

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 小崎 健次郎
慶應義塾大学 医学部 臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

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

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

研究分担者

松原 洋一	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 理事
森崎 裕子	公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 臨床遺伝科 医長
仁科 幸子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 眼科 診療部長
松永 達雄	独立行政法人国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター 聴覚・平衡覚研究部 部長
小崎 里華	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部 遺伝診療科 診療部長
青木 洋子	国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 遺伝医療学分野 教授
森山 啓司	国立大学法人東京医科歯科大学大学院 顎顔面矯正学分野 教授
黒澤 健司	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長
大橋 博文	埼玉県立小児医療センター 遺伝科 科長兼部長
古庄 知己	国立大学法人信州大学 医学部遺伝医学教室 教授
緒方 勤	国立大学法人浜松医科大学 医学部 特命研究教授
齋藤 伸治	公立大学法人名古屋市立大学大学院 医学研究科 新生児・小児医学分野 教授

水野 誠司	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所・遺伝子医療研究部・非常勤研究員 愛知県医療療育総合センター中央病院 病院長兼遺伝診療科 部長
岡本 伸彦	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府母子医療センター（研究所） 遺伝診療科 主任部長・研究所所長
松浦 伸也	国立大学法人広島大学 原爆放射線医科学研究所 教授
副島 英伸	国立大学法人佐賀大学 医学部 教授
吉浦 孝一郎	国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所 教授
沼部 博直	東京医科大学 遺伝子診療センター 教授
樋野村 亜希子	国立大学法人滋賀医科大学 倫理審査室 事務補佐員
難波 栄二	国立大学法人鳥取大学 研究推進機構 教授
渡邊 淳	金沢大学附属病院 遺伝診療部 特任教授
加藤 光広	昭和大学医学部 小児科学講座 教授
上原 朋子	愛知県医療療育総合センター発達障害研究所 遺伝子医療研究部 非常勤研究員 愛知県医療療育総合センター中央病院 小児内科・遺伝診療科 医長
渡辺 智子	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 遺伝カウンセラー
鈴木 寿人	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター 専任講師

研究協力者

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法 研究体制

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

疾患の専門医群の研究ネットワーク体制を構築済みである。

<研究対象>

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

1. 全ライフステージを網羅する診断基準への改訂

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

- ① 遺伝子解析を契機に診断された乳幼児期・成人期後期症例の臨床症状を系統的に再整理・解析し(Reverse phenotyping)、年齢に依存した臨床症状・合併症を明らかにした。詳細な情報を得るために家族会・患者会に参加した。治療の開発のため iPSC 細胞を利用した実験も行った。
- ② 先行する研究成果や最近の海外研究により明らかになってきた乳幼児期・成人期後期の合併症の発症頻度を明らかにし、ガイドラインの改訂や早期スクリーニング検査の必要性を示唆した。

2. 指定難病に類縁する症候群の指定難病としての適格性の評価

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

3. 乳児期から成人までの全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築

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

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、解析の前後に遺伝カウンセリングを行い、書面で意思確認を行った。遺伝学的検査については関連ガイドラインを遵守して行った。また検討にあたっては全ての個人情報に潜在化された。

C. 研究結果

1. 全ライフステージを網羅する診断基準への改訂

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

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

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

連を認識するには十分な所見であることが示された。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. 指定難病に類縁する症候群の指定難病としての適格性の評価

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. 乳児期から成人までの全自然歴を網羅した疾患レジストリの構築

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

- Ogawa E, Yotani N, Irie R, Kosaki R, Kosaki K, Uchiyama T, Onodera M, Kawai T. Severe Liver Disorder Following Liver Transplantation in STING-Associated Vasculopathy with Onset in Infancy. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):967-74.
14. Ishisaka E, Watanabe A, Murai Y, Shirokane K, Matano F, Tsukiyama A, Baba E, Nakagawa S, Tamaki T, Mizunari T, Tanikawa R, Morita A. Role of RNF213 polymorphism in defining quasi-moyamoya disease and definitive moyamoya disease. *Neurosurg Focus.* 2021;51(3):E2.
 15. Isobe A, Maeda N, Fujita H, Banno S, Kageyama T, Hatabu N, Sato R, Suzuki E, Miharu M, Komiyama O, Nakashima M, Matsunaga T, Nishimura G, Yamazawa K. Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3-month-old infant with Feingold syndrome 2. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):952-4.
 16. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet.* 2021;58(8):505-13.
 17. Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):119.
 18. Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I. Expanding the KIF4A-associated phenotype. *Am J Med Genet A.* 2021;185(12):3728-39.
 19. Kato K, Miya F, Oka Y, Mizuno S, Saitoh S. A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders. *J Hum Genet.* 2021;66(5):491-8.
 20. Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Kato M, Takahashi T, Yorifuji T. Mutational and clinical spectrum of Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):288.
 21. Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(3):1118-25.
 22. Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain Dev.* 2021;43(8):873-8.
 23. Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, Ogata T. Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):73.
 24. Minatogawa M, Unzaki A, Morisaki H, Syx D, Sonoda T, Janecke AR, Slavotinek A, Voermans NC, Lacassie Y, Mendoza-Londono R, Wierenga KJ, Jayakar P, Gahl WA, Tiffit CJ, Figuera LE, Hilhorst-Hofstee Y, Maugeri A, Ishikawa K, Kobayashi T, Aoki Y, Ohura T, Kawame H, Kono M, Mochida K, Tokorodani C, Kikkawa K, Morisaki T, Kobayashi T, Nakane T, Kubo A, Ranells JD, Migita O, Sobey G, Kaur A, Ishikawa M, Yamaguchi T, Matsumoto N, Malfait F, Miyake N, Kosho T. Clinical and molecular features of 66 patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by pathogenic variants in CHST14 (mcEDS-CHST14). *J Med Genet.* 2021.
 25. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers Danlos Syndrome with Glycosaminoglycan Abnormalities. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:235-49.
 26. Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H. Comprehensive

- genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies. *J Hum Genet.* 2021;66(11):1061-8.
27. Miyamoto S, Kato M, Sugiyama K, Horiguchi R, Nakashima M, Aoto K, Mutoh H, Saitsu H. A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies. *J Hum Genet.* 2021;66(12):1189-92.
 28. Miyatake S, Kato M, Kumamoto T, Hirose T, Koshimizu E, Matsui T, Takeuchi H, Doi H, Hamada K, Nakashima M, Sasaki K, Yamashita A, Takata A, Hamanaka K, Satoh M, Miyama T, Sonoda Y, Sasazuki M, Torisu H, Hara T, Sakai Y, Noguchi Y, Miura M, Nishimura Y, Nakamura K, Asai H, Hinokuma N, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Ikeda Y, Kimura N, Amemiya K, Horino A, Fukuoka M, Ikeda H, Merhav G, Ekhilevitch N, Miura M, Mizuguchi T, Miyake N, Suzuki A, Ohga S, Saitsu H, Takahashi H, Tanaka F, Ogata K, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N. De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria. *Sci Adv.* 2021;7(13).
 29. Murai Y, Ishisaka E, Watanabe A, Sekine T, Shirokane K, Matano F, Nakae R, Tamaki T, Koketsu K, Morita A. RNF213 c.14576G>A Is Associated with Intracranial Internal Carotid Artery Saccular Aneurysms. *Genes (Basel).* 2021;12(10).
 30. Muroi A, Shiono J, Ihara S, Morisaki H, Nakai Y. Nonsurgical treatment of cerebral ischemia associated with ACTA2 cerebral arteriopathy: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2021.
 31. Mushino T, Hiroi T, Yamashita Y, Suzaki N, Mishima H, Ueno M, Kinoshita A, Minami K, Imai K, Yoshiura K.I., Sonoki T, Tamura S. Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2021;60(12):1927-33.
 32. Namkoong H, Omae Y, Asakura T, Ishii M, Suzuki S, Morimoto K, Kawai Y, Emoto K, Oler AJ, Szymanski EP, Yoshida M, Matsuda S, Yagi K, Hase I, Nishimura T, Sasaki Y, Asami T, Shiomi T, Matsubara H, Shimada H, Hamamoto J, Jhun BW, Kim SY, Huh HJ, Won HH, Ato M, Kosaki K, Betsuyaku T, Fukunaga K, Kurashima A, Tettelin H, Yanai H, Mahasirimongkol S, Olivier KN, Hoshino Y, Koh WJ, Holland SM, Tokunaga K, Hasegawa N, Nontuberculous M, Bronchiectasis - Japan Research C. Genome-wide association study in patients with pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Eur Respir J.* 2021;58(2).
 33. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions. *Am J Med Genet A.* 2021;185(10):2913-21.
 34. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021;66(10):1021-7.
 35. Nitahara-Kasahara Y, Mizumoto S, Inoue YU, Saka S, Posadas-Herrera G, Nakamura-Takahashi A, Takahashi Y, Hashimoto A, Konishi K, Miyata S, Masuda C, Matsumoto E, Maruoka Y, Yoshizawa T, Tanase T, Inoue T, Yamada S, Nomura Y, Takeda S, Watanabe A, Kosho T, Okada T. A new mouse model of Ehlers-Danlos syndrome generated using CRISPR/Cas9-mediated genomic editing. *Dis Model Mech.* 2021;14(12).
 36. Numabe H, Kosaki K. Prevalence of Hallermann-Streiff syndrome in a Japanese pediatric population. *Pediatr Int.* 2021;63(4):474-5.
 37. Ohashi K, Fukuhara S, Miyachi T, Asai T, Imaeda M, Goto M, Kurokawa Y, Anzai T, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Yamagata T, Saitoh S. Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings. *J Autism Dev Disord.* 2021;51(12):4655-62.
 38. Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3. *J Hum Genet.* 2021;66(4):439-43.
 39. Sagawa Y, Ogawa T, Matsuyama Y, Nakagawa Kang J, Yoshizawa Araki M, Unnai Yasuda Y, Tumurkhuu T, Ganburged G, Bazar A, Tanaka T, Fujiwara T, Moriyama K. Association between Smoking during Pregnancy and Short Root Anomaly in Offspring. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21).
 40. Seike Y, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Minatoya K, Ogino H. Surgical Outcome and Histological Differences between Individuals with TGFBR1 and TGFBR2 Mutations in Loey-Dietz Syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27(1):56-63.
 41. Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann

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

- common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):41.
59. Ikura H, Kitakata H, Endo J, Moriyama H, Sano M, Tsujikawa H, Sawano M, Masuda T, Ohki T, Ueda M, Kosaki K, Fukuda K. Three patients of transthyretin amyloidosis in a Japanese family with amyloidogenic transthyretin Thr49Ser (p.Thr69Ser) variant. *Eur J Med Genet*. 2022;65(3):104451.
 60. Kanako KI, Sakakibara N, Murayama K, Nagatani K, Murata S, Otake A, Koga Y, Suzuki H, Uehara T, Kosaki K, Yoshiura K.I., Mishima H, Ichimiya Y, Mushimoto Y, Horinouchi T, Nagano C, Yamamura T, Iijima K, Nozu K. BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability. *J Hum Genet*. 2022;67(3):143-8.
 61. Kanno M, Suzuki M, Tanikawa K, Numakura C, Matsuzawa SI, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Makino S, Tamiya G, Nakano S, Funayama R, Shiota M, Nakayama K, Mitsui T, Hayasaka K. Heterozygous calcyclin-binding protein/Siah1-interacting protein (CACYPBP/SIP) gene pathogenic variant linked to a dominant family with paucity of interlobular bile duct. *J Hum Genet*. 2022.
 62. Kumaki T, Enomoto Y, Aida N, Goto T, Kurosawa K. Progression of cerebral and cerebellar atrophy in congenital contractures of limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14734.
 63. Maruwaka K, Nakajima Y, Yamada T, Tanaka T, Kosaki R, Inagaki H, Kosaki K, Kurahashi H. Two Japanese patients with Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 2. *Am J Med Genet A*. 2022.
 64. Masuda M, Kanno A, Nara K, Mutai H, Morisada N, Iijima K, Morimoto N, Nakano A, Sugiuchi T, Okamoto Y, Masuda S, Katsunuma S, Ogawa K, Matsunaga T. Phenotype-genotype correlation in patients with typical and atypical branchio-oto-renal syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):969.
 65. Minatogawa M, Miyake N, Tsukahara Y, Tanabe Y, Uchiyama T, Matsumoto N, Kosho T. Expanding the phenotypic spectrum of cardiospondylocarpofacial syndrome: From a detailed clinical and radiological observation of a boy with a novel missense variant in MAP3K7. *Am J Med Genet A*. 2022;188(1):350-6.
 66. Miyamoto T, Hosoba K, Akutsu SN, Matsuura S. Imaging of the Ciliary Cholesterol Underlying the Sonic Hedgehog Signal Transduction. *Methods Mol Biol*. 2022;2374:49-57.
 67. Murakami H, Uehara T, Enomoto Y, Nishimura N, Kumaki T, Kuroda Y, Asano M, Aida N, Kosaki K, Kurosawa K. Persistent Hyperplastic Primary Vitreous with Microphthalmia and Coloboma in a Patient with Okur-Chung Neurodevelopmental Syndrome. *Mol Syndromol*. 2022;13(1):75-9.
 68. Mutai H, Momozawa Y, Kamatani Y, Nakano A, Sakamoto H, Takiguchi T, Nara K, Kubo M, Matsunaga T. Whole exome analysis of patients in Japan with hearing loss reveals high heterogeneity among responsible and novel candidate genes. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):114.
 69. Nagai K, Niihori T, Okamoto N, Kondo A, Suga K, Ohhira T, Hayabuchi Y, Homma Y, Nakagawa R, Ifuku T, Abe T, Mizuguchi T, Matsumoto N, Aoki Y. Duplications in the G3 domain or switch II region in HRAS identified in patients with Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2022;43(1):3-15.
 70. Nagaya S, Maruyama K, Watanabe A, Meguro-Horike M, Imai Y, Hiroshima Y, Horike SI, Kokame K, Morishita E. First report of inherited protein S deficiency caused by paternal PROS1 mosaicism. *Haematologica*. 2022;107(1):330-3.
 71. Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, Nara K, Inoue S, Matsunaga T. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;152:110975.
 72. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):446-53.
 73. Saitoh S. Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders. *Cells*. 2022;11(1).
 74. Suzuki H, Nozaki M, Yoshihashi H, Imagawa K, Kajikawa D, Yamada M, Yamaguchi Y, Morisada N, Eguchi M, Ohashi S, Ninomiya S, Seto T, Tokutomi T, Hida M, Toyoshima K, Kondo M, Inui A, Kurosawa K, Kosaki R, Ito Y, Okamoto N, Kosaki K, Takenouchi T. Genome Analysis in Sick Neonates and Infants: High-yield Phenotypes and Contribution of Small Copy Number Variations. *J Pediatr*. 2022.
 75. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saito H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes (Basel)*. 2022;13(2).

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

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

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

- 哉、江口麻優子、大橋祥子、二宮伸介、瀬戸俊之、徳富智明、飛弾麻里子、豊島勝昭、近藤昌敏、乾あやの、黒澤健司、小崎里華、伊藤裕司、岡本伸彦、小崎健次郎、武内俊樹、重症新生児 85 名における遺伝学的解析：構造変異の検出と精緻な新生児ゲノム医療の実現,第 66 回 日本人類遺伝学会,横浜(オンライン),2021.10.13-16,国内
40. 鈴木民夫、齊藤亨、岡村賢、小崎里華、若松一雅、伊藤祥輔、中島修、日本人の眼皮皮膚白皮症 6 型 (OCA6) : マウスモデルによる SLC24A5 遺伝子の機能解析,第 66 回 日本人類遺伝学会,横浜(オンライン),2021.10.13-16,国内
41. 齊藤 亨、岡村 賢、小崎里華、若松一雅、伊藤祥輔、中島 修、山下英俊、穂積豊、鈴木民夫、眼皮皮膚白皮症 6 型の日本人症例に認められた SLC24A5 遺伝子変異が網膜色素上皮に及ぼす影響の検討,色素細胞学会,仙台(オンライン),2021.10.23,国内
42. Toru Saito, Ken Okamura, Rika Kosaki, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Osamu Nakajima, Hidetoshi Yamashita, Yutaka Hozumi, Tamio Suzuki, Impact of a SLC24A5 novel mutation identified in the first Japanese patient with oculocutaneous albinism 6 on retinal pigment epithelium,第 46 回日本研究皮膚科学会,京都(オンライン),2021.12.4,国内
43. Yoko Aoki, Noncanonical GTPases: RRAS2, RRAS, MRAS, RIT1., 7th International RASopathies Symposium: Pathways to Understanding - Expanding Knowledge, Enhancing Research and Therapeutic Discovery 2, USA (online), July 23-25, 2021, 国際
44. 青木 洋子、野澤明史、新堀哲也、小関道夫、リンパ管疾患と原因遺伝子,第 45 回 日本リンパ学会総会,東京 (オンライン), 44351, 国内
45. 永井 康貴、新堀 哲也、岡本 伸彦、近藤 朱音、須賀 健一、大平 智子、早瀬 康信、本間 友佳子、中川 竜二、井福 俊允、阿部 太紀、水口 剛、松本 直通、青木 洋子, HRAS 遺伝子内重複患者の分子学的解析と臨床症状,日本人類遺伝学会第 66 回大会,横浜 (オンライン), 2021 年 10 月 13 日~10 月 16 日,国内
46. 横内里帆、小川卓也、森山啓司, 当科を受診した Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの顎顔面形態の特徴について,第 45 回日本口蓋裂学会総会・学術集会,オンライン,20210520-21, 国内
47. Y Inagaki, T Ogawa, T Kawamoto, K Moriyama, T Tanaka, OPN3 mutations underlie non-syndromic oligodontia in Japanese, EOS 2021 Annual Virtual Conference, Web, 20210702-03, 国際
48. 大河原愛奈、辻美千子、門田千穂、小笠原毅、森山啓司, Turner 症候群の口蓋形態の三次元的解析-Turner 症候群の口蓋形態は高口蓋ではなく狭口蓋である-,第 61 回日本先天異常学会学術集会,オンライン,20210807-08,国内
49. 森山啓司, 顎顔面領域の形態形成や機能発育の障害改善に向けた矯正歯科の取り組み,第 24 回日本歯科医学会学術大会,オンライン,20210923-25,国内
50. KM Soe, T Ogawa, K Moriyama, BCOR mediated regulation of ZFPM2 via BCL6 involved in hyperactive root formation of OFCD syndrome,第 69 回国際歯科学研究学会日本部会 (JADR) 学術大会,福岡(オンライン),20211024-25,国内
51. 森山啓司, 口腔顎顔面の形態形成・成長発育異常の診断・治療から考える歯科矯正学の現在と未来ーヘルスサイエンスの起点としての歯科矯正学,第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議,神奈川(オンライン),20211103-05,国内
52. 大森雄一朗、上園将慶、大岩真由、高際友里、船橋健太、吉澤英之、辻美千子、森山啓司, 成長期の BWS 患者に対する治療介入が顎顔面形態に及ぼす影響,第 80 回日本矯正歯科学会学術大会&第 5 回国際会議,神奈川(オンライン),20211103-05,国内
53. K Moriyama, 3D Evaluation of the Tongue and Oral Cavity before and after Orthognathic Surgery for Mandibular Prognathism, 28th Australian Orthodontic Virtual Congress, Web, 20220311-12, 国際
54. 榎本友美、鶴崎美徳、黒澤健司, ABL1 の recurrent 変異による両側無眼球症の症例,第 61 回日本先天異常学会学術集会,東京(オンライン), 202187-8, 国内
55. 黒澤健司、榎本友美、鶴崎美徳, SET および SPTAN1 を含む 9q3411 欠失症候群は地歴障害と特徴的顔貌を示す,第 61 回日本先天異常学会学術集会,東京(オンライン), 202187-8, 国内
56. 上原健史、関衛順、露崎悠、榎本友美、黒澤健司, LARS1 遺伝子異常の 1 例,第 61 回日本先天異常学会学術集会,東京(オンライン), 202187-8, 国内
57. 関衛順、上原健史、熊木達郎、武内俊樹、小崎 健次郎、黒澤健司, 脳瘤を認めた PPP2R5D 関連神経発達遅滞の 1 例,第 66 回日本人類遺伝学会,横浜,20211014-16,国内
58. 西村直人、榎本友美、関衛順、熊木達郎、村上博昭、林朋子、佐藤博信、武内俊樹、小崎 健次郎、黒澤健司, 環椎低形成の合併

- を認めた Shashi-Pena 症候群の 1 例,第 66 回 日本人類遺伝学会,横浜,20211014-16,国内
59. 井坂美帆, 来住美和子, 小林美和, 大場大樹, 相良真理子, 小田小百合, 逆井悦子, 大橋博文, オンラインによる先天異常症候群集団外来の報告,第 66 回日本人類遺伝学会,東京 (オンライン),44485,国内
60. 大橋圭, 川岡奈緒実, 谷合弘子, 三宅紀子, 松本直通, 齋藤 伸治,NAA15 遺伝子の変異に伴う重度知的発達症ならびに自閉スペクトラム症の男児の一例,第 63 回日本小児神経学会学術集会,オンライン,2021527,国内
61. Otsuji S, Kato K, Lequesne CH, Mizuno S, Rio M, Miyatake S, Nishio Y, Matsumoto N, Cormier-Daire V, Saitoh S,Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Scintel-like syndrome: Description of two novel cases confirming the pathogenicity and clinical diversity,American Society of Human Genetics Virtual Meeting 2021,USA(web) ,20211018-22, 国際
62. 稲葉美枝, 水野 誠司, 小崎 健次郎 ,Blaschko 線に沿ったモザイク状の皮膚色素沈着を有する TFE3 遺伝子のミスセンス変異の一例,第 61 回日本先天異常学会学術集会,東京(オンライン),202188,国内
63. 稲葉美枝, 野上健, 伊藤弘紀, 栗田和洋, 谷合弘子, 青木 洋子, 水野 誠司,進行性の膝関節拘縮を認めた MAP2K 1 変異の CFC 症候群の 3 例,第 43 回日本小児遺伝学会学術集会,松本 (オンライン) ,202118-19,国内
64. 川戸和美, 西恵理子, 植田紀美子, 長谷川結子 岡本伸彦,ルビンシュタイン・テイビ症候群における長期的合併症,第 6 回日本人類遺伝学会,横浜(オンライン),20211,国内
65. 阿久津シルビア夏子, 宮本達雄, 富岡啓太, 大場大樹, 大橋博文, 松浦伸也,トリソミー症候群の細胞初期化で誘導されるトリソミーレスキュー,第 5 回放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス,広島(オンライン),44352,国内
66. Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Keita Tomioka, Daiju Oba, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura,iPSC reprogramming-mediated aneuploidy correction in autosomal trisomy syndromes,第 64 回日本放射線影響学会,茨城(オンライン),44461,国内
67. Silvia Natsuko Akutsu, Tatsuo Miyamoto, Daiju Oba, Keita Tomioka, Hiroshi Ochiai, Hirofumi Ohashi, Shinya Matsuura,iPSC reprogramming-mediated random trisomy correction in aneuploidy syndromes.The 6th International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation Disaster Medical Science,Fukushima (web),7 February, 2022,国際
68. 松浦伸也,ゲノム編集法を用いた放射線感受性細胞の作製と解析,第 3 回放射線災害・医科学研究拠点ワークショップ,福島(オンライン),44600,国内
69. 宮本達雄, 細羽康介, 板橋岳志, 岩根敦子, 阿久津シルビア夏子, 落合 博, 斎藤裕見子, 山本 卓, 松浦伸也,ペルオキシソーム欠損による繊毛シグナル伝達障害の分子機構,第 44 回日本分子生物学会年会,横浜(オンライン),44531,国内
70. Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S ,Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome,European Society of Human Genetics Conference, 2021 ,Virtual Conference,2021828-31,国際
71. 副島英伸,エピゲノム異常疾患とゲノム異常 ,第 3 回 Chubu Cytogenetics Conference, オンライン開催,2022319 ,国内
72. 副島英伸,エピゲノム異常疾患—基礎、解析、診断—,第 2 8 回臨床細胞遺伝学セミナー,オンライン開催,2021123-2022111,国内
73. 東元健, 渡邊英孝, 三宅紀子, 森田純代, 堀居拓郎, 畑田出穂, 松本直通, 副島英伸,IGF2-DMR0 は DNA メチル化依存的な IGF2 P0 プロモーター特異的エンハンサーである—ソトス症候群のインプリントDMR の DNA メチル化解析から— ,第 14 回日本エピジェネティクス研究会年会,Web 開催,2021330-31,国内
74. 原聡史, 孫菲菲, 富田知世子, 田上由香, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸,表現型は一致するが DNA メチル化状態が一致しない Beckwith-Wiedemann 症候群双胎 (二絨毛膜二羊膜) の 1 例 ,日本人類遺伝学会第 66 回大会・第 28 回日本遺伝子診療学会大会,ハイブリッド開催,20211013-16,国内
75. 八木弘子, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 東元健, 副島英伸, 照井君典,Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した副腎性クッシング症候群の一例,第 29 回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第 41 回日本内分泌学会東北地方会,Web 開催,2021911,国内
76. 濱口 陽, 三嶋博之, 河合智子, 齋藤 伸治, 秦 健一郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎,次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の新規 DNA メチル化サイトの検索,日本人類遺伝学会第 66 回大会/第 28 回日本遺伝子診療学会大会 合同開催,パシフィコ横浜,2021,Oct,13~16,国内

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし