

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患

研究分担者 副島 英伸  
国立大学法人佐賀大学 医学部 分子生命科学講座 教授

**研究要旨**

過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群および類縁疾患に当たるベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。BWSについては、多様な表現型を示すことから Beckwith-Wiedemann スペクトラム（BWSp）という呼称と表現型に基づくスコアリングシステムを提唱されている。研究期間内に解析した 44 例について調査したところ、BWSp スコアが 4 以上の古典的 BWS 例は 3 以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、新生児期低血糖の頻度が高かった。また、古典的 BWS で no alteration を示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSp スコアが低かった。これらの結果から、BWSp スコアリングシステムの有用性が確認できた。分子遺伝学的解析を有償化すると、解析症例数は半減したものの、COVID-19 の影響は統計学的には認められなかった。BWS 成人期の臨床症状や合併症については、海外の研究によると、小児期の症状に対して治療を行ったとしても成人期でも何らかの後遺症を認める症例が多く存在した。ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査により、成人以降に新たに出現する症状があることが明らかとなった。さらにウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究より、特徴的顔貌が成人期でも認められることを確認した。これらの疾患については、今後も成人症例の集積と解析が必要である。

研究協力者

東元 健 佐賀大学医学部 准教授  
原 聡史 佐賀大学医学部 助教  
八木ひとみ 佐賀大学医学部 技術員  
田中 千夏 佐賀大学医学部 技術補佐員

**A. 研究目的**

本研究では、過成長を主徴とする先天異常遺伝子疾患、とくにウィーバー症候群とソトス症候群および類縁疾患に当たるベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）を対象に、臨床的あるいは分子遺伝学的に確定された症例の乳幼児期・成人期後期の臨床情報を収集・解析し、自然歴と合併症を明らかにすることを目的とした。

これら三つの疾患は、臨床症状のオーバーラップが見られることや、一部の症例で原因となる遺伝子異常が重複することが報告されており、临床上、鑑別が重要である。

BWS は、過成長、巨舌、腹壁欠損、片側肥大、顔面の単純性母斑、耳垂の線状溝・耳輪後縁の小窩、一過性低血糖、腎肥大や肝腫大などを呈し、Wilms 腫瘍、肝芽種などの胎児性腫瘍が高頻

度に発生する先天異常疾患である。原因は、11p15.5-p15.4 のジェネティックあるいはエピジェネティックな変化で生じるインプリンティング異常である。BWS の原因は、ICR1 高メチル化（ICR1-GOM）、ICR2 低メチル化（ICR2-LOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: patUPD）、CDKN1C 機能喪失変異、11p15.5 copy number variation（CNV）の五つに大別できるが、およそ 20%の患児ではこれらの異常を検出することができない。多様な表現型を示すことおよび既知の遺伝子異常を検出できない症例が存在することから、European Network for Human Congenital Imprinting Disorders（EUCID）が Beckwith-Wiedemann スペクトラム（BWSp）という呼称と表現型に基づくスコアリングシステムを提唱した（Brioude F, et al.: Nat Rev

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

ソトス症候群は、大頭、過成長、骨年齢促進、発達の遅れ、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストン H3 リジン 36 のモノメチル化とジメチル化 (H3K36me1, H3K36me2) を触媒する酵素 NSD1 である。

ウィーバー症候群は、出生前からの過成長、特徴的な顔貌、骨年齢促進、軽度~中等度の発達の遅れ、大頭症、粗く低い泣き声、小顎症、臍帯ヘルニア、指・四肢関節伸展・拘縮、余剰皮膚、細く粗な毛髪などの多彩な症状を呈する先天異常疾患である。原因遺伝子は、ヒストン H3 リジン 27 のトリメチル化 (H3K27me3) を触媒する酵素 EZH2 である。

これらの疾患は rare disease であることから、成人期での臨床情報の収集には長期フォローが必要である。しかし、成長ともに医療的フォローから脱落する症例も多く、成人期での症状を収集することは困難な場合が多い。そこで、先行する研究成果や最近の海外研究を参照し、成人期の臨床症状や合併症の頻度を明らかにすることを試みた。

## B. 研究方法

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の解析  
本研究期間 (2020 年度~2022 年度) に当研究室で収集・解析した BWS 症例を対象とした。BWSp スコアリングシステム (表 1) に基づき、4 以上を古典的 BWS、2 または 3 を疑い例、1 以下を非該当例とした。それぞれの症例群において、上述の分子遺伝学的異常、および臨床症状別の症例数を解析した。

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

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

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

## 2. BWS 解析有償化による解析数の推移

2012 年度から BWS の分子遺伝学的解析を有償化 (トリオ解析で 5 万円) している。金額は、解析に用いる消耗品の実費に基づいており、解析機器の減価償却、人件費は含まれていない。有償化前、有償化後の解析検体数について調査した。加えて、COVID-19 パンデミック前後の解析検体数について調査した。

## 3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

BWS 患者の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症の頻度をまとめた。

## 4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

ソトス症候群の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症の頻度をまとめた。

## 5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

ウィーバー症候群の成人期の症状、合併症について報告された論文を検索し、成人期の臨床症状や合併症についてまとめた。

## (倫理面への配慮)

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

## C. 研究結果

1. BWSp スコアリングシステムを用いたスコア別分類と原因遺伝子異常および臨床症状の解析

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

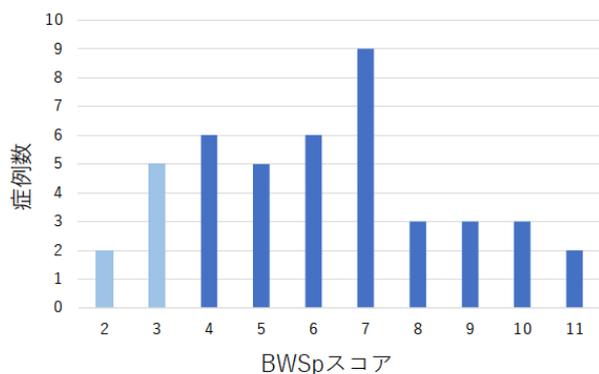


図1. BWSpスコア別症例数  
4以上：古典的BWS、2～3：BWS疑い例

表2 BWSの遺伝子異常別・BWSpスコア別症例数

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

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

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

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

表3 古典的BWS例と疑い例の臨床症状と頻度

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

## 2. BWS解析有償化による解析数の推移

年間平均解析症例数は、無償解析（2009年～2011年）では37.7例、有償化後（2012年～2019年）は18.3例、COVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）15.7例で、有償化後解析症例数は有意に低くなった。有償化後（2012年～2019年）とCOVID-19パンデミック期間（2020年～2022年）では、パンデミック期間で減少傾向があったが有意差はなかった（Steel-Dwas検定、 $p = 0.4335$ ）（図2）。

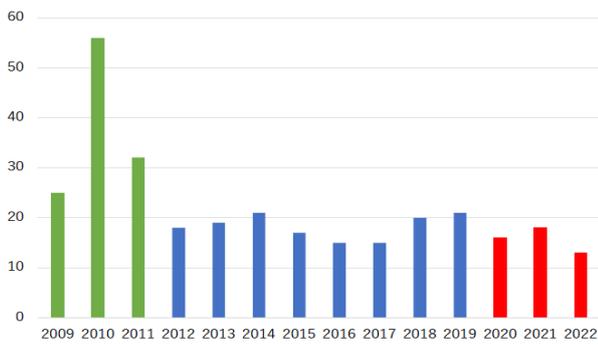


図2 BWS解析症例数の年度別推移

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

### 3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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

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

### 4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

英国のソトス症候群成人症例44名を解析した論文が報告されていた（Foster A, et al., *Am J Med Genet Part C*, 2019）。平均年齢30歳（18～48歳、男：女 = 17：27）の解析の結果、以下の項目が報告されている。

- 1) 36名（82%）の患者で軽症以上の精神発達遅滞を認め、約半数（17名）は自己管理が困難であった。また、中程度以上の精神発達遅滞の

ある患者の20%に自閉症スペクトラムを認めた。

- 2) 身長は、女性が $+1.9 \text{ SD}$ 、男性が $+0.5 \text{ SD}$ であった。
- 3) ソトス症候群に特徴的な顔貌は成人でも認められたが、小児患者に見られる頬部紅潮と狭い顎のラインは成人患者では見られなかった。
- 4) 女兒の初潮年齢、男児の変声時期は一般集団と差はなかった。4名の女性が出産し、計9人の子供のうち2人がソトス症候群であった。
- 5) 成人で新たに認められた症状として、歯科的問題（16%）、難聴（16%）、大動脈拡大（9%）、関節拘縮（9%）、下肢のリンパ浮腫（7%）、進行性振戦（7%）が見られた。
- 6) 24名（55%）の患者で側彎症または脊柱後湾症を認め、このうち23名が16歳以下で診断されていた。また、11名が外科的治療が必要であった。
- 7) 8名（18%）の患者に先天性腎奇形があり、このうち2名が成人後に高血圧を発症した。

### 5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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

## D. 考察

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

### 2. BWS 解析有償化による解析数の推移

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

### 3. BWS 成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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

### 4. ソトス症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

英国のソトス症候群成人症例の解析から成人期の症状の詳細が明らかとなった。頻度は低いものの、成人以降に新たに出現する症状があることが明らかとなった。この先行研究の調査は18～48歳の患者を解析していることから、今後は50代以降の患者の症状の解析が肝要と考えられた。

### 5. ウィーバー症候群成人患者の臨床症状に関する先行研究の調査

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

## E. 結論

BWSpスコアリングシステムで4以上の古典的BWS例は3以下の疑い例に比べて、原因遺伝子異常の陽性率と過成長、巨舌、新生児期低血糖の頻度が高かった。また、古典的BWSでno alterationを示した症例は、分子遺伝学的異常を示した症例に比べ、BWSpスコアが低かった。BWSpスコアリングシステムの有用性が確認できた。分子遺伝学的解析を有償化すると、解析症例数は半減したものの、COVID-19の影響は統計学的には認められなかった。認められなかった。

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

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Higashimoto K, Watanabe H, Tanoue Y, Tonoki H, Tokutomi T, Hara S, Yatsuki H, Soejima H. Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*, 58(6):422–425, 2021 (doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106907) PMID: 32447322 Open Access
- 2) Kodera C, Aoki S, Ohba T, Higashimoto K, Mikami Y, Fukunaga M, Soejima H, Katabuchi H. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series. *J Obstet Gynaecol Res*. 47(3):1118–1125, 2021 (doi: 10.1111/jog.14647) PMID: 33462953
- 3) Sun F, Hara S, Tomita C, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H. Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith–Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 185(10):3062–3067, 2021. DOI: 10.1002/ajmg.a.62364. PMID: 34037318
- 4) 副島英伸. Lecture (臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義) エピゲノム. *遺伝子医学* 38号 11(4):108–115, 2021
- 5) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. *Clin Epigenet*, 14:64, 2022. doi.org/10.1186/s13148-022-01280-0 PMID: 35581658
- 6) Soejima H, Hara S, Ohba T, Higashimoto K. Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith–Wiedemann Syndrome. Special Issue "Beckwith–Wiedemann Spectrum and Cancer" Drs. Mussa A and Kalish JM (eds.), *Cancers*, 14(22): 5563, 2022 doi.org/10.3390/cancers14225563 PMID: 36428656
- 7) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群と Sotos 症候群. 特集: 知っておくべき周産期・新生児領域の遺伝学的検査を展望する *周産期医学* 52(5):755–759, 2022
- 8) Higashimoto K, Hara S, Soejima H. DNA Methylation Analysis Using Bisulfite Pyrosequencing. *Methods Mol Biol*. 2023;2577:3–20.

## 2. 学会発表

- 1) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H, DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. , European Society of Human Genetics Conference, , 2020 Virtual Conference, 2020.6.6-9. , 国際
- 2) 山本徒子、大隈恵美、副島英伸、横山正俊、羊水・胎盤・新生児末梢血の染色体検査結果に相違を認めた性染色体モザイクの1例, 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, Web開催, 2020.7.3-5, 国内
- 3) 副島英伸, 遺伝の基礎とエピジェネティクスの基礎, 日本遺伝看護学会第19回学術大会, Web開催, 2020.9.19-2, 国内
- 4) 副島英伸, 教育セッション7 ヒト疾患のエピゲノム, 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 5) 大隈恵美、中尾佳史、大隈良一、栗原麻希子、光貴子、田中智子、山本徒子、橋口真理子、中村秀明、佐藤朋美、横山正俊、副島英伸、荒金尚子、子宮体癌再発症例におけるがんゲノムプロファイリング検査 , 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 6) 東元健、渡邊聖、田上由香、外木秀文、徳富智明、原聡史、八木ひとみ、副島英伸, ICR1のセントロメア側のDNA低メチル化によって生じたシルバーラッセル症候群の1例, 日本人類遺伝学会第65回大会 , Web開催, 2020.11.18-12.2, 国内
- 7) 東元健、渡邊英孝、三宅紀子、森田純代、堀居拓郎、畑田出穂、松本直通、副島英伸, IGF2-DMR0はDNAメチル化依存的なIGF2 P0プロモーター特異的エンハンサーである—ソトス症候群のインプリントDMRのDNAメチル化解析から—, 第14回日本エピジェネティクス研究会年会, Web開催, 2021.3.30-31, 国内
- 8) Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S, Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome., European Society of Human Genetics Conference, 2021 , Virtual Conference., 2021.8.28-31., 国際
- 9) 副島英伸, エピゲノム異常疾患とゲノム異常, 第3回Chubu Cytogenetics Conference, オンライン開催, 2022.3.19, 国内
- 10) 副島英伸, エピゲノム異常疾患—基礎、解析、診断—, 第28回臨床細胞遺伝学セミナー, オンライン開催, 2021.12.3-2022.1.11, 国内
- 11) 東元健, 渡邊英孝, 三宅紀子, 森田純代, 堀居拓郎, 畑田出穂, 松本直通, 副島英伸, IGF2-DMR0はDNAメチル化依存的なIGF2 P0プロモーター特異的エンハンサーである—ソトス症候群のインプリントDMRのDNAメチル化解析から— , 第14回日本エピジェネティクス研究会年会, Web開催, 2021.3.30-31, 国内
- 12) 原聡史、孫菲菲、富田知世子、田上由香、八木ひとみ、東元健、副島英伸, 表現型は一致するがDNAメチル化状態が一致しないBeckwith-Wiedemann症候群双胎（二絨毛膜二羊膜）の1例 , 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会, ハイブリッド開催, 2021.10.13-16, 国内
- 13) 八木弘子、佐藤知彦、神尾卓哉、東元健、副島英伸、照井君典, Beckwith-Wiedemann症候群に合併した副腎性クッシング症候群の一例, 第29回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第41回日本内分泌学会東北地方会, Web開催, 2021.9.11, 国内
- 14) Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H, Aberrant hypomethylation of imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia., European Society of Human Genetics 2022, Hybrid Conference, 2022.6.11-14., 国際
- 15) 青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片渕秀隆、副島英伸, 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常. 2022.6.9-10. (Poster P-17) , 第15回日本エピジェネティクス研究会年会, 九州大学医学部百年講堂, 2022.6.9-10, 国内
- 16) 山西恵、豊福彩、西松謙一、山本美紗子、大西佑実、春日摩耶、平山貴裕、日野麻世、山西優紀夫、横山玲子、山村省吾、坂田晴美、吉田隆昭、東元健、副島英伸, 母由来微小欠失によるH19DMR高メチル化を示したBeckwith-Wiedemann症候群の兄弟例, 第8回日本産科婦人科遺伝診

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

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

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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし