

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K18133

研究課題名（和文）神経細胞ネットワーク機能の評価による神経発達障害の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of neurodevelopmental disorders by evaluating nerve cell network function

研究代表者

山本 圭子（下島圭子）（Yamamoto, Keiko）

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：30578935

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アストロサイトの異常によって高次脳機能が生じるかどうかを検証する系として、患者由来iPS細胞からアストロサイトを分化誘導させ、その機能を評価することにある。この目的のため、iPS細胞からアストロサイトへの分化誘導に向けて取り組んだ。embryoid bodiesを介する分化誘導法により、形態的にアストロサイト類似の細胞が得られた。今後は遺伝子発現解析や免疫染色などにより、この細胞が真にアストロサイトに分化しているかどうかを検証する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経発達障害の原因としてニューロンの機能障害を検証する方法については研究者らは既に確立しているが、マウスのアストロサイトとの共培養によるニューロンの分化誘導法である。ヒトアストロサイトの分化誘導法を確立すれば、アストロサイトが直接的に疾患の原因となりうるかどうかの評価が可能となる。また、ニューロンと共培養させることにより生体に近い状況を*in vitro*において再現できる可能性がある。本研究が目指す評価系が確立すれば社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, as a system to verify whether astrocyte abnormalities cause higher brain function, we aim to induce differentiation of astrocytes from patient-derived iPS cells and evaluate their functions. For this purpose, we worked to induce differentiation of iPS cells into astrocytes. By the method of inducing differentiation via embryoid bodies, cells morphologically similar to astrocytes were obtained. In the future, it will be necessary to verify whether these cells are truly differentiated into astrocytes by gene expression analysis or immunostaining.

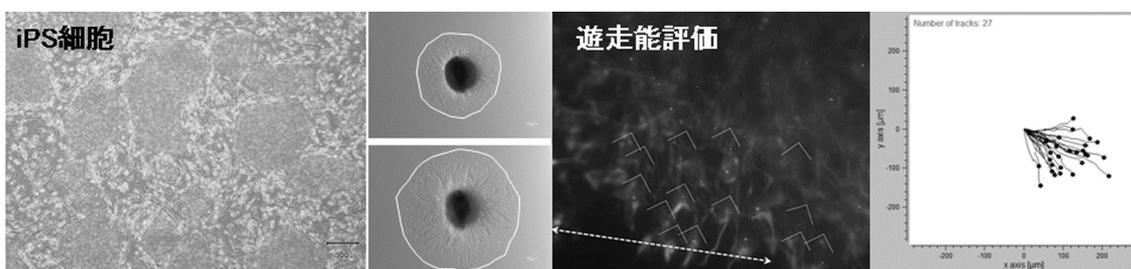
研究分野：小児神経学

キーワード：神経発達障害

1. 研究開始当初の背景

iPS 細胞技術が発表されてから 10 年が経過した。iPS 細胞は再生医療への応用が期待されており、一部はすでに臨床応用されている。一方、難治性疾患の病態解明におけるツールとしても多く利用されてきた。特に中枢神経疾患においては特に有用性が高い。そもそも中枢神経疾患においては、病変部をバイオプシーで採取することが困難であり、患者の死後の剖検が、モデル動物実験による疾患解析を行うしか方法がなかった。しかしながら、死後の剖検では病変における 2 次的な修飾の影響を除くことは困難であるし、そもそも剖検にあたる機会が少ない。モデル動物実験においては、ヒトホモログが存在する分子であれば解析可能であるが、ヒト固有の高次脳機能に関しては、モデル動物はツール足り得ない。そこで、研究代表者らは、従前より研究に取り組んできた神経発達障害の病態について、疾患患者由来 iPS 細胞を用い、患者の中枢神経の病態を試験管内で再現することによって病態解明に取り組んできた。それによる成果の一部はすでに学術論文として公表しており、それを踏まえてさらに研究を促進させている (Shimajima et al. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. J Hum Genet 57; 580-6, 2012)。

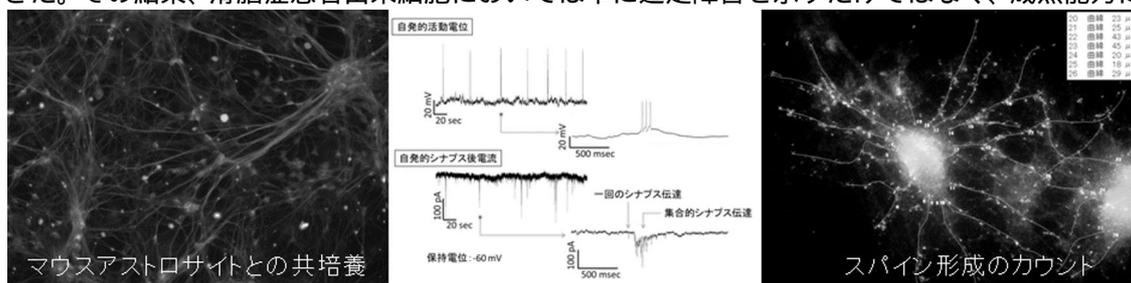
研究代表者らは、これまで神経発達障害患者のゲノム診断に多く関わってきた経験から、シナプス関連遺伝子領域のゲノムコピー数変化や、シナプス関連遺伝子の機能を喪失させる新生突然変異が多くの患者において、発症要因となっていることを明らかにしてきた。それら、疾患の原因となるゲノム変異が明らかになった患者から疾患 iPS 細胞を樹立し、神経系細胞、特にニューロンに分化誘導させ、神経系細胞の遊走やシナプスの形態的变化、神経活動電位の状態などを精力的に解析してきた。その結果、神経発達障害患者では、疾患の原因となるゲノム変異の違いがあれど、多くはシナプス形成不良を示し、ニューロンにおける電位活動も一定のレベルに達するものがある反面、活動電位の乏しさや、他のニューロンとの電位伝達不良などの所見が認められている。



iPS 細胞から分化誘導させた神経細胞における機能解析

神経発達障害を示す疾患のうち、脳皮質形成不全による疾患は最も重篤な症状を引き起こす。頭部画像診断では脳溝の形成が見られず、いわゆる滑脳症という所見を示すことがある。ただ、脳表に皺を示すのはヒト特有の所見であり、モデル動物実験で最もよく用いられるマウスはそもそも脳溝(皺)がない。そのため、ヒト大脳を形成するニューロンの遊走機能障害をマウスを用いて解析することはできないのである。研究代表者らは、滑脳症を示す複数の患者由来 iPS 細胞の遊走に関わる遺伝子発現を解析し、滑脳症患者では CHCHD2 の発現が低下していることを世界で初めて明らかにした (Shimajima et al. CHCHD2 is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. Genomics 106; 196-203, 2015)。研究代表者らの発表とほぼ同時期に CHCHD2 が parkinson 病の一部に関与していることが明らかになり、中枢神経疾患との関わりが一気に明らかになった。

滑脳症患者由来細胞の遊走機能を解析した研究は他施設からも報告があり、試験管内で病態を再現できたとされているが、研究代表者らは、滑脳症患者由来細胞の単なる遊走機能障害だけでなく、周辺細胞とのネットワークつかさどるニューロンとしての機能についても解析してきた。その結果、滑脳症患者由来細胞においては単に遊走障害を示すだけでなく、成熟能力に



シナプス活動の電気生理学的解析

も障害を示していることを見出し、その障害を正常細胞との共培養等によりある程度までレスキューすることができるものの、完全な機能を有したニューロンにまでは成熟することができないことを明らかにした。

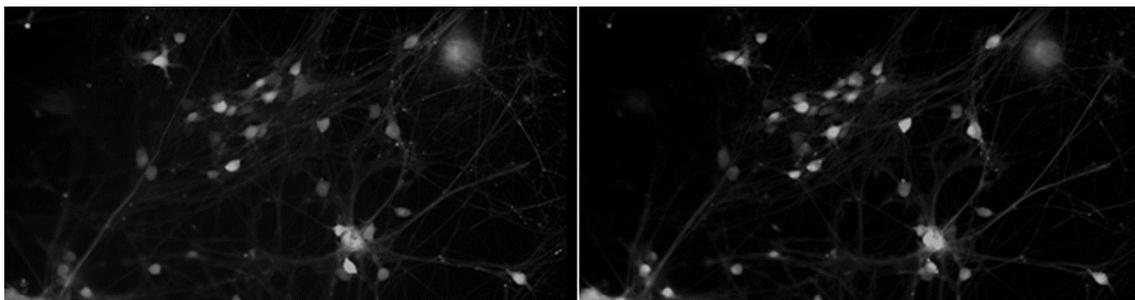
## 2. 研究の目的

研究代表者らは、これまでの研究により、疾患 iPS 細胞の樹立、そこからの神経系細胞への分化誘導法など、すでに重要な実験系を確立させてきた。ニューロンの機能解析は、成熟した樹状突起におけるシナプスを spine の密度等を免疫組織染色によって解析する系を確定させた。ニューロンの活動電位は Ca イメージングによって、ネットワークと電位活動を同時記録する手技も確立させた。そこで本研究においては、これらの既存の手技を用いて、神経発達障害のニューロンにおける病態を明らかにすることを目的とした。さらにアストロサイトとの細胞間連携を解析する実験系を確立させることを目指した。これまでの研究においては、マウスの初代培養によるアストロサイトとの共培養によって初めてニューロンの成熟が得られている。すでに報告のあるアストロサイトの分化誘導法を参考にして疾患アストロサイトを作成し、正常ニューロンとの共培養などによる評価方法を確立させることを目指した。

## 3. 研究の方法

研究代表者らは iPS 細胞から成熟したニューロンに分化誘導させる 2 つの方法をすでに確立させている。1 つ目は、従来から知られている SFEBq 法と言われる方法であり、一定期間の浮遊培養を経て神経前駆細胞の塊を形成させ、引き続きマトリゲル上に接着させて遊走培養させる方法である。この方法では培養上清への薬物添加により、主にニューロンが得られやすい。もう 1 つの方法は迅速分化誘導法であり、iPS 細胞にピギーバックをエレクトロポレーションによって導入し、迅速にニューロンに分化させる方法である。ただし、この方法では、初代培養したマウス神経細胞との共培養を行わない限り成熟したニューロンは得られない。このことは、ニューロンの成熟にはアストロサイトからの物理的、あるいは生化学的な連絡が不可欠であることを示唆している。このようにして得られた成熟したニューロンでは、シナプス形成を免疫組織染色により定量化したり、周囲のニューロンとの活動電位の伝達などを Ca イメージングで観察することが可能となる。このような手法を用いて神経発達障害患者における病態解析を行った。

一方、疾患アストロサイトの評価はこの逆の組み合わせを行う。すなわち、分化誘導されたアストロサイトを正常ニューロンと共培養することでニューロンの機能障害が引き起こされるかどうか検証した。



Ca イメージングによるシナプス活動の可視化 (タイムラプス観察)

## 4. 研究成果

アストロサイトへの分化誘導法として、CiRA から報告のあった Kondo らの方法 (Acta Neuropathol Commun. 2016) を用いた。この手法は神経分化誘導法として用いられている embryoid bodies を介する培養方法である。embryoid bodies から遊走してきた細胞をさらに reseed し、神経分化誘導因子を添加した培地へ切り替えることによってアストロサイトへの誘導を行った。その結果、形態的にアストロサイト類似の細胞が得られたため、遺伝子発現解析や免疫染色などにより、この細胞が真にアストロサイトに分化しているかどうか検証するしているところである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 43件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto Shimojima Keiko, Osawa Mitsujiro, Saito Megumu K., Yamamoto Toshiyuki  | 4. 巻<br>61                |
| 2. 論文標題<br>Induced pluripotent stem cells established from a female patient with Xq22 deletion confirm that BEX2 escapes from X chromosome inactivation   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies  | 6. 最初と最後の頁<br>63 ~ 67     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12403   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Imaizumi Taichi, Yamamoto-Shimojima Keiko, Yanagishita Tomoe, Ondo Yumiko, Nishi Eriko, Okamoto Nobuhiko, Yamamoto Toshiyuki  | 4. 巻<br>139               |
| 2. 論文標題<br>Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Genetics  | 6. 最初と最後の頁<br>1555 ~ 1563 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00439-020-02196-6  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Yanagishita Tomoe, Imaizumi Taichi, Yamamoto Shimojima Keiko, Yano Tamami, Okamoto Nobuhiko, Nagata Satoru, Yamamoto Toshiyuki  | 4. 巻<br>41                |
| 2. 論文標題<br>Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano like pattern  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Mutation  | 6. 最初と最後の頁<br>2119 ~ 2127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/humu.24108  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ogura Hiromi, Ohga Shouichi, Aoki Takako, Utsugisawa Taiju, Takahashi Hidehiro, Iwai Asayuki, Watanabe Kenichiro, Okuno Yusuke, Yoshida Kenichi, Ogawa Seishi, Miyano Satoru, Kojima Seiji, Yamamoto Toshiyuki, Yamamoto-Shimojima Keiko, Kanno Hitoshi | 4. 巻<br>7                 |
| 2. 論文標題<br>Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>42-42       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-020-00130-w  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi Taichi, Yamamoto-Shimojima Keiko, Yanagishita Tomoe, Ondo Yumiko, Yamamoto Toshiyuki   | 4. 巻<br>65              |
| 2. 論文標題<br>Analyses of breakpoint junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Human Genetics   | 6. 最初と最後の頁<br>735 ~ 741 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s10038-020-0762-6   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kamio Takako, Kamio Hidenori, Aoki Takako, Ondo Yumiko, Uchiyama Tomoki, Yamamoto-Shimojima Keiko, Watanabe Motoko, Okamoto Takahiro, Kanno Hitoshi, Yamamoto Toshiyuki | 4. 巻<br>40                |
| 2. 論文標題<br>Molecular Profiles of Breast Cancer in a Single Institution  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Anticancer Research   | 6. 最初と最後の頁<br>4567 ~ 4570 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.21873/anticancer.14462   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fujita Takako, Ihara Yukiko, Hayashi Hitomi, Ishii Atsushi, Ideguchi Hiroshi, Inoue Takahito, Imaizumi Taichi, Yamamoto Toshiyuki, Hirose Shinichi | 4. 巻<br>60              |
| 2. 論文標題<br>Coffin Siris syndrome with bilateral macular dysplasia caused by a novel exonic deletion in ARID1B  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies   | 6. 最初と最後の頁<br>189 ~ 193 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12383  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimojima Keiko, Ono Hiroaki, Imaizumi Taichi, Yamamoto Toshiyuki    | 4. 巻<br>7           |
| 2. 論文標題<br>Novel LAMA2 variants identified in a patient with white matter abnormalities | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>16-16 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-020-0103-5                                   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T.                                       | 4. 巻<br>41(5)         |
| 2. 論文標題<br>Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBXO28 are clinically recognizable: The first case from Japan. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development  | 6. 最初と最後の頁<br>452-455 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.12.006.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>64(7)         |
| 2. 論文標題<br>Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single nucleotide deletion in PLP1. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Human Genetics   | 6. 最初と最後の頁<br>665-671 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s10038-019-0600-x.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T.           | 4. 巻<br>8(3)          |
| 2. 論文標題<br>Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Intractable Rare Disease Research                       | 6. 最初と最後の頁<br>198-202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/iridr.2019.01067.             | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. | 4. 巻<br>59(5)         |
| 2. 論文標題<br>Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>169-173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12318.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nagata S, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>3           |
| 2. 論文標題<br>Compound heterozygous ALDH7A1 mutation causes the hemi-allelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Tokyo Women's Medical University Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>73-77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.24488/twmuj.2019005  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong P-F, Ryutaro Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Omatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. | 4. 巻<br>776-782     |
| 2. 論文標題<br>Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.  | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development   | 6. 最初と最後の頁<br>41(9) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2019.05.007.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.                             | 4. 巻<br>182(3)        |
| 2. 論文標題<br>Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics Part A   | 6. 最初と最後の頁<br>521-526 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.61432.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Okamoto N, Matsumura W, Okazaki T, Yamamoto T. | 4. 巻<br>41(3)         |
| 2. 論文標題<br>Three Japanese patients with 3p13 microdeletions involving FOXP1.   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development  | 6. 最初と最後の頁<br>257-262 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.10.016.                    | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto H, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>60(1)       |
| 2. 論文標題<br>Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>10-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12325.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T.                                       | 4. 巻<br>41(5)         |
| 2. 論文標題<br>Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBX028 are clinically recognizable: The first case from Japan. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development  | 6. 最初と最後の頁<br>452-455 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.12.006.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T.                                | 4. 巻<br>59(6)         |
| 2. 論文標題<br>De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic west syndrome. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>193-194 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12322.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Kumakura A, Yamamoto-Shimajima K, Ondo Y, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>7(4)          |
| 2. 論文標題<br>Identification of a rare homozygous SZT2 variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Intractable Rare Disease Research  | 6. 最初と最後の頁<br>245-250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/irdr.2018.01117.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimada S, Hirasawa K, Takeshita A, Nakatsukasa H, Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Nagata S, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>176(12)         |
| 2. 論文標題<br>Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome. | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics Part A   | 6. 最初と最後の頁<br>2803-2807 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.40500.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimojima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. | 4. 巻<br>59(5)         |
| 2. 論文標題<br>Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>169-173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12318.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimojima K, Takanashi JI, Nagata S, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>40(9)         |
| 2. 論文標題<br>An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development   | 6. 最初と最後の頁<br>813-818 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.05.010.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                  |
|---|------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N.  | 4. 巻<br>19;5     |
| 2. 論文標題<br>Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. | 5. 発行年<br>2018年  |
| 3. 雑誌名<br>Hum Genome Var  | 6. 最初と最後の頁<br>18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-018-0020-z.  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R.                                | 4. 巻<br>58(4)         |
| 2. 論文標題<br>Novel A178P mutation in SLC16A2 in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenit Anom (Kyoto).  | 6. 最初と最後の頁<br>143-144 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12251.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T.                   | 4. 巻<br>29;5        |
| 2. 論文標題<br>Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA. | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Hum Genome Var.   | 6. 最初と最後の頁<br>18007 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2018.7.                                     | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. | 4. 巻<br>176(3)        |
| 2. 論文標題<br>Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome.                   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics Part A  | 6. 最初と最後の頁<br>657-662 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.38596.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, Nagase H, Yamamoto T.                   | 4. 巻<br>Mar 29;5    |
| 2. 論文標題<br>Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA. | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>18007 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2018.7.                                     | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nakayama T, Ishii A, Yoshida T, Nasu H, Shimojima K, Yamamoto T, Kure S, Hirose S. | 4. 巻<br>176(3)        |
| 2. 論文標題<br>Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome.                   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics part A  | 6. 最初と最後の頁<br>657-662 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.38596.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Lu Y, Nakamura R, Shimojima K, Kira R.                                | 4. 巻<br>58(4)         |
| 2. 論文標題<br>Novel A178P mutation in SLC16A2 in a patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>143-144 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12251.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Lu Y, Chong PF, Kira R, Seto T, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>Dec;6(4)      |
| 2. 論文標題<br>Mutations in NSD1 and NFIX in Three Patients with Clinical Features of Sotos Syndrome and Malan Syndrome. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pediatric Genetics  | 6. 最初と最後の頁<br>234-237 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0037-1603194.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Higashiguchi T, Kishimoto K, Miyatake S, Miyake N, Takanashi JI, Matsumoto N, Yamamoto T.                                      | 4. 巻<br>Nov 9;4     |
| 2. 論文標題<br>A novel DARS2 mutation in a Japanese patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement but no lactate elevation. | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>17051 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2017.51.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Seto T, Hamazaki T, Nishigaki S, Kudo S, Shintaku H, Ondo Y, Shimojima K, Yamamoto T.                       | 4. 巻<br>Aug;6(3)      |
| 2. 論文標題<br>A novel CASK mutation identified in siblings exhibiting developmental disorders with/without microcephaly. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Intractable Rare Disease Research   | 6. 最初と最後の頁<br>177-182 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/irdr.2017.01031.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Yamamoto T   | 4. 巻<br>14;4        |
| 2. 論文標題<br>Characteristics of rare and private deletions identified in phenotypically normal individuals. | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>17037 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2017.37.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Okamoto N, Goel H, Ondo Y, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>60(12)        |
| 2. 論文標題<br>Familial 9q33q34 microduplication in siblings with developmental disorders and macrocephaly. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Medical Genetics  | 6. 最初と最後の頁<br>650-654 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejmg.2017.08.017.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Lu Y, Ondo Y, Shimojima K, Osaka H, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>Aug 3;4     |
| 2. 論文標題<br>A novel TUBB4A mutation G96R identified in a patient with hypomyelinating leukodystrophy onset beyond adolescence. | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>17035 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2017.35.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Ondo Y, Okamoto N, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>Jul 20;4    |
| 2. 論文標題<br>A 15q14 microdeletion involving MEIS2 identified in a patient with autism spectrum disorder. | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>17029 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2017.29.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Matsumaru S, Oguni H, Ogura H, Shimojima K, Nagata S, Kanno H, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>May;6(2)      |
| 2. 論文標題<br>A novel PGK1 mutation associated with neurological dysfunction and the absence of episodes of hemolytic anemia or myoglobinuria. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Intractable Rare Disease Research   | 6. 最初と最後の頁<br>132-136 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/irdr.2017.01020.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>Jan;58(1)   |
| 2. 論文標題<br>A 10q21.3q22.2 microdeletion identified in a patient with severe developmental delay and multiple congenital anomalies including congenital heart defects. | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)  | 6. 最初と最後の頁<br>36-38 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12221.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Shimakawa S, Okamoto N.  | 4. 巻<br>173(5)          |
| 2. 論文標題<br>MED13L haploinsufficiency syndrome: A de novo frameshift and recurrent intragenic deletions due to parental mosaicism. | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics part A   | 6. 最初と最後の頁<br>1264-1269 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.38168.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shirai K, Higashi Y, Shimojima K, Yamamoto T.                                    | 4. 巻<br>173(4)          |
| 2. 論文標題<br>An Xq22.1q22.2 nullisomy in a male patient with severe neurological impairment. | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics part A                                      | 6. 最初と最後の頁<br>1124-1127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.38134.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Okamoto N, Kimura S, Shimojima K, Yamamoto T                 | 4. 巻<br>57(6)         |
| 2. 論文標題<br>Neurological manifestations of 2q31 microdeletion syndrome. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)                                 | 6. 最初と最後の頁<br>197-200 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12212.                         | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>57(4)         |
| 2. 論文標題<br>Possible genes responsible for developmental delay observed in patients with rare 2q23q24 microdeletion syndrome: Literature review and description of an additional patient. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies (Kyoto)   | 6. 最初と最後の頁<br>109-113 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12205.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本圭子, 澤石由記夫, 山本俊至   |
| 2. 発表標題<br>Inverted-duplication-deletionの領域にさらに不均衡転座が付加された過去に報告のない染色体構造異常の1例 |
| 3. 学会等名<br>第43回日本小児遺伝学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子, 岡本伸彦                               |
| 2. 発表標題<br>SMARCA2のhot spot変異は従来のSWI/SNF複合体症候群とは異なる表現型を示す |
| 3. 学会等名<br>第43回日本小児遺伝学会学術集会                               |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本圭子, 小野浩明, 今泉太一, 山本俊至    |
| 2. 発表標題<br>白質異常を端緒に特定された新規LAMA2パリアント |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会            |
| 4. 発表年<br>2020年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本圭子, 赤川浩之, 荒木 敦, 柳 久美子, 要 匡, 岡本伸彦, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>エクソン近傍のイントロン欠失によって生じるPLP1スプライシング異常       |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会                           |
| 4. 発表年<br>2020年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 岡本伸彦 |
| 2. 発表標題<br>ナノポアシーケンスによって明らかになるゲノム構造異常   |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会               |
| 4. 発表年<br>2020年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>相馬未来, チョン・ビンフィー, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至        |
| 2. 発表標題<br>臨床症状よりCoffin-Siris症候群が疑われた患者において認められた新規EP300変異 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会                                 |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 西恵理子, 岡本伸彦, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>ロングリードシーケンサーを用いた染色体構造異常の解析         |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会                   |
| 4. 発表年<br>2020年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映, 山本圭子, 今泉太一, 恩藤由美子, 岡本伸彦, 矢野珠巨, 永田 智, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>重複の両端のコピー数がさらに増えている新規染色体構造異常のメカニズム              |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会                                |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本 圭子, 今泉 太一, 赤川 浩之, 菅野 仁, 山本 俊至                      |
| 2. 発表標題<br>選択的IgG2低下を示し中耳炎を反復したZBTB20のde novo変異によるPrimrose症候群の1例 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会                                      |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子                     |
| 2. 発表標題<br>疾患特異的iPS細胞を用いたCDKL5てんかん脳症の病態解明 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会               |
| 4. 発表年<br>2020年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山崎あや, 宮田理英, 恩藤由美子, 山本圭子, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>14qサブテロメア欠失の表現型に関する一報告        |
| 3. 学会等名<br>第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会         |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本圭子, 長谷川結子, 岡本伸彦, 菅野 仁, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>Acrocentricな染色体の短腕への転座を示した2例  |
| 3. 学会等名<br>第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会         |
| 4. 発表年<br>2020年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 谷本綾子, 藤井裕士         |
| 2. 発表標題<br>G分染法では2つの染色体間での均衡転座と診断された3染色体間での不均衡転座 |
| 3. 学会等名<br>第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村松みゆき, 柳下友映, 下島圭子, 三浦健一郎, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>WAGR症候群患者の実態調査と家族会サポート         |
| 3. 学会等名<br>第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会          |
| 4. 発表年<br>2020年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・山本圭子・恩藤由美子・岡本信彦・永田 智・山本俊至        |
| 2. 発表標題<br>精神運動発達遅滞・特徴的顔貌・心奇形を認める19q13.32欠失の新規症例 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本小児神経学会学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本圭子・青木雄介・井上 健・山本俊至                       |
| 2. 発表標題<br>女性Pelizaeus-Merzbacher病患者の発症メカニズムと治療戦略の検討 |
| 3. 学会等名<br>第61回日本小児神経学会学術集会                          |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>今泉太一, 山本圭子, 椎原 隆, 岡本伸彦, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>10番染色体長腕サブテロメア欠失の6例          |
| 3. 学会等名<br>第61回日本小児神経学会学術集会             |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Koutarou Kuhara・Shunichi Shiozawa・Takebumi Usui・Akira Tsuchiya・Shimajima Keiko・Yukio Shimajima・Yasuyo Nakayasu・Kentaro Yamaguchi・Hajime Yokomizo・Kazuhiko Yoshimatsu・Takeshi Shimakawa・Takao Kastube・Yoshihiko Naritaka |
| 2. 発表標題<br>Analysis of risk factors at pancreaticoduodenectomy in elderly patients   |
| 3. 学会等名<br>第31回日本肝胆膵外科学会・学術集会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Seto T, Okamoto N  |
| 2. 発表標題<br>Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.   |
| 3. 学会等名<br>The 59th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society/ The 13th World Congress of the International Cleftlip and Palate Foundation -CLEFT 2019- (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>井上陽子・本岡里英子・今泉太一・恩藤由美子・山本圭子・山本俊至                                 |
| 2. 発表標題<br>皮膚下嚢胞をもつ大脳型白質脳症垂系遺伝子MLC2のヘテロ変異が同定された1例                          |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本圭子・今泉太一・赤川浩之・山本俊至   |
| 2. 発表標題<br>全エクソーム解析で診断されたPrimrose症候群の本邦第1例                                 |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至・山本圭子・恩藤由美子・青山直樹・黒田知子・加藤恵一                                  |
| 2. 発表標題<br>着床前染色体異数性診断(PGT-A)に用いる染色体数的異常の診断方法の検討                           |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>今泉太一・チョンピンフィー・吉良龍太郎・山本圭子・山本俊至                                   |
| 2. 発表標題<br>NGS解析で診断されたMECP2重複症候群の1家系                                       |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・山本圭子・小池敬義・那須裕郷・高橋幸利・秋山倫之・永田智・山本俊至                          |
| 2. 発表標題<br>ALDH7A1の複合ヘテロ変異が同定できたビタミン依存性てんかんの1例                             |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>村松みゆき・チョンピンフィー・吉良龍太郎・山本圭子・岡本伸彦・山本俊至                             |
| 2. 発表標題<br>13番染色体構造異常6例の遺伝子型・表現型相関   |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・山本圭子・今泉太一・恩藤由美子・岡本伸彦・山本俊至  |
| 2. 発表標題<br>超ロングシーケンスによる染色体構造異常の新たなメカニズムの解析 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至・今泉太一・山本圭子・柳下友映・瀬戸俊之・岡本伸彦 |
| 2. 発表標題<br>神経発達障害に対するクリニカルシーケンスの診断効率     |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>井上陽子・今泉太一・柳下友映・山本圭子・岡本伸彦・山本俊至     |
| 2. 発表標題<br>重度発達遅滞を示したSATB2を含む2q33.1領域の染色体重複例 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>今泉太一・山本圭子・柳下友映・恩藤由美子・山本俊至        |
| 2. 発表標題<br>ロングリードシーケンサーを用いた複雑な染色体構造異常の切断点解析 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村松みゆき・今泉太一・柳下友映・山本圭子・岡本伸彦・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>MED13遺伝子を含む17q23微細欠失を示した男児例    |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                 |
| 4. 発表年<br>2019年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本圭子・鈴木宏・岡本伸彦・山本俊至              |
| 2. 発表標題<br>NKX2-5が位置する5q35.1領域の中間部欠失を示した3例 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柳下友映, 衛藤薫, 山本圭子, 今泉太一, 永田智, 山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>LIS1のde novoスプライシング変異による滑脳症の1例   |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                   |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・今泉太一・山本-下島圭子・北原光・今井克美・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>高度脳波異常を示したMED13L変異によるてんかん性脳症の1例 |
| 3. 学会等名<br>第60回日本小児神経学会学術集会                |
| 4. 発表年<br>2018年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・山本-下島圭子・西川恵里子・岡本伸彦・山本俊至          |
| 2. 発表標題<br>FMR1を含むX染色体微細欠失により過成長と精神運動発達遅滞を来した女兒例 |
| 3. 学会等名<br>第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2018年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・今泉太一・岡本伸彦・山本圭子・山本俊至      |
| 2. 発表標題<br>USP7を含む16p13.2領域の欠失を示す知的障害の1例 |
| 3. 学会等名<br>第58回日本先天異常学会学術集会              |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・今泉太一・山本圭子・鞍嶋有紀・岡本伸彦・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>多彩な症状を示す1q21.1微細欠失の4例         |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第63回大会                |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>村松みゆき・今泉太一・柳下友映・山本圭子・岡本伸彦・山本俊至       |
| 2. 発表標題<br>OTX2を含む14q22.3q23.1微細欠失を示した両側無眼球症の1例 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第63回大会                       |
| 4. 発表年<br>2018年                                 |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>遠山潤・小松原孝夫・小林悠・眞柄慎一・放上萌美・中山有美・松井亨・加藤光広・下島圭子・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>石灰化をともなう多小脳回をきたしたPallister-Killian症候群           |
| 3. 学会等名<br>第41回日本小児遺伝学会学術集会                                |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映・山本圭子・今泉太一・恩藤由美子・西恵理子・岡本伸彦・永田智・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>15qサブテロメア欠失2症例からの考察                     |
| 3. 学会等名<br>第41回日本小児遺伝学会学術集会                        |
| 4. 発表年<br>2019年                                    |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>今泉太一・山本圭子・山本俊至           |
| 2. 発表標題<br>デジタルPCRを用いたアレイCGH解析結果の検証 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本小児遺伝学会学術集会         |
| 4. 発表年<br>2019年                     |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本圭子・柳下友映・村松みゆき・今泉太一・山本俊至 |
| 2. 発表標題<br>1p36欠失症候群家族会の活動と本邦における実態  |
| 3. 学会等名<br>第41回日本小児遺伝学会学術集会          |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>今泉太一、渡辺基子、下島圭子、熊倉啓、山本俊至                    |
| 2. 発表標題<br>1番染色体UPDによるSZT2ホモ接合変異によって生じたと考えられる重度知的障害症例 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本小児遺伝学会学術集会                           |
| 4. 発表年<br>2018年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>高野梢、下島圭子、岡本伸彦、山本俊至                               |
| 2. 発表標題<br>Proximal 22q13欠失；SHANK3のハプロ不全だけでは症状を説明できない症例について |
| 3. 学会等名<br>第40回日本小児遺伝学会学術集会                                 |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柳下友映、下島圭子、中野さやか、今井克美、山本俊至             |
| 2. 発表標題<br>WDRハプロ不全によるてんかん症候群；新規1q41q42微細欠失からの考察 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本小児遺伝学会学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2018年                                  |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>下島圭子、岡本伸彦、山本俊至    |
| 2. 発表標題<br>PURAを含む5q31欠失の新規例 |
| 3. 学会等名<br>第40回日本小児遺伝学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2018年              |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>下島圭子、岡本伸彦、白井謙太郎、山本俊至     |
| 2. 発表標題<br>X染色体上のゲノムコピー数異常を認めた症例の考察 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本人類遺伝学会学術集会         |
| 4. 発表年<br>2017年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至、下島圭子、恩藤由美子、岡本伸彦             |
| 2. 発表標題<br>自閉症スペクトラム患者に認められたMEIS2を含む15q14欠失 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本人類遺伝学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>下島圭子、岡本伸彦、山本俊至                        |
| 2. 発表標題<br>2q23q24微細欠失症候群の患者に認められる発達遅滞の候補遺伝子絞り込み |
| 3. 学会等名<br>第57回日本先天異常学会学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2017年                                  |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本俊至、下島圭子、岡本伸彦、斎藤加代子   |
| 2. 発表標題<br>CTNNA変異の表現型との関連についての考察 |
| 3. 学会等名<br>第24回日本遺伝子診療学会          |
| 4. 発表年<br>2017年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至、下島圭子、岡本伸彦、斎藤加代子                  |
| 2. 発表標題<br>同胞間で反復して認められた染色体微細構造異常；親世代の低頻度モザイクCNV |
| 3. 学会等名<br>第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2017年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至、下島圭子、岡本伸彦                      |
| 2. 発表標題<br>網羅的ゲノム解析により発達障害患者に認められたde novo遺伝子変異 |
| 3. 学会等名<br>第59回日本小児神経学会学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2017年                                |

〔図書〕 計2件

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>山本圭子（監修：福嶋義光、編集：櫻井晃洋・古庄知己）     | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>メディカル・サイエンス・インターナショナル          | 5. 総ページ数<br>340 |
| 3. 書名<br>新遺伝医学やさしい系統講義19講 第5章 染色体の異常を調べる |                 |

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>山本圭子（監修：山本俊至）         | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>診断と治療社                | 5. 総ページ数<br>200 |
| 3. 書名<br>症例でわかる小児神経疾患の遺伝学的アプローチ |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  |                           |                       |    |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|