

201231079B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

Aicardi症候群の疾患病態解明と

診断・治療法の開発研究

平成23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 三宅 紀子

平成25（2013）年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

Aicardi症候群の疾病病態解明と診断・治療法の開発研究 三宅紀子 (横浜市立大学医学部遺伝学)	-----	1
--	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	20
------------------	-------	----

総合研究報告書

Aicardi 症候群の疾病病態解明と診断・治療法の開発研究

代表研究者 三宅紀子 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨

Aicardi症候群は、1965年にAicardiらにより初めて報告された脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかんを三主徴とする先天性奇形症候群である。殆どの症例が女児であること、男児では47,XXYに限定されると報告されていることから、X染色体上の遺伝子異常が原因（男児では致死性）と考えられているが、責任遺伝子は未同定である。本症候群は、稀な疾患であるため頻度、原因、疾病病態は殆ど解明されていない。より良い医療を提供するためにも、本疾患の実態把握と、早急な原因解明が急務であると考え。そこで本研究は、Aicardi症候群の疫学・臨床像を正確に把握し、疾患責任遺伝子を単離・同定することを第一の目的とした。今回の研究にて、以下の成果を得た。(1) 本邦の本症候群37症例（男児4症例、女児33症例）を集積した。うち、21家系に関しては、両親検体も得ることができた。(2) 本症候群の脳画像所見の特徴として、完全脳梁欠損を伴うAicardi症候群全例に大脳皮質形成障害（多小脳回）を伴い、前頭部に多く認められるなど、脳梁欠損以外にも本症候群に特徴的な病変が認められた。(3) 脳波所見の解析により、點頭てんかんもしくはスパズム発作を96%の症例で呈するものの、脳波に関しては逆にヒプスアリスミアを呈する例が少ないことなどの特徴的所見が明らかとなった。(3) 高密度マイクロアレイを用いたコピー数解析では、病的と考えられる*de novo*のコピー数変異は同定されなかった。(4) 全エキソーム解析により、遺伝子Aに*de novo*のtruncation 変異を2症例に同定したが、責任遺伝子としての確定には至らなかった。本研究班で明らかにした内容を基盤として、今後の研究につなげたい。

A. 研究目的

Aicardi症候群 [MIM %304050] は、1965年にAicardiらが初めて報告した新生児期～乳児期早期に発症する重度の神経発生異常を本態とする先天性奇形症候群である。脳梁欠損、網脈絡膜異常、點頭てんかんを三主徴とする。患者の大多数が女性であることからX染色体優性遺伝形式（男児症例は47,XXYに限定され、通常致死性）、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常と考えられている。*de novo*の均衡型転座症例 46,X,t(X;3)(p22;q12) の報告により暫定的に、Xp22.2にマッピングされている。責任遺伝子は未同定である。

本症候群は、非常に稀な疾患であるため、正確な臨床像や頻度も不明である。よって、本研究では本邦における患者数の把握や臨床像の調査も行う。これらをもとに治療指針を確立し、臨床の場に還元することは患者の福利厚生に役立つ。

同時に、本研究では、責任遺伝子の単離・同定と疾患発症のメカニズムを解明し、遺伝子診断法および治療法を確立することを目的とする。責任遺伝子が同定されれば、簡便で精度の高い遺伝子診断法を確立し、保因者診断・出生前診断・遺伝カウンセリ

ング等で貴重な情報を提供できる。また、責任遺伝子の機能解析により発症メカニズムを明らかにできれば、発症予防、症状軽減、進行緩和、改善を目標とした標的分子治療薬も視野に入る。特に本症候群は難治性痙攣が必発し、重度の精神運動達発遅滞を呈するが、痙攣発症の分子メカニズムが一部でも解明されれば、痙攣のコントロールが容易になる可能性がある。

本研究では、これらの布石となる分子遺伝学的基盤の確立を目指す。

B. 研究方法

I. 症例集積

研究分担者・加藤を中心に、本症候群と診断された症例を全国から集積した。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け適切な倫理的配慮と手続きを経て行われている。

II. 頭部画像所見の評価

本症候群の神経症状の原因となる脳梁欠損以外の脳形成障害の特徴を明らかにするために、平成22年度に我々が実施した一次調査で把握された日本

国内の Aicardi 症候群（脳梁欠損，点頭てんかん，網脈絡膜欠損）の疑われる症例に対して頭部画像送付を依頼し、フィルムもしくはCDで画像が得られた20例のうち、頭部MR Iで脳梁完全欠損が確認された16例（女15例、男1例）を対象に、1. 大脳皮質形成異常、2. 異所性灰白質、3. 側脳室拡大、4. 嚢胞形成、5. 脈絡叢の異常、6. 後頭蓋窩病変の六項目について、所見の有無と部位・程度を検討した。

### III. 脳波所見の評価

我々の行った一次調査で把握された日本国内の Aicardi 症候群（脳梁欠損，点頭てんかん，網脈絡膜欠損）の疑われる症例に対して二次調査として脳波の送付を依頼し、返答のあった27例中、脳波所見の得られた25例（女23例、男2例）を対象として、背景活動とてんかん性異常波に関して評価を行った。

### IV. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

本症候群患者を対象に、コピー数異常を解析する。NimbleGen社製のカスタムアレイを利用し、X染色体上のエクソン領域を網羅する超高密度タイリングアレイ（プローブ数：72万/1アレイ，プローブ長：55mer，プローブ間隔：遺伝子領域55 bp 毎，遺伝子間バックボーン領域600 bp毎）をデザインし、アレイを作成した。解析は、Signal Map (Roche)、およびParteck Genomic Suite (Parteck) にて行った。同定された微細欠失・重複領域は定量PCRやFISH解析等で詳細に範囲を決定し、責任候補遺伝子リストを作製し、遺伝子変異探索を行った。

### V. 全エキソーム解析

両親検体の協力が得られたの21家系に対し、常染色体優性遺伝形式およびX染色体優性遺伝形式（男性致死）を想定し、*de novo*の変異を抽出することとした。

まず、患者及び両親検体の末梢血細胞から、ゲノムDNAを抽出し、double strand DNAとして3 microgramをCovaris S2 (Covaris社)を使用して、target size 200 bpsとして断片化を行った。初期に行った5家系に関しては、SureSelect All Human Exome kit 50Mb Kit (Agilent社)でゲノム分画を行い、Genome Analyzer IIx (Illumina社)で塩基解読(108 cycles x2, pair end)を行った。後に行った16家系に関してはSureSelect All Human Exome v4 kit (51Mb) (Agilent社)もしくは

SureSelect All Human Exome v4+UTRs kit (71Mb) (Agilent社)を用いてゲノム分画を行い、HiSeq2000 (Illumina社)で塩基解読(101 cycles x2, pair end, 7 index reads)を行った。

一次解析 (Image analysis, Base calling) はCASAVA (Illumina社)で行い、qualityの情報の付いた塩基配列情報であるfastq.txtファイルを出力させた。

二次解析は以下の流れで行った。

1. Mapping: Novoalign  
(<http://www.novocraft.com/main/index.php>)
2. Remove duplicate: Picard tool  
(<http://picard.sourceforge.net/command-line-overview.shtml#MarkDuplicates>)
3. Variant call: Genome Analysis Toolkit: GATK  
(<http://www.broadinstitute.org/gatk/>)
4. Annotation: ANNOVAR  
(<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>)

現在までに上記解析の完了している14家系に関して以下の設定により*de novo*候補を抽出した。

1. dbSNP135 (MAF > 0.01) 以外
2. exon内およびexon-intron border +/-2塩基
3. 患者においてヘテロ接合性変異
4. 両親において認められない変異
5. In-house control exome (n = 456) に認められない変異
6. Synonymous変異以外

各家系で*de novo*候補として抽出されたバリエーションの内、2家系以上に共通してバリエーションが認められる遺伝子を抽出し、Sanger法による確認を行った。

(倫理面の配慮)

申請する研究はヒトゲノム解析研究であり生命倫理・安全対策に対する取組として以下の措置を講じる。解析に用いる疾患患者試料は、全て第一群試料提供者によるものとする。試料等提供者に対する倫理的配慮として(1) 研究対象者の拒否権の尊重：患者・および親権者（両親）が自由に同意・拒否できるように配慮し、(2) インフォームドコンセント：本研究の主旨、方

法、危険性の有無などを十分に説明した後、文書による同意を得て提供された試料を研究に用い、(3)知る権利・知らないでいる権利の尊重:保護者が希望すれば、研究結果は原則的に伝える(連結可能)。患者は各研究協力機関で匿名化されて集積されるため、個人情報の漏洩の可能性は極めて低い。以上から倫理面において問題がないと判断している。本研究計画は、三省のヒトゲノム解析研究に関する共通指針(2001年・2004年および2005年改訂)を遵守して組織された横浜市立大学医学部倫理委員会において、本研究の申請・承認を得たうえで、承認された研究計画を遵守し研究を遂行する。個人情報保護法に十分留意しながら研究を施行していく。(倫理審査委員会の承認日:平成22年5月28日)

## C. 研究結果

### I. 症例集積

現在までに、計37症例(男児4症例、女児33症例)を集積済みである。また両親検体の協力は、21家系で得ることができた。

### II. 頭部画像所見の評価

1. 全例大脳皮質形成障害を伴い、著明な水頭症で皮質が全体に菲薄化した1例を除き、全て多小脳回であった。部位(重複あり)は前頭が14例、後頭が4例、シルビウス裂周囲が2例、頭頂が1例であった。
2. 異所性灰白質は13例に認められ、部位は脳室周囲が13例全例に認められたほか、2例は皮質の多小脳回に連続していた。
3. 脳梁欠損症に特徴的な後角優位の拡大である体脳症を13例に、前角の拡大を9例に認めた。
4. 嚢胞形成は6例に認められ、全例が半球間裂嚢胞であった。
5. 脈絡叢の異常は6例に認められ全例嚢胞拡大であった。
6. 後頭蓋窩病変は8例に認められ、後小脳槽・大槽の拡大が7例であった。

### III. 脳波所見の評価

25症例中21例に背景活動の異常を認めた。9例はヒプスアリスミアを呈し、そのうち7例は左右非対称性であった。非同期性の記載は1例のみであった。その他、高振幅徐波活動が2例、基礎波やhump、spindleなど正常な脳波活動が認められない

症例が3例、suppression-burstが1例に認められた。

てんかん性異常波は25症例中24例に認められた。ヒプスアリスミアとサプレッション・バーストを除く14例中、8例は焦点性もしくは多焦点性異常波を呈し、5例は広汎性異常波を示した。1例は焦点性と広汎性の両者を示した。

### IV. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

検体試料の得られた本症候群32症例のうち、20症例のアレイ解析を完了した。Qualityの良い結果の得られた15症例に詳細な解析を行ったが、明らかな病的意義を有したコピー数異常は同定されなかった。

### V. 全エクソーム解析

全エクソーム解析により、14家系それぞれに1~8個の*de novo*変異が検出された。そのうち、2家系以上に共通して変異が認められた遺伝子は1個だけであった。本遺伝子(以降、遺伝子Aとする)の変異をSander法で確認したところ、*de novo*変異であることが確認された。

今回の全エクソームでは、本遺伝子のカバー率は、x5で94%、x10で92%、x20で90%であったこと、また本遺伝子の一部がsegmental duplicationの領域であったため、エクソーム解析におけるmapping error等で変異を検出できない可能性も考慮し、ユニークに増幅できるようにprimerを設計し、全症例に関してHigh Resolution Melting法とSanger法を組み合わせた変異解析を行った。しかしながらエクソーム解析で変異を同定した2症例以外に、同遺伝子に病的変異は同定しなかった。

## D. 考察

### I. 症例集積

症例集積に関しては、40症例を目標としていたが、37症例にとどまった。稀な疾患であるため、症例を集積のため、今後も学会等での発表を積極的に行う必要があると考えられた。

### II. 頭部画像所見の評価

完全脳梁欠損を伴うAicardi症候群全例に大脳皮質形成障害を伴い、多小脳回であった。既報告(Hopkins et al. Am J Med Genet Part A, 2008)でも多小脳回が多く、前頭(91%)やシルビウス裂周囲(65%)にみられている。我々の解析では前頭に多いのは一致していたが、シルビウス裂周囲は2例

13%と少なかった。Hopkins らの解析では 23 例中、脳梁の完全欠損は 16 例で部分欠損が 7 例含まれており、母集団の違いが影響した可能性がある。Aicardi 症候群以外にみられる多小脳回が一般的にシルビウス裂周囲に多いのに対して、特徴的であった。

異所性灰白質の存在部位は脳室周囲と皮質下に分けられるが、既報告同様、我々の解析した症例においても脳室周囲に多く認められた。皮質下の異所性灰白質は、皮質の多小脳回と連続する 2 例のみであり、大脳皮質病変の成立機序を考える上で興味深い。脳室周囲異所性灰白質は、脳室帯・脳室下帯から脳表への分離障害によって脳質側に遺残した神経細胞塊であり、皮質下異所性灰白質は移動障害により皮質に到達できずに中間帯で移動を停止した神経細胞塊である。また、脳室周囲異所性灰白質は *FLNA* や *ARFGF2* が原因遺伝子として知られているが、皮質下異所性灰白質は古典型滑脳症に併発することが多い。Aicardi 症候群にみられた脳室周囲異所性灰白質は、結節状だが脳質に沿って連続することはなく、*FLNA* が原因の場合とは明らかに異なっていた。Aicardi 症候群以外の多小脳回でも脳室周囲異所性灰白質を併発することはあるが、裂脳症の場合を除いて多くはない。今回の解析では明らかな裂脳症はなかったが、2 例は脳表から脳質まで連続する灰白質病変を呈した。Aicardi 症候群の大脳皮質形成障害の機序は、古典型滑脳症の神経細胞移動障害や *FLNA* が原因の分離障害とは異なる可能性が高い。

嚢胞形成、脈絡叢の異常、後頭蓋窩病変に関しては既報告と概ね類似した結果であった。Aicardi 症候群では脈絡叢乳頭腫の併発が参考所見として挙げられるが、実際には脈絡叢の嚢胞変化が多く、診断基準の変更が求められる。

### III. 脳波所見の評価

ヒプスアリスミアは點頭てんかん患者の 66-89%にみだされるが、本研究では半数以下 (36%) にしか認められなかった。Aicardi らの報告でもヒプスアリスミアは 184 例中 18% にしか認められていない [Chevrie and Aicardi, The Aicardi syndrome. Recent advances in epilepsy, 3:189-210, 1986]。點頭てんかんは Aicardi 症候群の三主徴の 1 つであり、我々の調査でも點頭てんかんもしくはスパズム発作を 96% に認めているが、脳波に関しては逆にヒプスアリスミアを呈する例が少ないことが特徴的といえる。

ヒプスアリスミアを呈する例の 9 例中 7 例 (78%)

は左右非対称であり、脳梁欠損による左右の連合不全が原因と考えられる。非対称性ヒプスアリスミアは一側半球の大きな損傷 (孔脳症など) によって起きるが、Aicardi 症候群では、非対称性の他に、非同期性が特徴とされている。本研究では非同期性が確認された症例は 1 例のみであり、必ずしも両側にヒプスアリスミアの焦点が存在するわけではないと考えられる。

てんかん性異常波は 25 例中 24 例 (96%) に認められ高率であった。てんかん発作の全般化抑制を目的に脳梁離断術が行われることから推測されるように、脳梁欠損自体はてんかん源性を生じないと考えられる。Aicardi 症候群の高いてんかん源性は、併発する多小脳回などの皮質形成障害による神経ネットワークの異常構築が原因と考えられる。

IV. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析  
X染色体上に特化し、高密度で微細染色体コピー数異常を検証した報告はフランスのグループが 18 症例に対して検証した 1 報 (Yilmaz et al, 2007 Eur J Med Genet) のみであった。今回我々は、典型例 20 名を解析したが、残念ながら責任遺伝子の同定につながるような病的変異の同定には至らなかった。今までの結果より、Aicardi 症候群の原因の多くが、X染色体上の比較的大きな染色体構造異常である可能性は極めて低いと考えられた。

### V. 全エクソーム解析

全エクソーム解析により、2 症例に共通して非同義置換 (いずれも truncation mutation) が認められた候補遺伝子 A を同定した。しかしながら、37 症例中 2 症例にしか本遺伝子に変異が同定されず、また本遺伝子の発現や機能があまり解明されていないため疾患責任遺伝子であると結論づけることはできなかった。今後、本遺伝子の発現や機能を明らかにし、本遺伝子に同定された変異の影響を検証していくことは、病態解明の糸口になる。少なくとも本遺伝子が本症候群の大部分を説明できないことから、他の候補遺伝子を検索する必要がある。今後は、候補遺伝子 A を軸としたパスウェイ解析等を行い、その結果も考慮しつつ、別の候補遺伝子の検索を継続して行う必要がある。更に、エクソーム解析では網羅できない領域もあるため、今後は全ゲノムシーケンズを用いた解析も検討する。

## E. 結論

### I. 症例集積

現在までに、計 37 症例（男児 4 症例、女児 33 症例）を集積した。

### II. 頭部画像所見の評価

Aicardi症候群の頭部画像所見は脳梁欠損以外に、特徴的な病変を示す。臨床所見の他に、画像所見による診断基準の確立が必要である。

### III. 脳波所見の評価

Aicardi 症候群の脳波所見として左右非対称性のヒプスアリスミアを認めるが、頻度は半数以下であり、他が原因の点頭てんかんとは異なる。

### IV. 高密度アレイによる全ゲノム微細構造異常解析

典型例 20 症例を対象に、独自にデザイン・開発した超高密度 X 染色体タイリングアレイを用いてコピー数異常解析を行った。しかし、今回の解析では病的と考えられるコピー数異常は検出されなかった。

### V. 全エクソーム解析

全エクソーム解析により、2 症例に共通して非同義置換（いずれも truncation mutation）が認められた候補遺伝子 A を同定したが、疾患責任遺伝子であると結論づけることはできなかった。また、少なくとも本遺伝子が本症候群の大部分を説明できないことから、他の候補遺伝子を検索する必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

\*Miyake N<sup>#</sup>, Yano S<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Sakai C, Hatakeyama H, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, \*Matsumoto N. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. Hum Mut (in press)

Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders. J Hum Genet (in press)

Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate caused by a homozygous mutation of *DARS2*. Brain Dev (in press)

Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, Matsumoto N, Ishii M, Saitsu H. Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to *SPTAN1* gene mutation. Brain Dev (in press)

Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Miyake N, Saitsu H, \*Matsumoto N. A De Novo Deletion at 16q24.3 Involving *ANKRD11* in a Japanese Patient With KBG Syndrome. Am J Med Genet Part A (in press)

Higashiyama Y, Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Matsumoto N. A novel homozygous *SCARB2* mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure. Mov Disord (in press)

Ikegawa S, Nakashima M, Matsumoto N. TGF- $\beta$  and Genetic Skeletal Diseases. “TGF $\beta$  in Human Disease” edited by Moustakas A and Miyazawa K. Springer (submitted)

Tsurusaki Y<sup>#</sup>, \*Kosho T<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, \*Matsumoto N (\*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFDI* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. Clin Genet 83(2):135-144, 2013

Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Hashimoto N, Nabatame S, Okinaga T, Murakami A, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Hojo K, Tomita R, Taniike M, \*Ozono K. A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. Am J Med Genet Part A 161A(1):203-207, 2013

Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori F, Yamazaki A, Subo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H,

- Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Phenotype spectrum of *COL4A1* mutations : porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 73(1):48-57, 2013
- 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 (\*: co-corresponding). Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44(4):376-378, 2012
- \*Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, \*Matsumoto N (\*: co-corresponding). *KDM6A* point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mut* 34 (1): 108-110, 2012
- Miyake N<sup>#</sup>, Elcioglu NH<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho T-J, Kim O-H, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. *PAPSS2* mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J Med Genet* 49(8): 533-538, 2012
- Miyatake S, Miyake N, Doi H, Ogata K, Kawai M, Matsumoto N. A novel SACS mutation in a Japanese family with atypical phenotype of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Intern Med* 51: 2221-2226, 2012
- Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Doi H, Kikuchi M, Tsurusaki T, Saitsu H, Miyake N, Masuda M, Matsumoto N. Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum Genet* 131: 591-599, 2012
- Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawauchi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, Matsumoto N. Homozygous c.14576G>A Variant of *RNF213* Predicts Early-Onset and Severe Form of Moyamoya Disease. *Neurology* 78: 803-810, 2012
- Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. *De novo* and inherited mutations in the gene encoding a type IV collagen  $\alpha 2$  chain (*COL4A2*) cause porencephaly. *Am J Hum Genet* 90 (1):86-90, 2012
- Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Nishiyama K, Tsurusaki T, Doi H, Miyake N, Ryoo N-K, Kim JH, Yu KS,\*Matsumoto N. A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel *BCOR* mutation and genomic rearrangements involving *NHS*. *J Hum Genet* 57(3): 197-201, 2012
- Saitsu H, Kato M, Matsumoto N. Haploinsufficiency of *STXBPI* and Ohtahara syndrome. Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4<sup>th</sup> edition, edited by Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, and Delgado-Escueta AV. Oxford University Press Page 824-834, 2012
- Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miyamoto A, Hamada K, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Naritomi K, Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of *NFIX* cause Sotos-like syndrome. *J Hum Genet* 50(3): 207-211, 2012
- Tsurusaki Y, \*Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraiishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saitsu H, Miyake N, \*Matsumoto N (\* denotes co-corresponding). A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenet* 13(4):327-332, 2012
- Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N. A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving *CDKL5*. *Brain Dev* 34(5): 364-367, 2012
- Hamdan FF<sup>#</sup>, Saitsu H<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Masuko K, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Spiegelman D, Lacaille JC, Décarie JC, Matsumoto N, Rouleau GA, Michaud JL. Mutations in *SPTAN1* in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *Eur J Hum Genet* 20 (7): 796-800, 2012
- Saitsu H<sup>#</sup>, Kato M<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Association of genomic deletions in the *STXBPI*



- gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 81(4): 399-402, 2012
- Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, Kosho T, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. *Am J Med Genet Part A* 158 (4): 861-868, 2012
- Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of *SLC6A8* and *BAP31* in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab* 106(1): 43-47, 2012
- Writzl K, Primec ZR, Stražičar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with *SPTANI* mutation. *Epilepsia* 53(6): e106-110, 2012
- Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72(2): 298-300, 2012
- Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. *CASK* aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia* 53(8): 1441-1449, 2012
- Terao Y, Saitsu H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N, Tsuji S, Nomura Y. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in *POLR3A* encoding the catalytic subunit of polymerase III. *J Neurol Sci* 320(1-2): 102-105, 2012
- Miyatake S, Touho H, Miyake N, Ohba C, Doi H, Matsumoto N. Sibling cases of Moyamoya disease with different *RNF213* genotypes and varying clinical course and severity. *J Hum Genet* 57(12):804-806, 2012
- Nakamura K, Kato M, Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K: Congenital dysplastic microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum with diffuse intracranial calcification. *J Child Neurol* 27:218-221, 2012
- Saitsu H, Kato M, Matsumoto N. Haploinsufficiency of *STXBPI* and Ohtahara syndrome. Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4<sup>th</sup> edition, edited by Noebels J, Avoli M, Rogawski M, Olsen RW, and Delgado-Escueta AV. Oxford University Press Page 824-834, 2012
- Yoneda Y, Haginoya K, Arai H, Yamaoka S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Yokochi K, Osaka H, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo and Inherited Mutations in *COL4A2*, Encoding the Type IV Collagen  $\alpha 2$  Chain Cause Porencephaly. *Am J Hum Genet*. 90(1):86-90, 2012
- Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of *DARS2* may cause a severe LBSL variant. *Clin Genet*. 80(3):293-296, 2011
- Miyake N, Demer JL, Shaaban S, Andrews C, Chan WM, Christiansen SP, Hunter DG, Engle EC. Expansion of the *CHN1* strabismus phenotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52(9):6321-6328, 2011
- Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N\*. Rapid detection of a mutation causing X-linked leucoencephalopathy by exome sequencing. *J Med Genet*. 48(9):606-9, 2011
- Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. A response to: loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (*D4ST1/CHST14*) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? *Hum Mutat*. 32(12):1507-9, 2011
- Abdel-Salam GM, Miyake N, Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan NA, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, Matsumoto N. A homozygous mutation in *RNU4ATAC* as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder. *Am J Med Genet A*. 155A(11):2885-2896, 2011
- Chan WM<sup>#</sup>, Miyake N<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Zhu-Tam L, Andrews C, Engle EC.

- Two novel CHN1 mutations in 2 families with Duane retraction syndrome. *Arch Ophthalmol.* 129(5):649-52, 2011
- Dai J, Kim OH, Cho TJ, Miyake N, Song HR, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, Ikegawa S. A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. *J Hum Genet* 56(5):398-400, 2011
- Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A.*;155A(8):1949-1958, 2011, Review.
- Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 89(5):644-651, 2011
- Doi H, Yoshida K, Yasuda T, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. *Am J Hum Genet.* 89(2):320-327, 2011
- 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, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet.* 88(1):30-41, 2011
- Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A.*155A(2):409-414, 2011
- Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Hum Genet.* 56(5):343-347, 2011
- Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, Matsumoto N. Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. *Int J Immunogenet* 38(4):287-293, 2011
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. *Clin Genet* 80(2):161-166, 2011
- 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
- Tohyama J, Kato M, Kawasaki S, Harada N, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous ZIC1 and ZIC4 deletion: Report of a new patient. *Am J Med Genet A* 155A:130-133, 2011
- Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H, Kikuchi A, Hino-Fukuyo N, Munakata M, Uematsu M, Inuma K, Kato M, Yamamoto T, Tsuchiya S. Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extraaxial space. *Neuropediatrics* 42:163-166, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, Ikegawa S. CANT1 is

- also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. *J Med Genet* 48(1): 32-37, 2011
- Saitsu H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama N, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBPI* mutation in Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 80 (5):484-488, 2011
- Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. *Clin Genet* 80 (5): 466-471, 2011
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet* 56(2) 156-160, 2011
- Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Mika Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. *Am J Med Genet Part A* 155 (12): 2925-2932, 2011
- Narumi Y, Shiihara T, Yoshihasi H, Sakazume S, van der Knaape MS, Nishimura-Tadaki A, Matsumoto N, Fukushima Y. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome. *Clin Dysmorphol* 20 (3): 166-167, 2011
- Saitsu H, Matsumoto N. Genetic commentary: *De novo* mutations in epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 53 (9):806-807, 2011.
- 加藤光広：ARX遺伝子と介在ニューロン病.抑制性シナプスの基礎と臨床 *Clinical Neuroscience* 30(12);1401-1403,2012
- 加藤光広：脳・脊髄形成異常、皮質形成異常、Dandy-Walker奇形、Chiari奇形、二分脊椎 遠藤文夫総編集 小児科診断・治療指針 中山書店 p.744-748 2012年9月
- 加藤光広：小脳奇形 小児疾患の診断治療基準 第4版 小児内科増刊号 東京医学社 44;678-679, 2012
2. 学会発表
- 三宅紀子、鶴崎美徳、Desheng Liang, Lingqian Wu、松本直通. 人類遺伝学会第 57 回大会・一般口演・臨床遺伝学 3「X連鎖性を疑われたがミトコンドリア遺伝病であった一難聴家系の解析」2012年10月27日京王プラザホテル(東京)
- Noriko Miyake, Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Tatsuya Furuichi, Atsushi Hatamochi, Shiro Ikegawa, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Naomichi Matsumoto. *CHST14* mutations in Ehlers-Danlos syndrome. The 11<sup>th</sup> East Asia Union of Human Genetics Annual meeting (oral oresentation) (幕張、2011年11月10日)
- Noriko Miyake, Tomoki Kosho, Shuji Mizumoto, Tatsuya Furuichi, Atsushi Hatamochi, Shiro Ikegawa, Shuhei Yamada, Kazuyuki Sugahara, Naomichi Matsumoto. Loss-of-function mutations of *CHST14* cause a new type of autosomal recessive Ehlers-Danlos syndrome. European Human Genetics Conference 2011 (poster session) (Amsterdam, The Netherlands, May 30th).
- 三宅紀子、古庄知己、水本秀二、松本直通 新型 Ehlers-Danlos 症候群 (D4ST1 欠損症) の遺伝学的検索。日本人類遺伝学会第 56 回大会 (一般口演) (幕張、2011年11月10日)
- 2012 Illumina Asica Pacific Scientific Summit [Exome analysis in mendelian disorders] Naomichi Matsumoto (Invited speaker) (Sheraton Mirage Resort & Spa Gold Coast, Gold Coast, Australia, April 24, 2012)
- 神戸大学大学院医学研究科講義・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」・2012年5月29日・神戸大学医学部
- 第5回みやこ小児神経臨床懇話会 (特別講演)・松本直通・「小児神経疾患における遺伝子研究の新潮流」2012年6月9日・メルパルク京都
- 2012 イルミナ次世代シーケンサーユーザーフォーラム・松本直通 (招待講演)・「遺伝性疾患のエクソーム解析」・2012年6月20日・

東京国際フォーラム

European Human Genetics Conference 2012  
Naomichi Matsumoto “Genetic abnormalities in Coffin-Siris syndrome”(poster) (Nuremberg Conference Center, Nuremberg, Germany, June 24-24, 2012)

次世代シーケンス拠点班(松本班)講演会 松本直通「次世代シーケンスを用いた遺伝性疾患へのアプローチ」2012年7月10日・大宮ソニックシティ・大宮

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター学術セミナー 松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」・2012年7月13日・埼玉医科大学

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「次世代遺伝子解析装置を用いた難病研究」平成24年度第1回公開ワークショップ・松本直通「遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築」2012年9月6日京都大学医学研究科芝蘭会館

第34回日本生物学的精神医学会・シンポジウム1・松本直通(シンポジスト)「自閉症スペクトラムとてんかんに着目したゲノム解析」2012年9月28日・神戸国際会議場

厚生労働科学研究費・難治性疾患克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班・「病態に根ざしたALSの新規治療開発」分科班・平成24年度ワークショップ・松本直通「次世代シーケンサーを活用した遺伝性疾患の網羅的エクソーム解析」2012年10月5日@東京(シェーンバツハサボー)

Translational Genomics Conference 2012 Naomichi Matsumoto (Keynote speaker) Exome sequencing in mendelian disorders. (Hyatt Reagency Jeju, Jeju, Korea, Oct 13, 2012)

生命医薬情報学連合大会 2012・松本直通(招聘講演)「遺伝性疾患のエクソーム解析」平成24年10月17日@東京(タワーホール船堀)

人類遺伝学会第57回大会・ランチョンセミナー1 松本直通「遺伝性疾患の効率的な次世代シーケンス解析」(アジレント共催)2012年10月25日京王プラザホテル(東京)

The 57<sup>th</sup> annual meeting, Japanese Society of Human Genetics ・ Naomichi Matsumoto

(Symposist)“Isolation of genes causative for genetic diseases by next generation sequencer”in Symposium 5 entitled “Next Generation Sequencing for disease-genome analysis”. Oct 25, 2012 at Keoi Plaza Hotel, Tokyo

ゲノム解析懇話会(トランスジェニック共催)・松本直通「次世代シーケンスを用いた疾患ゲノム解析」2012年10月25日京王プラザホテル(東京)

人類遺伝学会第57回大会・基本講座・いまさら聞けない「遺伝医学」・松本直通(講師)「次世代シーケンサー入門」2012年10月26日京王プラザホテル(東京)

新学術領域研究「転写サイクル」平成24年度第1回領域会議・松本直通「SWI/SNF複合体異常が来す Coffin-Siris 症候群」2012年10月29日・長崎大学医学部良順会館

American Society of Human Genetics Meeting 2012. Matsumoto N, Tsurusaki Y, Miyake N Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome November 8, 2012 at Moscone Center, San Francisco, CA, USA

平成24年度脳科学戦略推進プログラム成果報告会・松本直通「発達障害に関わる分子異常探索」2012年11月21日京都市リサーチパーク・京都

平成24年度脳科学戦略推進プログラム課題F発達障害研究チーム第二回分科会・松本直通「発達障害に関わる分子異常探索」2012年11月22日京都市リサーチパーク・京都

The 12<sup>th</sup> annual meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. Matsumoto Naomichi (oral presentation) “Medelian exome”Nov 29, 2012 at Seoul National University Hospital, Seoul, Korea.

第152回染色体研究会・特別講演・松本直通「エクソーム解析」2012年12月1日・東京医科大学病院・東京

精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」平成24年度「西野班」班会議特別講演・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」2012年12月8日・JA共済ビル・東京

第35回日本分子生物学会年会ワークショップ・精神のオミックス(オーガナイザー内匠透・松本直通)松本直通「発達障害におけるゲノム解析:次世代技術を用いて」(シンポジスト)2012年12月13日福岡国際会議場・福岡

Advans 研究会 2012・招聘講演・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」2012年12月15日ホテルグランドパレス・東京

講演会「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」・松本直通「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」(徳島・徳島大学医学部臨床第一講堂2011年8月26日)

第一回サイトジェノミクスセミナー・松本直通(特別講演)「次世代シーケンサーによる疾患研究の最前線」(三菱化学メディエンス志村事業所・東京2011年9月17日)

第46回産婦人科研究会(順天堂大学)松本直通(特別講演)「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」(順天堂大学医学部・東京2011年9月20日)

第18回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会・松本直通(特別講演)「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」(佐賀大学医学部・佐賀2011年10月1日)

日本人類遺伝学会第56回大会・松本直通「ヒト遺伝性疾患の原因解明を目指して」学会賞受賞講演(於・幕張メッセ2011年11月11日)

日本人類遺伝学会第56回大会「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」松本直通(シンポジスト)シンポジウム11(超高速シーケンサーによる疾患ゲノム解析)(於・幕張メッセ2011年11月12日)

国立精神・神経医療研究センターTMC棟/クラスター研究棟開棟記念講演会「遺伝性神経疾患のエクソーム解析」松本直通(招待講演)(国立精神・神経医療研究センター2011年11月22日)

The 34<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan・Next generation sequencing technology enables a large scale medical genomic research (symposium)「Disease genome

analysis using next generation sequencer」Naomichi Matsumoto (Invited speaker)(Dec 14, 2011 at Yokohama, Japan)

Mitsuhiro Kato: Lissencephaly and related disorders. International Child Neurology Congress (ICNC) Pre Congress Symposium Malformations of Cortical Development, May 27, 2012, Brisbane, Australi

加藤光広: 脳形成異常と遺伝子. 第32回日本脳神経外科コンgres総会:横浜 2012年5月11日

加藤光広: 新しい疾患概念“介在ニューロン病”について. 第9回小児病理セミナー:大阪 2012年9月8日

加藤光広: 大脳介在ニューロンの分子機構障害による形態異常と機能異常—介在ニューロン病—. シンポジウム“小児神経の「臨床」における「分子・形態」アプローチ”第44回日本臨床分子形態学会総会・学術集会:高知 2012年9月28日

加藤光広: 中枢神経系疾患の出生前診断の現状と課題. シンポジウム5:個別化治療 up to date:遺伝子診断の現状と治療への応用 第46回日本てんかん学会:東京 2012年10月11日

瀬戸俊之、加藤光広、三木幸雄、植松貢、新宅治夫: 自傷行為を繰り返す多発性多小脳回と片側性脳梁体部欠損の男児例. 第54回日本小児神経学会総会:札幌 2012年5月17-19日

中澤友幸、寒竹正人、鈴木恭子、八木澤裕美、田中登、大日方薫、加藤光広: 乳児期からてんかんを発症した皮質形成異常の2例. 第24回千葉県小児神経懇話会:千葉 2012年11月24日

Mitsuhiro Kato, Yuichi Takami, Kimio Minagawa, Tamiko Negoro, Jun Natsume, Kiyoshi Hayasaka: Mutation analysis of *TUBA1A* in patients with lissencephaly sequence. 2011 Pediatric Academic Societies' & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, April–May 2011, Denver, Colorado, USA

井上大嗣、里龍晴、宇野奈菜子、国場英雄、森内浩幸、松尾光弘、松坂哲應、加藤光広: Leucodysplasia, microcephaly, cerebral

malformation (LMC) の女児例. 第53回日本小  
児神経学会総会：横浜 2011年5月

### 3. 知的財産権の出願・登録状況

PCT/JP2012/83113 松本直通／鶴崎美德／三宅紀子・コフィンーシリス症候群の検出方法・平成24年12月20日

PCT/JP2012/77903 才津浩智／松本直通・孔脳症又は脳出血のリスクを予測する方法・平成24年10月29日

特願 2012-180356・松本直通／三宅紀子・ミトコンドリア複合体 III 欠乏症の確定診断法・平成24年8月16日

特願 2012-136 松本直通／鶴崎美德／三宅紀子・コフィンーシリス症候群の検出方法・平成24年1月4日

特願 2011-247457 才津浩智／松本直通・孔脳症および周産期脳出血の検出方法・平成23年11月11日

特願 2011-226488・才津浩智／松本直通・び慢性大脳白質形成不全症の検出方法・平成23年10月14日

特願 2011-136277・松本直通／土井宏・常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法・横浜市立大学・平成23年6月20日

### 4. 報道等

短体幹症

2012年8月10日科学新聞・難治性骨疾患「短体幹症」・理研原因遺伝子を発見

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 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
<u>Miyake N</u> , Yano S, Sakai C, others and <u>Matsumoto N</u> .	Mitochondrial Complex III Deficiency Caused by a Homozygous UQCRC2 Mutation Presenting with Neonatal-Onset Recurrent Metabolic De compensation.	Hum Mutat.			2013 (in press)
Tsurusaki Y, others, Miyake N and Matsumoto N	The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders.	J Hum Genet.			2013 (in press)
Yamashita S, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> , Osaka H, Iainaka M, Aida N, Tanaka Y.	Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2.	Brain Dev.			2013 (in press)
Ito N, Ihara K, Tsubutsumi Y, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> , Hara T.	Hypothalamic pituitary complications in Kabuki syndrome.	Pituitary.			2013 (in press)
<u>Miyake N</u> , Mizuno S, Okamoto N, others and <u>Matsumoto N</u>	KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome.	Hum Mutat.	34	108-110	2013
Yoneda Y, Hagino K, Kato M, others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> , Saito H.	Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly.	Ann Neurol.	73	48-57	2013
Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> and others	A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia.	Am J Med Genet A.	161	203-207	2013
Tsurusaki Y, Okamoto N, others, <u>Miyake N</u> and <u>Matsumoto N</u>	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	Nat Genet.	44	376-378	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Miyake N</u> , Elcioglu NH, Iida A, others and <u>Matsumoto N</u>	PAPSS2 mutations cause the autosomal recessive brachyolmia.	J Med Genet.	49	533-538	2012
Miyatake S, Tsuchino H, <u>Miyake N</u> , others and <u>Matsumoto N</u>	Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G>A variant in RNF213 showed varying clinical course and severity.	J Hum Genet	57	804-806	2012
Miyatake S, <u>Miyake N</u> , Doi H, Saito H, Ogata K, Kawai M, <u>Matsumoto N</u> .	A novel SACS mutation in an atypical case with autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS).	Intern Med	51	2221-2226	2012
Tsurusaki Y, Saitoh S, others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> .	A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance.	Neurogenetics.	13	327-332	2012
Saito H, <u>Kato M</u> , others, <u>Miyake N</u> , Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u> .	CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	Epilepsia.	53	1441-1449	2012
Saito H, <u>Kato M</u> , others, <u>Miyake N</u> , Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u> .	Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome.	Ann Neurol.	72	298-300	2012
Tsurusaki Y, Kohno T, others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> .	Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients.	Clin Genet.	83	135-144	2013
Miyatake S, <u>Miyake N</u> , others, <u>Matsumoto N</u> .	Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease.	Neurology.	78	803-810	2012
Yoneda Y, others, <u>Miyake N</u> , Ogata K, Naritomi K, <u>Matsumoto N</u> .	Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features.	J Hum Genet.	57	207-11	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondo Y, Saitsu H, others, <u>Miyake N</u> , Ryoo NK, Kim JH, Yu YS, <u>Matsumoto N</u> .	A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel BCOR mutation and genomic rearrangements involving NHS.	J Hum Genet.	57	197-201.	2012
Saitsu H, Kato M, others, <u>Miyake N</u> , Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u> .	Association of genomic deletions in the STXB P1 gene with Ohtahara syndrome.	Clin Genet.	81	399-402	2012
Yoneda Y, Haginoya K, others, <u>Miyake N</u> , Yokochi K, Osaka H, <u>Kato M</u> , <u>Matsumoto N</u> , Saitsu H.	De novo and inherited mutations in COL4A2, encoding the type IV collagen $\alpha 2$ chain cause porencephaly.	Am J Hum Genet.	90	86-90	2012
Saitsu H, Osaka H, others, <u>Miyake N</u> , Harada N, <u>Kato M</u> , <u>Matsumoto N</u> .	Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2).	Am J Med Genet A.	158A	199-205	2012
<u>Miyake N</u> , Yamashita S, others and <u>Matsumoto N</u> et al.	A novel homozygous mutation of DARS2 may cause a severe LBSL variant.	Clin Genet.	80(3)	293-6	2011
<u>Miyake N</u> , Demer JL, Shaaban S et al.	Expansion of the CHN1 strabismus phenotype.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	52(9)	6321-8	2011
Tsurusaki Y, others, <u>Matsumoto N</u> , <u>Miyake N*</u>	Rapid detection of a mutation causing X-linked leucoencephalopathy by exome sequencing.	J Med Genet.	48(9)	606-9	2011
Kosho T, <u>Miyake N</u> , others and <u>Matsumoto N</u> .	A response to: loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"?	Hum Mutat.	32(12)	1507-9	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abdel-Salam G M, <u>Miyake N</u> , others and <u>Matsumoto N</u> .	A homozygous mutation in RNU4ATAC as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder.	Am J Med Genet A.	155A(11)	2885-96	2011
Chan WM <sup>#</sup> , <u>Miyake N</u> <sup>#</sup> (# denotes equal contribution) et al.	Two novel CHN1 mutations in 2 families with Duane retraction syndrome.	Arch Ophthalmol.	129(5)	649-52	2011
Dai J, Kim OH, Cho TJ, <u>Miyake N</u> , others, <u>Matsumoto N</u> et al.	A founder mutation of CANT1 common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia.	J Hum Genet.	56(5)	398-400	2011
Shimizu K, Okamoto N, <u>Miyake N</u> , others, <u>Matsumoto N</u> , Kosho T.	Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients.	Am J Med Genet A.	155A(8)	1949-58	2011
Saitsu H, others, <u>Miyake N</u> , Doi H, Ogata K, Inoue K, <u>Matsumoto N</u> .	Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy.	Am J Hum Genet.	89(5)	644-51	2011
Doi H, others, <u>Miyake N</u> , others, <u>Matsumoto N</u> .	Exome sequencing reveals a homozygous SYT14 mutation in adult-onset, autosomal-recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation.	Am J Hum Genet.	89(2)	320-7	2011
Okada I, others, <u>Miyake N</u> , Furukawa T, <u>Matsumoto N</u> , Saitsu H.	SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice.	Am J Hum Genet.	88(1)	30-41	2011
Hiraki Y, others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> .	A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty.	Am J Med Genet A.	155A(2)	409-14	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tadaki H, others, <u>Miyake N</u> , <u>Doi H</u> , <u>Tsurusaki Y</u> , <u>Sakai H</u> , <u>Yokota S</u> , <u>Matsumoto N</u> .	De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.	J Hum Genet.	56(5)	343-7	2011
Tadaki H, <u>Saitzu H</u> , <u>Kanegane H</u> , <u>Miyake N</u> , others, <u>Matsumoto N</u> .	Exonic deletion of CASP10 in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa.	Int J Immunogenet.	38(4)	287-93	2011
<u>Tsurusaki Y</u> , others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> .	Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy.	Clin Genet.	80(2)	161-6	2011
<u>Hannibal MC</u> , <u>Buckingham KJ</u> , others, <u>Matsumoto N</u> , <u>Miyake N</u> et al.	Spectrum of MLL2 (ALL1) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome.	Am J Med Genet A.	155A(7)	1511-6	2011
<u>Tohyama J</u> , <u>Kato M</u> , others and <u>Matsumoto N</u> .	Dandy-Walker malformation associated with heterozygous ZIC1 and ZIC4 deletion: Report of a new patient.	Am J Med Genet A.	155A	130-133	2011
<u>Hirose M</u> , others, <u>Kato M</u> et al.	Progressive atrophy of the cerebrum in 2 Japanese sisters with microcephaly with simplified gyri and enlarged extracerebral space.	Neuropediatrics	42	163-166	2011
<u>Furuichi T</u> , others, <u>Miyake N</u> , <u>Matsumoto N</u> et al.	CANT1 is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant.	J Med Genet	48(1)	32-37	2011
<u>Yano S</u> , others, <u>Matsumoto N</u> , <u>Basik B</u> , <u>Ray PN</u> .	Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with GPC3 mutations.	Clin Genet	80 (5)	466-471	2011
<u>Saitzu H</u> , others, <u>Miyake N</u> , <u>Kubota M</u> , <u>Hayasaka K</u> , <u>Matsumoto N</u> .	Paternal mosaicism of a STXBPI mutation in Ohtahara syndrome.	Clin Genet	80 (5)	484-488	2011