Virtual, October 27-30, 2020.

(4) Watanabe S, Yoshikai K, Tomida M, Suzuki S, Matsuda Y, Miyai S, Kato T, Kurahashi H, Nakano E, Sawada S. Irregular cleavage in early embryogenesis does not reduce the euploidy after reaching the blastocyst. ESHRE Virtual 36th Annual Meeting, July 5-8, 2020.

(5) 倉橋浩樹。着床前胚染色体異数性検査、第 72 回 日本産科婦人科学会学術講演会、web、Apr 24, 2020.

(6) 倉橋浩樹。PGT-A の現状と課題、第 139 回 関東連合産科婦人科学会学術集会、web、Jun 4, 2020.

(7) 倉橋浩樹。着床前診断の遺伝カウンセリング、第 16 回 広島臨床遺伝研究会、web、Aug 8, 2020.

(8) 倉橋浩樹。網羅的遺伝子診断における遺伝カウンセリング、第 60 回日本リンパ網内系

学会総会、web, Aug 20, 2020.

(9) 倉橋浩樹. 出生前診断の問題を回避できるか: 着床前診断、第 123 回 日本小児科学会学術集会、web, Aug 22, 2020.

(10) 倉橋浩樹. PGT-A 解析技術の進歩と問題点、第 139 回 生殖バイオロジー東京シンポジウム 2020、web, Sep 4, 2020.

(11) 倉橋浩樹. PGT-M 解析技術の進歩と課題、第 38 回 日本受精着床学会総会・学術講演会、web, Oct 1, 2020.

(12) 倉橋浩樹. 遺伝子検査と健康管理、株式会社 OVUS オンライン・セミナー、web、web, Oct 30, 2020

(13) 倉橋浩樹. PGT-A/SR における モザイク胚の扱い、第 2 回 日本不育症学会学術集会、web, Nov 14-15, 2020.

(14) 倉橋浩樹. 染色体と私 — 2 つの G トリソミー、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web, Nov 18-21, 2020.

(15) 倉橋浩樹、PGT-A と遺伝カウンセリング、第 6 回 日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会、web, Dec 9-15, 2020.

(16) 倉橋浩樹、2 段階エキスパートパネルによる希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究. IRUD 令和 2 年度班会議、web、Dec 18, 2020.

(17) 倉橋浩樹. モザイク胚移植における 遺伝カウンセリング、南九州 PGT 研究会、web, Dec 19, 2020.

(18) 倉橋浩樹. モザイク胚移植における 遺伝カウンセリング、第 5 回 せとうち ART 研究会、web, Mar 13, 2021.

(19) 加藤武馬, 倉橋浩樹. 染色体異常のゲノム解析, High-throughput genome analysis of chromosomal rearrangements. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(20) 稲垣秀人、加藤武馬、豊田敦、蒔田芳男、倉橋浩樹、ロングリードシーケンシング技術を用いた 22q11 のギャップ領域の解析. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(21) 堤真紀子、加藤良美、稲垣秀人、倉橋浩樹. A cell culture model to analyze the mechanism of age-related increase of oocyte aneuploidy. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(22) 河村理恵、大江瑞恵、長坂美和子、森山育実、池田真理子、佐藤芳、倉橋浩樹. With コロナにおける新しい教育様式を考える-藤田医科大学大学院遺伝カウンセリング分野実践報告-. 日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(23) 七里由衣、稲垣秀人、河村理恵、宮井俊輔、倉橋浩樹、DMD の欠失変異はなぜ生じるか? 日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(24) 西山幸江、朝日啓司、清水勇輔、北村智志、青木淳子、西山幸男、倉橋浩樹、PGT-A の処分胚の検討、日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(25) 黒木裕子、桑鶴ゆかり、徳留茉里、福元由美子、渡邊みあ、燃脇晴恵、溝部大和、橋元恵里奈、岩川富貴子、田平達則、田平満里奈、竹内美穂、竹内一浩、加藤武馬、倉橋浩樹、当院における着床前遺伝子検査 (PGT) の臨床成績、日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(26) 石原尚子、帽田仁子、稲垣秀人、倉橋浩樹、てんかん性脳症および先天性ネフローゼ症候群を呈した SLC35A1-CDG の 1 例、日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(27) 鈴木綾子、倉橋浩樹、佐藤芳、大江瑞恵、青年期から成人期におけるダウン症候群のある人の親の性意識に影響を与える要因、日本人類遺伝学会第 65 回大会, web、Nov18-21, 2020.

(28) 原鐵晃、頼英美、佐藤景子、三浦貴弘、渡邊陽子、西村加奈子、吉田亜矢子、植田彩、姫野真由子、加藤武馬、宮井俊輔、倉橋浩樹、当科で経験した挙児希望のある常染色体相互

転座および X-常染色体相互転座夫婦に着床前診断(PGT-SR/A)を行い、その情報のみでは移植胚を決定することが難しい場合の検討、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web、Nov18-21, 2020.

(29) 永岡晋一、利光正岳、小堀周作、小川真紀、倉橋浩樹、室月淳、P3H1 (LEPRE1) 遺伝子に変異を認めた骨形成不全症の同胞再発と考えられる家族例に対し出生前遺伝学的検査を行い生児を得た一例、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web、Nov18-21, 2020.

(30) 尾崎守、池田敏郎、遠藤俊明、佐々木愛子、倉橋浩樹、浦大樹、硯澄仁、岩田由美子、高瀬悦子、新井田要、相互転座保因者に関するアプリケーション公開とこれまでに寄せられた改良点について、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web、Nov18-21, 2020.

(31) 池田敏郎、宮井俊輔、加藤武馬、倉橋浩樹、Weaver 症候群の合併が生後に判明したトリプル X 症候群の出生前診断例、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web、Nov18-21, 2020.

(32) 古俣知里、倉橋浩樹、河村理恵、大江瑞恵、佐藤芳、地域基幹病院の遺伝診療部門における認定遺伝カウンセラーの役割についての検討、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web、Nov18-21, 2020.

(33) 七里由衣、大江瑞恵、佐藤芳、倉橋浩樹、筋ジストロフィーの子どもをもつ夫婦が親役割を果たすための円環的認識論の活用 第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(34) 加藤良美、倉橋浩樹、佐藤芳、大江瑞恵、ダウン症候群の成人期までの支援の現状と支援モデル、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(35) 長柄美保子、佐藤芳、倉橋浩樹、大江瑞恵、思春期にあるマルファン症候群患者の疾患への認識と自己開示、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(36) 木下孝一、中山要、岩下寿子、加藤武馬、

宮井俊輔、河合美紀、鳥嶋雅子、山田崇弘、倉橋浩樹、DMD 保因者診断における SNV による誤判定の一例、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(37) 佐藤優香、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤芳、「重篤な疾患を持つ新生児の家族と医療スタッフの話し合いのガイドライン」の使用と 18トリソミー児における治療の現状、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(38) 尾崎守、池田敏郎、遠藤俊明、倉橋浩樹、浦大樹、硯澄仁、岩田由美子、高瀬悦子、新井田要、相互転座保因者パキテン図等の作成アプリケーションの公開について、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(39) 古俣知里、倉橋浩樹、河村理恵、大江瑞恵、佐藤芳、ゲノム関連医療の発展に伴う遺伝診療部門の必要性和新規開設の課題に関する検討、第 44 回遺伝カウンセリング学会、web、Jul 3-5, 2020.

(40) 堤真紀子、倉橋浩樹. Mechanism of age-related aneuploidy of oocytes: Toward the development of methods for its prevention. 第 43 回日本分子生物学会年会、web、Dec 2-4, 2020.

(41) 堤真紀子、稲垣秀人、加藤武馬、河村理恵、倉橋浩樹、培養細胞モデル系を用いた卵母細胞コヒーシンの加齢による減少機構の解析、第 52 回藤田学園医学会、豊明、Oct 1-2, 2020.

(42) 斉藤史明、池田美樹、池田真理子、加藤武馬、新海保子、田中園子、萩原宏毅、佐々木直道、真先敏弘、松村喜一郎、倉橋浩樹、園生雅弘、CRISPR/Cas9 による筋強直性ジストロフィーの CTG リピート除去に伴う遺伝子変異と CRISPR interference 法の有用性に関する検討、第 6 回筋学会学術集会、web、Dec 18-20, 2020.

(43) 七里由衣、加藤良美、稲垣秀人、石原尚子、宮田昌史、帽田仁子、小島有紗、三宅未紗、倉橋浩樹、GATA 4 病的バリエーションによ

って生じたと考えられる 先天性心疾患を伴う 46,XY 性分化疾患の一例、第 43 回日本小児遺伝学会学術集会、web、Jan 8-9, 2021.

(44) 横井克幸、中島葉子、近藤朋実、松川昇平、加藤武馬、池住洋平、倉橋浩樹、伊藤哲哉、C5DC 陽性の経過観察中、高インスリン性低血糖を認め診断に至った HAD 欠損症の姉妹例、第 43 回日本小児遺伝学会学術集会、web、Jan 8-9, 2021.

(45) 佐藤優香、倉橋浩樹、大江瑞恵、佐藤芳、過去 2 年間における 18 トリソミーの経験と転機、第 43 回日本小児遺伝学会学術集会、web、Jan 8-9, 2021.

(46) 渡辺真一、吉貝香里、富田麻莉、鈴木篤智、野呂麻理子、松田有希野、宮井俊輔、加藤武馬、中野英子、倉橋浩樹、澤田富夫、タイムラプスモニタリングで胚発生能と正倍数性はどこまで評価できるか. 第 38 回日本受精着床学会総会学術講演会、web、Oct 1-2, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし