

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書

◆記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字	NIIKAWA NORIO					
①研究代表者氏名	新川 詔夫			②所属研究機関・部局・職	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	
③研究課題名	和文	コンソーシアムによる単一遺伝子病の連鎖解析と疾患遺伝子同定				
	英文	Medical genetics consortium-based linkage analysis to identify genes for single-gene disorders				
④研究経費 金額単位：千円	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	総合計
	30,000	21,800	12,300	12,300	11,300	87,700
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
新川 詔夫	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	分子遺伝学	遺伝病家系試料の収集、FISH 解析、連鎖検定、研究総括			
吉浦 孝一郎	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教授	同上	アレルタイピング、FISH 解析、変異解析			
木住野 達也	長崎大学・先端生命科学研究所支援センター・助教授	同上	遺伝子クローニング、コンティグ構築、遺伝子単離			
塚元 和弘	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授	同上	遺伝病家系試料の収集、多型解析、連鎖検定			
松本 正	長崎大学・医学部・教授	遺伝医学	奇形症候群家系の収集、クローンのマッピング			
福嶋 義光	信州大学・医学部・教授	遺伝医学	遺伝病家系試料の収集、患者細胞の不活化			
成富 研二	琉球大学・医学部・教授	遺伝医学	遺伝病家系試料の収集、FISH 解析			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
<p>ゲノムシーケンスが利用できる現在、連鎖解析による疾患座の局在決定だけで、候補遺伝子を探索し、原因遺伝子の同定を行い得るという利点があり、この位置的候補遺伝子探索法はポストシーケンス期でも継続すべき戦略である。また、これらの疾患遺伝子の単離・同定は、新しい遺伝学上の発見につながる可能性がある。この観点から本研究は、遺伝病を数多く診る各臨床領域とのコンソーシアム形成により組織的に単一疾患遺伝子家系を集積し、連鎖解析法で原因遺伝子の局在を明らかにし、次いで疾患遺伝子の単離・同定を行うものである。</p> <p>すなわち、我が国にある可能なかぎり多数の未知遺伝病において、疾患遺伝子座の染色体上の位置（局在）を連鎖解析法で決定し、位置的候補遺伝子探索戦略によって原因遺伝子を単離あるいは同定し、発症機構を明らかにすることを目的とする。</p>						

⑦ 研究成果の概要 (研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、簡潔に記入してください。)

計 14 種の未知遺伝病 (遺伝形質を含む) 家系の連鎖解析、および 8 種の遺伝病 (遺伝形質) の原因遺伝子の変異を同定した。

- (1) 色素性網膜炎: 3つの日本人家系の連鎖解析で *RPGR* 座付近にマップ後、変異解析により *RPGR* に3種の異なる変異を同定した (Am J Med Genet, 2001a)。また、タイの2家系における視力障害と痙攣を持つ3例の男性患者、右目だけの視力障害をもつ1女性において連鎖解析を行った結果、Norrie 病座と矛盾がなかったため同病原因遺伝子 (*NDP*) の変異解析により2種のミスセンス変異を同定した (Am J Med Genet, 2001b)。
- (2) Engelmann 病: 原因遺伝子 (*TGFBI*) の生化学的方法による機能解析を行い、遊離型 Tgf- β 1 が変異によって LAP の立体構造が変化し早期遊離することが本症の原因であることを証明した (J Biol Chem, 2001)。連鎖解析および変異解析で、*TGFBI* 座と一致しない Engelmann 病の2家系の臨床的解析から、新規の疾患 (2型 Engelmann 病) であることを報告した (Am J Med Genet, 2002)。
- (3) 家族性低音障害型難聴: ある離島にみられる難聴の1家系の連鎖・ハプロタイプ解析の結果 *D4S431* と *D4S2935* 間 1 cM への連鎖を見だし、候補遺伝子変異解析の結果、*WFS1* のエクソン 8 にミスセンス変異を同定し疾患遺伝子だと確定した。難聴に関する *WFS1* 変異は世界で2例目である (J Hum Genet, 2002)。
- (4) Sotos 症候群: 過去単離した原因遺伝子 *NSD1* について、患者の新生変異の親起源を追及した結果、20例中 18例が父の精子形成期に発生していた (Am J Hum Genet, 2003)。
- (5) Van der Woude 症候群: 2家系の疾患座を 1q32-q41 にマップし、各々 *IRF6* 遺伝子中に変異、1234del(C) と 1046A>T を同定した (Int J Mol Med, 2003; Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2004)。
- (6) 無嗅覚症: 常染色体優性遺伝を示すイラン人無嗅覚症2家系を発見し、新規の疾患単位として確立した (Am J Med Genet, 2004)。2家系における連鎖解析とハプロタイプ解析の結果、無嗅覚症座を 18p11.23-q12.2 の D18S452 と D18S475 間にマップした (J Med Genet, 2004)。
- (7) 家族性心房中隔欠損症: 肺動脈狭窄、右室肥大を伴う1家系の連鎖解析で 8p23-p22 にマップし、同領域の *GATA4* の変異解析の結果、患者全員にエクソン 6 に 1 bp の欠失 (c.1074delC) を認めた。本研究は心疾患における *GATA4* 変異の2例目である (J Med Genet, 2004)。
- (8) 遅発性緊張性四肢麻痺: 1大家系の連鎖解析で候補領域を 2p23 にマップし、*SPG4* の 5'UTR に 2307bp の大きな欠失を同定した (図 1) (Am J Med Genet, 2005)。
- (9) 手掌多汗症: 11家族の連鎖解析を行い *D14S283* 座における3家族の複合 LOD=3.24 を得、本症の1つの座が 14q11.2 に局在することが明らかとなった (Am J Med Genet, in press) (図 2)。
- (10) 表皮水疱症: 好酸球浸潤を伴う表皮水疱症家系の連鎖解析で *COL17A1* と連鎖し、変異解析の結果、209-210insCA を同定した。*COL17A1* 発現は半定量 RT-PCR で確認したが、切断 *COL17A1* 蛋白は証明されなかった (J Hum Genet, 2005)。
- (11) 耳垢型: 湿型と乾型の2型から成る耳垢型をもつ家系の連鎖解析で、16p11.2-q12.1 の *D16S3044* 付近にマップし (Lancet, 2002)、次いで SNPs との関連解析により *ABCC11* 遺伝子中の cSNP [c.538G>A (Gly180Arg)] が決定していることを明らかにした。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 の欠失を同定した。すなわち、*ABCC11* 多型が耳垢型決定因子である (Nat Genet, in press)。
- (12) 家族性下顎前突症: 2家系において全ゲノム連鎖解析を行ったが、遺伝的異質性が存在した。
- (13) 発作性運動誘発性コレオアテトーシス: 過去の連鎖解析で 16 番染色体着糸点付近にマップしたので、その付近の候補遺伝子 113 個 (総エクソン数 1023) の変異解析を行ったが、変異は未同定である。
- (14) 家族性眼瞼下垂症: 1大家族の連鎖解析で複数のゲノム領域 (*D1S255* と *D14S1057*) が候補であるが、その特定に至っていない。
- (15) 家族性側索硬化症: 九州1地域にみられる常染色体優性の家族性 ALS の1家系の解析の結果、1p または 17q 領域が連鎖候補領域として矛盾がなかった。
- (16) 家族性血小板減少症: 同症1家系における連鎖解析の結果、17q21.3 領域の *D17S950* と *D17S1607* の間 (約 12cM) にマップしたが、変異は未同定である。

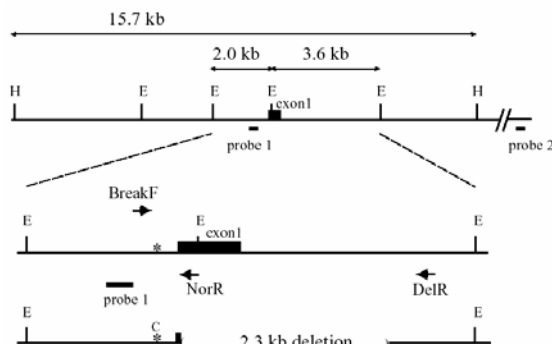


図 1 遅発性緊張性四肢麻痺家系における 2.3kb 欠失

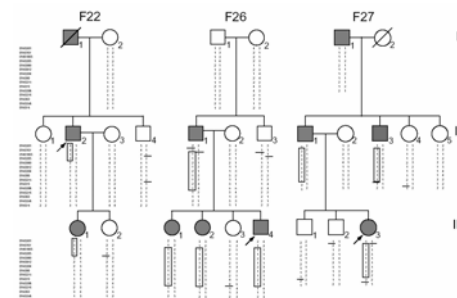


図 2 手掌多汗症3家系における連鎖解析

⑧特記事項 (この研究において得られた独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、当該研究分野及び関連研究分野への影響等、特記すべき事項があれば記入してください。)

(1) 耳垢型遺伝子の同定：耳垢型は、日本人が発見した2形質から成る、古典的な遺伝形質である。乾型は日本を含めた東アジア人特有(80%~95%)であり、その他の多くの民族は湿型である。湿型は腋窩臭とリンクし、乳がんの発生に関連するデータがある。我々は過去の研究において、家系を用いた連鎖解析により *D16S3093* と *D16S3080* の間の 5.9-cM に耳垢型遺伝子をマップした(Lancet, 2002) (図3)。



図3 耳垢型度のマッピングと報じた Nature Science Update

次いでその研究を進め、2005年に耳垢型決定因が *ABCC11* 遺伝子によることを同定したものである。SNP タイピング、ハプロタイピング、連鎖不平衡解析を行った結果、耳垢型は *ABCC11* 中の cSNP [c.538G>A (Gly180Arg)] が決定し、乾型は AA ホモ、湿型は GG ホモまたは GA ヘテロ接合体であった。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 の欠失を同定した。この個体では 27bp 欠失が G アレルの機能低下をもたらした。*ABCC11* は多剤耐性遺伝子であり、乳癌組織で強発現する遺伝子である。LLC-PK1 細胞を用いた発現・機能解析の結果、乾型蛋白(MRP8-Arg)は湿型(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4)。世界中の33の民族における A アレル(乾型)の遺伝子頻度は東北アジアにピークをもつ南北および東西地理的勾配を示した(図5)。

ABCC11 は乳癌や薬剤耐性に関連する遺伝子であり、古代モンゴロイドの移動・拡散経路に一致し、さらにアジア人に少ない乳癌や、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 に掲載される。*ABCC11* は細胞内から細胞外への物質排出に関わる機能をもつ。その基質はまだ不明であるが、5-FU

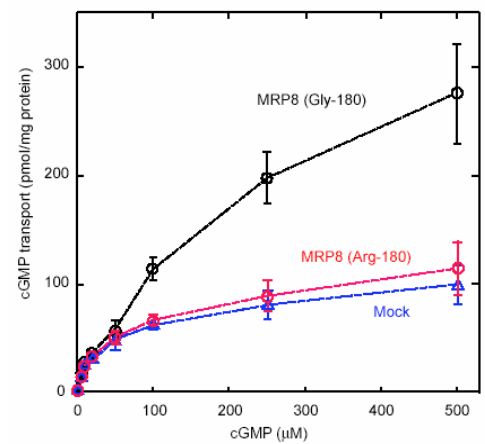


図4 LLC-PK1細胞におけるcGMP排出能

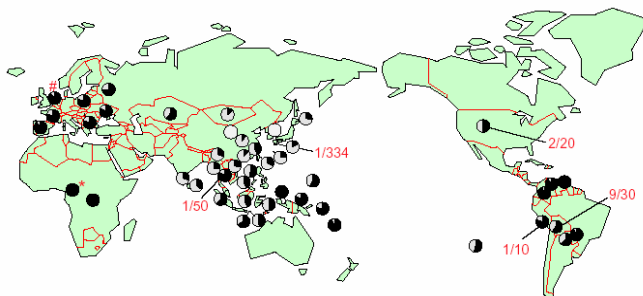


図5 世界の民族における *ABCC11*-A アレル頻度

など抗癌作用をもつ薬剤の可能性が高い。乾型個体は抗がん剤に対して感受性が高いか、または副作用が強い可能性がある。これらが今後証明されれば、抗がん剤使用のときの指標に利用できるであろう。つまりオーダーメイド医療に貢献できるであろう。また *ABCC11* は乳癌組織で強発現しているため、乳癌発症に関与する可能性も高い。日本人の80%は乾型耳垢型であり、このことが乳癌が日本人で頻度が低いことを説明するかもしれない。

(2) 手掌多汗症：本症は100人に1人の頻度で見られ、日本人に多い遺伝形質であり、従来、多因子疾患と考えられてきたが、本研究で、遺伝的異質性はあるものの単一遺伝子形質であることが判明した。責任遺伝子およびその機能の解明が行われれば、発汗抑制薬の開発につながると期待される。

(3) 家族性心房中隔欠損症：ほとんどの先天性心疾患は多因子疾患であるが、本研究により、肺動脈狭窄と右室肥大を伴う1家系の心房中隔欠損症は単一遺伝子疾患であることがわかった。本家族の先天性心疾患は *GATA4* 変異の2例目である。

⑨研究成果の発表状況（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

学術論文

- 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 *MEII* gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest. *J Hum Genet* (in press).
- Amani D, Dehaghani SA, Zolghadri J, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura K, Ghaderi A: Lack of association between the TGF- β 1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* (in press)
- Visser R, Shimokawa O, Harada N, Niikawa N, Matsumoto N: Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilized DNA regions. *J Med Genet* (in press)
- Higashimoto I, Yoshiura K, Hirakawa N, Higashimoto K, Soejima H, Totoki T, Mukai T, Niikawa N: A primary palmar hyperhidrosis locus maps to 14q11.2-q13. *Am J Med Genet* (in press)
- 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: A SNP in the *ABCC11* gene is the determinant of human earwax type. *Nat Genet* (in press)
- Matsuzawa N, Natsume N, Niikawa N, Shimozato K, Yoshiura K: A novel missense mutation (E349V) in a large family with Van der Woude syndrome: Linkage and mutation studies with fingernail DNA. *J Dent Res* (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* (in press)
- 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: 38-46, 2006.
- Miyake N, Shimokawa O, Harada N, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, Ohashi H, Kurosawa K, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Shotelersuk V, Hou J-W, Fukushima Y, Kondoh T, Matsumoto T, Shinoki T, Kato M, Tonoki H, Nomura M, Yoshiura K, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Matsumoto N. 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, Harada N, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, Okamoto N, Kurosawa K, Kawame H, Iwakoshi M, Kosho T, Fukushima Y, Makita Y, Yokoyama Y, Yamagata T, Kato M, Hiraki Y, Nomura M, Yoshiura K, Kishino T, Ohta T, Mizuguchi T, Niikawa N, Matsumoto N. BAC array CGH reveals genomic aberrations in idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 140A: 205-211, 2006.
- Nomura M, Hamasaki Y, Ktayama I, Niikawa N, Yoshiura K: Eosinophil infiltration and amyloidosis in three patients with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa from a Japanese family *J Hum Genet* 50 (9): 483-489, 2005.
- Matsumoto T, Miyake N, Watanabe Y, Yamanaka G, Oana S, Ogiwara M, Hoshika A, Miyahara H, Niikawa N: 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, Niikawa N: Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. *Brain Develop* 27: 389-391, 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, Fukushima N, Niikawa N, Yoshiura K, 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

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- Miyake N, Visser R, Kinoshita A, Yoshiura K, Harada N, Okamoto N, Sonoda T, Kaname T, Chinen Y, Naritomi K, Tonoki H, Kondoh T, Kurosawa K, Niikawa N, Matsumoto N: Four novel *NIPBL* mutations in Japanese patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 135A: 103-105, 2005.
- Miura K, Niikawa N: Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* 50 (1): 1-6, 2005.
- Matsumoto T, Niikawa N: Eight novel microsatellite markers in the 3' region of the dystrophin gene useful for diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Prenat Diagn* 24 (12):1014-1015, 2004.
- Matsuzawa N, Nakamura T, Niimi T, Furukawa H, Toyoda T, Yoshiura K, Niikawa N, Natsume N, Shimozato K: A T25G mutation in the *IRF6* gene in a Japanese family with Van der Woude syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98: 414-417, 2004.
- Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Abifadel M, Akiyama T, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Fukukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N: Heterozygous *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36 (8): 855-860, 2004.
- Okubo A, Miyoshi O, Baba K, Takagi M, Tsukamoto K, Kinoshita A, Yoshiura K, Kishino T, Ohta T, Niikawa N, Matsumoto N: A novel *GATA4* mutation completely segregated with atrial septal defect in a large Japanese family. *J Med Genet* 41 (7): E97, 2004.
- Ghadami M, Majidzadeh-A K, Morovvati S, Damavandi E, Nishimura G, Kinoshita A, Najafi M-T, Niikawa N, Yoshiura K: Familial isolated congenital anosmia with morphologically normal olfactory bulb in two unrelated Iranian families: A new clinical entity? *Am J Med Genet* 127A (3): 307-309, 2004.
- Kato R, Kawamura J, Sugawara H, Niikawa N, Matsumoto N: A rapid diagnostic method for a retrotransposal insertional mutation into the *FCMD* gene in Japanese patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 127A: 54-57, 2004.
- Kinoshita A, Shirahama A, Miyahara A, Nishimura G, Haga N, Namba A, Ueda H, Hayashi H, Seidel J, Fukumaki Y, Ikegawa S, Niikawa N, Yoshiura K: *TGFBI* mutations in four new families with Camurati-Engelmann disease: Confirmation of independently arising LAP-domain-specific mutations. *Am J Med Genet* 127A: 104-107, 2004.
- Ghadami M, Majidzadeh-A K, Morovvati S, Damavandi E, Nishimura G, Kinoshita A, Pasalar P, Komatsu K, Najafi MT, Niikawa N, Yoshiura K: An isolated congenital anosmia locus maps to 18p11.23-q12.2. *J Med Genet* 41: 299-303, 2004.
- Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K, Makita Y, Kondoh T, Ogata T, Hasegawa T, Nagai T, Ozaki T, Touyama M, Shenhav R, Ohashi H, Medne L, Shiihara T, Ohtsu S, Kato Z, Okamoto N, Nishimoto J, Lev D, Miyoshi Y, Ishikiriyama S, Sonoda T, Sakazume S, Fukushima Y, Kurosawa K, Cheng J-F, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N: Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: Low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mut* 22(5):378-387, 2003.
- Nagai T, Matsumoto N, Kurotaki N, Harada N, Niikawa N, Ogata T, Imaizumi K, Kurosawa K, Kondoh T, Ohashi H, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Yokoyama T, Uetake K, Sakazume S, Fukushima Y, Naritomi K: Sotos syndrome and haploinsufficiency of *NSD1*: Clinical features of intragenic mutations and submicroscopic deletions. *J Med Genet* 40 (4): 285-289, 2003.
- Shotelersuk V, Srichomthong C, Yoshiura K, Niikawa N: A novel mutation, 1234del(C), of the *IRF6* in a Thai family with van der Woude syndrome. *Int J Mol Med* 11 (4): 505-507, 2003.
- Nishimura G, Nishimura H, Tanaka Y, Makita Y, Ikegawa S, Ghadami M, Kinoshita A, Niikawa N: Camurati-Engelmann disease Type II: Progressive diaphyseal dysplasia with striations of the bones. *Am J Med Genet* 107: 5-11, 2002.

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

- Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, Ohashi H, Naritomi K, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Hasegawa T, Chinen Y, Tomita H-A, Kinoshita A, Mizuguchi T, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N: Haploinsufficiency of the *NSD1* gene causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 30 (April): 365-366, 2002.
- Tomita H-A, Yamada K, Ghadami M, Ogura T, Yanai Y, Nakatomi K, Sadamatsu M, Masui A, Nanko S, Kato N, Niikawa N: Mapping of the wet/dry earwax locus to the pericentromeric region of chromosome 16. *Lancet* 359 (9322): 2000-2002, 2002
- Komatsu K Nakamura N, Ghadami M, Matsumoto N, Kishino K, Ohta T, Niikawa N, Yoshiura K: Confirmation of genetic homogeneity of non-syndromic low frequency sensorineural hearing loss by linkage analysis and DFNA6/14 mutations in a Japanese family. *J Hum Genet* 47: 395-399, 2002.
- Kantaputra PN, Kinoshita A, Limwonges C, Praditsup O, Niikawa N: A Thai mother and son with distal symphalangism, hypoplastic carpal bones, microdontia, dental pulp stones, and narrowing of the zygomatic arch: a new distal symphalangism syndrome? *Am J Med Genet* 109(1):56-60, 2002
- Kantaputra PN, Yamasaki K, Ishida T, Kishino T, Niikawa N: A dominantly inherited malformation syndrome with short stature, upper limb anomaly, minor craniofacial anomalies, and absence of *TBX5* mutations: report of a Thai family. *Am J Med Genet* 111(3):301-306, 2002
- Saito T, Kinoshita A, Yoshiura K, Makita Y, Wakui K, Honke K, Niikawa N, Taniguchi N: Domain-specific mutations of a Transforming growth factor (TGF)- β 1 latency-associated peptide cause Camurati-Engelmann disease because of the formation of a constitutively active form of TGF- β 1. *J Biol Chem* 276: 11469-11472, 2001.
- Ghadami M, Majidzadeh-A K, Haerian B-S, Damavandi E, Yamada K, Pasallar P, Nishimura G, Tomita H-A, Yoshiura K, Niikawa N: Confirmation of genetic homogeneity of syndactyly type 1 in an Iranian family. *Am J Med Genet* 104: 147-151, 2001.
- Yamada K, Limprasert P, Ratanasukon M, Tengtrisorn S, Yingchareonpukdee J, Vasiknanonte P, Kitaoka T, Ghadami M, Niikawa N, Kishino T: Two Thai families with Norrie disease (ND): Association of two novel missense mutations with severe ND phenotype, epileptic seizures, and manifesting female carrier. *Am J Med Genet* 100: 52-55, 2001.
- Kurotaki N, Harada N, Yoshiura K, Sugano S, Niikawa N, Matsumoto N: Molecular characterization of *NSD1*, a human homologue of the mouse *Nsd1* gene. *Gene* 279: 197-204, 2001.
- Miyoshi O, Yabe R, Wakui K, Koizumi S, Uchikawa M, Kajii T, Fukushima Y, Numakura C, Takahashi S, Hayasaka K, Niikawa N: Two cases of mosaic RhD blood-group phenotypes and paternal isodisomy for chromosome 1. *Am J Med Genet* 104: 250-256, 2001.
- Yokoyama A, Maruiwa F, Hayakawa M, Kannai A, Vervoort R, Wright AF, Yamada K, Niikawa N, Naoi N: Three novel mutations of the *RPGR* gene exon ORF15 in three Japanese families with X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Med Genet* 104: 232-238, 2001.

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付けてください。)

国際会議・学会

Soejima H, Sasaki K, Higashimoto K, Joh K, Niikawa N, Mukai T: Different incidence of epigenetic and genetic alterations between Japanese and Caucasian patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. International Congress of Human Genetics, Brisbane, Australia, 2006.

Niikawa N: Invited speaker: Positional cloning of genes for congenital anomaly syndrome. Lake Shirakaba Conference (Denmark), 2005.

Sosonkina N, Miyake N, Ohta T, Niikawa N, Matsumoto N: Genome-wide screening for novel DMR using methylation-sensitive microarray CGH detection system. 55th ASHG, Salt lake City, 2005.

Mependano CK, Kishino T, Niikawa N, Ohta T: *Snurf-Snrpn* IC transcript expression in the ovary: A possible role in the establishment of maternal imprinting. 55th ASHG, Salt lake City, 2005.

Niikawa N: Invited speaker at the symposium Molecular basis of Sotos syndrome. The 15th Novo Nordisk Symposium on Growth Hormone and Endocrinology, Malta, 2005.

Miyake N, Harada N, Shimokawa O, Sosonkina N, Ookubo A, Matsumoto N, Niikawa N. No omplication of 8p22-23.1 dupliccation in 28 Japanese patient with Kabuki make-uo syndrome. 54th ASHG 2004 Toronto, 2004.

Visser R, Niikawa N, Matsumot N. Identification and characterization of the breakpoint region in a Japanese Sotos syndrome patient with a common microdeletion. 54th ASHG 2004 Toronto, 2004.

Ghadami M, Majidzadeh-Ardabili K, Morovvati S, Nishimura G, Niikawa N, Yoshiura K: Familial isolated congenital anosmia with morphologically normal olfactory bulb in two unrelated Iranian families. 53th ASHG, Los Angeles 2003

Mizuguchi T, Watanabe Y, Tsukamoto K, Tomita H, Niikawa N, Yoshiura K: LRP5, low density lipoprotein receptor-related protein 5, is a bone-mineral-density determinant. 53th ASHG, Los Angeles 2003

Mapendano KC, Niikawa N, Ohta T: Isolation of the mouse snoRNA host gene from the *Snrpn* locus and elucidation of imprinting establishment. 53th ASHG, Los Angeles 2003

Niikawa N: Positional Cloning of Disease Gene. Singapore-Japan Symposium on Biomedical Sciences, Singapore, 2002.

Kurotak N, Harad N, Niikawa N, Matsumoto N: Sotos syndrome is caused by haploinsufficiency of the *NSD1* gene. 51st ASHG, Baltimore, 2002.

Kayashimaa T, Yamasaki K, Joh K, Yamada T, Ohta T, Kishino T, Mukai T, Niikawa N: Atp10a, the mouse homologue of the human imprinted gene, ATP10C, escapes genomic imprinting.. 51st ASHG, Baltimore, 2002.

Yamada T, Mitsuya K, Kayashima T, Yamasaki K, Ohta T, Kishino T, Oshimura M, Niikawa N: Imprinting analysis of genes flanking MEST at 7q32. 51st ASHG, Baltimore, 2002.

Niikawa N: Domain-specific mutations in the human TGF- β 1 gene (*TGFB1*) result in hyperostosis and sclerosis of long bones: Do we gain an insight into treatment for inversely related disorders, osteoporoses? 日蘭修交 400 周年国際シーボルトシンポジウム, Leiden, The Netherlands, 2001年6月5-9日.

Tomita H, Yamada K, Mohsen G, Niikawa N: Wet/Dry Cerumen Phenotype Maps to Chromosome 16p11.2-16q12.1. International Congress of Human Genetics, Viena, 2001.

Yamada K, Kurotaki N, Takano J, Kayashima T Niikawa N, Kishino T: Two Thai families with Norrie Disease (ND): Association of two novel missense mutations with severe ND phenotype, epileptic seizures, and a manifesting female carrier. International Congress of Human Genetics, Viena 2001.

特許出願

特願 2005-178563 「耳垢型又は腋下臭症の評価方法」 出願年月日 : 2005年6月17日、出願者国立大学法人長崎大学、発明者 : 新川詔夫・吉浦孝一郎