

201128127B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子
同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性
の研究開発

平成22年度～平成23年度 総合研究報告書

研究代表者：吉浦孝一郎
長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

平成24年（2012年）4月

目 次

I. 総合研究報告書-----	1
ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発	
研究代表者：吉浦孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学・教授）	
分担研究者	
木下 晃（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学・助教）	
新川詔夫（北海道医療大学・学長）	
太田 亨（北海道医療大学個体差健康科学研究所・准教授）	
研究協力者	
松本直通（横浜市立大学大学院医学研究科・遺伝学・教授）	
要 匡（琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・准教授）	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	
平成22年度研究成果の刊行物に関する一覧表-----	17
平成23年度研究成果の刊行物に関する一覧表-----	20
III. 研究成果の刊行物・別冊 -----	25

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

ゲノム異常症としての歌舞伎症候群原因遺伝子同定と遺伝子情報に基づく成長障害治療可能性の研究開発

研究代表者：吉浦孝一郎（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

本研究の目的は (1) 未だ原因不明である歌舞伎症候群（新川-黒木症候群）の原因遺伝子の同定と病態生理の解明，(2) 病態生理，分子病態にもとづいた歌舞伎症候群の症状，特に出生後成長障害，女兒の思春期早発の治療方針策定の基礎データを得ることである。原因遺伝子の特定は今後の全ての研究開発に重要であると考え，特に注力する。

分担研究者

木下 晃（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・人類遺伝学・助教）

新川詔夫（北海道医療大学・学長）

太田 亨（北海道医療大学個体差健康科学研究所・准教授）

研究協力者

松本直通（横浜市立大学大学院医学研究科・遺伝学・教授）

要 匡（琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・准教授）

A. 研究目的

歌舞伎症候群（新川-黒木症候群）は研究分担者新川らが確立した疾患単位で，世界で 400 例以上の報告がある。初年度にあたる平成 21 年度には未だ原因不明であった。本研究の目的は (1) 歌舞伎症候群の原因遺伝子同定と病態生理の解明，(2) 病態生理，

分子病態にもとづいた歌舞伎症候群の症状，特に出生後成長障害，女兒の思春期早発の治療方針策定の基礎データを得ることである。

初年度は，新たな歌舞伎症候群の試料収集，これまでに収集した DNA 試料の整理を行い，後期年度は，新技術である次世代型シーケンサーを用い

た exome 解析により，原因遺伝子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

解析対象

研究期間中に，下口唇窩または下口唇中央溝をもつ典型例を収集し不死亡細胞株を樹立する。加えて，すでに当教室で凍結保存している典型例・非典型例の本症患者の lymphoblastoid cell line (LCL) 細胞とあわせて解析対象とする。すでに収集している症例では DNA のみを保有 (LCL 細胞はない) しているものがあり，これも解析対象とする。北海道医療大学と長崎大学で共有する 64 名の歌舞伎症候群患者試料が対象である。

(倫理面への配慮)

試料は 2000 年以前に集められた分については，主治医を通じ口頭で遺伝子解析の同意が得られている。それ以降，特に文部科学省，厚生労働省，経済産業省によるヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針が施行された 2001 年以降の試料については，指針に則った同意書を得て収集し，研究時には匿名化 ID にて解析を行っている。倫理的な問題はない。

コピー数解析

(1) 全ゲノム微小コピー数異常領域の同定

患者試料を用いて Affymetrix Cytogenetics Whole - Genome 2.7M Array および Human SNP Array 6.0 を用いての(Affymetrix 社)を使

用してコピー数変化部位を抽出するよう試みた。プロトコールに則り実験し，データ解析は Partek Genomics Suite および Chromosome Analysis Suite (ChAS) Software を使用した。

(2) Agilent 社製 1M array を用いての exon enrichment

患者試料から抽出された高分子 DNA を使用する。Coding sequence (CDS)とされるエクソン領域についてカスタムアレーデザインを行い 1M array の format にプローブを合成した。歌舞伎症候群患者 DNA から 250 bp 平均長となるように DNA 断片ライブラリーを調整し，ハイブリダイゼーションを行い CDS に相当するゲノム領域を濃縮してシーケンス対象 DNA 断片ライブラリーとした。

(3) 次世代型シーケンサーイルミナ社 GAII によるシーケンス

濃縮 DNA 断片ライブラリーの両末端部分にはアダプターが連結されており，それらのアダプターにより GAII のフローセル上でブリッジ PCR 後に，pair-end シーケンスを行った。

(4) Bioinformatics 解析

得られた 75bp paired-end reads (平均 library insert size: 250bp) データから Single nucleotide variant (SNV) および insertion and deletion (in/del) を，

Burrows-Wheeler Aligner (BWA) と Genome Analysis Toolkit (GATK) を使用して解析した。GAII によるシーケンス・exome 解析は, Washington University との共同研究として行った。

(5) MLL2 遺伝子の変異解析

exome 解析によって同定した MLL2 遺伝子について, 54 エキソンについて, 68 断片として全コード領域を増幅できるようにプライマー作成設計した。増幅確認後キャピラリーシーケンス

法によって MLL2 遺伝子コード領域の変異解析を行った。LCL 培養細胞が樹立されている 44 名についてはワシントン大学との共同研究として行い, DNA だけが試料として残っている 21 名 (1 名は DNA 不足) については, 長崎大学と横浜市立大学と分担して変異解析を行った。また, ワシントン大学との共同研究に付した試料も自らシーケンスを行い変異解析を行った。

C. 研究結果

(1) コピー数変化～DNA チップ解析について

北海道医療大学チームで収集された歌舞伎症候群典型例7例を収集し, そのうち4例については両親の試料も収集した。典型例7例のうち6例を解析した。Genomics Suite (Partek) ソフトに含まれる隠れマルコフモデル解析の結果, 欠失・重複は同定されなかった。Affymetrix社のシステムを使った隠れマルコフモデル解析による解像度を約 50 kbと考えると, 50kb 以

上の大きさの疾患原因と考えられる欠失・重複を同定することはできなかった。

(2) Exome 解析について

Washington University のグループによって 10 名の歌舞伎症候群患者が exome 解析にかけられ。患者共通に truncation type の変異が存在する遺伝子を選択していくことにより, MLL2 遺伝子の変異が歌舞伎症候群患者に同定できた。

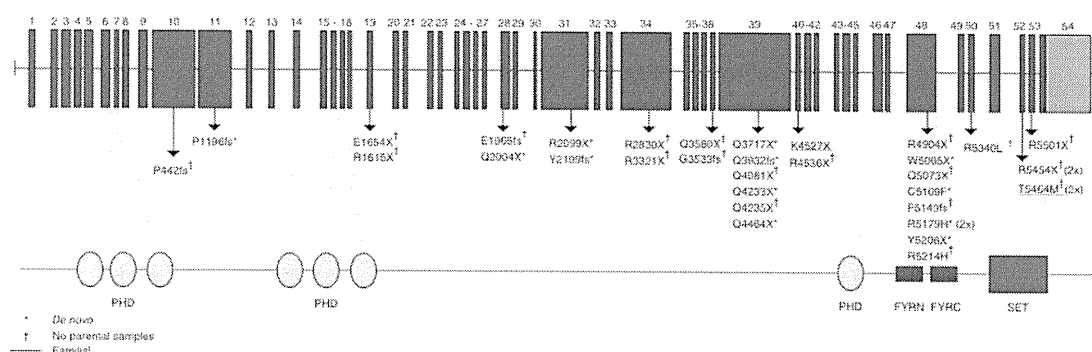


Figure 1 Genomic structure and allelic spectrum of MLL2 mutations that cause Kabuki syndrome. MLL2 is composed of 54 exons that encode untranslated regions (orange) and protein coding sequence (blue) including 7 PHD fingers (yellow), FYRN (green), FYRC (green) and a SET domain (red). Arrows indicate the locations of 32 different mutations found in 53 families with Kabuki syndrome including 20 nonsense mutations, 7 indels and 5 amino acid substitutions. Asterisks indicate mutations that were confirmed to be *de novo* and crosses indicate cases for which parental DNA was unavailable. The two underlined mutations were transmitted each within a family, from an affected parent to an affected child.

(3) PCR ダイレクトシーケンスによる
変異解析

我々が収集しキャピラリーシーケンスおよび次世代シーケンサーを使った barcoding 法によるシーケンスにより解析した 65 名の結果により、MLL2 の変異は、歌舞伎症候群患者の 49 名 (約 75 %) に認められ MLL2 の

truncation type 変異すなわち機能喪失をもたらす変異が歌舞伎症の原因となっていることが明らかとなった。

熟練した臨床遺伝医により診断確実な歌舞伎症例でかつ解析していない 26 例 (1 例は DNA 不足にて解析せず) は塩基変異を確認できなかった。

番号	患者 ID	性別	exon	変異
1	NGKS002	Male		なし
2	NGKS003	Female	7	exon7-1G>A
3	NGKS004	Female	34	c.C9961T, p.R3321X,
4	NGKS005	Male	48	c.C14710T, p.R4904X,
5	NGKS006	Male	50	exon50+0
6	NGKS007	Male	15	c.G4412A, p.C1471Y,
7	NGKS008	Female	34	c.9730delG, p.E3244fs,
8	NGKS009	Male	19	c.4959_4960insG, p.G1653fs,
9	NGKS010	Female		なし
1 0	NGKS011	Female	48	c.15536G>A, p.R5179H
1 1	NGKS012	Female		なし
1 2	NGKS013	Male		なし
1 3	NGKS014	Male	40	c.C13606T, p.R4536X,
1 4	NGKS015	不明 (情報無し)	50	c.G16019T, p.R5340L,
1 5	NGKS016	不明 (情報無し)	19	c.C4843T, p.R1615X,
1 6	NGKS017	不明 (情報無し)	52	c.C16391T, p.T5464M,
1 7	NGKS018	不明 (情報無し)		なし
1 8	NGKS019	Female	39	c.C12241T, p.Q4081X
1 9	NGKS020	Female	39	c.11694-11695delTT->insA
2 0	NGKS021	Female	39	c.C13390T, p.Q4464X,
2 1	NGKS022	Male	48	c.12446-12447delTT
2 2	NGKS023	Female	48	c.G15641A, p.R5214H,

2 3	NGKS024	Male		なし
2 4	NGKS025	Male		なし
2 5	NGKS026	Male	39	11793-11794insAGCAAC
2 6	NGKS027	Female		なし
2 7	NGKS028	Female	48	c.C15217T, p.Q5073X
2 8	NGKS029	Female		なし
2 9	NGKS030	Female		なし
3 0	NGKS031	不明 (情報無し)	10	c.1328delC, p.P443fs
3 1	NGKS032	不明 (情報無し)		なし
3 2	NGKS033	Male	52	c.C16391T, p.T5464M
3 3	NGKS034	Male(033 の息子)		c.C16391T, p.T5464M
3 4	NGKS038	Female		なし
3 5	NGKS039	Male	48	c.G15536A, p.R5179H,
3 6	NGKS040	Male		なし
3 7	NGKS041	Male	38	c.C10738T, p.Q3580X,
3 8	NGKS042	Male	39	c.11149C>T, p.Q3717X
3 9	NGKS043	Male	39	c.C11944T:p.R3982X,
4 0	NGKS044	Female	50	c.C15958T, p.R5320C,
4 1	NGKS045	Male		なし
4 2	NGKS046	不明 (情報無し)	48	c.G15565A, p.G5189R,
4 3	NGKS047	不明 (情報無し)		なし
4 4	NGKS048	不明 (情報無し)		なし
4 5	NGKS1001	Female	17	c.4633C>T, p.Gln2687Stop
4 6	NGKS1002	Femal		なし
4 7	NGKS1003	Male	32	c.8059C>T, p.Arg2687Stop
4 8	NGKS1004	Male		なし
4 9	NGKS1005	Male		なし
5 0	NGKS1006	不明 (情報無し)		なし
5 1	NGKS1007	Male	18	c.4736_1737delGA
5 2	NGKS061	Male		なし
5 3	NGKS1008	不明 (情報無し)	48	c.15143G>A, p.Arg5048His
5 4	NGKS1009	Male		なし
5 5	NGKS1010	Male		なし
5 6	NGKS1011	不明 (情報無し)	10	c.1328delC
5 7	NGKS1012	Femal	50	c.16052G>A, p.Arg5351Gln

5 8	NGKS1013	不明 (情報無し)	4	c.510+1G>A
5 9	NGKS1014	不明 (情報無し)		(DNA 量少ない) 実施せず
6 0	NGKS071	不明 (情報無し)		なし
6 1	NGKS072	不明 (情報無し)		なし
6 2	NGKS073	不明 (情報無し)		なし
6 3	NGKS074	不明 (情報無し)	31	c.6297_6298delAC
6 4	NGKS1015	不明 (情報無し)	48	c.T15646G;p.Y5216D,
6 5	NGKS1016	不明 (情報無し)	48	c.C15142T;p.R5048C

(4) MLL2 遺伝子内の微細欠失

PCRダイレクトシーケンス法で変異が見つからなかった症例に関しては Agilent 社のカスタムアレーにて、MLL2 遺伝子内の微細欠失探索を行っ

た。しかし、微細欠失によって MLL 遺伝子の機能喪失となった例はなく、ほとんどが塩基置換による機能喪失変異が歌舞伎症候群みおける MLL2 遺伝子変異の特徴である。

D. 考察

今回の研究で MLL2 変異が歌舞伎症候群の原因の一つとなっていることは明らかである。これまで、最初の Washington University との連携から 70~80% の患者において変異が同定出来ると考えてきた。変異は、完全長のタンパク質が合成されない truncation 型の変異が多く検出されることから、二アレルのうち片方が機能を失うことで発症する機能喪失型の変異であると考えられる。同定されるミスセンス変異もおそらく何らかの形で機能喪失を来しているのであろう。しかし、微細欠失によって MLL 遺伝子の機能喪失となった例はなく、ほとんどが塩基置換による機能喪失変異が歌舞伎症候群みおける MLL2 遺伝子変異の特徴である。

最初の報告では、20~30% の患者には MLL2 の変異が認められないとし

た。我々のデータでもこれに一致する比率となっている。これら変異陰性患者においては、MLL2 遺伝子以外の遺伝子変異によって歌舞伎症候群が発症していると考えられるため、現在 exome 解析を実行中である

MLL2 はヒストン H3 の 4 番目のリジン (H3K4) をメチル化して転写活性化を行うと考えられている。MLL2 に変異が認められない症例では MLL2 と関連して H3K4 のメチル化、転写制御に関わる遺伝子の関与が考えられ、今後の歌舞伎症候群関連遺伝子の単離も期待できる。歌舞伎症候群がメチル化の異常すなわち転写制御の異常によることが示唆され、もともとの目標であった成長障害はメチル化異常による全体的な転写抑制が原因の可能性が出てきた。他のインプリンティング異常と同様にメチル化制御の正常化が根本的な治療であると

考えられるが現状では、メチル化状態の改善は困難であると考えられる。歌舞伎症候群の多様な症状はMLL2をkey酵素としたメチル化により発現が制御される遺伝子の転写異常によると考えられる。今後MLL2の遺伝子がメチル化を通して転写制御している遺伝子(target 遺伝子)を明らかとしていくことで、歌舞伎症候群の症状の説明あるいは、対症的な治療は見込めるであろう。

研究期間内に歌舞伎症候群の原因を特定したが、歌舞伎症候群の多様な臨床症状とMLL2の変異部位・変異の

E. 結論

exome 解析によって歌舞伎症候群の原因遺伝子の一つ MLL2 遺伝子を明らかにした。次世代型シーケンサーによる原因不明の遺伝子疾患の解析は非常に有用であることが示された。特に、歌舞伎症候群は、次世代型シーケンサー+exome 解析によって原因遺伝子が明らかにされた最初の常染色体優性疾患である。

研究期間内に MLL2 遺伝子を同定できたので、医療への貢献として今後全国調査によって歌舞伎症候群(様)の頻度を明らかにすると共に、MLL2を対象としてDNA診断を行える体制を構築していくべきであろう。歌舞伎症候群の臨床症状に対する治療については、遺伝子機能からはヒントが得られていない状況であるので細胞生物学・生化学的な機能変化を詳細に解

種類との明確な関連、すなわち phenotype-genotype correlationは明らかには出来ていない。また、最初に目指した成長障害に対し介入治療の糸口を見つけようと遺伝子同定まで行ったが、結局、ヒストン全体のメチル化異常あるいは特定の遺伝子周辺のメチル化異常であるかも不明のまま研究期間を終了することになる。今後はphenotype-genotype correlationを明らかにしながら、歌舞伎症候群患者のDNA診断と臨床的なケアが一体となって患者治療の充実が望まれる。

明していく必要がある。しかし、逆に言うと遺伝子の本体は判明したので、対症的な治療法が明らかに害にならないのであれば試みることも重要であるといえる。

歌舞伎症候群は、新生突然変異しかもほとんど全てが塩基置換によるので、歌舞伎症候群の発症頻度というよりMLL2 遺伝子変異頻度から算出することも重要かもしれない。非特異的な精神発達遅滞患者のなかに、「下眼瞼外側1/3の外反」をもたないMLL2 遺伝子変異が見いだされる可能性(MLL2 遺伝子変異をもっていながら歌舞伎症候群とは診断されない)はあると考えられる。

——達成度について——

歌舞伎症候群の原因遺伝子単離を第一の目標として研究を開始し、原因遺伝子の一つとして MLL2 遺伝子を単

離できたことは大きな進展である。しかし、成長障害その他の歌舞伎症候群の症状緩和のための介入治療の方向性は示せなかった。

遺伝子が判明したので、検査態勢の構築や患者発症頻度等の算定のために全国的疫学・アンケート調査を行おうと考えたが、臨床診断が「下眼瞼外側1/3の外反」が大きな基準となっている側面があり、アンケート調査では報告されている発症頻度より正確に算出できるとは思われず、今回の研究期間での調査は断念した。しかし、今後は精神発達遅滞患者等の網羅的な MLL2 遺伝子のスクリーニング等を通して、MLL2 遺伝子変異から発症頻度の算定を行うべきであろう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Minakami H, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K. A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. *J. Hum. Genet.* 55(2): 124-126, 2010.
2. Takahata T, Yamada K, Yamada Y, Ono S, Kinoshita A, Matsuzaka T, Yoshiura KI, Kitaoka T. Novel mutations in the SIL1 gene in a Japanese pedigree with the Marinesco-Sjögren syndrome. *J. Hum. Genet.* 55(3): 142-146, 2010.
3. Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H. A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of fibroblast growth factor receptor 1. *Hum. Reprod.* 25(4): 1076-1080, 2010.
4. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat. Genet.* 42(9): 790-793, 2010.
5. Matsuzawa N, Kondo S, Shimosato K, Nagao T, Nakano M, Tsuda M, Hirano A, Niikawa N, Yoshiura K. Two missense mutations of the IRF6 gene in two Japanese families with popliteal pterygium syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 152A(9): 2262-2267, 2010.
6. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. The possibility of microarray-based analysis using cell-free placental mRNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* 30(9): 849-861, 2010
7. Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K. Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11:

- linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP array. *Eur. J. Med. Genet.* 53(5): 244-249, 2010.
8. Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to Confirm CNVs as of Aetiological Significance in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia. *Twin Res. Hum. Genet.* 13(5): 455-460, 2010.
 9. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Higashijima A, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Pregnancy-Associated MicroRNAs in Maternal Plasma. *Clin. Chem.* 56(11): 1767-1771, 2010.
 10. Ota I, Sakurai A, Toyoda Y, Morita S, Sasaki T, Chishima T, Yamakado M, Kawai Y, Ishidao T, Lezhava A, Yoshiura K-i, Togo S, Hayashizaki Y, Ishikawa T, Ishikawa T, Endo I and Shimada H. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. *Anticancer Research* 30(12): 5189-5194, 2010.
 11. Okada I, Hamanoue H., Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Noriko Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, and Saito H. SMOC1 Is Essential for Ocular and Limb Development in Humans and Mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 1-12, 2011.
 12. Amani D, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura KI, Karimzadeh M, Dehaghani AS, Ghaderi A. Coding region polymorphisms in the indoleamine 2,3-dioxygenase (INDO) gene and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 88(1): 42-47, 2011.
 13. Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and Copy Number Analysis in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Families. *Movement Disorders* 26(4): 762-764, 2011.
 14. Miura K, Higashijima A, Shimada T, Miura S, Yamasaki K, Abe S, Jo O, Kinoshita A, Yoshida A, Yoshimura S, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. *J Hum Genet* 56(4): 296-299, 2011.
 15. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet* 56(4): 313-315, 2011.
 16. Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K, Hiroki Ozawa H. Identification of Novel Schizophrenia Loci by Homozygosity Mapping Using DNA Microarray Analysis. *PLoS One* 6(5): e20589, 2011.
 17. Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe K, Kinoshita A, Yoshiura KI. Intracystic Papillary Carcinoma of Breast Harbors Significant Genomic Alteration Compared with Intracystic Papilloma:

- Genome-wide Copy Number and LOH Analysis Using High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Microarrays. *Breast J* 17(4): 427-430, 2011.
18. Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 155A(7):1511-1516, 2011.
 19. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Shigeo Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. An assembly defect due to a *PSMB8* mutation reduces proteasome activity and causes autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 108(36):14914-14919, 2011.
 20. Mishima H, Sasaki K, Tanaka M, Tatebe O, Yoshiura KI. Agile parallel bioinformatics workflow management using Pwrake. *BMC Res Notes* 4(1):331, 2011.
 21. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Ikemoto R, Miura S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 2011 Jul 27. doi: 10.1111 / j.1447-0756.2011.01601.x. [Epub ahead of print]
 22. Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, Kubo Y, Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J* 2011 Aug 4. [Epub ahead of print]
 23. Hikida M, Tsuda M, Watanabe A, Kinoshita A, Akita S, Hirano A, Uchiyama T, Yoshiura KI. No evidence of association between 8q24 and susceptibility to nonsyndromic cleft lip with or without palate in Japanese population. *Cleft Palate Craniofac J* 2011 [Epub ahead of print]
 24. Sosonkina N, Nakashima M, Ohta T, Niikawa N, Starenki D. Down-regulation of ABCC11 protein (MRP8) in human breast cancer. *Exp Oncol* 33(1): 42-46, 2011.
 25. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi

K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012 Mar 18; 44(4): 376-378. doi: 10.1038/ng.2219. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

国内学会

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日(火)～10日(金), 神戸ポートアイランド, 神戸.

3P-0812: 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 ABCC11の Δ 27アレルの新たな見解. 松田律史, 山田愛子, 小野佑輔, 堀 佑輔, スタレンキ ディミトロ, ソソンキナ ナディア, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫

3P-0813: Key-value storeを用いた大規模ゲノムデータ処理の高速化. Hiroyuki Mishima, 吉浦孝一郎

4P-1117: Clinical feature and genome/epigenome analyses of Japanese patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. Hokuto Yoshinaga, Ken Higashimoto, Hitomi Yatsukim Toshiyuki Maeda, Yasushi Ohtsuka, Kosuke Jozaki, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Koh-ichiro Yoshiura, Hidenobu Soejima

4P-1141: ホールエクソンキャプチャーによ

る歌舞伎メーカーキャプ症候群の解析. 要匡, 塚原正俊, 柳 久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野 隆, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama Prefectural Cultural Hall (和歌山県民文化会館)

P02-05: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). Kanazawa Nobuo, Takehiko Sugihara, Hiroyuki Mishima, Fukumi Furukawa, Hiroaki Ida, and Koh-ichiro Yoshiura.

C01-02: A mutation of the immunoproteasome subunit gene causes a novel autoinflammatory disorder Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever). Kanazawa Nobuo, Kazuhiro Arima, Hiroyuki Mishima, Fukumi Furukawa, Hiroaki Ida, and Koh-ichiro Yoshiura.

第55回日本人類遺伝学会2010年10月27日(水)～30日(土), 大宮ソニックシティー, 大宮

AL-2: Discovery of a gene for Kabuki syndrome by exome sequencing and genotype-phenotype relationship in 110 cases. M.J. Bamshad, M.C. Hannibal, K.J. Buckingham, A.E. Beck, S.B. Ng, M.

- McMillin, H. Gildersleeve, A.W. Bigham, H.K. Tabor, K. Yoshiura, T. Matsumot, N. Matsumoto, H. Tonoki, K. Naritomi, T. Kaname, T. Nagai, H. Ohashi, K. Kurosawa, J. Hou, T. Ohta, C.A. Morris, J.E. Ming, T.H. Shikh, S. Banka, G. Black, J. Clayton-Smith, E.H. Zackai, D. Donnai, N. Niikawa, D.A. Nickerson, J. Shendure
- OP11-051: 日本人におけるヒト耳垢遺伝子 ABCC11の $\Delta 27$ アレル頻度. 山田愛子, 堀佑輔, 小野佑輔, 松田律史, ストランキー ディマ, ソソンキナ ナディア, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 太田 亨
- OP11-056: 歌舞伎メーキャップ症候群のエクソーム解析. 要 匡, 塚原正俊, 柳 久美子, 藤森一浩, 喜久里育也, 照屋盛実, 今田有美, 鼠尾まい子, 矢野修一, 佐藤友紀, 三輪有希乃, 平野 隆, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 成富研二
- OP14-074: HELLP症候群と関連した胎盤特異的microRNAの網羅的解析. 三浦清徳, 東嶋 愛, 三浦生子, 山崎健太郎, 阿部修平, 城 大空, 長谷川ゆり, 中山大介, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- OP15-075: 唇裂口蓋裂の Genome-wide association study. 引田正宣, 津田雅由, 佐々木健作, 三嶋博之, 吉田和加, 夏目長門, 内山健志, 平野明喜, 木下 晃, 吉浦孝一郎
- OP15-075: SFTPC遺伝子変異を認めた家族性肺線維症の一家系. 小野慎治, 田中健之, 木下 晃, 石田正之, 森本浩之輔, 吉浦孝一郎,
- OP18-100: 本邦Beckwith-Wiedemann症候群の臨床像とゲノム・エピゲノム解析. 副島英伸, 吉永北斗, 東元 健, 八木ひとみ, 前田寿幸, 大塚泰史, 中林一彦, 泰健一郎, 吉浦孝一郎
- OP31-165: 長崎におけるHPV-DNA型の頻度と細胞診判定に関する報告. 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 小寺宏平, 藤下 晃, 鮫島哲郎, 村上 誠, 池本理恵, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- P-020: ウィルス感染防御遺伝子のコピー数多型とHPV持続感染に関する検討. 阿部修平, 三浦清徳, 木下 晃, 山崎健太郎, 三浦生子, 嶋田貴子, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- P-024: ABCC11 expression and 538G/A polymorphism in human breast cancer. Sosonkina Nadiya, Starenki Dmytro, 太田 亨, 吉浦孝一郎, 新川詔夫
- P-025: 乳癌 FFPE 標本を用いた Agilent SurePrint G3 microarray によるアレイ CGHの最適化. 及川将弘, 蔵重智美, 三浦史郎, 中島正洋, 永安 武, 吉浦孝一郎
- P-028: Genetic polymorphism of human ABCC11 as a determinant of earwax type, axillary osmidrosis, and the risk of breast cancer. 豊田 優, 櫻井亜季, 太田郁子, 坂井靖夫, 五味常明, 中川 大, アレキサンダーレジャバ, 中島正洋, 吉浦孝一郎, 林崎良英, 新川詔夫, 石川智久
- P-123: 母体血中における胎盤特異的 microRNA群の網羅的スクリーニング. 東嶋 愛, 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 阿部修平, 城 大空, 長谷川ゆり, 中山大介, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

カンファランス -放射線災害医療の
国際教育拠点確立に向けた機関連携
事業- 2010年6月5日(土), 長崎大学
医学部ボードインホール, 長崎

2-1: アレイCGHを用いたヒバクサン乳癌
のゲノム不安定性の検討. 及川将弘, 吉
浦孝一郎, 蔵重智美, 三浦史郎, 中島正
洋

第48回日本婦人科腫瘍学会(つくば国際
会議場, 茨城) 2010年7月8-10日

妊娠中の子宮頸部細胞診における日母分類,
ベセスダシステムおよびHPVスクリーニ
ングの比較. 三浦清徳, 山崎健太郎, 池
本理恵, 三浦生子, 嶋田貴子, 濱口大輔,
小寺宏平, 藤下晃, 鮫島哲郎, 村上誠,
中山大介, 吉浦孝一郎, 増崎英明

第34回日本口蓋裂学会総会・学術集会
2010年5月27日(木)~28日(金), 北
とぴあ, 東京

シンポジウムI テーマ: 口唇裂・口蓋裂の
分子遺伝学研究 -これまでの研究成果と
これからの原因追求 -S I -基調講演: 比
較的ありふれた病気(sub-common
disease)としての口唇裂・口蓋裂. 吉浦
孝一郎

第106回 日本精神神経学会学術総会
2010年5月20日(木)~22日(土) 広島
国際会議場, 広島

2-F-18: 統合失調症および自閉症一卵性双
生児不一致例におけるゲノム構造変化の
検証. 小野慎治, 今村 明, 橋田あおい,
黒滝直弘, 田崎真也, 小澤 寛樹, 吉浦
孝一郎

第110回日本外科学会総会 2010年4月8
日(木)~10日(土), 名古屋国際会
議場, 名古屋

PD-9-1: 乳腺乳頭状腫瘍の臨床病理学的特
徴と細胞遺伝学的プロファイル. 及川将
弘, 吉浦孝一郎, 矢野 洋, 安倍邦子, 林
徳真吉, 永安 武

第13回北海道出生前診断研究会 2010
年12月4日, 札幌医大記念ホール

Array CGHで診断された1q部分trisomy症
候群の1例. 辻岡孝郎, 工藤京平, 鈴木 雅
彦, 大橋 宏史, 小旗菜穂, 宮 卓也, 奥原
宏治, 高橋伸浩, 外木秀文, 飯塚 進, 細
木華奈, 斉藤伸治, 太田 亨, 新川詔夫

第34回日本分子生物学会年会 2011年12
月13日(火)~16日(金), パシフィコ
横浜, 横浜.

2P-0182: The Ruby UCSC SPL: accessing
the UCSC Genoe Database using
Ruby. Hiroyuki Mishima, Jan Aerts,
Koh-ichiro Yoshiura

2P-0185: ポアソン回帰及びモデル選択
の多因子マイクロアレイ実験への適応.
松田 律史, 加茂 憲一, 太田 亨, 及川
恒之, 新川 詔夫

第56回日本人類遺伝学会 2011年11月
9日(水)~12日(土), 幕張メッセ,
千葉

O-010: 免疫プロテアソームの形成以上と
活性低下により自己炎症疾患中條-西村
症候群が発症する. 木下 晃, 三嶋博之,
有馬和彦, 金澤伸雄, 村田茂穂, 井田弘
明, 吉浦孝一郎

O-019: 5q31.3 欠失症候群は新規の染色体微細欠失症候群である。細木華奈, 太田亨, 夏目淳, 今井純好, 奥村彰久, 松井健, 原田直樹, Scaglia Fernando, Bacino Carlos, 新川詔夫, 齋藤伸治

O-070: SNP マイクロアレイを用いたホモザイゴシティーマッピング。三嶋博之, 黒滝直弘, 木下 晃, 金澤伸雄, 井田弘明, 吉浦孝一郎

O-103: 子宮体癌特異的 microRNA の同定とその有用性に関する検討。城 大空, 三浦清徳, 平木宏一, 東嶋 愛, 阿部修平, 長谷川ゆり, 三浦生子, 嶋田貴子, 山崎健太郎, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-104: HPV-DNA 型別による持続感染と子宮頸部細胞診の変化。山崎健太郎, 三浦清徳, 池本理恵, 三浦生子, 嶋田貴子, 小寺宏平, 藤下 晃, 鮫島哲郎, 村上 誠, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明

O-113: SMOC は眼球・四肢発症に重要である。浜之上はるか, 岡田一平, 寺田晃士, 當間隆也, Megarbane Andre, Cogulu Ozgur, 堀江恭二, 竹田潤二, 古市達哉, 池川志郎, 新川詔夫, 平原史樹, 要 匡, 吉浦孝一郎, 鶴崎美德, 土井 宏, 三宅紀子, 古川貴久, 松本直通, 才津浩智

P-008: アレイ染色体検査で同定した Joubert 症候群の一例。松井 健, 齋藤和正, 近藤達郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 原田直樹

P-023: ホモ接合マッピングによる統合失調症の感受性遺伝子の同定。黒滝直弘, 田崎真也, 三嶋博之, 小野慎治, 今村 明, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝

一郎, 小澤寛樹

P-070: OpitzC 様症候群 (Bohring-Opitz 症候群) における ASXL1 遺伝子変異。要 匡, 柳 久美子, 福嶋義光, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二

P-088: 太田亨, 松田律史, 及川恒之, 新川詔夫 言語関連転写因子 FOXP2 の標的遺伝子の同定

第 18 回出生前診断研究会 2011 年 10 月 1 日 (土), 佐賀大学医学部臨床大講堂, 佐賀

O-6: Lenz 小眼球症候群を呈する一家系の原因遺伝子解析。要 匡, 柳 久美子, 當間隆也, 村松友佳子, 森田この美, 池松真也, 板垣裕輔, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 成富研二

第7回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファレンス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2011年6月4日 (土), 場所: 広島大学霞キャンパス, 広島

2-4: microarray CGH 解析によるヒパクシャ乳癌におけるゲノム不安定性の同定。及川将弘, 吉浦孝一郎, 近藤久義, 三浦史郎, 永安 武, 中島正洋

国際学会

2010/10/10-14 20th ISUOG World Congress: (Prague, Czech Republic)

A case of mesenchymal diaplasia. Miura K, Yamasaki K, Miura S, Nakayama D, Yoshiura K, Nakayama M, Masuzaki H

**The American Society of Human Genetics,
59th Annual Meeting**

**Washington D.C., Baltimore, November 2-6,
2010**

1147/T: Frequency of 27-bp deletion mutation, another earwax determinant, in ABCC11 among the Japanese population.(1447) (5:00PM-6:00PM on Thu)

Author(s): A. Yamada, Y. Hori, Y. Ono, N. Matsuda, D. Starenki, N. Sosonkina, K. Yoshiura, T. Ohta, N. Niikawa

2219/F: Re-sequencing analysis of candidate region for a neurodegenerative disorder by massively parallel sequencing. T. Kaname, A. Tsujino, K. Yanagi, K. Hayashi, M. Tsukahara, K. Fujimori, I. Kikuzato, M. Teruya, Y. Imada, M. Nezu, S. Yano, Y. Sato, Y. Miwa, T. Niikawa, K. Yoshiura, K. Naritomi

**12th International Congress of Human
Genetics and The American Society of
Human Genetics, 61st Annual Meeting,
Montreal, Canada, October 11-15, 2011**

556T: Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA

microarrayanalysis. N. Kurotaki, H. Mishima, S. Ono, A. Imamura, S. Tasaki, T. Kikuchi, N. Nishida, K. Tokunaga, K. Yoshiura, H. Ozawa.

1095T: Detection of a mutation in Lents microphthalmia family by exome sequencing. T. Kaname, K. Yanagi, Y. Muramatsu, T. Tohma, H. Hanafusa, K. Morita, S. Ikematsu, Y. Itagaki, S. Mizuno, K. Yoshiura, K. Naritomi.

1023W: 5q31.3 microdeletion syndrome is a clinically discernible new syndrome characterized by severe neonatal hypotonia, feeding difficulties, respiratory distress, and severe developmental delay. Hosoki K, Ohta T, Natsume J, Imai S, Okumura A, Matsui T, Harada N, Scaglia F, Bacino CA, Niikawa N, Saitoh S.

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 2 2 年度研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

平成 2 2 年度の書籍刊行物なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Minakami H, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K.	A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12.	<i>Journal of Human Genetics</i>	55(2)	124-126	2010
Takahata T, Yamada K, Yamada Y, Ono S, Kinoshita A, Matsuzaka T, Yoshiura KI, Kitaoka T.	Novel mutations in the SIL1 gene in a Japanese pedigree with the Marinesco-Sjögren syndrome.	<i>Journal of Human Genetics</i>	55(3)	142-146	2010
Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H.	A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of fibroblast growth factor receptor 1.	<i>Human Reproduction</i>	25(4)	1076-1080	2010