

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 細胞内シグナル伝達異常による先天奇形症候群の病態解明と治療法開発の研究  
(英語) Pathogenesis and novel therapeutic approaches in disorders with dysregulation of the RAS pathway
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 教授 青木 洋子  
所属 役職 氏名： (英語) Yoko Aoki MD. PhD., Professor of Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ①遺伝子解析、診断支援  
②成育患者レジストリーへの登録・維持  
③患者シンポジウムの開催支援
- 開発課題名： (英語) Diagnostic support, material collection, and clinical survey
- 研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所 所長 松原 洋一  
所属 役職 氏名： (英語) Yoichi Matsubara, MD., Director, National Center for Child Health and Development Research Institute
- 分担研究 (日本語) 診断支援、検体収集、実態調査  
開発課題名： (英語) Diagnostic support, material collection, and clinical survey
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学医学部 小児科教授 緒方勤  
所属 役職 氏名： (英語) Tsutomu Ogata MD. PhD., Professor of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

- 分担研究 (日本語) ヌーナン症候群の臨床診断と遺伝子変異陽性者の臨床症状の評価  
 開発課題名: (英語) Clinical diagnosis and evaluation of Noonan syndrome
- 研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立こども医療センター 遺伝科 部長 黒澤 健司  
 所属 役職 氏名: (英語) Kenji Kurosawa MD. PhD., Director,  
 Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center
- 分担研究 (日本語) 細胞内シグナル伝達異常による先天奇形症候群の病態解明と治療法開発の研究  
 開発課題名: (英語) Pathogenesis and novel therapeutic approaches in disorders with dysregulation of the RAS pathway
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪母子医療センター 遺伝診療科 主任部長 岡本伸彦  
 所属 役職 氏名: (英語) Nobuhiko Okamoto MD., Director, Department of Medical Genetics  
 Director of Research Institute, Department of Molecular Medicine,  
 Osaka Women's and Children's Hospital
- 分担研究 (日本語) 細胞内シグナル伝達異常による症候群の診断支援と治療指針の作成  
 開発課題名: (英語) Diagnostic evaluation and medical management for patients with RASopathy
- 研究開発分担者 (日本語) 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長 水野誠司  
 所属 役職 氏名: (英語) Seiji Mizuno MD., Division chief of Pediatrics and reseach associate,  
 Aichi Human Service Center,
- 分担研究 (日本語) ①診断支援、検体収集 ②モデルマウスから得られた知見の患者での検討  
 ③成人期患者の現況調査・集団外来の実施  
 開発課題名: (英語) ① Diagnostic support ② Evaluation of the results from model mouse in human  
 ③ Survery of adult patients status/promotion of group clinic
- 研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立小児医療センター 遺伝科 部長 大橋 博文  
 所属 役職 氏名: (英語) Hirofumi Ohashi MD., Director,  
 Division of Medical Genetics, Saitama Children's Medical Center
- 分担研究 (日本語) 診断支援, 検体収集  
 開発課題名: (英語) Diagnostic support and patients recruits
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 教授 川目 裕  
 所属 役職 氏名: (英語) Hiroshi Kawame MD., Professor, Tohoku Medical Megabank Organization,  
 Tohoku University

分担研究 (日本語) モザイク Rasopathy の分子標的薬による治療

開発課題名: (英語) Molecular targeting therapy for mosaic rasopathy

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 教授 呉 繁夫

所属 役職 氏名: (英語) Shigeo Kure MD. PhD., Professor of Department of Pediatrics,  
Tohoku University School of Medicine

分担研究 (日本語) 治療薬開発への助言、機能解析

開発課題名: (英語) Supervise for the therapeutic approach and functional assay

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 研究所 副所長 梅澤 明弘

所属 役職 氏名: (英語) Akihiro Umezawa MD. PhD., Deputy Director of Research Institute,  
National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 次世代シーケンサーの解析基盤の整備と解析

開発課題名: (英語) Establishment and practical use of comprehensive gene analysis pipeline using  
NGS

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科遺伝医療学分野 准教授 新堀哲也

所属 役職 氏名: (英語) Tetsuya Niihori MD. PhD., Associate professor, Department of Medical Genetics,  
Tohoku University School of Medicine.

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

### 和文

RAS/MAPK症候群(RASopathies)は、細胞内のRAS/MAPKシグナル伝達経路の異常を起因とする先天奇形症候群の総称である。特異的顔貌・先天性心疾患・筋骨格異常・低身長・精神発達遅滞などを示す常染色体優性遺伝性疾患であり、ヌーナン症候群・Costello (コステロ) 症候群、cardio-facio-cutaneous (CFC)症候群などが含まれこれらは指定難病に登録されている。これまでにRAS/MAPK症候群の原因遺伝子は10以上に上るが、いまだその約40%は原因が不明である。またわが国における自然予後・合併症・治療などの実態は不明であり、根本的な治療法はない。

本研究班では1) RAS/MAPK症候群の臨床・遺伝子診断の提供、2) 新規原因遺伝子同定と機能解析、3) 疾患モデルマウスの作製による病態解析とその治療、4) シンポ

ジウム開催と医療機関・患者への情報提供を行ってきた。遺伝子解析研究では2013年に新規遺伝子として同定したRIT1遺伝子変異陽性者の詳細な臨床症状を検討した(Yaoita M et al. *Hum Genet*, 2016)。また、モザイクRASopathiesの新規原因遺伝子2つを同定した(Kuroda Y et al. *Am J Med Genet*, 2015, Watanabe Y et al. *Am J Med Genet*, 2016)。モデルマウス研究では、CFC症候群の原因遺伝子であるBraf遺伝子変異を持つモデルマウスを作製し、マウスが肝壊死・骨格異常・先天性心疾患・浮腫などを呈し胎生/新生児期致死となること、またこれら症状・致死性に対して効果的な薬剤を4種類(MEK阻害剤2剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤2剤)見出した(Inoue S et al. *Hum Mol Genet*, 2014)。同疾患の成獣型モデルマウスの開発にも成功し、成長障害、心疾患、学習障害、骨格異常を示すことを明らかにした(Moriya M et al. *Hum Mol Genet*, 2015)。類縁疾患も含めたモデルマウスの病態解明と治療法開発を現在進めている。

RASopathies or RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK) syndromes are a group of phenotypically overlapping syndromes caused by germline mutations that encode components of the Ras/MAPK signaling pathway (Aoki et al. **J Hum Genet** 2016). These disorders include neurofibromatosis type I, Noonan syndrome, Noonan syndrome with multiple lentigines (formerly called LEOPARD syndrome), Costello syndrome, cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome, and Noonan-like syndrome.

In this study, we performed genetic analysis of patients with RASopathies and analyzed detailed clinical manifestations in *RIT1* mutations-positive patients (Yaoita M et al. *Hum Genet*, 2016). Using exome sequencing, we identified a novel gene for RASopathies and mosaic RASopathies (Kuroda Y et al. *Am J Med Genet*, 2015, Watanabe Y et al. *Am J Med Genet*, 2016). We generated and analyzed mouse models of RASopathies. We demonstrated that administration of MEK inhibitors and histone demethylase inhibitors ameliorated the phenotypes, including heart defects and short stature, which were observed in CFC-syndrome model mice (Inoue S et al. *Hum Mol Genet*, 2014). We also generated a adult mouse model for CFC syndrome and showed that mutant mice expressing a BRAF mutation showed growth retardation, sparse and ruffled fur, a hunched appearance, craniofacial dysmorphism, long and/or dystrophic nails, extra digits and ovarian cysts (Moriya M et al. *Hum Mol Genet*, 2015). These results suggest that mouse modeling will be useful for elucidating the pathogenesis and potential therapeutic strategies for RASopathies.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 18 件、国際誌 5 件)

1. Hino-Fukuyo N, Kikuchi A, Iwasaki M, Sato Y, Kubota Y, Kobayashi T, Nakayama T, Haginoya K, Arai-Ichinoi N, Niihori T, Sato R, Suzuki T, Kudo H, Funayama R, Nakayama K, Aoki Y, Kure S. Dramatic response after functional hemispherectomy in a patient with epileptic encephalopathy carrying a de novo COL4A1 mutation. **Brain Dev.** 39(4):337-340, 2017. doi: 10.1016/j.braindev.2016.11.006.

2. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. **J Hum Genet.**61(6):547-53, 2016
3. Okamoto N, Nakao H, Niihori T, Aoki Y. Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation. **Congenit Anom** (Kyoto). 2017 Feb 6. doi: 10.1111/cga.12214. [Epub ahead of print]
4. Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, Okamoto N, Fukushi D, Tominaga K, Kidokoro H, Muramatsu Y, Nishi E, Nakamura S, Motooka D, Nomura N, Hayasaka K, Niihori T, Aoki Y, Nabatame S, Hayakawa M, Natsume J, Ozono K, Kinoshita T, Wakamatsu N, Murakami Y. Phenotype-genotype correlations of PIGO deficiency with variable phenotypes from infantile lethality to mild learning difficulties. **Hum Mutat.** 2017 Mar 23. doi: 10.1002/humu.23219. [Epub ahead of print]
5. Tode N, Kikuchi T, Sakakibara T, Hirano T, Inoue A, Ohkouchi S, Tamada T, Okazaki T, Koarai A, Sugiura H, Niihori T, Aoki Y, Nakayama K, Matsumoto K, Matsubara Y, Yamamoto M, Watanabe A, Nukiwa T, Ichinose M. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer Sci.* 2017 Mar 13. doi: 10.1111/cas.13233. [Epub ahead of print]
6. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, Yokoya S\*: Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth of Turner syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol* (accepted)
7. Shimbo H, Oyoshi T, Kurosawa K. A contiguous gene deletion neighboring TWIST1 identified in a patient with Saethre-Chotzen syndrome associated with neurodevelopmental delay: possible contribution of HDAC9. *Congenit Anom* (Kyoto). 2017 Feb 21. doi: 10.1111/cga.12216. [Epub ahead of print]
8. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. *Am J Med genet* in press
9. Okamoto N, Watanabe M, Naruto T, Matsuda K, Kohmoto T, Saito M, Masuda K, Imoto I. Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection. *Hum Genome Var.* 4:16045, 2017
10. Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S. A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly. *BMC Med Genet.* 18:4, 2017
11. Shaw ND, Brand H, Kupchinsky ZA, Bengani H, Plummer L, Jones TI, Erdin S, Williamson KA, Rainger J, Stortchevoi A, Samocha K, Currall BB, Dunican DS, Collins RL, Willer JR, Lek A, Lek M, Nassan M, Pereira S, Kammin T, Lucente D, Silva A, Seabra CM, Chiang C, An Y, Ansari M, Rainger JK, Joss S, Smith JC, Lippincott MF, Singh SS, Patel N, Jing JW, Law JR, Ferraro N, Verloes A, Rauch A, Steindl K, Zweier M, Scheer I, Sato D, Okamoto N, Jacobsen C, Tryggestad J, Chernausek S, Schimmenti LA, Brasseur B, Cesaretti C, García-Ortiz JE, Buitrago TP, Silva OP, Hoffman JD, Mühlbauer W, Ruprecht

- KW, Loeys BL, Shino M, Kaindl AM, Cho CH, Morton CC, Meehan RR, van Heyningen V, Liao EC, Balasubramanian R, Hall JE, Seminara SB, Macarthur D, Moore SA, Yoshiura KI, Gusella JF, Marsh JA, Graham JM Jr, Lin AE, Katsanis N, Jones PL, Crowley WF Jr, Davis EE, FitzPatrick DR, Talkowski ME. SMCHD1 mutations associated with a rare muscular dystrophy can also cause isolated arhinia and Bosma arhinia microphthalmia syndrome. *Nat Genet.* 2017 Jan 9. doi: 10.1038/ng.3743. [Epub ahead of print]
12. Ono H, Kurosawa K, Wakamatsu N, Masuda S. Hearing impairment in a female infant with interstitial deletion of 2q24.1q24.3. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016 Dec 30. doi: 10.1111/cga.12207. [Epub ahead of print]
  13. Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, Pooh RK, Aoki Y, Koyama M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. ***Ultrasound Obstet Gynecol.*** 48(6):799-800, 2016. doi: 10.1002/uog.15888
  14. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet.* 61(7):585-91, 2016.
  15. Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Jane Brown N, Yang Tan T, Jia Jiunn Yap P, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet.* 89:115-9, 2016
  16. Fukai R, Saitsu H, Tsurusaki Y, Sakai Y, Haginoya K, Takahashi K, Hubshman MW, Okamoto N, Nakashima M, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. De novo KCNH1 mutations in four patients with syndromic developmental delay, hypotonia and seizures. *J Hum Genet.* 61:381-7, 2016
  17. Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Murakami Y, Nakamura S, Motooka D, Emoto T, Satake W, Nishiyama M, Toyoshima D, Morisada N, Takada S, Tairaku S, Okamoto N, Morioka I, Kurahashi H, Toda T, Kinoshita T, Iijima K. A novel PIGN mutation and prenatal diagnosis of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Am J Med Genet A.* 170A:183-8, 2016
  18. 水野 誠司. 移行期医療～小児期から成人期への円滑な橋渡しを目指して～ 染色体異常症. *医薬ジャーナル.* 2016, 53, 83-88
  19. 水野 誠司. 慢性疾患児の一生を診る — 染色体異常・先天異常 歌舞伎症候群 —. *小児内科.* 2016, 48, 10, 1394-1397
  20. 水野 誠司. 先天異常症候群に見られる行動発達の特徴 遺伝と行動とその理解. *神経眼科.* 2016, 33, 222-228
  21. Nishi E, Masuda K, Arakawa M, Kawame H, Kosho T, Kitahara M, Kubota N, Hidaka E, Katoh Y, Shirahige K, Izumi K. Exome sequencing-based identification of mutations in non-syndromic genes among individuals with apparently syndromic features. *Am J Med Genet A.* 2016 70:2889-2894.
  22. 相澤弥生, 小林朋子, 川目裕. 網羅的ゲノム解析における偶発的所見を含む遺伝情報の結果の返却に関する我が国の現状と課題の検討—米国臨床遺伝・ゲノム学会 (ACMG) の偶発的所見取り

扱いに関する推奨からの考察. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2016, 37:105-126

23. 相澤弥生, 川目裕. 遺伝カウンセラーにおける共感疲労,バーンアウトと共感満足: 系統的レビュー. 日本遺伝カウンセリング学会誌 2016, 37:21-30

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Update on the molecular genetics and pathogenesis of RASopathies. 口頭, Aoki Y, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内.
2. Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. 口頭, Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, Sato A, Saito-Nanjo Y, Funayama R, Nagashima T, Inoue S, Nakayama K, Ozono K, Kure S, Matsubara Y, Imaizumi M, Aoki Y, ICHG 2016 The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内.
3. Adult mice expressing a Braf Q241R mutation on an ICR/CD-1 background exhibit a cardio-facio-cutaneous syndrome phenotype. 口頭, Inoue S, Moriya M, Miyagawa-Tomita S, Nakashima Y, Oba D, Niihori T, Hashi M, Ohnishi H, Kure S, Matsubara Y, Aoki Y, ICHG 2016 The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内.
4. Therapeutic research in a mouse model of cardio-facio-cutaneous syndrome. ポスター, Oba D, Inoue S, Moriya M, Watanabe Y, Niihori T, Miyagawa-Tomita S, Ono M, Kure S, Ogura T, Matsubara Y, Aoki Y, ICHG 2016 The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内.
5. ヌーナン症候群類縁疾患における RIT1 遺伝子解析と臨床的特徴の検討, 口頭, 矢尾板全子, 大場大樹, 梅木郁美, 水野誠司, 岡本伸彦, 井上晋一, 松原洋一, 呉繁夫, 新堀哲也, 青木洋子, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13-15, 国内.
6. RASopathies: 広がりゆく疾患概念, 口頭, 青木洋子, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/3, 国内.
7. Noonan 症候群と類縁疾患における遺伝子診断体制の確立とその病態解明, 口頭, 青木洋子, 梅木郁美, 大場大樹, 西山亜由美, 矢尾板全子, 井上晋一, 松原洋一, 新堀哲也, 第 23 回日本遺伝子診療学会大会, 2016/10/6, 国内.
8. RASopathies: genetic syndromes associated with the Ras/MAPK pathway, 口頭, 青木洋子, 日本研究皮膚科学会 第 41 回年次学術大会・総会, 2016/12/9, 国内.
9. Pre-Congress Symposium "Human Genetics in Japan", 口頭, 松原洋一, ICHG2016, 2016/4/3, 国内.
10. 日本における未診断疾患イニシアチブ, 口頭, 松原洋一, 第 13 回国際人類遺伝学会ランチョンセミナー 13, 2016/4/6, 国内.
11. IRUD が変えるこれからの遺伝医療・遺伝医学, 口頭, 松原洋一, 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部開設 20 周年記念式典, 2016/5/7, 国内.
12. 未診断疾患イニシアチブ (IRUD-P), 口頭, 松原洋一, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13, 国内.
13. 希少遺伝性疾患研究の最前線, 口頭, 松原洋一, 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2016/6/3, 国内.



14. 日本小児神経学会が行うべき行動研究のあり方について, 口頭, 松原洋一, 第57回日本小児神経学会, 2016/6/4, 国内.
15. 国立高度専門医療研究センターの特色を生かしたナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN), 口頭, 松原洋一, 第4回コホート研究シンポジウム, 2016/6/17, 国内.
16. 小児科医が知っておきたい希少疾患の基礎知識と最近の話題, 口頭, 松原洋一, 第8回日本小児科学会 長野地方会, 2016/6/26, 国内.
17. 未診断疾患・希少疾患の解明を目指して～わが国でも動き始めた未診断疾患イニシアチブ (IRUD) , 口頭, 松原洋一, 第13回東北遺伝医学セミナー, 2016/6/28, 国内.
18. Rare Disease Research in Japan, 口頭, 松原洋一, The 4th International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, 2016/11/16, 国内.
19. 新生児におけるゲノム医療 Genomic medicine for newborns, 口頭, 松原洋一, 第61回日本新生児成育医学会・学術集会, 2016/12/1, 国内.
20. 小児遺伝と IRUD 研究 (希少疾患研究) , 口頭, 松原洋一, 第39回日本小児遺伝学会学術集会シンポジウム講演, 2016/12/10, 国内.
21. 先天性内分泌疾患とゲノム構造異常, 口演, 緒方勤, 第21回小児内分泌専門セミナー, 2016/8/26-28, 国内.
22. ターナー症候群の発症機序, 口演, 緒方勤, 第15回東海不妊内分泌研究会, 2016/1/30, 国内.
23. Early development of rare tumors in individuals with congenital malformation syndrome. Minatogawa M, Iwasaki F, Fukuda K, Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Tsurusaki Y, Harada N, Saitou T, Nagai J, Goto H, Kurosawa K. The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-7, 国内.
24. A novel mutation in COL5A2 gene in Ehlers-Danlos Syndrome classic type with gastric and esophageal rupture. Minatogawa M, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Tsurusaki Y, Harada N, Naruto T, Kurosawa K. 2017 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, 2017/3/21-25, 国外.
25. Pitt-Hopkins 症候群 3 例に対する診断アプローチ, 湊川真理, 羽田野ちひろ, 横井貴之, 大橋育子, 黒田友紀子, 黒澤健司, 第119回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13-15, 国内.
26. ヌーナン症候群の遺伝カウンセリング, 川戸和美, 松田圭子, 三島祐子, 山本悠斗, 新堀哲也, 青木洋子, 岡本伸彦, 第40回日本遺伝カウンセリング学会, 2016/4, 国内.
27. Novel MCA/ID syndrome with ASH1L mutation. Okamoto N, Miya F, Nishioka K, Soejima H, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. 第13回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
28. Broadening the phenotypic spectrum of ANKRD11-related syndrome. Miyatake S, Okamoto N, Zornitza Stark, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Ohtake A, Matsumoto N. 第13回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
29. CDC42 as a new human disease causative gene. Uehara T, Okamoto N, Takenouchi T, Ida S, Kosaki K. 第13回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
30. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Keith A Boroevich, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T.

- 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
31. A novel COL11A1 mutation affecting splicing in a Japanese patient with Stickler syndrome. Naruto T, Kohmoto T, Kobayashi H, Watanabe M, Okamoto N, Masuda K, Okamoto N, Imoto I. 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
  32. A case of mandibulofacial dysostosis with microcephaly presenting with epilepsy. Matsuo M, Sakauchi M, Yamauchi A, Ito Y, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K. 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
  33. Novel compound heterozygous mutations in ISPD gene from two cases of Japanese Walker-Warburg syndrome identified by whole-exome sequencing. Kanemura Y, Miya F, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Itoh K, Fushiki S, Okinaga T, Sago H, Kosaki R, Minagawa K, Okamoto N, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Kosaki K, Yamasaki M. 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
  34. Homozygous ADCY5 mutation causes movement disorder with severe intellectual disability. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K. 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016/4, 国内.
  35. Craniosynostosis is a common complication in Rasopathies. Okamoto N, Ueda K, Niihori T, Aoki Y. 米国人類遺伝学会, 2016/10, 国外.
  36. Escobar 症候群（先天性多翼状片症候群）の軽症型は大関節の拘縮を伴わない, 水野誠司, 稲葉美枝, 村松友佳子, 岡本伸彦, 井本逸勢, 第 56 回日本先天異常学会学術集会 2016/7/29, 国内.
  37. Severe oral aversion in children with Rasopathy, Mizuno S, Muramatsu Y, Inaba M, Aoki Y, Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2016/10/17, 国外.
  38. Costello 症候群 3 例における合併症管理の経験, 橋本逸美, 清水健司, 木村妙, 和気英一, 河野智敬, 会津克哉, 望月弘, 大橋博文, 第 12 回北関東遺伝診療フォーラム, 2016/11/28, 国内.
  39. A novel genodermatosis syndrome induced by somatic BRAFV600E mosaicism, comprising congenital anaplastic astrocytoma and linear syringocystadenoma papilliferum. Poster presentation, Watanabe Y, Niizuma H, Sasahara Y, Sonoda Y, Aiba S, Aoki Y, Kure S. Internal symposium on Pediatric Neuro-Oncology, 2016/6/12-15, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「発達に関わる遺伝要因と環境要因」, 岡本伸彦, 日本小児保健協会 市民公開セミナー 2016/4/24, 大阪市
2. 特別支援学校に通う染色体遺伝子疾患を持つ子どもの理解と支援について, 水野誠司, 安城特別支援学校障害児等療育支援事業, 2016/8/30, 国内 安城市
3. 研究班の活動報告, 青木洋子, 第 3 回ヌーナン症候群シンポジウム/第 4 回コストロ症候群・CFC 症候群シンポジウム, 2016/9/22/, 東京.
4. ヌーナン症候群とからだの成長, 緒方勤, 第 3 回ヌーナン症候群シンポジウム/第 4 回コストロ症候群・CFC 症候群シンポジウム, 2016/9/22/, 東京.
5. ヌーナン症候群の健康管理, 黒澤健司, 第 3 回ヌーナン症候群シンポジウム/第 4 回コストロ症候群・CFC 症候群シンポジウム, 2016/9/22/, 東京.

6. コステロ症候群・CFC 症候群で注意すべき合併症, 岡本伸彦, 第 3 回ヌーナン症候群シンポジウム/第 4 回コステロ症候群・CFC 症候群シンポジウム, 2016/9/22, 東京.
7. 「遺伝子からみた子どもの病気」-原因究明と治療への展望-, 岡本伸彦, 難病親の会講義 2016/9/24, 大阪市
8. 社会環境の変化とこどもの健康 内分泌攪乱環境化学物質を主に, 緒方勤, 浜松医科大学公開講座 2016 : 知ることから始める健康生活. 2016/11/12, 浜松.
9. 染色体疾患及び遺伝子疾患を持つ子どもの支援について, 水野誠司, 愛知県コロニー遺伝療育講演会, 2016/12/17, 国内 名古屋市

(4) 特許出願