

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07815

研究課題名(和文) 神経発達症の遺伝学的背景の探索

研究課題名(英文) Genetic evaluation of patients with neurodevelopmental disorders

研究代表者

高野 亨子 (Takano, Kyoko)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：70392420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：当院の知的障害(ID)患者診療に特化した通称「ID外来」を受診したID、自閉スペクトラム症、てんかんなどの神経発達症患者の遺伝的要因の解明を目的に以下の順に検査を行った。1) マイクロアレイ染色体解析、染色体G分染法、2) 次世代シーケンス解析(疾患関連遺伝子カスタムパネル解析)、3) 一部患者に対しトリオ全エクソーム解析。2014年4月から2024年3月の間に計301名の患者が研究に参加し、189名(46%)で遺伝的要因が判明した。神経発達症の原因検索には、段階的な遺伝学的検査が有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

かつてID/DDの原因は中等度より重度は単一遺伝子疾患の可能性が高く、軽度は多因子と考えられていたが、本研究では知的障害/発達遅滞(DD)の重症度に関わらず、遺伝学的検査の陽性率は4～5割であった。ID/DDの軽重に関わらず神経発達症患者において、段階的な遺伝学的検査による原因検索は、確定診断につながり、合併症予防などの健康管理や遺伝カウンセリングに役立つと考えられた。

研究成果の概要(英文)： Genetic testing has been carried out on 301 patients with neurodevelopmental disorders (NDDs), such as intellectual disability (ID), autism spectrum disorder, and epilepsy, who visited our hospital between April 2014 and March 2024. Genetic testing has been basically carried out in the following order unless patients are clinically diagnosed with specific genetic disorders. 1) Chromosomal microarray analysis and G-banded chromosome analysis, 2) Targeted next generation sequencing using custom panels for NDDs, 3) For some individuals, trio-based whole-exome sequencing. Total diagnostic yield was 46% (139/301). Systematic genetic testing for patients with NDDs could be useful in providing definitive diagnosis, expected clinical course, and recurrence risk to patients and their family.

研究分野：Pediatric genetics

キーワード：神経発達症 知的障害 自閉スペクトラム症 てんかん 次世代シーケンス解析 マイクロアレイ染色体検査 遺伝的要因 疾患関連遺伝子カスタムパネル解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

知的障害 (intellectual disability: ID) は知的能力の欠如により、日常生活の複数の領域において適応機能障害を認める概ね IQ70 未満の状態であり、全人口の 1~3% に認められる比較的頻度の高い病態である。小児科をはじめとして、遺伝科、児童精神科など多科にまたがる医療および社会的支援を生涯必要とし、家族や社会に与える影響が大きい。ID の原因は遺伝要因 (染色体異常症、単一遺伝子疾患、エピジェネティクス異常症等) と後天的要因 (周産期障害、感染症等) の大きく 2 つに分けられるが、以前は、半数以上は原因不明とされてきた。しかし、2000 年代半ばのマイクロアレイ染色体解析の登場により、15-20% の ID 患者に病的ゲノムコピー数変化 (CNV) が同定され、2010 年代より次世代シーケンス解析 (NGS) の実用化により、主にトリオ (患者および両親) 全エクソームまたは全ゲノム解析により 3~4 割の ID 患者に病的バリエーションが同定されるようになった (Vissers LE, et al. Nat Rev Genet 2016)。

神経発達症には ID をはじめとして、自閉スペクトラム症 (ASD)、てんかんなどが含まれるが (ここでは DSM-5 の定義による神経発達症ではなく、発達期に発症する神経疾患の総称と定義) それらは互いに合併することが知られている。ASD 患者の約 4 割に ID を合併、ID 患者の 10~30% にてんかんを合併すると報告されている。また、それらの原因遺伝子もオーバーラップすることが知られている (Vissers LE, et al. Nat Rev Genet 2016)。

研究代表者は 2014 年 4 月、信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター (旧遺伝子診療部) に ID 患者専用の外来、通称「ID 外来」を開設し、長野県内中心に患者をリクルートし臨床症状および検体収集、段階的な遺伝学的検査 (第 1 次検査: マイクロアレイ染色体解析、第 2 次検査: 次世代シーケンサー Ion PGM を用いた ID 既知遺伝子カスタムパネル解析、第 3 次検査: 臨床エクソーム解析またはトリオ全エクソーム解析)、健康管理・療育的支援、遺伝カウンセリングを行ってきた。研究開始時までに 109 名の ID 患者が登録され、第 1 次で 6 名、第 2 次で 15 名、第 3 次で 6 名、計 27 名 (27/109 = 25%) で原因が明らかになっていた。

2. 研究の目的

本邦における神経発達症患者 (ID、ASD、てんかん) の臨床症状および遺伝学的背景およびその頻度を明らかにし、病態解明および治療開発に結び付けることである。神経発達症の原因が明らかになることは患者の発達の見通し、生命予後、今後起こりうる合併症や行動異常に関する情報を得ることができ、健康管理や療育的支援に生かすことが出来きわめて有意義である。家族にとっては次子の再発率予測が正確にできるようになり、遺伝カウンセリングに役立てられる。さらに、病因が明らかになることにより、将来的に治療法の開発に結びつくことが期待される。

3. 研究の方法

(1) 「ID 外来」の発展: 対象患者を神経発達症 (ID、ASD、てんかん) に広げる。直接外来で患者と対面し臨床情報収集、検体収集、家系情報および遺伝情報を元にした遺伝カウンセリングの提供を行う。

(2) 遺伝学的検査: 以下段階的に行い、第 1 次~3 次検査の陽性率、それぞれの原因遺伝子の頻度を欧米の先行研究と比較検討する。

第 1 次検査: マイクロアレイ解析および染色体 G 分染法

第 2 次検査: 既知疾患関連遺伝子カスタムパネル解析: オリジナルで作成した既知疾患関連遺伝子カスタムパネル (ID、てんかん等) を用い NGS 解析を行った。適宜パネルを追加、更新した。

第 3 次検査: エクソーム解析: 一部の患者に対し臨床エクソーム解析 (TruSight OneSequence Panel: TSO) または全エクソーム解析による既知および新規原因遺伝子単離を行った。

ただし、臨床症状より特定の疾患が疑われる場合は検査順番の変更や特異的な検査を行った。

4. 研究成果

(1) 研究参加患者

研究期間 2018 年 4 月~2024 年 3 月に 192 名の患者が登録され、2014 年「ID 外来」開設時より計 301 名が登録された。男性 168 名、女性 133 名、年齢 3 か月~45 歳 (中央値 5 歳 9 か月)、長野県内在住者 289 名 (96%) であった。ID/発達遅滞 (developmental delay: DD)

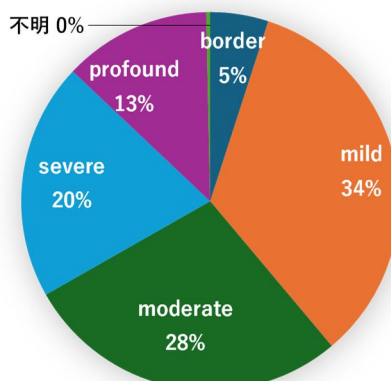


図1. 研究参加者の知的障害・発達遅滞の重症度 (n=301)

の重症度は境界域 15 名、軽度 102 名、中等度 84 名、重度 61 名、最重度 38 名、不明 1 名であった(図 1)。ASD 又は自閉傾向の合併は 112 名(37%)、てんかんの合併は 110 名(37%)であった。

(2) 遺伝学的検査結果

結果まとめ

遺伝学的検査により 301 名中 139 名(46%)で神経発達症の原因が判明した(図 2)。ID/DD の重症度別の遺伝学的検査陽性率は、境界域 40% (6/15)、軽度 50% (51/102)、中等度 40% (34/84)、重度 46% (28/61)、最重度 52% (20/38)であった(図 3)。合併症別の陽性率は ID/DD のみ 37% (43/117)、ASD 又は自閉傾向を合併、38% (43/112)、てんかんを合併 48% (53/110)であった(重複あり)。

マイクロアレイ解析：過去にマイクロアレイ解析を行い陰性であった患者や染色体 G 分染法で確認された染色体異常症の患者は除いた。183 名に検査を行い 18 名(10%)に病的 CNV を認めた。

既知疾患関連遺伝子カスタムパネル解析：患者の症状に合わせ、ID 関連遺伝子やてんかん関連遺伝子(主に発達性てんかん性脳症原因遺伝子を含む)カスタムパネル等を使用した。各パネルは数年毎に内容を更新し、1 人で複数パネル検査を受けた患者もいた。最も検査件数が多かった知的障害関連 80 遺伝子カスタムパネル解析は 140 名に行われ 41 名(29%)で病的バリエーションを認めた。その他のパネル解析も同等もしくはそれ以下の陽性率であった。

全エクソーム解析：未診断疾患イニシアチブ(IRUD)でトリオ全エクソーム解析が 57 名に行われ 24 名(46%)で病的バリエーションが検出された。新規の疾患原因遺伝子は同定されなかった。

遺伝要因

染色体異常症又は CNV 症候群は 26 名、単一遺伝子疾患(マイクロアレイ解析で同定された単一遺伝子の欠失はこちらに含む)113 名であった。単一遺伝子疾患では 70 遺伝子に病的バリエーションを認めた。1%以上に病的バリエーションを認めた遺伝子は、SYNGAP1 2.3% (7/301)、EHMT1、ZEB1 1.7% (5/301)、KDM5C、KMT2A、KMT5B、TCF4、WDR45 1% (3/301)であった。

考察

神経発達症の患者合計 301 名が本研究に参加した。全員が当センターを受診し、対面で診察、受検前後の遺伝カウンセリングを提供し遺伝学的検査を行った。患者に対し段階的な遺伝学的検査を行い 139 名(46%)で遺伝要因が判明した。単一遺伝子疾患の原因遺伝子で 1%以上に認められた遺伝子のうち、SYNGAP1、WDR45、KMT2A は過去の報告でも比較的頻度が高いと報告されており一致していた(Fitzgerald TW, et al. Nature 2015)。

ID/DD の重症度別の患者の割合は境界域~軽度、中等度、重度~最重度それぞれ 1/3 程度で境界域~軽度 ID/DD 患者においても原因検索のための遺伝学的検査のニーズが高いことが推察された。

以前より、中等度より重度(IQ<50)の ID/DD の大部分は単一遺伝子疾患が原因であり、軽度 ID に関しては多因子が要因であると考えられてきた(Willemsen MH, et al. Clin Genet 2014)。陽性率は最重度患者で 52%と最も高いが、軽度患者においても 50%とほぼ同じであり、軽度 ID 患者においても原因検索のための遺伝学的検査は有用であり、診断されることにより合併症の早期発見、今後の見通しを立てることなどに役立てることができると考えられた。合併症別では、ID、ASD、てんかん患者の NGS 解析による 103 の研究の陽性率をシステムティック・レビューとメタ解析で検討した論文では、ASD 合併よりもてんかん合併で陽性率が高く、本研究でも同様の

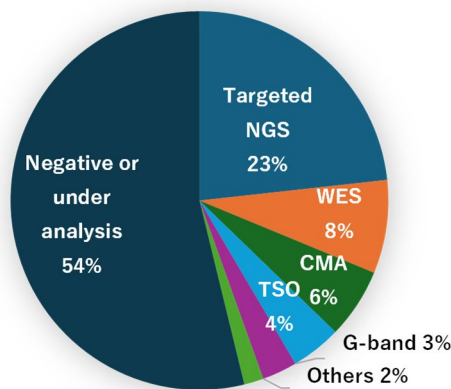


図2. 研究参加者の遺伝学的検査結果 (n=301)

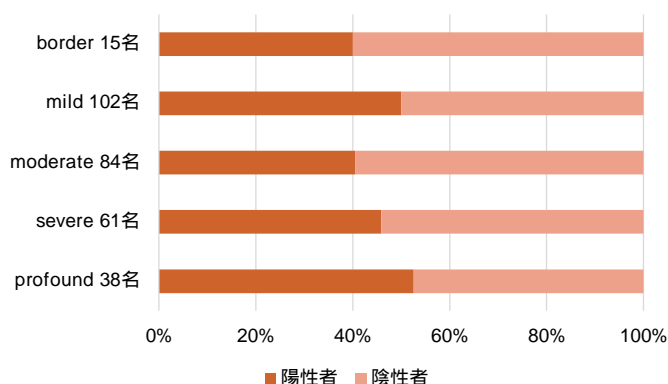


図3. 知的障害・発達遅滞重症度別遺伝学的検査陽性率 (n=300)

傾向であった (Stefanski A, et al. Epilepsia 2020)。

各検査の陽性率に関しては、マイクロアレイ解析は 15~20%と報告されているが、本研究では 10%であった。今回、G 分染法で同定可能な染色体異常症は含まれていないことが影響していると考えられた。研究期間中 (2021 年 10 月) にマイクロアレイ解析が保険収載され、神経発達症患者の原因検索の第一次検査として可能となったため、今後は陽性率が上がる可能性がある。トリオ全エクソーム解析は件数が 57 件と多くないが、陽性率 46%と過去の報告と同様であり、神経発達症の原因検索として最も有用であると考えられた。既知疾患関連遺伝子カスタムパネル解析は陽性患者の 50% (70/139) の原因を同定した (図 2)。各パネルの陽性率は高くても 29%であった。2021 年に米国臨床米国臨床遺伝・ゲノム学会より、先天異常症や知的障害の原因検索として第 1 又は第 2 選択として、全エクソーム、全ゲノム解析を推奨するというガイドラインが出た。しかし、パネル解析は当施設でシーケンスから解析まで行うことができ、費用も安価であるため、より多くの患者が受検することが出来、原因検索として有用であることが示唆された (Manickam K, et al. Genet Med 2021)。今後、さらに詳しく患者の症状 (てんかん分類や小奇形などの合併) と遺伝学的検査陽性率の検討を行い、検査法の選択に役立てていく予定である。

本研究で行った、マイクロアレイ解析、既知疾患関連遺伝子カスタムパネル解析、全エクソーム解析の順の段階的な検査体制は神経発達症患者の原因検索に有用である可能性が示唆された。今後も症例を蓄積していく予定である。それと同時に、新規疾患遺伝子同定目的も含め、原因不明の患者に対して全エクソーム解析などの網羅的遺伝子解析もすすめていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fukuyama Tetsuhiro, Yabe Manami, Nishioka Makoto, Natsume Takenori, Hoshino Yuumi, Kanaya Kohei, Takano Kyoko, Kobayashi Norimoto, Inoue Yushi	4. 巻 24
2. 論文標題 Characteristics of an advanced epilepsy treatment gap in a region in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100628 ~ 100628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebr.2023.100628	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 増田 智幸、古庄 知己、稲葉 雄二、本林 光雄、田中 章太、齊藤 真規、武田 良淳、小田 新、山口 智美、高野 亨子、廣間 武彦	4. 巻 54
2. 論文標題 SCN2Aバリエーションによる良性家族性新生児乳児発作の母子例および同バリエーションを持つ既報告4例における臨床表現型の検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 338 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11251/ojjsn.54.338	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Tanaka Tatsushi, Aoyama Kohei, Moroto Masaharu, Adachi Shinsuke, Fujisawa Yasuko, Matsuura Hiroki, Takano Kyoko, Mizuno Haruo, Okumura Akihisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Regional Difference in Myelination in Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Case Reports and Literature Review of Cases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.657820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iwayama Hideyuki, Kakita Hiroki, Iwasa Masumi, Adachi Shinsuke, Takano Kyoko, Kikuchi Masahiro, Fujisawa Yasuko, Osaka Hitoshi, Yamada Yasumasa, Okumura Akihisa, Hirani Khemraj, Weiss Roy E., Refetoff Samuel	4. 巻 31
2. 論文標題 Measurement of Reverse Triiodothyronine Level and the Triiodothyronine to Reverse Triiodothyronine Ratio in Dried Blood Spot Samples at Birth May Facilitate Early Detection of Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1316 ~ 1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2020.0696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoshino Yumi, Kodaira Minori, Matsuno Atsuhiko, Kaneko Tomoki, Fukuyama Tetsuhiro, Takano Kyoko, Yazaki Masahide, Sekijima Yoshiki	4. 巻 61
2. 論文標題 Reversible Leukoencephalopathy in a Man with Childhood-onset Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 553 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7843-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大澤 由寛, 荒井 萌子, 夏目 岳典, 高野 亨子, 福山 哲広	4. 巻 53
2. 論文標題 てんかん発作を契機に診断された48,XXYY男性の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 214 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11251/ojjsn.53.214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kidokoro Hiroyuki, Yamamoto Hiroyuki, Kubota Tetsuo, Motobayashi Mitsuo, Miyamoto Yusaku, Nakata Tomohiko, Takano Kyoko, Shiba Naoko, Okai Yu, Tanaka Masaharu, Sakaguchi Yoko, Maki Yuki, Kawaguchi Masahiro, Suzuki Takeshi, Muramatsu Kazuhiro, Natsume Jun	4. 巻 131
2. 論文標題 High-amplitude fast activity in EEG: An early diagnostic marker in children with beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 2100 ~ 2104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2020.06.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano K, Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano SI, Kobayashi K.	4. 巻 113
2. 論文標題 Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Neurology	6. 最初と最後の頁 33 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Pedro VP; Groupe DI France, Barat-Houari M, Ruiz-Pallares N, et al. (Takano K, 68名中51番目)	4. 巻 106
2. 論文標題 Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 356 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2020.01.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kyoko Takano, Tomoko Kawai, Tomomi Yamaguchi, Keiko Wakui, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Shinji Saitoh, Tomoki Kosho
2. 発表標題 Three patients with Wiedemann-Steiner syndrome
3. 学会等名 米国人類遺伝学会 (ASHG2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kyoko Takano, Tomoko Kawai, Tomomi Yamaguchi, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Shinji Saitoh, Tomoki Kosho
2. 発表標題 Epigenetic signatures help interpret a nonsense variant with uncertain significance in the last exon of the KMT2A gene
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第68回大会 (アジア太平洋人類遺伝学会第14回大会、東アジア人類遺伝学会連合第22回大会と合同開催) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高野亨子、西岡誠、福山哲広、降旗めぐみ、細谷まち子、山口智美1、古庄知己
2. 発表標題 CHD2関連疾患の2例
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高野亨子、原田 由紀子、山口智美、涌井敬子、古庄知己
2. 発表標題 DeSanto-Shinawi症候群の2例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 昌彦, 奥田 裕也, 荻原 美紀, 重田 大輔, 山本 歩, 降旗 めぐみ, 蓮見 純平, 清水 隆, 中沢 孝行, 依田 達也, 武田 良淳, 高野 亨子
2. 発表標題 次世代シーケンス解析にて診断したWhite-Sutton症候群の1例
3. 学会等名 小児科学会長野地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高野亨子、福山哲広、平林佳奈枝、山口智美、古庄知己
2. 発表標題 月齢1カ月時に焦点起始発作群発で発症したPitt-Hopkins症候群の1例
3. 学会等名 第53回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田由紀子、高野亨子、中嶋英子、木口サチ、小島洋文、本田 秀夫
2. 発表標題 関節拘縮を呈したDeSanto-Shinawi症候群の1例
3. 学会等名 第53回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野亨子、山口智美、涌井敬子、福山哲広、武田良淳、古庄知己
2. 発表標題 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センターにおけるてんかん遺伝子パネル解析の有用性の検討
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 夏目岳典、西岡誠、高野亨子、福山 哲広
2. 発表標題 KCNT1遺伝子バリエーションによる難治性てんかんに対しキニジンが有効であった一例
3. 学会等名 第28回 信州小児神経研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野亨子、福山哲広、本林光雄、山崎佐和子、山口智美、涌井敬子、柳久美子、要匡、古庄知己
2. 発表標題 SYNGAP1関連知的障害の5例
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀江史俊、平川高広、嶋田祥子、藤森充帆、夏目岳典、福山哲広、高野亨子
2. 発表標題 重度発達遅滞を呈しているWDR45遺伝子バリエーションを有する発達性てんかん性脳症の女児例
3. 学会等名 第24回日本小児神経学会甲信越地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野亨子、西尾信哉、山口智美、涌井敬子、福山哲広、久保田紀子、武田良淳、古庄知己
2. 発表標題 “ Ion AmpliSeq data のCNV検出法 ” を用いたCNV解析が遺伝学的診断に有用であった2例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野亨子、正村正仁、村上康彦、山口智美、阪下達哉、花房宏昭、湊川真理、涌井敬子、柴崎拓実7、上田宗胤、大須賀直人、古庄知己
2. 発表標題 早期の歯の交換を示したWiedemann-Steiner症候群の2例
3. 学会等名 第43回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阪下達哉、高野亨子、柴直子、小島朋美、山口智美、涌井敬子、古庄知己
2. 発表標題 TRIO遺伝子関連知的障害の親子例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野亨子、涌井敬子、山口智美、湊川真理、花房宏昭、武田良淳、石川真澄、黄瀬恵美子、小島朋美、福山哲広、夏目岳典、本林光雄、稲葉雄二、平林伸一、笛木昇、要匡、秦健一郎、松原洋一、福嶋義光、古庄知己
2. 発表標題 信大病院遺伝子医療研究センター「ID外来」におけるマイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いた遺伝学的診断 -第2報-
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kyoko Takano, Keiko Wakui, Tomomi Yamaguchi, Tetsuhiro Fukuyama, Yuji Inaba, Tadashi Kaname, Kenichiro Hata, Yoichi Matsubara, Yoshimitsu Fukushima, Tomoki Kosho
2. 発表標題 Genetic evaluation of patients with neurodevelopmental disorders at the Center for Medical Genetics, Shinshu University Hospital in Matsumoto, Japan.
3. 学会等名 19th International Workshop on Fragile X and other Neurodevelopmental Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野亨子、福山哲広、夏目岳典、湊川真理、古庄知己
2. 発表標題 信州大学遺伝子医療研究センターにおけるてんかん遺伝子パネルを用いたクリニカルシーケンスの現状
3. 学会等名 第11回日本小児科学会長野地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kyoko Takano, Tetsuhiro Fukuyama, Mitsuo Motobayashi, Machiko Hosoya, Tomomi Yamaguchi, Rie Kawamura, Keiko Wakui, Yoshimitsu Fukushima, Tomoki Kosho
2. 発表標題 Three individuals with neurodevelopmental disorders caused by heterozygous protein- truncating variants in KMT5B.
3. 学会等名 米国人類遺伝学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野亨子、福山哲弘、本林光雄、細谷まち子、山口智美、河村理恵、涌井敬子、福島義光、古庄知己
2. 発表標題 KMT5B遺伝子変異による神経発達症の3例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高野亨子、山口智美、涌井敬子、福島義光、古庄知己
2. 発表標題 Smith-Kingsmore症候群の2例
3. 学会等名 第41回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高野亨子、藤田直久、福山哲広、本林光雄、稲葉雄二、細谷まち子、山口智美、涌井敬子、要匡、秦健一郎、福島義光、古庄知己
2. 発表標題 過成長を伴う発達遅滞・知的障害の遺伝要因および臨床症状の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	涌井 敬子 (WAKUI KEIKO) (50324249)	信州大学・学術研究院医学系・講師 (13601)	
研究分担者	古庄 知己 (KOSHO TOMOKI) (90276311)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Greenwood Genetic Center			