# 戦略的創造研究推進事業 発展研究(SORST)

# 研究終了報告書

研究課題「染色体構造異常を基盤とした疾病遺 伝子の単離と解析」

研究期間:平成17年11月1日~ 平成20年3月31日

研究代表者氏名 新川詔夫 (北海道医療大学、教授)

#### 1. 研究課題名

染色体構造異常を基盤とした疾病遺伝子の単離と解析

#### 2. 研究実施の概要

ヒトゲノムシーケンシングが完了した現在でも位置的クローニング法や位置的候補遺伝子探索法による疾患遺伝子同定の重要性は変わらない。本研究は、CREST 研究を引き継ぎ、「試料収集・解析グループ」が国内外から(1)染色体転座を伴う疾患症例、(2)微細染色体欠失・重複を伴う疾患症例、および(3)単因子遺伝病の家系例などの患者試料を収集・臨床解析し、「疾患遺伝子単離・解析グループ」が、(1)転座症例では BAC クローンを用いた FISH 解析によって切断点クローンを同定し、断裂した遺伝子を単離する。次いで、核型正常の同一疾患患者を国内外から集積し、その変異解析で疾患遺伝子を同定する、(2)欠失・重複では自家製を含むマイクロアレイによる解析で構造異常を特定し、欠失・重複部位から疾患遺伝子を単離あるいは新規知見を得る、(3)家系例からのアプローチでは連鎖解析あるいは関連解析による疾患座マッピング後、位置的候補遺伝子探索法により疾病遺伝子の単離・同定を目指すものである。

本研究期間の3年5ヶ月間に0pitz C 様症候群、裂手裂足症、新生児てんかん、4型合指趾症、先天性白内障などにおいて、原因遺伝子または候補遺伝子を単離・同定した(参考文献 2,5-6,8)。残りの疾患では、転座切断点には遺伝子が存在しないか、あるいは切断点に予期しない微細欠失が存在したり、変異が発見されなかった。ゲノム病を迅速に診断・同定するための2.1Kと4.2Kマイクロアレイパネルを独自に開発し、その CGH 解析によって原因不明の精神遅滞症患者および初期流産中に微細ゲノムコピー数の変化を見出し、さらに臨床応用の検討を行い確定診断に有用であることを確認した(参考文献 12,17)。また、疾患ではないが、CREST 研究終了時〜SORST 研究開始時にはヒト耳垢型決定遺伝子 ABCC11 を同定した後(参考文献 14)、その機能解析や疾患・個体差との関連を追及し、乳癌との関連は否定したが、産婦の初乳量および体臭(腋窩臭)との関連を見いだした(参考文献 1,9)。研究期間に1件だが国際特許出願を行った。

以下は成果を得たいくつかの疾患についての実施概要であるが、本研究は「試料収集」 と「遺伝子単離・解析」の2つのグループの共同作業により行われ、両グループは相補 的且つ一体化しているので、各々に分けずにまとめて記す。

(1) Opitz C 症候群: 三角頭蓋、特異顔貌、弛緩皮膚、精神遅滞、心血管異常などを特徴とする先天異常症である。患者に合併した染色体転座 t(3;18)(q13.2q12.1)の 3q 切断点(エクソン5内)で断裂した遺伝子 TACTILE を同定した。患者不死化 B 細胞における遺伝子発現は正常の約50%に低下し、遺伝子は成人肺・脾・甲状腺・大脳・脊髄・胃・小腸・前立腺・精巣・T 細胞に認め、10 日胚マウスの血管内皮・心・神経・頭部間葉組織に認められた。核型正常日本人患者7名中1名にエクソン6内の新生ミスセンス変異(839C->T, T280M)を認めたが、健常人420人にはなかった。線維肉腫細胞へ導入で、TACTILE は細胞接着と細胞増殖に関与し、上記変異をもつ TACTILE 発現細胞は機能が消失していた。以上より、TACTILE 産物 CD96 は細胞の細胞外基質への接着や細胞増殖に関わり、その機能低下がC症候群の臨床症状を説明できることから、本症の病因であると結論した(参考文献7)。

(2) <u>裂手裂足症</u>: 比較的高頻度の先天異常であり、7q21 領域にマップされているが責任遺伝子は未知である。逆位挿入染色体 inv ins (3;7) (q21;q32q21.1) をもつ患者の7q21

切断点解析を行った。切断点には既知遺伝子はなかったが、近傍 EST から RACE 法によってヒト精巣由来 RNA 全長をクローニングし、新規遺伝子Xを単離した。Xは全長約 40kb、9 個のエクソンより構成され、選択的スプライシングにより 3 つの転写物が存在し、エクソン6 と 7 に 96 アミノ酸をコードする領域が推定された。骨・筋の他に種々の組織で強い発現が確認された。国内の裂手裂足症患者 61 人中 2 名にエクソン 6 内のミスセンス変異 (C->T) またはエクソン 7 内の変異 (A->G) を同定したが、健常人 120 名には変異は認めなかった。本切断点近傍にある本症候補遺伝子とされている DLX5, DLX6, DSS1 遺伝子の発現量を検討したが健常人と比べて変化がなく、全ゲノムアレイ 120 CGH 解析でも、明らかなコピー数の変化領域は認めなかった。以上より、遺伝子 120 は裂手裂足の原因遺伝子である可能性が高い(未発表)。

- (3) 三角頭蓋:遺伝性頭蓋骨早期癒合症の一つで、9p23 を含めいくつかの候補遺伝子座が示唆されている。転座 t(2;9) (q36;p23)を合併する三角頭蓋患者の 9q23 切断点を解析した結果、同領域に 6.6 Mb 欠失が同定された。従来の 9p モノソミーのゲノム解析で知られていた三角頭蓋責任領域を 4.7 Mb にまで狭めた。欠失領域に存在する遺伝子のうち CER1 は前方の神経誘導と胎児形成期の体節形成に関与するので、候補遺伝子だと結論した(参考文献 13)。
- (4) 新生児難治性でんかん: 遺伝要因が関与し、2つの責任遺伝子が同定されているが、大多数の患者には変異がみられず他の遺伝子の関与が示唆される。t(1;9) (q32;q13)をもつ患者の切断点解析の結果、1q32 切断点に断裂した遺伝子 A が存在した。遺伝子 A はマウス脳で発現した。全ゲノムコピー数解析では、コピー数異常を認めなかった。他の新生児難治性でんかん患者の変異解析を進めている(未発表)。
- (5) 歌舞伎症候群 (KMS): 研究代表者が確立した原因不明の先天奇形症である。大多数は孤発例(約400例)で、染色体異常をもつ患者は過去13例に過ぎないが、位置的単離の糸口として重要である。多発性外骨種と本症を合併し新生転座t(8;18)(q22;q21)をもつ中国人患者の転座切断点解析を行った。マイクロアレイ CGH 解析で、8q 切断点遠位と18q 切断点に欠失、さらに他の欠失と併せて7カ所の切断点をもつ複雑異常であった。欠失領域中の遺伝子群(計26遺伝子)を候補として、日本人 KMS 患者30名において共通する変異を探索したが、明らかに病的な共通変異は検出されなかった。SNPデータベースに未登録のミスセンス変異を検出した3遺伝子(CSMD3, SLC30A8, COL14A1)についてコピー数変化(CNV)を検索したが正常であった(参考文献4,5,15)。本研究では転座切断点中には原因となるような遺伝子は同定されなかったが、研究途中で米国から本症例と同じ8q22.3欠失をもつ患者(原論文では別の疾患としているが、明らかに歌舞伎症候群である)の報告があり、歌舞伎症候群の遺伝的異質性を示唆する知見である。すなわち、少なくとも2つの疾患座があり、1つは8q22.3、他方は1q32領域で、前者は極く少数で、後者が大部分を占めると思われる。

正常核型の日本人 KMS 患者 21 名を Illumina および Affymetrix マイクロアレイで CNV の有無を検索した。複数の患者に複数の未登録 CNV 部位が検出されたので、候補領域として多数例で再検証中である(未発表)。一方、20p12.1 の C20orf133 座の 250kb 欠失中に KMS 責任領域の可能性があると報告されたため、日本人患者 43 名における追試を行ったが、欠失や点変異は検出されず、責任遺伝子ではないと判断した(参考文献 4)。(6) 先天性爪欠損症:特異顔貌と種々の奇形をもつ全爪低形成患者の逆位inv(17)(q21.31q23.1) 切断点を解析した。従来、常染色体優性の全爪欠損症が17p12領域にマップされていたが、本症例の切断点はそれと異なる。患者の近位切断点はケラチン遺伝子

クラスターの一部(KRTAP9-2, KRTAP9-3, KRTAP9-8, KRTAP9-4, KRTAP17-1, KRTHA3A)を含み、遠位切断点はBCAS3とTBX4の一部を含んでいた。この結果から、患者の爪形成不全は断裂したケラチン関連遺伝子の1つが原因だと考えられる(未発表)。

- (6) 自家製マイクロアレイの開発:計5,057 クローンの FISH 解析を行い、想定される 位置に正確にマップされ、多発シグナルのないクローン4,235 個を選択し、増幅・精製 後インクジェット方式でスポットを行い4.2K アレイパネルを完成した。さらに染色体 微細欠失・重複が疑われる領域を効率よく検証する解析法として MLPA・MCC・定量 PCR 法を導入した(参考文献12,17)。
- (7) 自然流産における染色体微細異常:自然流産の半数は染色体異常が原因であるが残りは不明である。核型正常の20流産胎児を2.1K アレイを用いて解析し、10%(2例)が微細構造異常であった。1例に3p26.2-p26.3に1.4Mb 微細欠失を1例に13q32.3-qterの13.7Mb 欠失を認めた。前者の1.4Mb 欠失は3p 欠失症候群の責任領域と重複し病的であると判断した。後者の13.7Mb 欠失は、母体脱落膜の混入によるモザイクであり、培養なしのアレイ CGH 法が適切な解析法であることを示す(参考文献12)。
- (8) 腋窩臭症と初乳: 79 名の日本人腋窩臭(体臭)症患者中 5 名が GG ホモ接合体、73 名が GA ヘテロ接合体、1 名が GG ホモ接合体であったのに対して、127 名の対照日本人では4 名、37 名、および87 が各々の遺伝子型であり、腋窩臭と湿型耳垢型の関連は明白であった(GG (GG ) (BMC Genet, in press)。一方、225 名の産婦(155 名が乾型、70 名が湿型)では、出産後24~36 時間における初乳分泌のない産婦の頻度は乾型産婦が湿型産婦よりも有意に多く(GG (GG ) (GG ) (参考文献 9)。
- (9) 4型合指趾症: 鏡像を呈する IV 型合指趾症家系において計 406 個のマイクロサテライトマーカーによる連鎖解析を行い、7q36 の D7S3070-D7S559 間 17cM 領域に比較的高い LOD 得点(1.613,  $\theta$ =0.00, p=1,00)を得て、疾患座を同マーカー座領域にマップした(参考文献 8)。7q36 に存在する 3種の候補遺伝子(LMBR1, SHH, ZRS)内の解析では変異はみられなかったが、その後の解析で SHH 遺伝子の約 1 Mb 上流にある SHH の調節領域 ZRS に上記家系の患者に重複が同定された(参考文献 2)。

# 参考文献

- 1. Nakano 1 M, Miwa N, Hirano A, Yoshiura K, Niikawa N: A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC 11 gene. BMC Genetics (in press).
- with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. BMC Genetics (in press).

  2. Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang F, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang H, Xia J: A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. Am J Med Genet (in press)
- 3. Nakashima M, Nakano M, Hirano A, Kishino T, Kondoh S, Miwa N, <u>Niikawa N, Yoshiura K</u>. Genome-wide linkage analysis and mutation analysis of hereditary congenital blepharoptosis in a Japanese family. J Hum Genet 53: 34-41, 2008.
- 4. Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, Miura S, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Moriuchi H, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N. Lack of C20orf133 and FLRT3 mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. J Med Genet 45: 479-480, 2008.
- Kuniba H, Sato D, <u>Yoshiura K</u>, Ohashi H, Kurosawa K, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, <u>Nagai T</u>, Okamoto N, <u>Fukushima Y</u>, <u>Matsumoto N, Niikawa N</u>: No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. Am J Med Genet 146A: 1893-1896, 2008.
   Shiels A, Bennett TM, Knopf HLS, Yamada K, <u>Yoshiura K, Niikawa N</u>, Shim S, hanson PI: CHMP4B,
- Shiels A, Bennett TM, Knopf HLS, Yamada K, <u>Yoshiura K, Niikawa N</u>, Shim S, hanson PI: CHMP4B, a novel gene for autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q. Am J Hum Genet 81: 596-606, 2007.
- 7. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Kubota Y, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, <u>Fukushima Y</u>, Bohring A, Opitz JM, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N, Naritomi K</u>: Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz trigonocephaly) syndrome. Am J Hum Genet 81: 835-841, 2007.
- 8. Sato D, Liang DS, Wu LQ, Nishimura G, Yoshiura K. Xia JH, Niikawa N: A syndactyly type IV locus

- maps to 7q36. J Hum Genet 52: 561-564, 2007.
- 9. Miura K, <u>Yoshiura K</u>, Miura S, Shimada T, Yamasaki K, Yoshida A, Nakayama D, Shibata Y, <u>Niikawa N</u>, Masuzaki H. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. Hum Genet 121: 631-633, 2007.
- Kikuchi T, Nomura1 M, Tomita H, <u>Harada N</u>, Kato N, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): Confirmation of linkage of to 16p11-q21 but unsuccessful detection of mutations among 158 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. J Hum Genet 52: 334-341, 2007
- 11. Sato D, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, OlsenOE, Hou J-W, Muhlbauer W, Blinkenberg E, Okamoto N, Kinoshita A, <u>Matsumoto N</u>, Kondo S, Kishino T, Miwa N, <u>Niikawa N</u>, <u>Yoshiura K</u>: Congenital arhinia: Molecular-genetic analysis of five patients. Am J Med Genet 143A: 546-552, 2007.
- 12. Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Miyake N, Satoh K, Mizuguchi T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: Array comparative genomic hybridization analysis in first-trimester spontaneous abortions with 'normal' karyotypes. Am J Med Genet 140A: 1931-1936, 2006
- Kawara H, Yamamoto T, <u>Harada N, Yoshiura K, Niikawa N</u>, Nishimura A, Mizuguchi T, <u>Matsumoto N</u>: Narrowing candidate region for monosomy 9p syndrome to a 4.7-Mb segment at 9p22.2-p23. Am J Med Genet 140A: 373-377, 2006
- 14. Yoshiura K, Kinoshita A, Ishida T, Ninokata A, Ishikawa T, Kaname T, Bannai M, Tokunaga K, Sonoda S, Komaki R, Ihara M, Saenko VA, Alipov GK, Sekine I, Komatsu K, Takahashi H, Nakashima M, Sosonkina N, Mapendano CK, Ghadami M, Nomura M, Linag D-S, Miwa N, Kim D-K, Ariuntuul G, Natsume N, Ohta T, Tomita H, Kikuchi M, Russomando G, Hirayama K, Ishibashi M, Takahashi A, Saitou N, Murray JC, Saito S, Nakamura Y, Niikawa N: SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. Nature Genet 38: 324-330, 2006.
- 15. Miyake N, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, <u>Ohashi H</u>, Kurosawa K, <u>Naritomi K</u>, <u>Kaname T</u>, <u>Nagai T</u>, Shotelersuk V, Hou J-W, <u>Fukushima Y</u>, Kondoh T, <u>Matsumoto</u> T, Shinoki T, Kato M, Tonoki H, Nomura M, <u>Yoshiura K</u>, Kishino T, <u>Ohta T</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. No detectable genomic aberrations by BAC array CGH in Kabuki make-up syndrome patients. Am J Med Genet 140A: 291-293, 2006.
- 16 Goto M, Nishimura G, Nagai T, Yamazawa K, Ogata T: Familial Klippel-Feil anomaly and t(5;8)(q35.1;p21.1) translocation. Am J Med Genet 140A:1013-1015, 2006.
- 17. Miyake N, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, Kurosawa K, Kawame H, Iwakoshi M, Kosho T, <u>Fukushima Y</u>, Makita Y, Yokoyama Y, Yamagata T, Kato M, Hiraki Y, Nomura M, <u>Yoshiura K</u>, Kishino T, <u>Ohta T</u>, Mizuguchi T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. Am J Med Genet 140A: 205-211, 2006.

#### 3. 研究構想

#### (1) 染色体転座からのアプローチ

単因子病と染色体転座を合併する患者が稀に存在し、ときに転座による遺伝子あるいは隣接遺伝子の発現調節要素に断裂が起き(図1)、結果として遺伝子発現を欠如または減弱するために発症するという作業戦略を立てて研究を行った。染色体構造異常から疾患遺伝子を単離する戦略の利点は、我が国では国民皆保険制度のため患者の発見・集積が多い、位置的クローニ

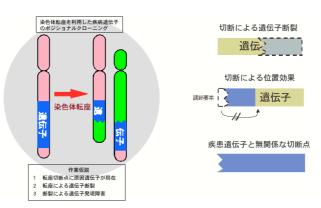


図1 染色体転座による遺伝子 断裂と機能障害の模式図

ングの元となる疾患座の局在決定が先験的(a priori)(転座切断点が遺伝子座)であり容易である、転座切断点に疾病遺伝子または疾病に関わる調節要素が局在する可能性が高い、位置的クローニングの元となる患者試料は唯一人からのものでよい、疾病発症に関する位置効果機構解明の糸口となる、ゲノム病では欠失・重複領域の解析によってゲノム不安定性に関る遺伝子が同定できる、ことの6点である。

# (2) 染色体微細欠失・重複からのアプローチ

ヒトゲノムに多くの微細な欠失や重複(Indel)の存在することが明らかとなってい

る。そのうち多くは1 Kb 以上の Indel で、現在 copy number variation (CNV) と呼ばれる多型であるが、一部に病的なものがあり、そのうち共通の臨床症状を呈する疾患をゲノム病(または微細欠失・重複症候群)という。関与する遺伝子は比較的少ないので主たる責任遺伝子の同定が可能である。このような微細構造異常において、自家製を含むマイクロアレイによる解析で、構造異常部位から疾患遺伝子を単離あるいは新規知見を得る戦略である。

### (3) 家系例からのアプローチ

一方、単一遺伝子病の家系例は、少子化・核家族化が顕著な我が国では集積が困難になりつつあるが、発展途上国にはまだ数世代に渡る家系が利用できる。研究代表者は長い間、中国、イラン、タイ、ブラジル、ベラルーシ、ウクライナなどとの研究協力関係を築いてきたので、これらの利点を基盤にして、主として「試料収集・解析グループ」によって症例の組織的集積を図り、「疾患遺伝子単離・解析グループ」は前者と共同して、連鎖解析あるいは関連解析による疾患座マッピング後、位置的候補遺伝子探索法により疾病遺伝子の単離・同定を目指す。また、CREST研究終期~本 SORST 研究開始当初に耳垢型決定遺伝子 ABCC11 を同定したが、同遺伝子はアポクリン腺関連遺伝形質の発現に関わっていることが次第に明らかになってきた。研究期間内にこれらの解析も行うこととした。

#### 4. 研究実施内容

本研究は「試料収集・解析グループ」と「疾患遺伝子単離・解析グループ」の2つのグループの共同作業により行われた。前者は主として試料の集積と臨床遺伝学的・細胞遺伝学解析を、後者は転座切断点クローニング、連鎖解析、候補遺伝子アプローチによる遺伝子単離と解析を担当したが、両グループは相補的であり各々に分けて実施内容を記述するのは適当ではないので、以下、各疾患について両グループの実施内容をまとめて記す。

#### 4.1 染色体転座を利用した疾患遺伝子同定

#### 4.1.1. Opitz C 症候群患者の転座切断点解析による原因遺伝子 TACTILE の単離

#### (1) 実施の内容

#### 三角頭蓋を呈する疾患(Opitz 三角頭蓋症候群を含む)原因の解析と探索:

特異顔貌、脳梁欠損、唇裂・口蓋裂、三角頭蓋、多合指、関節拘縮、心奇形、外性器異常などを示す Opitz 三角頭蓋症候群 (C 症候群) 患者に合併した染色体転座t(3;18)(q13.2q12.1)の切断点から 3q 側に存在する遺伝子 TACTILE (CD96)を同定し、他の C 症候群患者で de novo のミスセンス変異を発見した (図 2)。この遺伝子の発現は、成人組織の肺、脾臓、甲状腺、大脳、脊髄、胃、小腸、前立腺、精巣、T 細胞、胎生期では血管内皮、心臓、中枢神経、頭部間葉組織で認められた。ヒト線維肉腫細胞(HT1080)を用いた CD96 発現解析では、CD96 が細胞接着面の細胞膜へ集積し、また細胞接着速度が促進されることから、細胞接着関連膜タンパクであることが判明した。

この CD96 タンパクのリガンドを探るため、CD96 発現ベクター(CAG プロモーター;サイトメガロウイルスエンハンサー+ニワトリアクチンプロモーター,により CD96 を強く発現するベクター)を浮遊系細胞であるヒト慢性骨髄性白血病細胞株(K562)へ導入、安定形質転換細胞を作製し、解析したところ、CD96 同士のホモフィリックな結合活性が認められた(図3)。また、細胞外基質との反応性においては、ラミニン、コラ

ーゲン I、コラーゲン IV への結合活性は認められなかった。よって、CD96 は、ホモフィリックな結合に加え、おそらくラミニン、コラーゲン I, IV 以外の分子との結合により細胞接着活性を示すと考えられた。

現在、TACTILE遺伝子変異は日本人患者のみ認められている。ヨーロッパおよびトルコ人での臨床的C症候群またはC症候群疑い疾患患者12人について、CD96遺伝子変異検索を行い、全てのエクソンについてダイレクトシーケンス法にて解析を行ったが、SNPは確認されたものの、有意と思われる変異は確認できなかった。

三角頭蓋を呈する疾患の原 因領域は、3番染色体以外にも

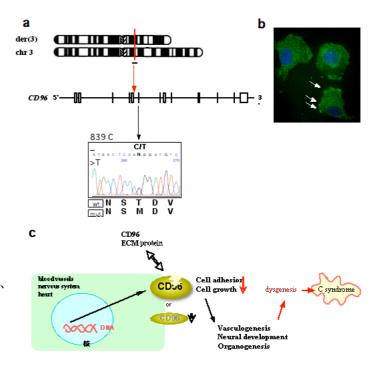
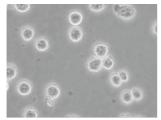


図 2: 3q13 切断点に存在する *TACTILE*。 a:構造,変異、b:CD96 タンパクの局在、 c:推定発症機序

9 番染色体短腕・長腕や 11 番染色体長腕など複数存在する。CD96 遺伝子変異を認めない三角頭蓋を呈する日本人患者 6 人において、ゲノムの微小欠失、重複の有無を探るため、患者 DNA をアレイ CGH 法を用いて解析したところ、6 人中 2 人に 9 番染色体の欠失または重複を認めた(図 3)。よって、この領域も三角頭蓋の原因に関わる遺伝子が存在すると考えられた。



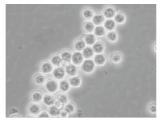


図 3: K562(慢性骨髄性白血病細胞株) におけるCD96のホモフィリックな結合

基に、この原因候補領域内に存在する遺伝子について、その産物と CD96 との反応性について、insilicoおよび invitroで探索したところ、CD96 反応性膜タンパクをコードする遺伝子 X が見つかった。この遺伝子 X について、日本人患者 12人での遺伝子変異の有無を、ダイレクトシーケンス法にて全エクソンで解析したところ、1 人にエクソン 5 でのミスセンス変異を確認した。この変異は、健常

9番染色体短腕領域は、欠失により三角頭蓋を呈することがよく知られているが、各症例の欠失領域比較により、現在、原因は9p23-p22.3の数 Mb の範囲内にあると推定されている(異論もある)。三角頭蓋は、CD96 シグナル伝達経路上の異常により引き起こされるという仮説の

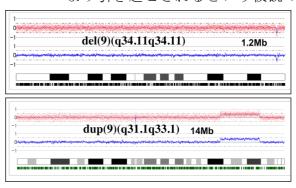


図 4: 日本人三角頭蓋患者に認められた微小欠失・重複(アレイ CGH 解析)

人 160 人には確認されなかった。現在、ヨーロッパ人患者 12 人について解析中である。

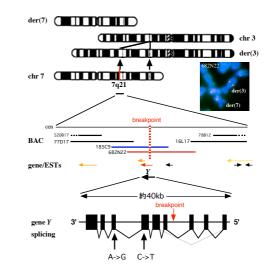
# 4.1.2. 裂手裂足症患者の転座切断点解析による新規遺伝子の単離

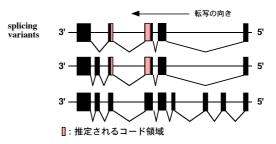
#### (1) 実施の内容

裂手裂足症はかなり高頻度にみられる先 天異常であり、従来から疾患座が7q21にマップされているが責任遺伝子は未知である。

染色体逆位挿入 inv ins(3;7)(q21;q32 q21.1)をもつ患者の 7q21.3 切断点解析を行 い、切断点を含む BAC を単離した (図5)。 切断点にはデータベース登録遺伝子はなか ったが、近傍の3つの EST から RACE 法に よってヒト精巣由来 RNA 全長をクローニ ングした結果、新規転写物 SHFM1R1 遺伝子 (新規遺伝子名は便官的)を単離した。 SHFM1R1 遺伝子は全長約 40kb、9個のエク ソンより構成され、患者ではイントロン 3 内に切断点が存在した。また選択的スプラ イシングにより3つの転写物が存在し、主 要な産物はエクソン1,5-7,9から構成される と推定された。エクソン6と7に96アミノ 酸をコードする領域が推定された(図5)。 RT-PCR で、大脳、小脳、腎、肺、筋、甲 状腺、胃、小腸、骨、T 細胞、線維芽細胞 での発現に加え、精巣、胎盤、胎児大脳で 非常に強い発現が確認された(図5)。

国内から集積した片側または両側性の裂手裂足症の日本人患児61人中2名にエクソン6内のミスセンス変異(C->T)またはエクソン7内の変異(A->G)を同定した。健常対照120名には変異は認めなかった。本切断点近傍より約60kb-400kb $\pi$ -ロメア側に、裂手裂足症の候補遺伝子であるDLX5、DLX6,DSS1遺伝子が存在し、染色体転座によりこれらの発現も変化している可能性があるため、定量RT-PCR 法にて患者不死化B 細胞での発現量を検討したところ、





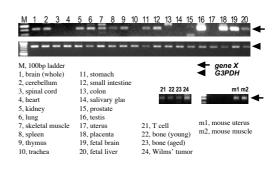


図 5 7q21 切断点に存在する新規遺伝子 SHFM1R1 の構造と同定した変異(上)、遺伝子 の推定コード領域(中)、その組織発現(下)

*DLX6* は発現が極めて低く判定できなかったが、*DLX5* と *DSS1* 遺伝子発現は、健常人と比べて変化がなかった。さらに、全ゲノムアレイ CGH 解析でも、明らかなコピー数の変化のある領域は認めなかった(Affymetrix 社 GeneChip Human Mapping 250K Nsp Array および CNAG3.0 によるコピー数解析)。以上より、本患児における裂手裂足の原因として、*SHFM1R1* 変異の可能性が高い(未発表)。*SHFM1R1* 遺伝子は、オリゴ dT プライマーを用いた RT-PCR で発現が確認されること、exon 9 に poly(A)付加シグナ

ルが存在することより、mRNA として転写されることは確実である。しかし、推定される最長の ORF が exon 6,7 と全9 exon の一部であり、また、推定される産物は 96 アミノ酸と 100 以下であることから、mRNA 様 non-coding RNA であることも否定できない。 SHFM1R1 の機能としては、既知の mRNA-like ncRNA と同様に近傍の遺伝子発現を制御している可能性が考えられる。実際に、本切断点より約 300kb セントロメア側に存在する SLC25A13 遺伝子は、発現が患児の株化 B 細胞で健常人の約半分に低下していることを確認した。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究で得た転写物は候補ではあるが原因遺伝子とては未だ確定していない。転座をもつ患者以外に核型正常の患者2名にも変異は観察されたが、正常人120名にはみられないものの、より多くの正常対象者での検討が残っている。この遺伝子も新規のものであり、真の原因遺伝子の調節領域の可能性があり、その機能解析が待たれるところである。

#### 4.1 3. 9p23 に存在する三角頭蓋骨癒合症責任遺伝子単離の試み

#### (1) 実施の内容

三角頭蓋は前頭縫合の早期癒合により特徴的な頭蓋形態を呈する遺伝性頭蓋骨早期癒合症の一つで、複数の責任遺伝子の存在が示唆されている。染色体9番短腕モノソミー (OMIM #158171) は三角頭蓋を呈するため、9p23 が責任遺伝子の候補領域の一つである。相互転座 t(2;9)(q36;p23)を合併する三角頭蓋の患者の9q23 切断点で断裂して

いる候補遺伝子を特定し、三角頭蓋責任遺伝子の一つを明らかにすることを目的とした。

詳細な FISH 解析の結果、 9p22.2-p23 領域に 6.6 Mb に渡 る欠失が同定された。従来の 9p モノソミー症候群のゲノム 解析から同症候群の責任領域 は D9S286-D9S285 座間の 8.0 Mb の領域であったが、本患者 で同定された欠失領域と組み 合わせることで責任領域を 4.7 Mb にまで狭めることがで きた(図6)。この4.7 Mb の領 域には同症候群の症状形成に 関与する可能性が考えられる 複数の遺伝子(TYRP1, ZDHHC21, CER1 など)が存在する。この うち CER1 は前方の神経誘導と 胎児形成期の体節形成を司る

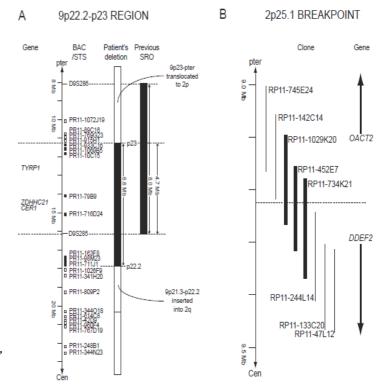


図6 9p23 及び2p25.1のゲノム解析の結果

と考えられ三角頭蓋との関連が疑われる。2p25.1 の切断点には候補遺伝子は存在しなかった。この結果はAm J Med Genet, 2006で公表した。

### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究の結果は体節形成に関与する遺伝子 CERI の三角頭蓋との関連を示唆するので、 今後、三角頭蓋の多数の孤発例での CERI を候補とした変異解析が望まれる。

#### 4.1.4. 裂足を伴う染色体転座の切断点解析

#### (1) 実施の内容

上記とは別の患者における新生転座 t(7;15)(q21;q15)を伴う裂足症患者の解析を行った。切断点上には遺伝子は存在しなかったが、SHFM1 遺伝子の上流約 40kb に 7q21 切断点を決定した(図 7,8)。Genechip mapping 250K を用いた全ゲノムコピー数解

析で 7q21 切断点よりテロメア 側に微細欠失を同定した。欠失 領域には 4 つの遺伝子があり、 現在、裂手裂足症患者 29 名で 変異解析を行ったが変異は未 同定である。

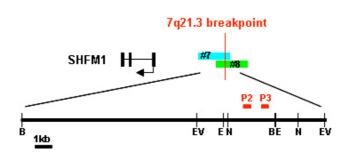


図 7 別の裂足患者における 7q21 切断点と SHFM1との位置関係

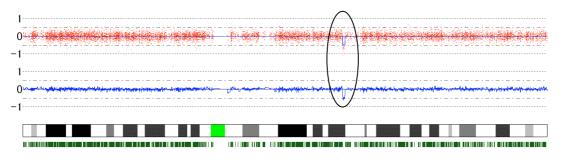


図 8 7q21 欠失 (サークル)

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究結果は途中経過であり、最終結論にはより多くの患者での解析を必要とする。なぜなら裂手裂足症は遺伝的異質性が強いと考えられているからである。

#### 4.1.5. 新生児難治性てんかんを伴う染色体転座切断点の解析

#### (1) 実施の内容

新生児難治性てんかんには、乳児期早期発症てんかん性脳症(EIEE)や早期ミオクロニー脳症があり、いずれも suprression-burst と呼ばれる特徴的脳波異常を呈する。これらの疾患には遺伝要因が関与し、責任遺伝子が 2 つ同定されている。しかし大多数の患者には変異がみられず、他の遺伝子の関与が示唆される。本研究では、新生転座

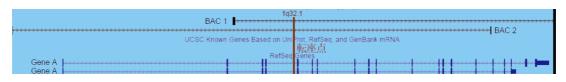


図9 1q32 切断点で断裂した遺伝子 A

t(1;9)(q32;q13)をもつ同症患者の転座切断点の同定を行った結果、9q13 切断点には遺

伝子はなかったが、1q32 切断点には、遺伝子 A(未発表のため遺伝子名割愛)が存在した(図 9)。遺伝子 A はマウス脳で発現し、また Genechip mapping 250K を用いた全ゲノムコピー数解析では、コピー数の異常を認めなかった。核型正常の新生児難治性てんかん患者の変異解析を進めている(未発表)。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究結果も途中経過であり、今後の展開を待たねばならないが、一旦同定できれば、その機能を利用した新規の抗けいれん薬の開発にもつながると期待される。 同様の戦略で、最近乳児けいれんの1つである大田原病の原因遺伝子が単離されていて、家族性てんかんの原因遺伝子探索はホットな研究領域である。

# 4.1 6. 染色体転座 t(8:18)(22:q21)を合併した歌舞伎症候群 (KMS) 患者の解析

#### (1) 実施の内容

KMS は研究代表者新川が 1981 年に確立した先天奇形症であり、原因不明のメジャーな疾患の1つである。大多数は孤発例(現在約400例)で、染色体異常をもつ患者は過去 13 例に過ぎないが、位置的単離の糸口として重要である。しかし多数の研究者の努力にもかかわらず、遺伝子座も責任遺伝子も未知である。

研究代表者は中国を訪問し患者診察 の折りに、多発性外骨種と典型的な本症 を合併した新生転座 t(8;18)(q22;q21) をもつ中国人患者を発見し、その転座切 断点解析を行った。両切断点にクローン RP11-1145L19 (8q22.3) & RP11-186B13 (18q21.2)を同定し、同時に8q22.3 切断 点より約 13Mb 遠位に EXT1 遺伝子欠失を 検出した。次いで、自製 2.1K 全ゲノム BAC マイクロアレイ上で CGH を行った結果、 8g22.3 切断点の8Mb 遠位に約5.5Mb 欠失(図 10)、18g21.2 切断点に 1.5Mb 欠失(図 11) を、さらに隣接 BAC を使用した FISH 解析に より、8q22.3 切断点から 8Mb 遠位側に約 1.1Mb の欠失、および非欠失領域を挟んだ遠 位側に約 4.3Mb 欠失の存在を確認した(図 12)。また 18q21 切断点の欠失は約 1.5Mb の サイズであり、全体としては8番と18番染 色体上に7個の切断点をもつ複雑異常であ った。

欠失領域中の遺伝子群を候補原因遺伝子 と想定し、正常核型の日本人 KMS 患者 30 名

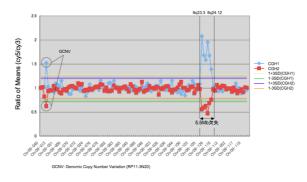


図 10 8g22.3 切断点近傍の約5.5Mb 欠失

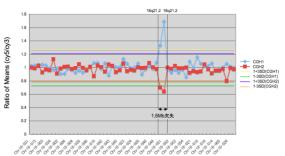


図 11 18g21.2 切断点の 1.5Mb 欠失

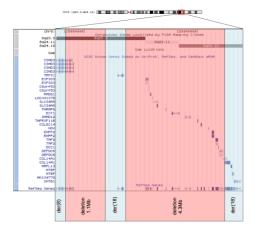


図12 8q22.3 切断点の8Mb 遠位に同定した約1.1Mb の欠失と0.7Mb の非欠失領域を挟んだ遠位に同定した約4.3Mb の欠失

(女性 14 人と男性 16 人) において、直接シーケンシングによって共通する変異を探索した。候補遺伝子は、18q21.2 における欠失領域内の7種の遺伝子 (MBD2, RAB27B, STARD6, CCDC68, POLI, C18orf26, DCC) 、および8q23.3-q24.12の欠失領域内あるいは隣接領域の19種の遺伝子 (EIF3S3, RAD21, SLC30A8, EXT1, TNFRSF11B, COLEC10, MAL2, NOV, ENPP2, TAF2, SAMD12, THRAP6, DCC1, DEPDC6, C8orf53, L0C441376, TRPS1, CSMD3, COL14A1) である。しかし延べ335エクソンを解析したにもかかわらず、明らかな病的変異は検出されなかった。なおSNPデータベースに登録のないミスセンス変異を検出した3遺伝子 (CSMD3, SLC30A8, COL14A1) についてはTaqManプローブを用いた定量PCR によりコピー数変化を検索したがいずれも正常コピー数であった。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究では転座切断点中には原因となるような遺伝子は同定されなかったが、研究途中で、米国から本症例と同じ 8q22.3 に欠失をもつ患者(原論文では別の疾患としているが、明らかに歌舞伎症候群である)の報告があり、歌舞伎症候群の遺伝的異質性を示唆する知見となった。歌舞伎症候群は、少なくとも2つの疾患座があり、1つは8q22.3、もうひとつは1q32 領域であり、前者は極く少数で後者が大部分を占めると考えられる。

# 4.1.7. 腕内逆位 inv(17)(q21.31q23.1)を合併した爪欠損症における切断点解析

#### (1) 実施の内容

特異顔貌、外耳 道狭窄、鼻涙管閉 鎖、右乳頭低形成、 右脚血管腫、全爪 低形成をもつ患者 の逆位 [inv(17) (q21.31q23.1)] 切 断点を解析した。 従来、常染色体優 性の先天性全爪欠 損症が17p12領域 に爪低形成座がマ

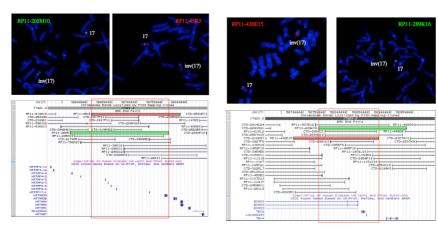


図 13 近位切断点 17q21. 2 における RP11-205M10 と RP11-45K5、遠位切断点 17q23. 2 における RP11-436E5 と RP11-289K16 の FISH 解析(上段)、および各重複領域(下段)

ップされていたが、本症例の切断点17g21.2はそれと異なる。

患者の逆位が均衡型であることを確認し、近位と遠位の逆位切断点BACクローンを同定した。患者の近位切断点17q21.2は、BACクローンのRP11-205M10座とRP11-45K5座の重複領域に存在し、その領域はケラチン遺伝子クラスターの一部(KRTAP9-2, KRTAP9-3, KRTAP9-8, KRTAP9-4, KRTAP17-1, KRTHA3A)を含み、遠位切断点17q23.2はRP11-436E5とRP11-289K16の重複領域(BCAS3遺伝子の一部とTBX4遺伝子の一部)を含むことが判明した(図13)。患者の爪形成不全は、逆位によりケラチン関連遺伝子の1つが断裂されたことが原因だと考えられる。また胎生期に高発現する転写因子TBX4遺伝子の断裂が外表奇形の原因である可能性がある(未発表)。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本結果はケラチン遺伝子の爪形成への役割を示したものである。今後どのケラチン遺伝子が関与するのかを特定する解析とその機能解析が残っている。ケラチン遺伝子は多方面に働くので、本研究の進展が期待される。

# 4.1.8. Kippel-Feil 症候群 (KFS) 患者の転座切断点解析

#### (1) 実施の内容

KFS を呈する 3 世代家系において、疾患と共分離する均衡型転座 t(5;8)(q35.1;p21.1) の切断点解析を行った(図 14)。KFS は遺伝的異質性を示す先天奇形だが、常染色体優性 KFS 座はこの転座例のデータしか知られていない。種々のデータベース解析を行い、これらの切断点により破壊される蛋白をコードする明確な遺伝子は認められなかったが、hyporetical protein が 1 つ見られた。現在、RNA 干渉を生じる siRNA の存在を含めて検討するために、DNA のレベルで転座切断点の決定を進めている。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究も途中経過であり、今後の進展によるが、想定される責任遺伝子は骨格で発現すると考えられるので、他の骨系統疾患の病態にも関与する可能性がある。

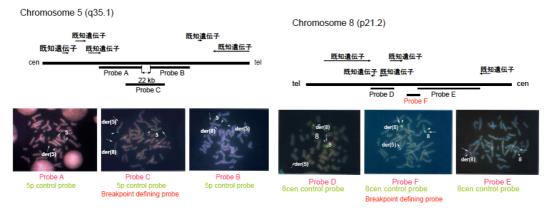
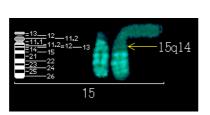


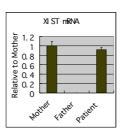
図 14 Kippel-Feil 症候群患者の 5g35 および 8p21 切断点解析

### 4.1.9. 色素異常を伴う der(X), t(X;15)(p21.1;q11.2)の解析

#### (1) 実施の内容

色白・毛髪色 素異常(金髪) を伴う重度発 達障害を有する男児の15番 染色体とX染 色体の転座派 生染色体(15p





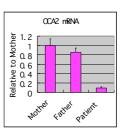


図 15 患者の派生染色体 (左)、および XIST (中央) と 0CA2 mRNA (右)

欠失と Xq 重複)を解析した。本来、15p 欠失は無症状であり、Xq 過剰部分も局所的に不活化が生じれば無症状のはずであり、さらに切断点近傍の 15q 領域にマップされる OCA2 遺伝子は遺伝子量依存性に低色素症を生じること、同領域の PWS 座はゲノム刷込みを受けるが OCA2 は刷込みを免れることが知られているため、患者における発達障害は、X 不活化が切断点を乗り越え 15q 領域の発現にまで影響を及ぼしているものと考え、解析を行った。

解析の結果、患者は2コピーの OCA2 をもつが、15q でX染色体の複製遅延が観察されたことから、皮膚・毛髪の色素異常がみられるのは、派生染色体上の OCA2 領域が何らかの修飾を受け遺伝子発現の低下をきたしたと思われる。mRNA 発現レベルで

も患者の XIST の発現は女性(母)と同レベルであり、また OCA2-mRNA 発現抑制が確認された(図 15)。また、派生染色体上の XIST が常染色体を部分的に不活化していると考えてメチル化解析を行い、一部 XIST による 15q 上の遺伝子のメチル化を証明した (未発表)。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

0CA2 は皮膚の色調だけでなく、金髪などの表現型にも関与する遺伝子であり、最近はネアンデルタール人の 0CA2 の解析も進んでいる。本研究はX染色体との転座による異常メチル化を介した遺伝子発現低下を示したもので、遺伝子変異以外の機序による遺伝子発現異常の機序解明への貢献が大きい。

# 4.1.10. 均衡型転座 t (7q;10p) をもつ特発性中枢性思春期早発症患者の転座切断点解析 (1) 実施の内容

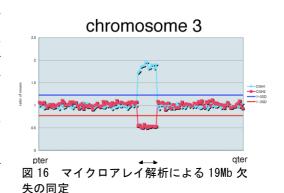
思春期早発、発達遅滞、特異顔貌を伴い均衡型転座 t(7q;10p)をもつ患者の切断点解析を行った。結果は、2ヶ所の転座切断点近傍に3種の遺伝子と3つの mRNA が存在したが、転座によって断裂した既知遺伝子はなかった。7q 切断点近傍の2個の遺伝子の機能から、位置効果による思春期早発や発達障害との関連が示唆された(未発表)。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究結果はいわゆるネガティブであるが、他疾患に多くの例があるように、別の同様の症例があれば位置効果が強く示唆されるであろう。

# 4.1.11. 転座 t(3;12)を伴う先天性無鼻症

無鼻症を伴う新生転座 t (3;12) (q13.2; p11.2)症例の FISH・マイクロアレイ解析を行った。転座は均衡型ではなく、3q11.2 切断点に 19 Mb の欠失が同定された (図 16)。切断点領域が本症座の1つであると考え、別の核型正常4例を集積して全ゲノムマイクロアレイ解析および欠失内の2つの遺伝子(COL8A1 and CPOX)における変異解析をを行った。しかし、4例には欠失はなく、切断点領域の候補遺伝子探索でも有用情報はなかった。結果はAm J Med Gene, 2007 に発表した。



# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

結果は陰性であったが、将来、無鼻症の発生機序解明に寄与できるかも知れない。

#### 4.2. 微細染色体欠失を伴う遺伝子病の欠失領域からの疾患遺伝子の単離

#### 4.2.1. 自家製マイクロアレイ CGH 解析法の開発と継時的改善

# (1) 実施の内容

計 5,057 クローンの FISH 解析を行い、想定される位置に正確にマップされ、多発シグナルのないクローン 4,235 個を選択し、増幅・精製後インクジェット方式でスポットを行い 4.2K アレイが完成した。アレイ CGH で染色体微細欠失・重複が疑われる領域を効率よく検証するシステムとして従来の FISH 法があるが、細胞ペレットが必要であり、

異常を疑う領域が多数である場合、検証する系としては労力が大きいため、それに代替 しうる効率的・経済的な手法を確立すべく MLPA 法・MCC 法・定量 PCR 法を導入し検証 した。MLPA 法:市販キットは効率よく欠失の同定が可能であったが、自身で設計する システムでは、検出効率が対象領域によって安定しない場合があり、かつ長いオリゴ DNA のコストが難点であった。MCC 法:最適な希釈ゲノム DNA を鋳型としてへミネステ ィッド PCR により対象領域と正常コピー数領域の2箇所を比較することで相対的コピ 一数の変化を検出が可能である (Molecular Copy-number Counting 法)。原理は単純で あるが、至適ゲノム濃度を得るための条件設定及び多数の PCR 反応を行うコストが問題 である。定量 PCR システム:最も安価かつ迅速で安定した結果が得られた。また FISH 法に用いるプローブより小さな領域の変化も同定する事が可能であり特に FISH を代替 する検証法と成りうることが示された。

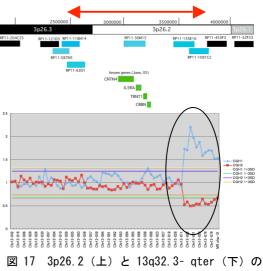
# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

症例を集積する中で対象疾患の一つであった CFC 症候群が KRASと BRAF の生殖細胞 系列変異で発症する事が候補遺伝子アプローチで明らかとなった(東北大学・松原洋ー 教授との共同研究、Nature Genet, 2006)。マイクロアレイの進歩は著しく、本研究ブ ルー賦でも本自家製パネルも現在ではもはやルーチンには使用していないが、開発時に 得たノウハウの蓄積は、その後の自家製タイリングアレイの開発や市販プラットフォー ムの使用時に大いに役立っている。

# 4.2.2. 初期自然流産における染色体微細異常の検討

#### (1) 実施の内容

通常の妊娠の約1/8は自然流産に至り その半数は染色体異常が原因である。妊娠 第一3半期に自然流産に至り、通常の6分 染法では異常を認めない 20 流産胎児を 2.1K アレーを用いて解析し、12 例に9領 域の重複、2例に欠失を同定した。欠失の 1 例は 3p26.2 に 1.4 Mb の微細欠失、1 例 は 13q32.3-qter の 13.7 Mb の欠失であっ た (図 17)。前者の 1.4 Mb の欠失は 3p 欠失症候群の 4.5 Mb の critical region と重複し CNTN4 (均衡型転座で断裂される と精神遅滞と小奇形が生じる) などの重要 な遺伝子を含有し、病的であると判断され た。後者の13.7 Mb の欠失は母体脱落膜混



微細欠失

入による正常細胞と欠失細胞のモザイクであった。この結果は Am J Med Genet, 2006 で公表した。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

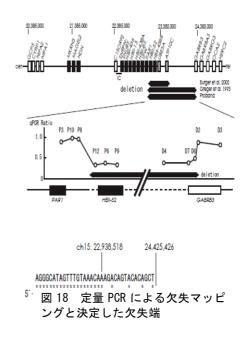
本研究結果は、アレイ CGH 法が流産物の解析には、染色体分析よりも適切であること を示す。また核型正常の自然流産のうち10%で染色体の微細な異常を同定可能であった ことは他の報告とほぼ同等であり、染色体異常が自然流産の最大の原因であることを示 し、自然流産胎児の検査法の進展に寄与するものである。

#### 4.2.3. 稀少な家族性微細欠失をもつ Angelman 症候群 (AS) の解析

#### (1) 実施の内容

特発性精神遅滞30例の2.1KアレイCGH解析で同定されたゲノム微細異常5例中に、世界的にも2例しか報告のない家族性微細欠失によるAngelman症候群(AS)症例を発見した。

約1.5 Mb の微細欠失が患者と母並びに母方 祖父に認めたが、母は正常表現型であり Prader-Willi 症候群 (PWS) 徴候を全く認めな かった。この 1.5 Mb の欠失が母経由で子に伝 達されると AS が惹起され父経由で症状が発現 しないことは、本欠失が AS 責任遺伝子のみを 含み PWS 責任遺伝子を含まないことを示す。 患者の欠失断端を FISH、定量 PCR、PCR を用い て塩基レベルで決定した(図18)。欠失は1,487 kb の大きさであった。同領域にマップされる HBII-52, HBII-438, UBE 3 A, ATP10A, GABARB3 は PWS 責任遺伝子ではないことは明白である が、特に HBII-52 は PWS に関与する注目すべ き snoRNA と位置づけられていたが、本解析結 果から同遺伝子を責任遺伝子から明確に否定 した。この結果は Am J Med Genet, 2007 で公 表した。



#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

欠失は我々が 1993 年に報告した日本 (近畿地方) の別の家系例の微細欠失断端と同一であり、確定できなかったが血縁の可能性が高いことから、同地方の家族性 AS の分子診断の際には、この 1.5Mb 欠失は必ず考慮するべき情報であると考える。

#### 4.2.4. 重症型頭蓋骨癒合症を呈する del(15)(q15q21.3)欠失の解析

#### (1) 実施の内容

- 染色体 15q15 領域に存在すると考えられる頭蓋骨癒合遺伝子を同定する目的で、前

頭・冠状・矢状縫合が癒合した重症型頭蓋骨癒合症を有する15q15.2-q22.1 欠失症例の欠失領域の詳細なゲノム解析を行った。この欠失は17.7-Mbのサイズで、従来の15q15を含む欠失報告例との比較検討から、頭蓋骨癒合症に関与する責任領域を15q15.2に存在する734-kb領域に限局した(図19)。さらにこの症例の欠失領域にマルファン症

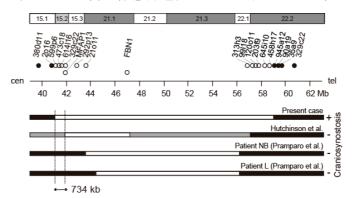


図19 頭蓋骨癒合症に関する責任領域

候群責任遺伝子である FBN1 が含まれており、そのハプロ不全が頭蓋骨癒合に一部関与する可能性がある。本結果は Am J Med Genet, 2008 で発表した。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

上述のように、症例の欠失領域に FBNI が含まれており、そのハプロ不全が頭蓋骨癒合に一部関与するか否かが今後の展開であろう。

# 4.2.5. Williams-Beuren 症候群 (WBS) と West 症候群(WS)を合併した 7q11 欠失解析

#### (1) 実施の内容

WBSでは通常観察されないWS合併症例の7q11.23欠失を詳細にマップすることで新しいWS責任領域をマップすることが可能であると考え、詳細なBAC-FISH解析を行った。WBSは通常約2Mbの典型的な欠失が一般的であるがこの症例は5.6Mbの欠失を有していた(図20)。WSの責任遺伝子が5.6Mbの欠失領域にあることが強く示唆された

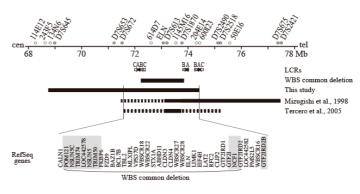


図 20 本症例の 5.6Mb 欠失と欠

(未発表)。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

West 症候群は小児神経学の領域では主要な疾患であり、5.6Mb 欠失と 2Mb 欠失を差し引いた領域に存在する可能性があって、今後の展開が期待される。

#### 4.2.6. 歌舞伎症候群におけるゲノムワイドのコピー数変化の検索

#### (1) 実施の内容

従来の研究でゲノムワイド解析では検出困難であった数10kbのコピー数変化を検出すべく、以下の解析を行った。

正常核型の日本人 KMS 患者 14 人 (男 7、女 7) および 3 名の患者の両親と合わせ、合計 20 名に対し、Illumina HumanHap 370K BeadChip により解析した。また、患者 18 人 (男 9、女 9) に対し Affymetrix 社のHuman Mapping 250K Nsp

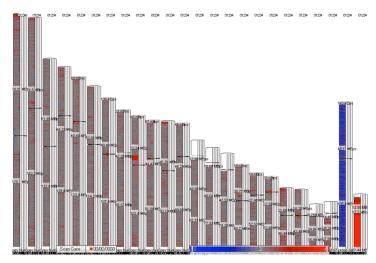


図 21 Genome-wide Human SNP Array 5.0 解析による Indel

Array、あるいは Genome-wide Human SNP Array 5.0 を使用し、結果を CNAG および Partek Genomic Suites ソフトウェアにより解析した。さらに新規に集積した下唇小窩あるいは下唇中央溝をもつ3名の KMS 患者を同様に解析した。40 例の CEPH 対照者と比べて、3 例に共通する数 100Kb 以上のゲノム欠失や *IRF6* 遺伝子領域にも欠失をみとめなかったが、コピー数の違いは、解析プログラムの条件により、各染色体上に多数認めた(図21)、これらのうち、データベース上でコピー数多型の登録がなく、かつ複数の患者に

共通してみられる変化部位について SYBR green による定量 PCR を用いて再検証を施行中である(未発表)。

また、2007年に、20p12.1に存在する C20orf133 座の 250kb 欠失中に KMS 責任領域の可能性があると報告されたため、日本人患者 43 名の試料を用いた追試を行った。 TaqMan プローブを用いた定量 PCR ではいずれの患者においても当該領域の欠失は検出されず、また直接シーケンシングでも C20orf133 および FLRT3 (C20orf133)内部に存在する遺伝子)の変異は認めず、これが KMS の主たる責任遺伝子であるとは考えにくいと判断した。結果は J Med Genet,2008で公表された。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

歌舞伎症候群の原因は不明であるが、従来、ゲノム中のコピー数変異が原因だと推測されていたが、現在までの知見を総合するとかなり否定的であり、ある遺伝子の点変異が主たる原因であろうと考えるに至った。

# 4.2.7, 6p25 欠失をもつ Axenfeld-Rieger 症候群 (ARS) の表現型マッピング

#### (1) 実施の内容

ARS は Axenfeld-Rieger 奇形(前眼房 異常)、歯牙異常、上顎低形成、臍部の 異常を合併する稀な奇形症候群である。 前房異常の原因として、2 つの転写因 子(PITX2: 4q25; FOXC1: 6p25)の遺伝 子変異が知られている。6p25 領域に切 断点をもつ ARS の 2 症例 [腕間逆位 inv(6)(p25q14)と ARA を合併する男児 と、6p25 末端欠失を有し、ARA、眼間 開離、高口蓋、伝音性難聴、ASD、脳梁



図 22 6p25 逆位切断点をカバーする BAC 間の共通領域

欠損、精神遅滞を呈する女児]について逆位切断点と欠失領域のマッピングを行った(図 22-23)。 さらに腕間逆位例については、 $GeneChip\ Human\ Mapping\ 250K\ Nsp\ アレイによ$ 

るゲノムコピー数解析を追加し、微細欠失の有無を調べた。逆位症例では FOXC1 が分断していたが、切断点領域にコピー数変異はなかったので、FOXC1 のハプロ不全が原因と思われる。欠失症例では FOXC1 と共に 34個の遺伝子が欠失しており、その高口蓋、伝音性難聴、脳梁欠損、精神遅滞などは広範囲の遺伝子欠失に起因すると考えられる(未発表)。

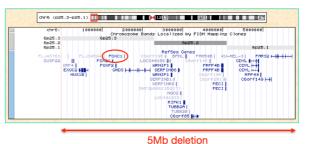


図 23 6p25 欠失領域

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本結果は患者の ARS 以外の症状の解析に有効かも知れない。

# 4.2.8. 10p12 欠失を合併する Schinzel-Giedion 症候群 (SGS) の切断点マッピング

#### (1) 実施の内容

SGS (MIM%269150) は特異顔貌、骨格異常、水腎症、重度精神遅滞を主徴とする疾患

である。常染色体劣性遺伝病と考えられているが、疾患座および原因遺伝子ともに不明である。不均衡型腕間逆位  $\det(10)(\text{pter} \to \text{p13}::q22.1 \to \text{p12.2}::q22.1 \to \text{qter})$ に由来する  $12\text{p12.2} \to \text{p13}$  欠失をもつ SGS 症例における切断点マッピングおよび不均衡領域の同定を

行った。全10番染色体描画 FISH 解析で、他の染色体の転座や挿入などの可能性を否定した後、GeneChip Human Mapping  $250 \mathrm{K}$  Nsp アレイによるコピー数解析を行った。その結果、 $10p11.23 \rightarrow p12.33$  領域に 10.5 Mb の欠失を同定した(図 24)。同領域内には 42 個の遺伝子が存在しているので、SGS の責任遺伝子が含まれている可能性がある(未発表)。



図 24 GeneChip 250K アレイで同定した 10p 中間部欠失

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

今後 SGS 症例を集積し、アレイ解析を行うことにより症例間に共通する欠失領域を同定して責任遺伝子の同定に繋げたい。

# 4.2.11. Aicardi 症候群のマイクロアレイ解析

#### (1) 実施の内容

本症は脳梁欠損、点頭てんかん、網脈絡膜症、女性のみの発症を特徴とする症候群であり、Xp22.3 が疾患座として推定されている。連鎖解析に適した Aicardi 症候群家系例は存在せず、孤発例のみのことから、マイクロアレイ CGH 法により発端者の潜在的染色体構造異常を明らかにすることが疾患遺伝子単離の端緒となりうる。18 症例を集積し、4.2K BAC マイクロアレイを用い、全ゲノムを約 0.75Mb の解像度でスキャンし、3 症例において微細構造異常を検出した(2q11, 19q13.43, Xq24)(図 25)。これらはコピー数多型データベースに報告のない異常であった。このうち、19q13.43 の欠失は父由来であり、病的意義を除外した。2q11 重複および Xq24 欠失について新生変異か否か確認中である。

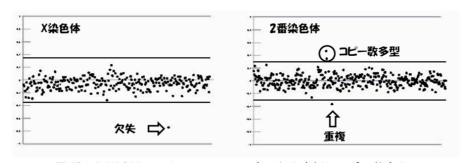


図 25 4.2K BAC マイクロアレイで同定した 2 症例のコピー数変化

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

Aicardi 症候群の原因遺伝子は未知であり、本研究結果で責任領域の推定が一段進んだと考える。

#### 4.2.12. 1p36.3領域のゲノムコピー数依存性頭蓋骨癒合(三角頭蓋)関連遺伝子

#### (1) 実施の内容

父の均衡型転座 t(1;Y)(p36.3;q12) 由来で生じた不均衡型転座によって 生じた 1p36 トリソミー(兄)と 1p36 モノソミー(妹)を経験した。兄のY 染色体の欠失は表現型への影響はほ とんどないため、世界で最初の純粋 1p36 トリソミー症例である。本症例 を解析することで 1p36 領域に存在が 想定されているコピー数依存性頭蓋 骨癒合症責任遺伝子(3コピーで早期 癒合、1コピーで1p36モノソミーの 症状としてみられる頭蓋骨癒合遅延) への新しい知見がもたらされる可能 性がある。本家系例の詳細な FISH に よるゲノムマッピングを行った(図 26)。1p36 トリソミー領域は、これま

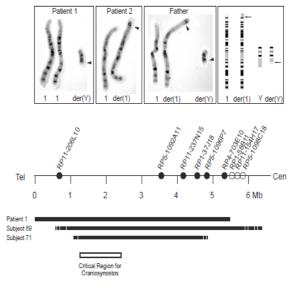


図 26 患者 1 (兄)、患者 2 (妹)、父の転 座染色体と患者 1 のトリソミー領域

で指摘されている責任領域を狭めるには至らなかったが、他の染色体の量的効果を受けず三角頭蓋を呈していることは、1p36 に単独でコピー数依存性に頭蓋骨癒合症を引き起こす責任遺伝子が存在する事を強く支持するものである。この結果は Am J Med Genet (2006)で公表した。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究結果はネガティブであったが、上記のように、1p36 に遺伝子量効果をもつ頭 蓋骨癒合症遺伝子が存在することを示唆し、今後の展開が期待される。

#### 4.2.13. 高密度マイクロアレイによる CNV データベースの作成

# (1) 実施の内容

日本人を対象とし、Affymetrix 社の Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (対象 60 名)、GeneChip Human Mapping 250K アレイ(対象 50 名)と解析ソフト Genotyping Console (GTC)を用いて CNV カタログ/データベースを作成中である。各々1,992 (平均 33/例)と 2,186 (平均 44/例)の CNV を検出した。Database of Genomic Variant との照合の結果、SNP6.0 アレイで検出したうち、383 種 (85.5%)が既知で、65 種が新規 CNV であった。250K アレイでは、331 種 (43.8%)が既知、424 種が新規 CNV であった。今後、試料数を増加しより信頼性の高いデータベースの作成を行う。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

高密度マイクロアレイは従来検出が困難であった微細な CNV を高感度に検出する優れた解析法であるが、疾患遺伝子の同定を目的とした解析のとき、新規の CNV の検出に際して、多型か病的変異かの判断は容易ではなく、正常多型としての CNV データベースを構築する必要性は極めて高い。

#### 4.3 家系解析による疾患遺伝子の同定

### 4.3.1. 耳垢型決定遺伝子 ABCC11 の同定

#### (1) 実施の内容

ヒト耳垢型は湿型と乾型に二分され、乾型は日本を含めた東アジア人に高頻度にみら

れ、その他の多くの民族は湿型が優位である。湿型は腋窩臭と関連し、乳がんの発生に関連するデータがある。本研究はポジショナルクローニング法によって耳垢型決定遺伝子を単離したものである。126名の日本人における SNP タイピング、ハプロタイピング、さらに連鎖不平衡解析を行った結果、1名を除く全員の耳垢型は、ABCC11遺伝子中の cSNP [c. 538G>A (Gly180Arg)] が決定していた(図 27)。

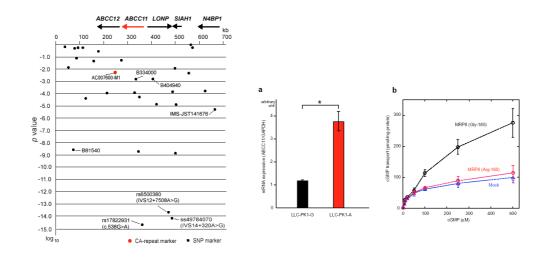


図 27 *D16S3093* と *D16S3080* 間約 600 Kb 領域の SNP、遺伝子および関連解析による p値(左)と LCC-PK1 細胞における外来 *ABCC11* 遺伝子の発現(中央)と ABCC11 蛋白の細胞内→外への基質排出能(右)

乾型は AA ホモ接合体、湿型は GG ホモ接合体または GA ヘテロ接合体であった。さらに耳垢型と遺伝子型に矛盾がみられた 1名の乾型 (GA ヘテロ接合体) では、G アレルの下流に 27bp の欠失 ( $\triangle$ 27) を同定した。この個体では $\triangle$ 27 によって、G アレルは機能を低下したと判断した。すなわち、126名全員において、ABCC11 多型が耳垢型を決定していることが明らかとなった。ABCC11 は多剤耐性遺伝子である。上皮細胞を用いた発現・機能解析の結果、乾型蛋白 (MRP8-Arg) は野生型 (MRP8-Gly) に比べて、細胞内→外への基質排出能が低下していた(図 27)。次いで世界中の 33 民族における A アレル (乾型) の遺伝子頻度を調べた結果、東北アジアにピークをもつ南北および東西地理的勾配が明らかとなった。本研究で得た耳垢型を決定する ABCC11 多型は、耳垢型のみならず古代モンゴロイドの移動・拡散を示し、アジア人の薬剤耐性(副作用)を決定している可能性が高い。本研究結果は Nature Genet (2006) に掲載された。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

耳垢型は単なる耳垢だだけでなく、4.3.2.で述べるように、種々のアポクリン腺形質の発現に関与する。また、民族移動や日本の古代史を推定するマーカーともなりえる興味ある遺伝子多型である(4.3.3.参照)。加えて、MRP8のトランスポーターとしての機能はある種の薬剤や生体内分子の輸送に関与していることから、耳垢型多型と薬剤耐性との関係解明も今後期待される効果である。

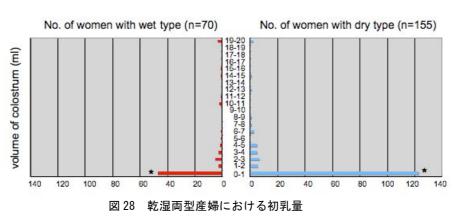
# 4.3.2. アポクリン腺関連遺伝形質への耳垢型決定遺伝子 ABCC11 の関与

#### (1) 実施の内容

乳癌患者 91 名における耳垢型頻度は一般集団と差がなく、耳垢型との関連は否定的

であった。

79 名の日本人腋窩臭 (体臭) 症患者中 5 名が GG ホモ接合体、73 名が GA ヘテロ接合体、1 名が GA ホモ接合体であったのに対して、127 名の対照日本人では4 名、37 名、および 87 が各々の遺伝子型であり、腋窩臭と湿型耳垢型の関連は明白であった (G<2.5 × G<6 (G<6 (G) (G)



(p<0.0002)、分泌初乳の量も乾型産婦が有意に少なかった(p<0.0341)。従って、湿型 耳垢型と初乳量増加の関連が明らかであった(図28)。本結果はHum Genet (2007)で発 表した。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究では乳がん好発と湿型耳垢型との関係は否定的な結果だったが、可能性は残っていて今後の課題である。また、白人や黒人はほぼすべて湿型耳垢型なのに、強い腋窩臭と弱い体臭の人がいるのは修飾遺伝子が存在するためだと考えられる。この仮説を実証し、修飾遺伝子を単離するために、キエフ大学医学部との共同研究で試料の収集を開始した。解析は終了していないが、今後全ゲノムマイクロアレイを用いた関連解析を予定している。

#### 4.3.3 耳垢型遺伝子多型の全国分布

#### (1) 実施の内容

全国のスーパーサイエンスハイス クール (SSH) コンソーシアムによる 各県毎の乾型 A アレル頻度の全国地 図を作成する共同研究を技術的に全 面協力・支援した。

結果は、日本列島のうち関西地方より北におけるAアレル頻度はそれ以西の県よりも低い傾向を示し、Aアレル頻度の高値は北九州から東九州、四国北部瀬戸内海側、関西地方を中心に兵庫県から岐阜県までを含めた地域で顕著であった。逆に、Aアレル頻度の低値は、沖縄県、九州西南部、中国地方、東北地方東部でみられた(図

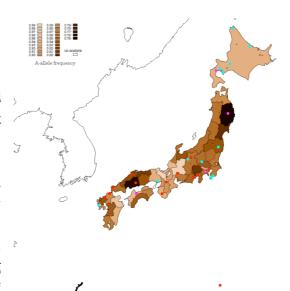


図 29 A アレル頻度と古代人骨発見現場の全国 分布

29)。このことは、過去3千年の歴史の中で、日本列島では未だ湿型耳垢型をもつ集団と乾型耳垢型をもつ集団との交雑が均一化していないことを示唆し、成人T細胞白血病ウイルスやB型肝炎ウイルス、また他のDNAマーカーなどの過去の研究結果と一致した。図29の弥生時代人骨と縄文系人骨の発掘場所と耳垢型分布は重なっていて、現代におけるAアレル頻度の高い地域と、弥生時代の大陸渡来系弥生人の人骨の分布が一致する地域があることは興味深い。

### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

乾型耳垢型遺伝子の全国地図は、大陸からの渡来系弥生人が乾型耳垢型遺伝子を持ち、 北九州から東へと在来の縄文人と混血をくりかえしながら広がって行ったことを裏付 ける重要な資料となり、高校生の歴史教科書に掲載されることを期待する。

#### 4.3.4. 4型合指趾症家系の解析と原因遺伝子変異

#### (1) 実施の内容

鏡像を呈するIV型合指趾症 4 世代 7 名の罹患者(図30)家族において、計406個のマイクロサテライトマーカーによる連鎖解析を行い、7q36のD7S3070と D7S559間17cM領域に比較的高いLOD得点(1.613、 $\theta$ =0.00, p=1,00)を得て、疾患座を同マーカー座領域に

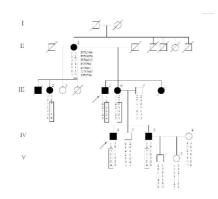




図30 4型合指症の家系図(左)と合指症(右)

マップした。本結果はJ Hum Genet (2007)で発表した。7q36に存在する3種の候補遺伝子 (*LMBR1, SHH, ZRS*) 内の解析では変異はみられなかったが、その後の解析でSHH遺伝子の約1 Mb上流にある*SHH*の調節領域に上記家系の患者にDNA重複が同定された (Am J Med Genet, 2009, in press)。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

ソニックへジホック遺伝子SHHの機能はホットな研究領域であり、本研究の結果はSHH 発現調節領域の知識に加えられる新知見である。

# 4.3.5. Marfan症候群 (MS) の遺伝子型・表現型解析とBeals症候群 (BS) の責任遺伝子解析

我々は2004年CREST研究においてMarfan症候群 2型の責任遺伝子がTGF- $\beta$  2型受容体をコードする TGFBR2であることを明らかにした。この知見を踏まえ、TGFBR2変異の遺伝的寄与度と TGFBR2変異の臨床スペクトラムを調査した。日本人症例49例中27例に FBN1変異を認め(55%、うち22変異は新規変異)、2例に TGFBR2変異(4%、新規変異)、1例に TGFBR1変異を(2%、新規変異)を同定した。 TGFBR1および TGFBR2変異を認めた患者の症状は、Ghent診断基準を満たさなかった。FBN1変異を認めない場合、TGFBR1、TGFBR2変

異を考慮すべきであり、これらの遺伝子異常でMFSを疑う患者の約5-10%が説明可能である。本結果はAm J Med Genet (2006)で発表した。

BSはMFSの類縁疾患である。FBNIと高い相同性を示すFBN2がBSの責任遺伝子である。BS例において、FBN2、FBN1、TGFBR2、TGFBR1を網羅的に解析し、各変異の寄与度を決定する目的で行った。15家系22症例中 4 例に病的FBN2変異を検出した。このうち 2 種が新生変異、1 種が家族性変異であり、典型的なBSの症状を呈したことから、BS責任遺伝子はFBN2遺伝子以外の可能性が低いと結論した。結果は $Am\ J\ Med\ Genet\ (2007)$ で発表した。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

マルファン症候群が遺伝的に少なくとも3種に分けられるが、臨床像も若干異なることが判明し、分子遺伝学的検索によって患者の予後推定に寄与できると思われる。

# 4.3.6. デュプイトラン拘縮症原因遺伝子の探索

#### (1) 実施の内容

デュプイトラン

(Dupytren) 拘縮症は、 通常、中年以降に、手 掌腱膜や足底腱膜の 縦走線維とその延長 である指掌・足底深筋 膜の線維化をきたす 常染色体優性遺伝性 の疾患 (OMIM 126900) である。2005 年に、 5世代にわたるスウ ェーデンの大家系連 鎖解析によって疾患座 が16q11.q-q22の6cM

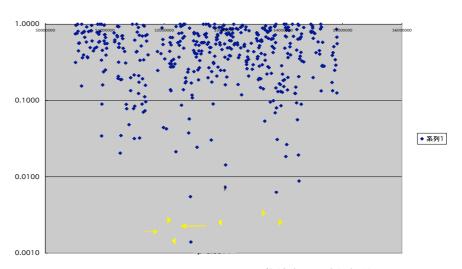


図 31 16q11. q-q22 領域 SNP と Dupuytren 拘縮症の関連解析結果

領域にマップされ、ベラルーシ共和国でも多発していることから、本研究を開始した。

ベラルーシ医科大より提供された患者 65 試料と対照者 55 試料を用いて、候補領域の関連解析を行った。文書によるインフォームド・コンセントを得た後、ミンスク市在住の本症患者 50 名と正常対照者 50 名を集積し、HapMap プロジェクトの成果(データベース)を参照して、16 番染色体上の候補領域にある 524 個の SNP を選択し、これらと疾患の関連解析をインベーダー法で行った。

その結果、p 値が 0.01 以下を示す 5 つの SNP を得た(図 31)。このうち、2 つの SNP は遺伝子 FTO 中に局在し、p 値は各々、0.0055 と 0.0014 であった。各 SNP を含む遺伝子のエクソン部分を変異解析行ったが変異は発見されなかった。同領域周辺の SNP による関連解析を行ったが、p<0.01 を示す有意な関連は認めなかった。

続いて、患者 49 試料と対照者 50 試料を用いて Affymetrix 社の Gene Chip® Human Mapping 50K Xba Array による全ゲノムでの関連解析を行った。p<0.0006 の SNP について、患者 77 試料と対照者 66 試料で再度 p 値を算出した結果、3 個の SNP の p 値が 0.001 以下となった(最小は 0.0000722)(未発表)。現在、さらに多くの患者試料を収集中である。遺伝子はアポトーシス関連機能をもつマウス遺伝子のヒトホモログであり、遺伝子変異をもつマウスのへ

テロ接合体は前肢の部分合指を示すものである。したがって、FTO は Dupuytren 拘縮症原因遺伝子の候補の1つである。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究は試料が外国人であると言うこともあって、研究の進展が芳しくなく未だ途中である。本症は北欧に多く、従来日本人には稀とされてきたが、最近は日本でも症例発表は多く男性の20%に発症するとされるので、一旦責任遺伝子が単離されたら、疾患が進行性であることと相まって、遺伝子機能を利用した治療法開発の可能性がある。

# 4.3.7. 発作性運動誘発性コレオアテトーシス

# (1) 実施の内容

本症は急激な運動によって誘発される短時間の不随意運動発作を主症状とする原因不明の遺伝性神経疾患である。過去、本研究グループによる2回の連鎖解析で16p11.2-q12.1 にマップし、候補遺伝子解析を行ったが、責任遺伝子は未同定である。候補領域内の157遺伝子(>1500エクソン)を検索したが変異は同定されなかった(JHum Genet,2007)。およびその後新規に集積した5家系が従来の候補領域外側のD16S3131~D16S503 だと判明したので、同領域の66遺伝子を候補として変異解析を行ったが、原因遺伝子は特定できなかった。現在マップ領域の外側をさらに解析中である。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

長年、本疾患の解析を行っているが、未だに責任遺伝子の同定は不成功である。従来のマップに誤りがあるかも知れないので、候補領域を長腕側に拡大して候補遺伝子探索を行い、責任遺伝子を確定したい。本症は臨床的に割合軽症で、効果的な薬剤も利用できるが、その発症機序を明らかにして、新しい薬剤の開発につなげたい。

# 4.3.8. 先天性眼瞼下垂症

#### (1) 実施の内容

遺伝性の先天性眼瞼下垂症の1 家系の連鎖解析・ハイプタイプ解析を行った。その結果、8q21.11-q22.1,12q24.32-q24.33,および14q21.1-q23.2.の3 箇所で比較的高いロッド得点を得た。従来の疾患座の研究から、このうち8q21.11-q22.1 が候補領域だと考えられる。同領域中の候補遺伝子 ZFHX4 について変異解析を行ったが、病的変化は認められなかった。研究結果は J Hum Genet (2008)で発表した。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究で扱った家系サイズが小さく結論は得られなかったが、今後より大きな家系の解析に資料として利用されることが期待される。

#### 4.3.9. 先天性白内障

#### (1) 実施の内容

2000年に筆者らが報告した常染色体優性の後極性白内障座と同じ領域に白人家系の白内障がマップされたのを受け、候補遺伝子探索で両家系に*CHMP4B*遺伝子の点変異を同定した。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

先天性白内障の原因遺伝子の1つを特定した成果であり、今後、その発生機序の解明 に寄与できる。

# 4.3.10. 家族性日本熱(FJF、中條症候群)

#### (1) 実施の内容

家族性日本熱 (MIM 256040) は幼小児期に発症する周期熱、凍瘡様皮疹・結節性紅斑、 部分的脂肪筋萎縮、やせ、長く節くれ立った指を特徴とする本邦でのみ報告のある稀な

疾患である。患者家系の多くに血族婚が認められ常染色体劣性遺伝病だと考えられる。候補ゲノム領域の検索を目的に、血族婚によって発症した4例においてSNP遺伝子型に基づくホモ接合性マッピングをSNPマイクロアレイを用いて行った。ROH (runs of homozygosi-

ty) を解析した。 $>1 \, \text{Mb}$  の ROH 領域を重ね合わせ、症例間に共通したホモ接合領域を抽出した(図 32)。さらに対象試料を増やし、ハプロタイプ解析によって候補領域を特定する。

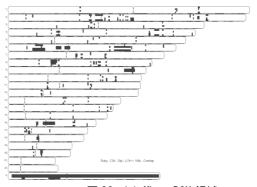


図 32 >1 Mb の ROH 領域

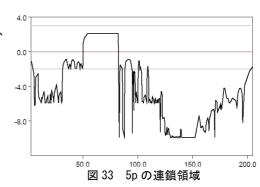
# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本症の原因遺伝子の単離は、炎症機序に関する新因子の同定や新たなシグナル伝達系の発見につながると期待される。

# 4.3.11. 家族性動静脈奇形

# (1) 実施の内容

遺伝性動静脈奇形はまれで、25 家系 53 症例の報告のみである。罹患者 4 名を含む、4 世代 19 人の 1 家系を常染色体優性遺伝の仮定下にパラメトリック連鎖解析を行った。発端者のみ血液試料で他 10 名は指爪試料からの DNA を用いて、Affymetrix社 10K Array Xba 142 2.0 による SNP タイピングを行い、候補領域についてはマイクロサテライトマーカーおよびハプロタイプ解析した。5p13.3-5q13.2 の約 40M b 領



域で LOD 値 2.107 (p=1.0) を得た (図 33)。従来の知見から、候補領域に 10 の候補遺伝子を選出し変異解析を行ったが病的変異は同定できなかった。アレイ CGH 解析では、5 ヶ所で重複を認めたが本症の原因であるとは考えられない。

#### (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本症の原因遺伝子の同定は、動静脈奇形の病因解明や新たなる治療法の開発に有用である。

#### 4.4. 新規症例の発掘および不死化細胞の保存・利用

#### 4.4.1. 症例の収集と細胞不死化と分与

#### (1) 実施の内容

研究期間中に新規に多くの染色体構造異常例を収集し、サブテロメア FISH 解析による確定診断後、B リンパ芽球様細胞株として保存した。過去に不死化細胞株として保存中の患者試料の一部(Loeys-Dietz 症候群)は候補遺伝子解析によって TGFB 変異を同定し、同様に過去、細胞遺伝学的異常がみられなかった 22 例の患者試料のマイクロアレイ CGH 解析を行った。日本人 Coffin-Siris 家系を収集し分与した。高機能自閉症に

おける行動障害関連遺伝子変異に関する研究のために収集中の62例の自閉症患者試料を「疾患遺伝子単離・解析グループ」へ分与した。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

ゲノム医学研究の進歩で原因不明疾患の責任遺伝子や病態に関与する遺伝子が次々に明らかになってきたものの、未知の疾患や病態は依然数多く存在する。偶然に染色体転座あるいは微細な染色体構造異常を伴い何らかの臨床症状を合併した患者試料は病態の原因解明のための直接的な手がかりを有していることから非常に貴重であり、また未知の様々な単因子遺伝病の患者試料は今後の研究のために必須であるが、両群の患者とも非常に稀なために収集は容易ではない。収集した患者細胞の一部はFISH解析などを実施し、疾患遺伝子解明研究への足がかりとなる情報を増やしている。

#### 4.4.2. 染色体構造異常試料の再評価

#### (1) 実施の内容

これまで収集した染色体構造異常細胞株のうち、端部構造異常と考えられる22症例をMLPA法によるサブテロメアの不均衡について再評価を行った結果、分染法で端部欠失と判定されても実際は再構成である場合があること、染色体端部の過剰部位を認める異常では欠失がない場合があることが判明し、臨床症状の再評価と次の研究のための検討を行っている。

# (2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

得られた知見は臨床的な染色体検査の際に考慮すべき知識となると期待される。

# 5. 類似研究の国内外の研究動向・状況と本研究課題の位置づけ

未知疾患遺伝子の位置的単離の役割は終わったと我が国では見られがちであるが、決してそうではなく、欧米では疾患遺伝子の単離と共にその機能解析結果は依然、遺伝学の一流誌でも成果として掲載されている。染色体異常からの疾病遺伝子の位置的単離の多くは主として欧米からのものであり、Harvard 大学、Chicago 大学、Baylor 医科大学、Cold Spring Harbor 研究所、Oslo 大学、Max Plank 分子遺伝学研究所などに拠点があり、いずれも一流誌上で研究成果が発表されている。このようにこの分野における競争は続いており、特に原因不明の主たる疾患では欧米の多施設の組織力が残念ながら勝っているように感じられる。

しかし、我が国では染色体検査が国民健康保険制度に組み込まれているため、染色体構造異常の検出率は高く、また臨床遺伝医とりわけ先天異常症を専門とする専門医の力量も高いので、我が国が有利な点もある。例えば、本研究の前身であるCREST 研究で行った Sotos 症候群や Marfan 症候群 2型の責任遺伝子単離は、多数の患者の診断・集積に当たった主治医である臨床医の力によるところが大きい。

マイクロアレイ研究は、高密度化・高ゲノムカバー率に進展し、特に商業ベースでのオリゴ DNA アレイの進展がめざましい。またヒトゲノムのいわゆる Copy Number Variation は想定された以上に正常ヒトゲノムに多数・他種類存在することが判明し、マイクロアレイでの結果の解釈は、注意深く行われる必要がある。一方で、当初 CHAEGE 症候群のみがマイクロアレイで疾患遺伝子単離に至った症例であったが、その後、X 連鎖性精神遅滞、Peter plus 症候群、Pitt-Hopkins 症候群、X 連鎖性 Wilms 腫瘍、Goltz 症候群などがリストに加わった。これは、現在我々が行っている方法論と方向性の正しさを強く支持する。よって引きつづきマイクロアレイ解析を用いて疾患遺

伝子単離研究を協力に進める必要がある。大規模なマイクロアレイ CGH による疾患解析は、我が国では本研究グループと東京医科歯科大学のグループの2つしかなく、対象疾患を棲み分けながら互いに競争しつつある。

# 6. 研究実施体制

# (1)体制

#### 疾患遺伝子単離・解析グループ

- ○北海道医療大学個体差健康科学研究所
- ○長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原爆後障害医療研究施設 人類遺伝学教室
- 横浜市立大学大学院医学研究科人類遺伝学教室
- 琉球大学医学部医科遺伝学教室

研究代表者

染色体構造異常の切断点からのポジショナルクローニングによる疾患原因遺伝子の単離・同定と解析、マイクロアレイ CGH の臨床応用と疾患遺伝子の同定、および家系例の解析による疾患遺伝子の同定を担当

# 試料収集・解析グループ

- ○信州大学医学部遺伝子診療部
- ○独協医科大学越谷病院小児科
- (株) 九州メディカルサイエンス

染色体構造異常を合併した単因子病患者試料の収集と試料の 不死化・保存、および家族性遺伝子病の臨床診断と家系構成 員の収集ならびに染色体転座切断点の同定を担当

# (2)メンバー表

# ①疾患遺伝子単離・解析グループ

氏 名	所属	役 職	研究項目	参加時期
新川詔夫	北海道医療大学 個体差健康科学 研究所	教授・所長	染色体構造異常からのポ ジショナルクローニング、 研究統括	平成 17 年 11 月~ 平成 21 年 3 月
太田 亨	同上	准教授	マイクロアレイ解析	同上
STARENKI Dmytro	同上	助教	機能解析	同上
SOSONKINA	同上	研究員	マイクロアレイ解析	同上
Nadiya				
吉浦孝一郎	長崎大学大学院 医歯薬学総合研 究科	准教授	遺伝子単離・機能解析	同上
木下 晃	同上	助教	遺伝子単離・機能解析	平成 19 年 7 月~ 平成 21 年 3 月
三輪 晋智	同上		機能解析	平成 17 年 11 月~ 平成 20 年 3 月(助教退 職)
LIANG Desheng	同上	外国人特別 研究員	切断点解析	平成 19 年 7 月~ 平成 21 年 3 月
WU Lingqian	同上	外国人特別 研究員	FISH 解析	同上

山白 ルラ	⊟ L		`亩/出布7七	亚出 17 年 11 日 -
中島 光子	同上	大学院修了	連鎖解析	平成 17 年 11 月~ 平成 20 年 3 月 (博士課程 修了)
三浦 生子	同上		機能解析	平成 17 年 11 月~
		大学院修了		平成20年3月(博士課程
			- to have been been been been been been been be	修了)
霜川 修	同上	<b>上</b> 学 应 体 之	FISH 解析・マイクロアレイ	平成 17 年 11 月~
		大学院修了	解析	平成20年3月(博士課程修了)
国場 英雄	同上	1 27 19-1 1 - 1	機能解析	平成 17 年 11 月~
		大学院生 D4		平成 21 年 3 月
津田 雅由	同上	大学院生 D3	機能解析	平成 18 年 4 月~ 平成 21 年 3 月
小野 慎治	同上	大学院生 D2	遺伝子単離	同上
及川 将弘	同上	大学院生 D2	マイクロアレイ解析	同上
MAPENDANO CK	同上	COE 研究員	機能解析	平成 17 年 11 月~ 平成 19 年 3 月
野村 昌代	同上	大学院修了	候補遺伝子解析	同上
石崎(山崎)庸 子	同上	大学院修了	機能解析	同上
菊池 妙子	同上	大学院修了	連鎖解析	同上
佐藤 大介	同上	大学院修了	マイクロアレイ解析	同上
DENG Hanxing	同上	准教授	共同研究打ち合わせ	平成 18 年 11 月~ 平成 18 年 11 月
ROUDENOK	同上		共同研究(試料採取)	平成 17 年 12 月~
Vasilly		教授		平成 17 年 12 月 平成 18 年 5 月~
				平成 18 年 5 月~ 平成 18 年 5 月
野口 康子	同上	TOW TH ## □	DNA 抽出・PCR 増幅、遺伝	平成 17 年 11 月~
		JST 研究員	子単離	平成20年10月(退職)
後藤 綾乃	同上	研究補助員	DNA 抽出・PCR 増幅	同上(退職)
足立 康久	同上	JST 研究員	機能解析	平成 18 年 1 月~
		(学生)		平成 21 年 3 月
木住野 達也	同上	准教授	候補遺伝子解析	平成 17 年 11 月~ 平成 21 年 3 月
近藤 新二	同上		機能解析	平成 17 年 11 月~
		准教授		平成 20 年 3 月(配置替、 昇任)
松本直通	横浜市立大学大学院医学研究科	教授	遺伝子単離	平成 17 年 11 月~ 平成 20 年 3 月
水口 剛	同上	助教	機能解析	同上
成富研二	琉球大学医学部	教授	試料収集・臨床解析	平成 17 年 11 月~ 平成 21 年 3 月
要 匡	同上	准教授	遺伝子単離	同上
	l		I .	

# ②試料収集・解析グループ

氏 名	所属	役 職	研究項目	参加時期
福嶋義光	信州大学医学部 遺伝子診療部	教授	試料収集、不死化・保存	平成 17 年 11 月~ 平成 20 年 3 月
永井敏郎	独協医科大学越谷病院小児科	教授	試料収集、臨床解析	同上

原田直樹	(株)九州メディカルサイエンス	所長	細胞遺伝学解析、FISH 解析	平成 17 年 11 月~ 平成 21 年 3 月
阿部 京子	同上	顧問・研究 補助員	細胞遺伝学解析	同上
涌井 敬子	信州大学医学部 遺伝子診療部	助教	試料収集、不死化・保存	平成 19 年 11 月~ 平成 20 年 3 月

# 7. 研究期間中の主な活動

# (1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 18 年 4 月 19 日	染色体異常試料に関する 研究グループ内会議	長崎大学	約 30 名	中国湘雅病院国家遺伝医学研究室で収集中の染色体構造異 常試料を用いる共同研究に関 する会議

#### (2)招聘した研究者等

氏 名 (所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
ROUDENOK, Vasilly (ベラルーシ医科大学・教授)	収集と研究打ち合わせ		平成 17 年 12 月 6 日〜12 月 19 日 平成 18 年 5 月 9 日〜5 月 17 日」
TIAN, Yongquan (中南大学・副学長・同大学湘雅医学部長)	染色体異常試料に関 する研究打ち合わせ	同上	平成 18 年 4 月 17 日〜4 月 20 日
XIA, Jiahui (同大学国家遺伝医学研究室・アカデミー委員長)	同上	同上	同上
CHEN, Fangping (同大学湘雅病院長)	同上	同上	同上
ZHANG, Zhuohua (同大学国家遺伝医学研究室・主任)	同上	同上	同上
XIAO, Ping(同大学湘雅医学部 · 副学部長)	同上	同上	同上
CHEN, Fengqiong(中南大学・教授)	同上	同上	同上
XIA, Kun (同大学国家遺伝医学研究室・副主任)	同上	同上	同上
LI, Yixiong(同大学湘雅病院・外科副主任)	同上	同上	同上
DENG, Hanxing (ノースウェスタン大学・准教授)	組換え体試料提供と 研究打ち合わせ	同上	平成18年11月27 日から11月29日

# 8. 発展研究による主な研究成果

# (1) 論文発表 (英文論文 112 件 邦文論文 0 件)

Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami T, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, <u>Yoshiura K, Niikawa N</u>, Kishino T. Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse Snurf/Snrpn gene. Gene 432(1-2): 97-101. 2009. Mar 1.

Kuniba H, <u>Yoshiura K</u>, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, <u>Naritomi K</u>, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, <u>Matsumoto N</u>, <u>Niikawa N</u>. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. J Hum Genet (in press)

Miwa N, Nakano M, Nakashima M, Miura S, Miura K, Masuzaki H, Hirano A, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>: A strong association of body odor and axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. BMC Genetics (in press)

Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang F, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang H, Xia J: A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. Am J Med Genet (in press)

- Miyake N, <u>Matsumoto N</u>, <u>Niikawa N</u>: Sotos syndrome. In: Encyclopedia of Life Sciences, Wiley & Sons, Chichester, pp 1-8, 2008 (in press).
- Hiraki Y, Moriuchi M, Okamoto N, Ishikawa N, Sugimoto Y, Eguchi K, Sakai H, Saitsu H, Mizuguchi T, Harada N, <u>Matsumoto N</u>: Craniosynostosis in a patient with a de novo 15q15-q22 deletion. Am J Med Genet 146A:1462-1465, 2008
- Nakashima M, Nakano M, Hirano A, Kishino T, Kondoh S, Miwa N, Niikawa N, Yoshiura K. Genome-wide linkage analysis and mutation analysis of hereditary congenital blepharoptosis in a Japanese family. J Hum Genet 53(1): 34-41, 2008.
- Sato D, Kawara H, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Tonoki H, Takahashi N, Imai Y, Kimura H, <u>Matsumoto N</u>, Ariga T, <u>Niikawa N</u>, <u>Yoshiura K</u>: A Down syndrome girl with partial trisomy for 21pter-q22.13: A clue to narrow the Down syndrome critical region. Am J Med Genet 146A: 124-127, 2008.
- Wu LQ, Long Z, Liang DS, <u>Harada N</u>, Pan Q, <u>Yoshiura K</u>, Xia K, Dai HP, <u>Niikawa N</u>, Xia JH: Pre- and postnatal overgrowth in a patient with proximal 4p deletion. Am J Med Genet 146A: 791-794, 2008.
- Nakashima M, Tsuda M, Kishino T, Kondoh S, Kinoshita A, Shimokawa O, <u>Niikawa N</u>, <u>Yoshiura K</u>: Precision of high-throughput single-nucleotide polymorphism genotyping with fingernail DNA: comparison with blood DNA. Clin Chem 54(10):1746-1748, 2008.
- Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, Miura S, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Moriuchi H, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N. Lack of C20orf133 and FLRT3 mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. J Med Genet 45 (7): 479-480, 2008.
- Higuchi N, Tahara N, Yanagihara K, Fukushima K, Suyama N, Inoue Y, Miyazaki Y, Kobayashi T, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, Isomoto H, Shikuwa S, Mizuta Y, Kohno S, Tsukamoto K: A haplotype, *NAT2\*6A*, of the *N*-acetyltransferase 2 gene is an important biomarker for a risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Japanese patients with tuberculosis. World J Gastroenterol 13 (45): 6003-6008, 2008.
- Kuniba H, Sato D, <u>Yoshiura K</u>, Ohashi H, Kurosawa K, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, <u>Nagai T</u>, Okamoto N, <u>Fukushima Y</u>, <u>Matsumoto N, Niikawa N</u>: No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. Am J Med Genet 146A: 1893-1896, 2008.
- Miura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, <u>Yoshiura K</u>, Nakayama D, <u>Niikawa N</u>, Masuzaki H. Increased level of cell-free placental mRNA in a subgroup of placenta previa that needs hysterectomy. Prenat Diagn 28(9): 805-809. 2008.
- Sasaki K, Soejima H, Higashimoto K, Yatsuki H, Ohashi H, Yakabe S, Joh K, <u>Niikawa N</u>, Mukai T: Japanese and North American/European patients with Beckwith-Wiedemann syndrome have different frequencies off some epigenetic and genetic alterations. Eur J Hum Genet 15: 1205-1210, 2007.
- OShiels A, Bennett TM, Knopf HLS, Yamada K, <u>Yoshiura K, Niikawa N</u>, Shim S, Hanson PI: CHMP4B, a novel gene for autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q. Am J Hum Genet 81: 596-606, 2007.
- Nii E, Urawa M, Nshimura T, Kitou H, Ikegawa S, Shimizu S, <u>Niikawa N</u>, Taneda H, Uchida A: Acrodysostosis with unusual iridal color changing with age. Am J Med Genet (B) 144 (6):824-825, 2007.
- OKaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Kubota Y, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, <u>Fukushima Y</u>, Bohring A, Opitz JM, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N, Naritomi K</u>: Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz trigonocephaly) syndrome. Am J Hum Genet 81: 835-841, 2007.
- Hu H, Wu LQ, Feng Y, Pan Q, Long Z, Li J, Dai HP, Xia K, Liang DS, Niikawa N, Xia JH: Molecular analysis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct in the mainland Chinese: A unique *SLC26A4* mutation spectrum. J Hum Genet 52 (6): 492-497, 2007.
- Sato D, Liang DS, Wu LQ, Nishimura G, <u>Yoshiura K</u>. Xia JH, <u>Niikawa N</u>: A syndactyly type IV locus maps to 7q36. J Hum Genet 52(6): 561-564, 2007.
- Sakurai A, Onishi Y, Hirano H, Seigneuret M, Obanayama K, Kim GW. Liew EL, Sakaeda T, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, Sakurai M, Ishikawa T: Quantitative SAR analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1. J Biochem 46 (26): 7678-7693, 2007.
- Miura K, Yamasaki K, Miura S, <u>Yoshiura K</u>, Shimada T, Nakayama D, <u>Niikawa N</u>, Masuzaki H. Circulating cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for

- twin-twin transfusion syndrome. Clin Chem. 2007 Jun;53 (6): 1167-1168.
- Miura K, <u>Yoshiura K</u>, Miura S, Shimada T, Yamasaki K, Yoshida A, Nakayama D, Shibata Y, <u>Niikawa N</u>, Masuzaki H. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. Hum Genet. 2007 Jun;121 (5): 631-633. Epub 2007 Mar 30.
- Kikuchi T, Nomura1 M, Tomita H, <u>Harada N</u>, Kato N, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): Confirmation of linkage of to 16p11-q21 but unsuccessful detection of mutations among 158 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. J Hum Genet 52: 334-341, 2007
- Sosonkina N, Miyake N, <u>Harada N</u>, Starenki D, <u>Ohta T</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: *NSD1* exon array CGH rules out intragenic deletions as a possible cause in 30 Japanese patients with Sotos syndrome. Acta Med Nagasaki 52 (1): 29-34, 2007
- Sato D, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, OlsenOE, Hou J-W, Muhlbauer W, Blinkenberg E, Okamoto N, Kinoshita A, <u>Matsumoto N</u>, Kondo S, Kishino T, Miwa N, <u>Niikawa N</u>, <u>Yoshiura K</u>: Congenital arhinia: Molecular-genetic analysis of five patients. Am J Med Genet 143A: 546-552, 2007.
- Yamasaki-Ishizaki Y, Kayashima T, Mapendano CK, Soejima H, Ohta T, Masuzaki H, Kinoshita A, Urano T, Yoshiura K, Matsumoto N, Ishimaru T, Mukai T, Niikawa N, Kishino T: Role of DNA methylation and histone H3 lysine 27 methylation in tissue-specific imprinting of mouse Grb10. Mol Cell Biol 27 (2): 732-742, 2007
- Sakurai A, Katai M, Yamashita K, Mori J, <u>Fukushima Y</u>, Hashizume K: Long-term follow-up of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Endocrine Journal 54: 295-302, 2007
- Rotimi C, Leppert M, Matsuda I, Zeng C, Zhang H, Adebamowo C, Ajayi I, Aniagwu T, Dixon M, Fukushima Y, Macer D, Marshall P, Nkwodimmah C, Peiffer A, Royal C, Suda E, Zhao H, Wang VO, McEwen J: The International HapMap Consortium. Community engagement and informed consent in the International HapMap project. Community Genet 10(3):186-198, 2007.
- Watanabe A, Kosho T, Wada T, Sakai N, Fujimoto M, <u>Fukushima Y</u>, Shimada T: Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. Circ J 71(2): 261-265, 2007.
- Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, <u>Fukushima Y</u>, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. J Hum Genet 52(2):179-190, 2007.
- Kagami M, Nagai T, Fukami M, Yamazawa K, Ogata T: Silver-Russel syndrome in a girl born after in vivo fertilization; partial hypermethylation at the differentially methylated region of *PEG1/MEST*. J Assist Reprod Genet 24: 131-136, 2007.
- Inui A, Komatsu H, Sogo T, Nagai T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan: Before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B infection. J Med Viorol 79: 670-675, 2007.
- Tazoe M, Narita M, Sakuta R, Nagai T, Narita N. Hyperkalemia and hyperdopaminemia by obsessive eating of banana in an anorexia nervosa adolescent. Brain Devel 29: 369-372, 2007.
- Sakuta R, Tomita Y, Ohashi M, Nagai T, Murakami N.; Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated by central sinovenous thrombosis. Brain Dev 29: 182-184, 2007.
- Sato K, Iwakoshi M, Shimokawa O, Sakai H, Ohta T, Saitoh S, Miyake N, Niikawa N, Harada N, Saitsu H, Mizuguchi M, Matsumoto N: Angelman syndrome caused by an identical familial 1487-kb deletion. Am J Med Genet 143A(1): 98-101, 2007.
- Mizuguch T, <u>Matsumoto N</u>: Recent advance in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. J Hum Genet 52(1): 1-12, 2007
- Nakashima M, Takamura N, Namba H, Saenko V, Meirmanov S, <u>Matsumoto N</u>, Hayashi T, Maeda S, Sekine I: RET oncogene amplification in thyroid cancer: correlations with radiation-associated and high-grade malignancy. Hum Pathol 38(4): 621-628, 2007.
- Nishimura A, Sakai H, Ikegawa S, Nagai T, Takada F, Ohata T, Tanaka F, Kamasaki H, Saitsu H, Mizuguchi T, Matsumoto N: FBN2, FBN1, TGFBR1, and TGFBR2 analyses in congenital contractural arachnodactyly. Am J Med Genet 143A(7):694-698, 2007.
- Yamada-Okabe T, <u>Matsumoto N</u>: Decreased serum dependence in the growth of NIH3T3 cells from the overexpression of human NSD1 or fission yeast SET2. Cell Biochem Function (in press)
- Matsuzawa N, Nagao T, Niikawa N, Shimozato K, Yoshiura K: *PTCH1* mutations in four Japanese families with basal cell nevus syndrome. J Clin Pathol 59 (10): 1084-1086, 2006.
- Matsuzawa N, Shimozato K, Natsume N, Niikawa N, Yoshiura K: A novel missense mutation in

- Van der Woude syndrome: Usefulness of fingernail DNA for genetic analysis. J Dent Res 85 (12): 1143-1146, 2006.
- Miura K, Yoshiura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Shimada T, Fujimoto Y, Nakayama D, Ishimaru T, Wagstaff J, Niikawa N, Masuzaki J: Cell-free DNA as a more sensitive molecular marker for evaluation of fetal-maternal hemorrhage than cell-free mRNA. Clin Chem 52: 2121-2123, 2006.
- Kato N, Sadamatsu M, Kikuchi T, <u>Niikawa N</u>, Fukuyama Y: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: From first discovery in 1892 to genetic linkage with benign familial infantile convulsions. Epilepsy Res 70S: 174-184, 2006.
- Nagai T, Obata K, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Tomita Y, Sakuta R, Niikawa N: Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 140A: 1623-1627, 2006.
- Miura K, <u>Yoshiura K</u>, Miura S, Kondoh T, <u>Harada N</u>, Yamasaki K, Fujimoto Y, Yamasaki Y, Tanigawa T, Kitajima T, Shimada T, Nakayama D, Tagawa M, Yoshimura S, Jinno Y, Ishimaru T, <u>Niikawa N</u>, Masuzaki H: Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. Am J Med Genet 140A (17): 1827-1833, 2006 (Sep 1)
- OShimokawa O, <u>Harada N</u>, Miyake N, Satoh K, Mizuguchi T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: Array comparative genomic hybridization analysis in first-trimester spontaneous abortions with 'normal' karyotypes. Am J Med Genet 140A (18): 1931-1936, 2006 (Sep 15)
- Miura S, Miura K, Yamamoto T, Yamanaka M, Saito K, Hirabuki T, Kurosawa K, Yamasaki Y, Matsumoto N, Hirahara F, Yohiura K, Masuzaki H, Niikawa N: Origin and mechanisms of formation of fetus-in-fetu: Two cases with genotype and methylation analyses. Am J Med Genet 140 A(16):1737-1743, 2006 (Aug 15).
- Sato H, Miyamoto T, Yogev L, Namiki M, Koh E, Hayashi H, Sasaki Y, Ishikawa M, Lamb DJ, Matsumoto N, Niikawa N, Sengoku K: Polymorphic alleles of the human *MEI1* gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest. J Hum Genet 51: 533-540, 2006.
- Miura S, Miura K, Masuzaki H, Miyake N, <u>Yoshiura KI</u>, Sosonkina N, <u>Harada N</u>, Shimokawa O, Nakayama D, Yoshimura S, <u>Matsumoto N</u>, <u>Niikawa N</u>, Ishimaru T: Microarray comparative genomic hybridization (CGH)-based prenatal diagnosis for chromosome abnormalities using cell-free fetal DNA in amniotic fluid. J Hum Genet 51: 412-417, 2006.
- Watanabe A, Akita S, NatsumeN, Nakano Y, <u>Niikawa N</u>, Uchiyama T, <u>Yoshiura K</u>: A mutation in *RYK* is a genetic factor for nonsyndromic cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 43 (3): 310-316, 2006.
- Kawara H, Yamamoto T, <u>Harada N, Yoshiura K, Niikawa N,</u> Nishimura A, Mizuguchi T, <u>Matsumoto N</u>: Narrowing candidate region for monosomy 9p syndrome to a 4.7-Mb segment at 9p22.2-p23. Am J Med Genet 140A (4): 373-377, 2006
- Liang D, Wu L, Pan Q, <u>Harada N</u>, Long Z, Xia K, <u>Yoshiura K</u>, Dai H, <u>Niikawa N</u>, Cai F, Xia J: A father and son with mental retardation, a characteristic face inv(12), and insertion trisomy 12p12.3-p11.2. Am J Med Genet 140A: 238-244, 2006.
- Mapendano CK, Kishino T, Miyazaki K, Kondo S, <u>Yoshiura K</u>, Hishikawa Y, Koji T, <u>Niikawa N</u>, <u>Ohta T</u>: Expression of the *Snurf-Snrpn* IC transcript in the oocyte and putative role in the imprinting establishment of the mouse 7C imprinting domain. J Hum Genet 51 (3): 236-243, 2006
- Higashimoto I, <u>Yoshiura K</u>, Hirakawa N, Higashimoto K, Soejima H, Totoki T. Mukai T, <u>Niikawa N</u>: A primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. Am J Med Genet 140A (6): 567-572, 2006.
- Visser R, Hasegawa T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: Analysis of the NSD1 promoter region in patients with a Sotos syndrome phenotype. J Hum Genet 51 (1): 15-20, 2006.
- Yoshiura K, Kinoshita A, Ishida T, Ninokata A, Ishikawa T, Kaname T, Bannai M, Tokunaga K, Sonoda S, Komaki R, Ihara M, Saenko VA, Alipov GK, Sekine I, Komatsu K, Takahashi H, Nakashima M, Sosonkina N, Mapendano CK, Ghadami M, Nomura M, Linag D-S, Miwa N, Kim D-K, Ariuntuul G, Natsume N, Ohta T, Tomita H, Kikuchi M, Russomando G, Hirayama K, Ishibashi M, Takahashi A, Saitou N, Murray JC, Saito S, Nakamura Y, Niikawa N: SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. Nat Genet 38: 324-330, 2006.
- Ichikawa E, Watanabe A, Nakano Y, Hirano A, Akita S, Kinoshita A, Kondo, S, Kishino, T, Uchiyama T, Niikawa N, Yoshiura K: PAX9 and TGFB3 are susceptible to nonsyndromic cleft

- lip with or without cleft palate in the Japanese: Population-based and family-based candidate gene analyses. J Hum Genet 51 (1): 38-46, 2006.
- OMiyake N, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, <u>Ohashi H</u>, Kurosawa K, <u>Naritomi K</u>, <u>Kaname T</u>, <u>Nagai T</u>, Shotelersuk V, Hou J-W, <u>Fukushima Y</u>, Kondoh T, <u>Matsumoto T</u>, Shinoki T, Kato M, Tonoki H, Nomura M, <u>Yoshiura K</u>, Kishino T, <u>Ohta T</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. No detectable genomic aberrations by BAC array CGH in Kabuki make-up syndrome patients. Am J Med Genet 140A: 291-293, 2006.
- Miyake N, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, Kurosawa K, Kawame H, Iwakoshi M, Kosho T, <u>Fukushima Y</u>, Makita Y, Yokoyama Y, Yamagata T, Kato M, Hiraki Y, Nomura M, <u>Yoshiura K</u>, Kishino T, <u>Ohta T</u>, Mizuguchi T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. Am J Med Genet 140A: 205-211, 2006.
- Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RCM, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, <u>Ohashi H</u>, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, <u>Kaname T, Naritomi K</u>, Baumann C, <u>Matsumoto N</u>, Kato K, Kure S, Matsubara Y: Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio- cutaneous (CFC) syndrome. Nat Genet 38:294-296, 2006.
- <u>Kaname T</u>, Yanagi K, Okamoto N, <u>Naritomi K</u>: Neurobehavioral disorders in patients with Aarskog-Scott syndrome affected by novel FGD1 mutations. Am J Med Genet 140A:1331-1332, 2006.
- Chinen Y, <u>Kaname T</u>, Yanagi K, Saito N, <u>Naritomi K</u>, <u>Ohta T</u>: Opitz trigonocephaly C syndrome in a boy with a de novo balanced reciprocal translocation t(3;18)(q13.13;q12.1). Am J Med Gene 140A:1655-1657, 2006.
- Wada T, <u>Fukushima Y</u>, Saitoh S: A new detection method for ATRX gene mutations using a mismatch-specific endonuclease. Am J Med Genet 140A (14):1519-1523, 2006.
- Katai M, Sakurai A, Uchino S, Minemura K, Hashizume K, <u>Fukushima Y</u>: Novel 14 base-pair deletion of the MEN1 gene in a patient with recurrent primary hyperparathyroidism. Jpn J Clin Oncol. 2006 Jun;36(6):395-7.
- Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, Makita Y, Okamoto N, Yoshihashi H, Oki H, Nanao K, Moriyama N, Oku S, Hasegawa T, Takahashi T, <u>Fukushima Y</u>, Kawame H, Kosaki K. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. J Pediatr 148(3): 410-414, 2006.
- Ohata T, Yoshida K, Sakai H, Hamanoue H, Mizuguchi T, Shimizu Y, Okano T, Takada F, Ishikawa K, Mizusawa H, <u>Yoshiura K</u>, <u>Fukushima Y</u>, Ikeda S, <u>Matsumoto N</u>. A -16C>T substitution in the 5' UTR of the puratrophin-1 gene is prevalent in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano. J Hum Genet. 51(5):461-466, 2006.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, <u>Fukushima Y</u>. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. Am J Med Genet 140 A(9):937-944, 2006.
- Haider S, <u>Matsumoto</u> R, Kurosawa N, Wakui K, <u>Fukushima Y</u>, Isobe M. Molecular characterization of a novel translocation t(5;14)(q21;q32) in a patient with congenital abnormalities. J Hum Genet 51(4):335-340, 2006.
- Wada T, Sakakibara M, <u>Fukushima Y</u>, Saitoh S. A novel splicing mutation of the ATRX gene in ATR-X syndrome. Brain Dev 28(5):322-325. 2006.
- Sakai H, Visser R, Ikegawa S, Ito E, Numabe H, Watanabe Y, Mikami H, Kondoh T, Sugiyama R, Okamoto N, Ogata T, Fodde R, Mizuno S, Takamura K, Egashira M, Sasaki N, Watanabe Sachiro, Nishimaki S, Takada F, Nagai T, Okada Y, Aoka Y, Yasuza K, Iwasa M, Kogaki S, Harada N, Mizuguchi T, Matsumoto N: Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan-related phenotypes. Am J Med Genet 140A: 1719-1725, 2006.
- Homma K, Hasegwa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T. Ureine steroid hormone analysis in cytochrome 450 oxidoreductase deficiency: Implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. J Clin Endcrinol Metab 91: 2643-2649, 2006.
- Goto M, Nishimura G, Nagai T, Yamazawa K, Ogata T: Familial Klippel-Feil anomaly and t(5;8)(q35.1;p21.1) translocation. Am J Med Genet 140A:1013-1015, 2006.
- Murakani N, Tomita Y, Koga M, Takahashi E, Katada Y, Sakuta R, Nagai T: An adolescent with pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome and cytomegalovirus infection.

- Brain Develop 28: 269-271, 2006.
- Ozawa H, Osawa M, <u>Nagai T</u>, Sakura N: Steroid sulfatase deficiency with bilateral periventricular nodular hetrotopia. Pediatr Neurol 34: 239-241, 2006.
- Tanaka T, K Fujieda, S Yokoya, A Shimatsu, K Tachibana, H Tanaka, T Tanizawa, A Teramoto, <u>T Nagai</u>, Y Nishi, Y Hasegawa, K Hanew, K Fujita, R Horikawa, G Takada, m Miyashita, T Ohno, K Komatsu: No improvement of adult height in non-growth hormone deficient short children with GH treatment. Clin Pediatr Endochrinol 15: 15-21, 2006.
- Yoshino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume S, Katada Y, Miyawaki T, Ueda Y, Nagai T: Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. Pediatr Nephrol 21:36-38, 2006.
- Kurotaki N, <u>Matsumoto N</u>: Sotos syndrome. Genomic disorders: The genomic basis of disease: 237-246, 2006. Edited by Lupski JR and Stankiewicz PT. The Humana Press Inc, Totowa, NJ, USA
- Kanemoto N, Kanemoto K, Nishimura G, Kamoda T, Visser R, Shimokawa O, <u>Matsumoto N</u>: Nevo syndrome: a variant of Sotos syndrome? Am J Med Genet 140A(1): 70-73, 2006
- Yamomoto T, Ueda H, Kawataki M, Yamanaka M, Asou T, Kondoh Y, <u>Harada N</u>, <u>Matsumoto N</u>, Kurosawa K: A large interstitial deletion of 17p11.2-13.1 including the Smith-Magenis region in a patient with congenital multiple anomalies. Am J Med Genet 140A(1):88–91, 2006.
- Kawara H, Yamamoto T, <u>Harada N</u>, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, Nishimura A, Mizuguchi M, <u>Matsumoto N</u>. Narrowing candidate region for monosomy 9p syndrome to a 4.7-Mb segment at 9p22.2-p23. Am J Med Genet 140A (4): 373-377, 2006.
- Visser R, Hasegawa T, <u>Niikawa N, Matsumoto N</u>. Analysis of the *NSD1* promoter region in patients with a Sotos syndrome phenotype. J Hum Genet 51(1):15-20, 2006
- Ohata T, Yoshida K, Sakai H, Hamanoue H, Mizuguchi T, Shimizu Y, Okano T, Takada F, Fukushima Y, Ikeda S, Matsumoto N. The prevalent -16C>T change at the 5' UTR of the puratropin-1 gene in autosomal dominant cerebellar ataxia in Nagano. J Hum Genet 51(5): 461-466, 2006
- Hamanoue H, Umezu N, Okuda M, <u>Harada</u> H, Sakai H, Mizuguchi T, Ishikawa H, Takahashi T, Miura K, Hirahara F, <u>Matsumoto N</u>: Complete hydatidiform mole and normal live birth after intracytoplasmic sperm injection. J Hum Genet 51(5): 477-479, 2006
- Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Alain Verloes A, Okamoto N, Hennekam RCM, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, <u>Ohashi H</u>, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, <u>Kaname T, Naritomi K</u>, Baumann C, <u>Matsumoto N</u>, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome. Nat Genet 38(3): 294-296, 2006
- Sakai H, Visser R, Ikegawa S, Ito E, Numabe H, Watanabe Y, Mikami H, Kondoh T, Kitoh H, Sugiyama R, Okamoto N, Ogata T, Fodde R, Mizuno S, Takamura K, Egashira M, Sasaki N, Watanabe S, Nishimaki S, Takada F, Nagai T, Okada Y, Aoka Y, Yasuda K, Iwasa M, Kogaki S, Harada N, Mizuguchi T, Matsumoto N. Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan related phenotypes. Am J Med Genet 140A: 1719-1725, 2006
- Hiraki Y, Fujita H, Yamamori S, <u>Ohashi H</u>, Eguchi M, <u>Harada N</u>, Mizuguchi T, <u>Matsumoto N</u>. Mild craniosynostosis with 1p36.3 trisomy and 1p36.3 deletion syndrome caused by familial translocation t(Y;1). Am J Med Genet 140A(16): 1773-1777, 2006
- Yamamoto T, Sameshima K, Sekido KI, Aida N, <u>Matsumoto N, Naritomi K</u>, Kurosawa K. Trigonocephaly in a boy with paternally inherited deletion 22q11.2 syndrome. Am J Med Genet 140A(12): 1302-1304, 2006.
- Dowa Y, Yamamoto T, Abe Y, Kobayashi M, Hoshino R, Tanaka K, Aida N, Take H, Kato K, Tanaka Y, Ariyama J, <u>Harada N, Matsumoto N</u>, Kurosawa K. Congenital neuroblastoma in a patient with partial trisomy of 2p. J Pediatr Hematol Oncol 28(6): 379-382, 2006
- Horikoshi H, Kato Z, Masuno M, Asano T, Nagase T, Yamagishi Y, Kozawa R, Arai T, Aoki M, Teramoto T, Omoya K, <u>Matsumoto N</u>, Kurotaki N, Shimokawa O, Kurosawa K, Kondo N. Neuroradiologic findings in Sotos syndrome. J Child Neurol 21(7):614-618, 2006
- Amani D, Dehaghani SA, Zolghadri J, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura K, Ghaderi A: Lack of association between the TGF-□1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. J Reprod Immunol 68: (1-2): 91-103, 2005.
- Visser R, Shimokawa O, <u>Harada N, Niikawa N, Matsumoto N</u>: Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilized DNA regions. J Med Genet 42 (11): e66, 2005.

- Nomura M, Hamasaki Y, Ktayama I, Abe K, <u>Niikawa N</u>, Yosiura K: Eosinophil infiltration in three patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa from a Japanese family: Molecular genetic and immuno-histochemical studies J Hum Genet 50 (9): 483-489, 2005.
- <u>Matsumoto</u> T, Miyake N, Watanabe Y, Yamanaka G, Oana S, Ogiwara M, Hoshika A, Miyahara H, <u>Niikawa N</u>: X-linked adrenoleukodystrophy with partial deletion of *ALD* due to fusion with the neighbor gene, *PLXNB*. Am J Med Genet 138A: 300-302, 2005.
- Saitoh S, Wada T, Okajima M, Takano K, Sudo A, <u>Niikawa N</u>: Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. Brain Develop 27: 389-391, 2005.
- Machida H, Tsukamoto K, Wen C-Y, Narumi Y, Shikuwa S, Isomoto H, Takeshima F, Mizuta Y, Niikawa N, Murata I, Kohno S. Association of polymorphic alleles of CTLA4 with inflammatory bowel disease in the Japanese. World J Gastroenterol 11 (27): 4188-4193, 2005.
- Machida H, Tsukamoto K, Wen C-Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mizuta Y, Takeshima F, Murase K, Matsumoto N, Murata I, Kohno S. Crohn's disease in the Japanese is associated with a SNP-haplotype of the N- acetyltransferase 2 gene. World J Gastroenterol 11 (31): 4833-4837, 2005.
- Yamasaki Y, Kayashima T, Soejima H, Kinoshita A, <u>Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T</u>, Urano T, Masuzaki H, Ishimaru T, Mukai T, <u>Niikawa N</u>, Kishino T. Neuron-specific relaxation of Igf2r imprinting is associated with neuron-specific histone modifications and lack of its antisense transcript Air. Hum Mol Genet 14: 2511-2530, 2005.
- Shimokawa O, Miyake N, Yoshimura T, Sosonkina N, <u>Harada N</u>, Mizuguchi T, Kondoh S, Kishino T, <u>Ohta T</u>, Remco V, Takashima T, Kinoshita A, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. Molecular characterization of del(8)(p23.1p23.1) in a case of congenital diaphragmatic hernia. Am J Med Genet A 136 (1): 49-51, 2005.
- Nagai T, Obata K, Tonoki H, Temma S, Murakami N, Katada Y, Yoshino A, Sakazume S, Takahashi E, Sakuta R, Niikawa N. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. Am J Med Genet A 136 (1): 45-48, 2005.
- Masuzaki H, Miura K, Yamasaki K, Miura S, <u>Yoshiura KI</u>, Yoshimura S, Nakayama D, Mapendano CK, <u>Niikawa N</u>, Ishimaru T. Clinical Applications of plasma circulating mRNA analysis in cases of gestational trophoblastic disease. Clin Chem 51(7): 1261-1263, 2005.
- Jin Z-B, Liu X-Q, Uchida A, Vervoot R, Morishita K, Hayakawa M, Murakami A, Matsumoto N, Niikawa N, Nao-I N: Novel deletion spanning RCC1-like domain of RPGR in Japanese X-linked retinitis pigmentosa family. Mol Vis 11:535-541, 2005
- Iwanaga H, Tsujino A, Shirabe S, Eguchi H, <u>Fukushima N, Niikawa N, Yoshiura K</u>, Eguchi K: A large deletion involving the 5'-UTR in the spastin gene caused mild phenotype of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. Am J Med Genet A 133: 13-17, 2005
- Masuzaki H, Miura K, <u>Yoshiura K</u>, Yamasaki K, Yoshimura S, Miura S, Nakayama D, Mapendano CK, <u>Niikawa N</u>, Ishimaru T: Placental mRNA in maternal plasma and its clinical application to the evaluation of the placental status in a pregnant woman with placenta previa-percreta. Clin Chem 51: 923-925, 2005.
- Miyake N, Visser R, Kinoshita A, <u>Yoshiura K, Harada N</u>, Okamoto N, Sonoda T, <u>Kaname T</u>, Chinen Y, <u>Naritomi K</u>, Tonoki H, Kondoh T, Kurosawa K, <u>Niikawa N, Matsumoto N</u>: Four novel *NIPBL* mutations in Japanese patients with Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet 135A: 103-105, 2005.
- Kurotaki N, Stankiewicz P, Wakui K, <u>Niikawa N</u>, Lupsli JR: Sotos syndrome common deletion is mediated by directly oriented subunits within inverted Sos-REP low-copy repeats. Hum Mol Genet 14 (4): 535-542, 2005.
- Miura K, <u>Niikawa N</u>: Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? J Hum Genet 50 (1): 1-6, 2005.
- Visser R, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Kinoshita A, <u>Ohta T</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: Identification of a 3.0-kb major recombination hotspot in patients with Sotos syndrome who carry a common 1.9-Mb microdeletion. Am J Hum Genet 76 (1): 52-67, 2005.
- Waggoner DJ, Raca G, Welch K, Dempsey M, Anderes E, Ostrovnaya I, Alkhateeb A, Kamimura J, Matsumoto N, Schaeffer GB, Martin CL, Das S. *NSD1* analysis for Sotos syndrome: Insights and perspectives from the clinical laboratory. Genet Med 7(8): 524-533, 2005
- Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, <u>Matsumoto N</u>. Molecular genetics of Marfan syndrome. Curr Opin Cardiol 20(3): 194-200, 2005.

- Kosaki R, Kosaki K, Matsushima K, Mitsui N, <u>Matsumoto N</u>, <u>Ohashi H</u>. Refining chromosomal region critical for Down syndrome-related heart defects with a case of cryptic 21q22.2 duplication. Congenit Anom 45(2):62-64, 2005.
- Okamoto N, Hatsukawa Y, Shiraishi J, <u>Harada N</u>, <u>Matsumoto N</u>. Chromosome 1q deletion and congenital glaucoma. Pediatr Int 47(4): 477-479, 2005.
- Takahira S, Kondoh T, Sumi M, Tagawa M, Obatake M, Kinoshita E, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Miyake N, <u>Matsumoto N</u>, Moriuchi H. Klippel-Feil anomaly in a boy and Dubowitz syndrome with vertebral fusion in his brother: A new variant of Dubowitz syndrome? Am J Med Genet 138A (3):297-299, 2005.

# (2)口頭発表

①学会

国内 54 件, 海外 22 件

②その他

国内 0 件, 海外 0 件

- Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yasutsugu Chinen, Yoshio Makita, Nobuhiko Okamoto, Hiroki Maehara, Ichiro Owan, Fuminori Kanaya, Yuichi Oike, Toshiyuki Yamamoto, Kenji Kurosawa, Yoshimitsu Fukushima, Axel Bohring, John M. Opitz, Ko-ichiro Yoshiura, Norio Niikawa, and Kenji Naritomi. Functional analysis of CD96, a causative gene for a form of C (Opitz trigonocephaly) syndrome. ESHG2008 (EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2008), Barcelona, Spain, May/June 2008.
- Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yasutsugu Chinen, <u>Kenji Naritomi</u>. A 14Mb duplication of 9q31.1-q33.1 associated with features resembling Opitz trigonocephaly C syndrome, trigonocephaly, facial dysmorphism, capillary hemangioma, redundant nuchal skin, and hypogenesis of corpus callosum. The 8th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies (EAUHGS), Sapporo, July 2008.
- Kumiko Yanagi, Tadashi Kaname, <u>Kenji Naritomi</u>. Comparison of DNA dyes, SYTO9, LCGreen Plus and EvaGreen and Investigation of Amplicon Length for DNA Amplification for High-Resolution Melting Analysis using LightCycler®480 System. The 8th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies (EAUHGS), Sapporo, July 2008.
- Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yasutsugu Chinen, Kenji Naritomi. PCR/high-resolution melting analysis for rapid and sensitive gene scanning of the faciogenital dysplasia gene, FGD1.
   58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, USA, November 2008.
- Kumiko Yanagi, Tadashi Kaname, <u>Kenji Naritomi</u>. Comparison of DNA dyes, SYTO9, LCGreen Plus and EvaGreen and Investigation of Amplicon Length for DNA Amplification for High-Resolution Melting Analysis using LightCycler®480 System. 58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia, USA, November 2008.
- 要 匡、知念安紹、蒔田芳男、<u>福嶋義光、吉浦孝一郎、新川詔夫、成富研二</u>: 免疫グロブリンスーパーファミリーCD96 遺伝子変異は Opitz 三角頭蓋症候群の原因となる. 第 111 回 日本小児科学会学術集会 東京 2008 年 4 月
- 要 匡、柳久美子、知念安紹、蒔田芳男、岡本伸彦、前原博樹、山本俊至、黒澤健司、<u>福嶋義光</u>、Axel Bohring、John M Opitz、<u>吉浦孝一郎、新川詔夫、成富研二</u>:染色体構造異常から迫る、Opitz 三 角頭蓋症候群の原因遺伝子単離と機能解析. 第 48 回 日本先天異常学会学術集会 東京 2008 年 6 月
- 要 匡、柳久美子、<u>成富研二</u>:ハイスループット遺伝子変異スクリーニングへ向けた PCR-高解像度融解曲線分析法のための至適蛍光色素、増幅産物長の検討. 日本人類遺伝学会第53回大会 横浜2008年9月
- 柳久美子、要 匡、<u>成富研二</u>: LightCycler 480 システムを用いた高精度融解曲線分析法による FGD1 遺伝子全エクソンに対するジェノタイプ分析系の確立. 日本人類遺伝学会第 53 回大会 横浜 2008 年 9 月
- 要 匡、柳久美子、知念安紹、前原博樹、<u>福嶋義光、吉浦孝一郎、新川詔夫、成富研二</u>:ハイスループット遺伝子スキャニングへ向けた PCR-高解像度融解曲線分析法の至適条件検討と FGD1 遺伝子変異スクリーニングシステムの構築. BMB2008(第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会) 横浜 2008 年 12 月
- 霜川 修, 佐々木健作, 近藤達郎, 松本直通, <u>吉浦孝一郎</u>, <u>新川詔夫</u>, <u>原田直樹</u>: 全ゲノムコピー数 解析による染色体検査 (Molecular karyotyping) の有用性. 第8回東北出生前医学研究会 2008 年2月7日 (土) 岩手県民情報交流センター.

- 三浦清徳,三浦生子,山崎健太郎,嶋田貴子,中山大介,<u>吉浦孝一郎,新川詔夫</u>,増崎英明:母体血 漿中へ流入する胎盤由来mRNAの網羅的遺伝子解析-妊娠高血圧症候群における臨床所見との関連 性について-。第60回日本産科婦人科学会総会・学術講演会2008年4月12-15日
- 三浦生子,三浦清徳,山崎健太郎,嶋田貴子,中山大介,<u>吉浦孝一郎,新川詔夫</u>,増崎英明:胎盤機能の推定を目指した cDNA マイクロアレイジーンチップの作成に関する検討。日本遺伝子診療学会15回大会2008年8月2日(土)~3日(日)仙台市.
- 霜川 修,佐々木健作,富士山龍伊,近藤達郎,<u>松本直通,吉浦孝一郎,新川詔夫,原田直樹</u>:マイクロアレイを使用した全ゲノムコピー数解析による染色体検査の有用性と問題点.日本遺伝子診療学会15回大会 2008年8月2日(土)~3日(日)仙台市.
- 本多隆利,村松紋佳,田中清,長嶋哲也,小川隆,吉浦孝一郎,新川詔夫:全国スーパーサイエンス ハイスクール (SSH) の共同による耳垢型対立遺伝子の全国地図作成の研究.第 53 回日本人類遺伝学会 2008 年 9 月 27-30 日,横浜
- 浜之上はるか、Megarbane Andre、當間隆也、三宅紀子、才津浩智、堺温哉、三浦生子、吉浦孝一郎、平原史樹、松本直通: Ophthalmoacromelic 症候群のゲノムワイド連鎖解析. 第53回日本人類遺伝学会2008年9月27-30日、横浜
- 津田雅由,中島光子,平野明喜,三古谷 忠,山田崇弘,<u>吉浦孝一郎</u>: 軟口蓋裂のゲノムワイド連鎖解析.第 53 回日本人類遺伝学会 2008 年 9 月 27-30 日,横浜
- 及川将弘, 国場英雄, 近藤達郎, 永安 武, <u>吉浦孝一郎</u>: 爪から抽出したゲノム DNA を用いた Affymetrix 10K GeneChip による家族性脳動脈奇形の連鎖解析. 第 53 回日本人類遺伝学会 2008 年 9 月 27-30 日, 横浜
- 国場英雄,津田雅由,中島光子,中島光子,津田雅由,木下晃,新川<u>韶夫,吉浦孝一郎</u>:大規模 SNP タイピングにおける爪 DNA の有用性の検討. 第 53 回日本人類遺伝学会 2008 年 9 月 27-30 日,横浜
- 三浦生子,近藤達郎,松本正,森内浩幸,大橋博文,黒澤健司,外木秀文,<u>福嶋義光,成富研二</u>,三 宅紀子,<u>松本直通</u>,木下晃,<u>吉浦孝一郎,新川詔夫</u>: C20orf133 は歌舞伎メーキャップ症候群の責 任遺伝子ではない.第53回日本人類遺伝学会 2008年9月27-30日,横浜
- 三浦清徳,山崎健太郎,三浦生子,嶋田貴子,吉田敦,中山大介,吉浦孝一郎,新川詔夫,増崎英明: 癒着胎盤の評価に母体血漿中 cell-free placental mRNA 定量化は有用か?第53回日本人類遺伝 学会2008年9月27-30日,横浜
- 霜川 修,佐々木健作,近藤達郎,松本直通,吉浦孝一郎,新川詔夫,原田直樹:全ゲノムコピー数解析による染色体検査(Molecular karyotyping)の有用性.第10回 甲信越・北陸出生前診断研究会 2008年10月4日(土) KKR甲府ニュー芙蓉.
- 豊田優, 櫻井亜季,中島正洋,中川 大,<u>吉浦孝一郎,新川詔夫</u>,石川智久: Biomedical characterization of a genetic polymorphism of human ABCC11 as a determinant of earwax type. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 2008年12月9日(火)~12日(金),神戸ポートアイランド,神戸.
- 要 匡、柳 久美子、知念安紹、前原博樹、<u>福嶋義光、吉浦孝一郎、新川詔夫、成富研二</u>: ハイスループット遺伝子スキャンニングへ向けた PCR-高解像度融解曲線分析法の至適条件検討と FGD1 遺伝子変異スクリーニング. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会2008年12月9日(火)~12日(金)、神戸ポートアイランド、神戸.
- Kikuchi T, Kurotaki N, Imamura A, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, Ozawa H: Linkage analysis and mutation analysis in paroxysmal kinesigenic choreoatetosis (PKC). American Psychiatric Association, 161st Annual Meeting, Washington DC, USA. May3-8. 2008.
- <u>Matsumoto N</u>, Iwakoshi M: Angelman syndrome caused by an identical familial 1487-kb deletion. European Human Genetics Conference, June 16-19, Nice Acropolis Congress Center, Nice, France, 2007
- 村上信行、<u>永井敏郎</u>。プラダー・ウイリー症候群への成長ホルモン治療の効果。- 傍脊柱筋量と側弯症の変動について一。第 37 回埼玉小児発育障害研究会。大宮。4 14 2007.
- 永井敏郎。PWS の臨牀、-GH 治療について一。プラダーウイリー学術講演会。香川。5 12 2007.
- 村上信行、<u>永井敏郎</u>。PWS にける GH 治療の筋肉に及ぼす影響について。プラダーウイリー学術講演会。 香川。5 12 2007.
- 永井敏郎。プラダー・ウイリー症候群の臨牀。第23回川越小児臨牀研究会。5 18 2007.
- T Nagai, K Obata,, T Tsuchiya, Y Tanaka, Y Tomita, R Sakuta, N Murakami Testosterone Replacement THERAPY IN 13 ADULTS PATIENTS WITH PRADER-WILLI SYNDROME. 6<sup>th</sup> International IPWSO Conference. Cluj-Napoka, Romania. Jun 21~24, 2007.
- N Murakami, K Obata, Y Tsuchiya, Y Tanaka, Y Tomita, R Sakuta, <u>T Nagai</u>; GROWTH HORMONE EFFECT ON MUSCLE VOLUME AND SCOLIOSIS IN PRADER-WILLI SYNDROME 6<sup>th</sup> International IPWSO Conference. Cluj-Napoka, Romania. Jun 21~24, 2007.

- T Tsuchiya, N Murakami, Y Tanaka, Y Tomita, K Obata, R Sakuta, <u>T Nagai</u>;Beneficial Effect of Early Use of GH in Patients with PWS. 6<sup>th</sup> International IPWSO Conference. Cluj-Napoka, Romania. Jun 21~24, 2007
- 板橋尚、村上信行、作田亮一、金澤直美、辻野精一、<u>永井敏郎</u>。 GFAP 遺伝子に欠失を認めた乳児型 Alexander 病の一例。第 49 回日本小児神経学会。大阪。7 5-7, 2007
- Kondoh T, Nishimura G, Motomura K, <u>Yoshiura K</u>, Kinoshita A, Kuniba H, Koga Y, Moriuchi H. A Japanese patient with a mild variant of Lenz-Majewski syndrome. The American Society of Human Genetics 56th Annual Meeting, Octorber 9 Octorber 13, 2006, New Orleans, Louisiana.
- Kuniba H, Sato D, Miwa N, Kurotaki N, <u>Yoshiura K</u>, Kondoh T, <u>Matsumoto</u> T, Tonoki H, <u>Ohashi H</u>, Kurosawa K, <u>Nagai T</u>, <u>Fukushima Y</u>, Okamoto N, <u>Naritomi K</u>, <u>Niikawa N</u>. Mutation analysis of genes in the RAS-MAPK pathway in 31 patients with Kabuki syndrome. The American Society of Human Genetics 56th Annual Meeting, Octorber 9 Octorber 13, 2006, New Orleans, Louisiana.
- Shimokawa O, <u>Harada N</u>, Miyake N, Satoh K, Mizuguchi T, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>. Array comparative genomic hybridization analysis of 20 first-trimester spontaneous abortions with "normal" karyotype. The American Society of Human Genetics 56th Annual Meeting, October 9 October 13, 2006, New Orleans, Louisiana.
- Kishino T, Miyazaki K, Mapendano C, <u>Niikawa N, Ohta T</u>.Dynamic developmental changes of DNA methylation in the Snrf-Snrpn locus. The American Society of Human Genetics 56th Annual Meeting, October 9 October 13, 2006, New Orleans, Louisiana.
- Shoko Miura, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki, Norio Niikawa. Clinical Applications of Plasma Circulating mRNA Analysis in Cases of Gestational Trophoblastic Disease. The Endocrine Society's 88<sup>th</sup> Annual Meeting. 2006. 6.24-27 Boston, USA
- 三浦生子、三浦清徳、<u>吉浦孝一郎</u>、増崎英明、<u>新川詔夫</u>. 胎児内胎児の起源と発生メカニズムに関する検討. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火)〜20 日 (金)、米子
- 中島光子、中野 基、平野明喜、<u>吉浦孝一郎、新川詔夫</u>. 先天性眼瞼下垂症のゲノムワイド連鎖解析. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) 〜20 日 (金)、米子
- 菊池妙子、野村昌代、富田博秋、定松美幸、加藤進昌、<u>吉浦孝一郎、新川詔夫</u>. 発作性運動誘発性コレオアテトーシス (PKC) の連鎖解析と候補遺伝子の変異解析. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) 〜20 日 (金)、米子
- 平山謙二、高木明子、ウィラースリア ミラニ、菊池美穂子、安波道郎、奥田尚子、伊藤 誠、木村 栄作、<u>吉浦孝一郎</u>、新川詔夫. スリランカの象皮病多発家系における罹患同胞対解析を用いた疾患感受性遺伝子の探索. 第51回日本人類遺伝学会2006年10月17日(火)〜20日(金)、米子
- 佐藤大介、霜川 修、<u>原田直樹</u>、岡本伸彦<u>吉浦孝一郎</u>、<u>新川詔夫</u>,先天性無鼻症:5例の分子遺伝学的解析.第51回日本人類遺伝学会2006年10月17日(火)〜20日(金)、米子
- 三浦清徳、山崎健太郎、三浦生子、藤本洋子、嶋田貴子、石崎庸子、谷川輝美、北島百合子、吉田至剛、中山大介、<u>吉浦孝一郎</u>、陣野吉広、<u>新川詔夫</u>、増崎英明. 胎児発育遅延における Confined Placental Mosaicism の関与: 特に周産期から出生後約12ヶ月について. 第51回日本人類遺伝学会2006年10月17日(火)〜20日(金)、米子
- 国場英雄、佐藤大介、<u>吉浦孝一郎</u>、近藤達郎、外木秀文、<u>大橋博文</u>、黒澤健司、<u>永井敏郎、福嶋義光</u>、岡本伸彦、<u>成富研二、新川詔夫</u>. 歌舞伎メーキャップ症候群における RAS-MAPK pathway 遺伝子の変異解析. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) 〜20 日 (金)、米子
- 三輪晋智、<u>吉浦孝一郎</u>. 耳垢型決定遺伝子 ABCC11 が細胞の薬剤感受性に与える影響の検討. 第 51 回 日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) ~20 日 (金)、米子
- 副島英伸、佐々木健作、東元 健、<u>新川詔夫</u>、向井常博. Beckwith-Wiedemann 症候群本邦例の包括的解析. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) 〜20 日 (金)、米子
- 川良洋城、<u>原田直樹</u>、山本俊至、<u>新川詔夫</u>、<u>松本直通</u>. 染色体複雑構造異常を伴う 9p モノソミー症 候群の 1 例. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) ~20 日 (金)、米子
- 佐々木健作、霜川 修、大平寿久、井田知子、近藤達郎、阿部京子、<u>新川詔夫、松本直通、原田直樹</u>. M-FISH とアレイ CGH 方による過剰 del(13)(q12.13q31.1)染色体をもつ胎児の出生前診断. 第 51 回日本人類遺伝学会 2006 年 10 月 17 日 (火) ~20 日 (金)、米子
- 三浦生子、増崎英明、三浦清徳、<u>松本直通</u>、石丸忠之. ゲノムアレイCGH (Comparative genomic Hybridization) 法を用いた出生前診断における羊水中浮遊DNAの有用性 第58回日本産科婦人科学会学術講演会 2006/4/22-25 横浜
- Matsumoto N, Miyake N, Shimokawa O, <u>Harada N</u>, <u>Niikawa N</u>: BAC array CGH reveals five genomic aberrations in 30 patients with idiopathic mental retardation.RAI Congress Center,

- Amsterdam, The Netherland, 2006
- 松本直通: 第27回臨床細胞分子遺伝研究会 (6月17日、兵庫医科大学、西宮)・ヒトゲノム微細構造異常解析の新展開(教育講演), 2006
- Naomichi <u>Matsumoto</u>, Osamu Shimokawa, Naoki <u>Harada N</u>orio <u>Niikawa</u>, Remco Visser. Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilized DNA regions.11<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics (Aug 6-10, 2006, Brisbane, Australia, 2006
- Naomichi <u>Matsumoto</u>, Haruya Sakai, Akira Nishimura, Takeshi Mizuguchi. Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan related phenotypes. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Sciety of Human Genetics (Oct 9-13, 2006, New Orleans, 2006
- Naomichi <u>Matsumoto</u>: Basic reserches in clinical genetics: array CGH and its clinical application (Symposist, invited speaker) The international symposium in the 6<sup>th</sup> Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetic Society (Nov 16-17, 2006, Swon, Korea, 2006
- <u>Kaname T, Naritomi K, Niikawa N</u>: A responsible gene for the Opitz C syndrome. The Opitz Trigonocephaly Syndrome Family Network Conference; June, Chicago, 2006
- Yanagi K, <u>Kaname T</u>, Chinen Y, Okamoto N, Kurosawa K, <u>Naritomi K</u>: Functional analysis of mutant form of FGD1 proteins found in patients with Aarskog-Scott syndrome. FASEB Summer Research Conference; July, Saxtons River, 2006
- <u>Kaname T</u>, Yanagi K, Maehara H, Kanaya F, Oike Y, <u>Naritomi K</u>. A member of the immunoglobulin superfamily, CD96 contributes to cell adhesion and growth. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Oct 10-14, New Orleans, 2006
- Maehara H, <u>Kaname T</u>, Yanagi K, <u>Naritomi K</u>, Owan I, Kanaya F. Midkine as a prognostic marker and therapeutic target in osteosarcoma. 56th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Oct 10-14, New Orleans, 2006
- 松本直通:横浜市立大学リカレント講座 (1月27日、木原生命研究所、横浜) 解き明かされるヒト 遺伝病の原因遺伝子,2006
- 松本直通:第27回工業見本市・テクニカルショウヨコハマ2006(2月1日、パシフィコ横浜、横浜)マイクロアレーを基盤とする疾患ゲノム研究,2006
- <u>要</u> <u>E</u>、柳久美子、知念安紹、岡本伸彦、<u>成富研二</u>. FGD1 遺伝子変異による行動発達障害の可能性. 第 46 回 日本先天異常学会学術集会; 6 月, 山形, 2006
- 前原 博樹、半澤 浩明、大湾一郎、金谷 文則、<u>要</u> <u>E</u>、柳 久美子、<u>成富研二</u>. 骨肉腫に対する治療 薬 としてのミッドカイン siRNA とビタミン K2. 第 39 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 7月, 札幌, 2006
- 要 <u>匡</u>、柳久美子、Christine Farr、<u>成富研二</u>. 様々な位 置へ遺伝子導入が可能なミニ染色体ベクター系の構 築. 日本人類遺伝学会第51回大会;10月,米子(鳥取),2006
- 柳久美子、<u>要</u> 匡、成富研二. アーシュコグ・スコット症候群患者に認められた FGD1 変異タンパクの機能 解析. 日本人類遺伝学会第 51 回大会 ; 10 月,米子(鳥取), 2006
- 要 <u>匡</u>、柳久美子、前原博樹、<u>成富研二</u>. 免疫グロブリンスーパーファミリー, CD96 による細胞- 細胞間 結合の亢進. 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 12 月, 名古屋, 2006
- 柳久美子、<u>要</u> 匡、知念安紹、岡本伸彦、黒澤健 司、<u>成富研二</u>. Aarskog-Scott 症候群患者に見いだされ た変異 FGD1 タンパクの機能解析. 日本分子生物学会 2006 フォーラム, 12 月, 名古屋, 2006
- Shimokawa O, Miyake N, <u>Harada N</u>, Sosonkina N, <u>Ohta T</u>, Saitho S, Iwakoshi M, <u>Yoshiura K</u>, <u>Niikawa N</u>, <u>Matsumoto N</u>: Angelman syndrome in a boy with familial 15q11.2 microdeletion detected by microarray CGH. 米国人類遺伝学会(Salt lake City)10 月 25 日~29 日, 2005
- Miyake N, Shimokawa O, <u>Harada N, Yoshiura K</u>, Niikwa N, <u>Matsumoto N:</u> No causative genomic aberrations by BAC microarray CGH in forty patients with Kabuki make-up syndrome. 米国人 類遺伝学会(Salt lake City)10月25日~29日, 2005
- 山崎庸子、増崎英明、石丸忠之、<u>新川詔夫</u>、木住野達. Ndn-Snrpn-Ube3a インプリンティングドメインのヒストン修飾解析. 第 28 回日本分子生物学会年会 2005 年 12 月 7 日 (水) 〜10 日 (土)、福岡市
- 市川英三郎、渡邊 章、木下 晃、中野洋子、秋田定伯、平野明喜、内山健志、<u>新川詔夫</u>、<u>吉浦孝一郎</u>. ロ唇裂・口蓋裂日本人患者における候補遺伝子の解析. 第 28 回日本分子生物学会年会 2005 年 12 月 7 日 (水) ~10 日 (土)、福岡市
- <u>吉浦孝一郎</u>、木下 晃、齋藤成也、徳永勝士、石川智久、中村祐輔、<u>新川詔夫</u>. 耳垢型決定遺伝子の同定. . 第 28 回日本分子生物学会年会 2005 年 12 月 7 日 (水)〜10 日 (土)、福岡市
- Christophe K. Mependano, Tatsuya Kishino, Norio Niikawa, Tohru Ohta: Snurf-Snrpn IC transcript

expression in the ovary: A possible role in the establishment of maternal imprinting 第 50 回人 類遺伝学会(倉敷) 9 月 19~22 日

- 新川詔夫、駒木亮一、園田俊郎、平山謙二、石田貴文、斉藤成也、<u>吉浦孝一郎</u>: 耳垢型決定遺伝子の同定。第50回人類遺伝学会(倉敷)9月19~22日
- 吉浦孝一郎、木下 晃、斉藤成也、徳永勝士、中村祐輔、<u>新川詔夫</u>:: 世界民族集団における乾型アリルの頻度とモンゴロイドの移住・拡散。第 50 回人類遺伝学会(倉敷) 9 月 19〜22 日山崎庸子田中智、<u>新川詔夫</u>, 塩田邦郎,木住野達也:TSC (trophoblast stem cell) を用いた胎盤特異的インプリンティング遺伝子のエピジェネティクス解析。第 50 回人類遺伝学会(倉敷) 9 月 19〜22 日
- 中島光子、中野基、平野明喜、<u>吉浦孝一郎</u>、<u>新川詔夫</u>: 先天性眼瞼下垂症の原因遺伝子単離を目的としたゲノムワイド連鎖解析。第50回人類遺伝学会(倉敷)9月19〜22日
- 市川英三郎、渡邊章、木下晃、平野明喜、秋田定伯、内山健志、<u>新川詔夫</u>、<u>吉浦孝一郎</u>: ロ唇裂・ロ 蓋裂日本人患者における候補遺伝子解析: Comprehensive candidate gene analysis of Japanese patients with nonsyndromic cleft lip with or without palate in the Japanese 第50回人類 遺伝学会(倉敷) 9月19~22日
- 霜川 修、三宅紀子、<u>原田直樹</u>、川良洋城、ナディア ソソンキナ、斉藤伸治、岩越美恵、<u>吉浦孝一郎、新川詔夫、松本直通</u>. マイクロアレイ CGH 法を用いたゲノムコピー数異常のスクリーニングで検出した非典型 Angelman 症候群の 1 例. 第 50 回人類遺伝学会(倉敷) 9 月 19〜22 日
- 佐藤大介、霜川 修、<u>原田直樹</u>、岡本伸彦、Jia-Woei Hou、木下 晃、<u>吉浦孝一郎、松本直通、新川</u> <u>韶夫</u>. 先天性無鼻症の原因遺伝子探索. 第 50 回人類遺伝学会(倉敷) 9 月 19〜22 日
- (3) 特許出願(SORST 研究の成果に関わる特許(出願人が JST 以外のものを含む))

	件数
国内出願	0
海外出願	1*
計	1

\*整理番号: P07-0229、提出日: 平成19年12月14日、国際出願番号: PCT/JP2006/312673、名称: 耳垢型又は腋下臭症の評価方法、発明者: 新川詔夫、吉浦孝一郎

#### (4) その他特記事項

- ○耳垢型遺伝子の同定では多数の全国紙(新聞)・NHK ニュース速報・@ヒューマン・New York Times・USA Today・BBC・National Geographics 海外テレビ取材などで国内外に広く報道された。
- 耳垢型遺伝子頻度に関するスパーサイエンスハイスクール (SSH) コンソーシアム 研究は多数の全国紙 (新聞)・NHK ニュースなどで放映された。
- 研究代表者・新川詔夫は耳あか型の研究で NHK の解体新ショーに出演した。
- 研究代表者・新川詔夫は、平成 18 年度文部科学大臣表彰・科学技術賞 (研究部門) を受賞し、CREST/SORST 研究の成果によって平成 20 年度日本人類遺伝学会賞を受賞した。

#### 9. 結び

本研究の目標などから見た達成度は必ずしも満足すべき結果ではなかった。Opitz C 様症候群、裂手裂足症、新生児てんかんを伴う患者の染色体転座切断点で断裂している遺伝子が同定できたももの、原因遺伝子であると確定したのは Opitz C 様症候群だけに過ぎず、裂手裂足症と新生児てんかんはなお他の多くの患者での検証作業を残している。残りの転座症例では、切断点に遺伝子自体が存在しなかったり、予期しない欠失が存在したために、解析が中断されてしまった。微細欠失からの疾患遺伝子の同定も候補遺伝子の選択までは進行したが、より多くの正常核型の症例待ちの状況である。家系例では4型合指趾症と先天性白内障において疾患座のマップが終了し、候補遺伝子の変異解析で原因遺伝子を特定した。残りの疾患は依然として研究進行中である。

これらを成果を総合すると、目標の半分にも至っていないことを大いに反省している。この原因の1つは、研究代表者が研究期間中に定年を迎え、途中で別の研究施設へ移動したこと、臨床症例の情報入手が乏しくなったことなどである。しかし研究期間中にこの領域の多くの若手研究者が育成されたことは誇らしく思っている。今後の展開はこれら若い研究者にゆだねたい。最後に CRSEST 研究から SORST 研究まで足掛け 9 年間の研究支援に対して JST に深謝する次第である。