

- cerebellar hypoplasia. *Epilepsia*. **53**, 1441-1449.
16. Miyake, N.<sup>#</sup>, Elcioglu, N.H.<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Iida, A., Isguven, P., Dai, J., Murakami, N., Takamura, K., Cho, T.-J., Kim, O.-H., Hasegawa, T., Nagai, T., Ohashi, H., Nishimura, G., Matsumoto, N. and Ikegawa, S. (2012) *PAPSS2* mutations cause autosomal recessive brachyolmia. *J. Med. Genet.* **49**, 533-538.
  17. Terao, Y., Saitsu, H., Segawa, M., Kondo, Y., Sakamoto, K., Matsumoto, N., Tsuji, S. and Nomura, Y. (2012) 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**, 102-105.
  18. Miyatake, S., Miyake, N., Doi, H., Ogata, K., Kawai, M. and Matsumoto, N. (2012) 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.
  19. Tsurusaki, Y., Kosho, T.<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Hatasaki, K., Narumi, Y., Wakui, K., Fukushima, Y., Doi, H., Saitsu, H., 1 Miyake, N. and \*Matsumoto, N. (\*: co-correspondence) (2012) Exome sequencing identifies an *OFD1* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. *Clin. Genet.* **83**, 135-144.
  20. Yamashita, S., Miyake, N., Matsumoto, N., Osaka, H., Iai, M., Aida, N. and Tanaka, Y. (2012) Neuropathology of Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of *DARS2*. *Brain Dev. in press*.
  21. Nonoda, Y., Saito, Y., Nagai, S., Sasaki, M., Iwasaki, T., Matsumoto, N., Ishii, M. and Saitsu, H. (2012) Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to *SPTAN1* gene mutation. *Brain Dev. in press*.
  22. Tsurusaki, Y., \*Saitoh, S., Tomizawa, K., Sudo, A., Asahina, N., Shiraiishi, H., Ito, J., Tanaka, H., Doi, H., Saitsu, H., Miyake, N. and \*Matsumoto, N. (\* denotes co-corresponding) (2012) A *DYNCH1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenet.* **13**, 327-332.
  23. 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. and Saitsu, H. (2012) Phenotype spectrum of *COL4A1* mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann. Neurol. in press*.
  24. Miyatake, S., Murakami, A., Okamoto, N., Miyake, N., Saitsu, H. and Matsumoto, N. (2012) A De Novo Deletion at 16q24.3 Involving *ANKRD11* in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A. in press*.
  25. Miyatake, S., Touho, H., Miyake, N., Ohba, C., Doi, H. and Matsumoto, N. (2012) Sibling cases of Moyamoya disease with different *RNF213* genotypes and varying clinical course and severity. *J. Hum. Genet. in press*.
  26. Tsurusaki, Y., Kobayashi, Y., Hisano, M., Ito, S., Doi, H., Nakashima, M., Saitsu, H., Matsumoto, N. and Miyake, N. (2012) The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. *J. Hum. Genet. in press*.
  27. Higashiyama, Y., Doi, H., Wakabayashi, M., Tsurusaki, Y., PhD, Miyake, N., MD, PhD, Saitsu, H., Ohba, C., Fukai, R., Miyatake, S., Koyano, S., Suzuki, Y., Kuroiwa, Y. and Matsumoto, N. (2012) A novel homozygous *SCARB2* mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure. *Mov. disord. in press*.
  28. Miyake, N., Mizuno, S., Okamoto, N., Ohashi, H., Shiina, M., Ogata, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Saitsu, H., Niikawa, N. and \*Matsumoto, N. (\*: co-corresponding) (2012) *KDM6A* point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum. Mut.* **34**, 108-110.
  29. Ikegawa, S., Nakashima, M. and Matsumoto, N. (2012) TGF- $\beta$  and genetic skeletal diseases. "TGF $\beta$  in Human Disease" edited by Moustakas, A. and Miyazawa, K. *Springer*. (submitted)
  30. 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., and Ozono, K. (2012) A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal

dysplasia. *Am. J. Med. Genet. Part A. in press.*

31. Miyake, N.<sup>#</sup>, Yano, S.<sup>#</sup> (# denotes equal contribution), Sakai, C., Hatakeyama, H., Shiina, M., Watanabe, Y., Bartley, J., Abdenur, J.E., Wang, R.Y., Chang, R., Tsurusaki, Y., Doi, H., Saitsu, H., Ogata, K., Goto, Y. and Matsumoto, N. (2013) Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous *UQCRC2* mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. *Hum. Mut.* **34**, 446-452.

## 2. 学会発表

1. Matsumoto, N. (Invited speaker) Exome analysis in mendelian disorders. 2012 Illumina Asia Pacific Scientific Summit (Gold Coast, Austraria), April 24, 2012
2. Matsumoto, N. Genetic abnormalities in Coffin-Siris syndrome. (poster) European Human Genetics Conference 2012 (Nuremberg, Germany), June 24, 2012.
3. Matsumoto, N. Exome sequencing in mendelian disorders. Translational Genomics Conference 2012 (Jeju, Korea), October 13, 2012.
4. Matsumoto, N., Tsurusaki, Y. and Miyake, N. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. American Society of Human Genetics Meeting 2012. (San Francisco, CA, USA) November 8, 2012.
5. Matsumoto, N., Medelian exome. (oral presentation) The 12<sup>th</sup> annual meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. (Seoul, Korea) November 29, 2012.
6. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析 神戸大学大学院医学研究科講義 神戸大学医学部 (神戸) 2012年5月29日
7. 松本直通 小児神経疾患における遺伝子研究の潮流 第5回みやこ小児神経臨床懇話会 (特別講演) メルパルク京都 (京都) 2012年6月9日
8. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析 2012 イルミナ次世代シーケンサーユーザーフォーラム (招待講演) 東京国際フォーラム (東京) 2012年6月20日
9. 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 次世代シーケンス拠点班 (松本班) 講演会 大宮ソニックシティ (大宮) 2012年7月10日
10. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター学術セミナー 埼玉医科大学 (日高) 2012年7月13日
11. 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 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 京都大学医学研究科芝蘭会館 (京都) 2012年9月6日
12. 松本直通 自閉症スペクトラムとてんかんに着目したゲノム解析 第34回日本生物学的精神医学会・シンポジウム1 (シンポジスト) 神戸国際会議場 (神戸) 2012年9月28日
13. 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 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 シェーンバッハサボー (東京) 2012年10月5日
14. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析 生命医薬情報学連合大会2012 (招聘講演) タワーホール船堀 (東京) 2012年10月17日
15. 松本直通 遺伝性疾患の効率的な次世代シーケンス解析 日本人類遺伝学会第57回大会・ランチョンセミナー (アジレント共催) 京王プラザホテル (東京) 2012年10月25日
16. 松本直通 Isolation of genes causative for genetic diseases by next generation sequencer. (Symposist) in Symposium 5 entitled "Next Generation Sequencing for disease-genome analysis". 日本人類遺伝学会第57回大会 京王プラザホテル (東京) 2012年10月25日
17. 松本直通 次世代シーケンスを用いた疾患ゲノム解析 ゲノム解析懇話会 (トランスジェニック共催) 京王プラザホテル (東京) 2012年10月25日
18. 松本直通 次世代シーケンサー入門 日本人類遺伝学会第57回大会・基本講座・いまさら聞けない「遺伝医学」(講師) 京王プラザホテル (東京) 2012年10月26日
19. 松本直通 SWI/SNF 複合体異常が来す Coffin-Siris 症候群 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 長崎大学医学部良順会館 (長崎) 2012年10月29日
20. 松本直通 発達障害に関わる分子異常探索 平成24年度脳科学戦略推進プログラム成果報告会 京都リサーチパーク (京都) 2012年11月21日
21. 松本直通 発達障害に関わる分子異常探索

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 京都リ  
サーチパーク（京都）2012 年 11 月 22 日

22. 松本直通 エクソーム解析 第 152 回染色体  
研究会・特別講演 東京医科大学病院（東京）  
2012 年 12 月 1 日
23. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析  
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 JA 共済ビル（東京）2012 年  
12 月 8 日
24. 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 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）福岡  
国際会議場（福岡）2012 年 12 月 13 日
25. 松本直通 遺伝性疾患のエクソーム解析  
Advans 研究会 2012 ホテルグランドパレス  
（東京）2012 年 12 月 15 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許出願

PCT/JP2012/83113 松本直通／鶴崎美徳  
／三宅紀子・コフィンーシリス症候群の  
検出方法・2012 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・2012 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・2012 年 8 月 16 日

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))**  
**分担研究報告書**

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした  
原因遺伝子変異データベースの構築

研究代表者：京都大学医学研究科・教授 松田 文彦  
研究分担者：京都大学医学研究科・教授 山田 亮

**研究要旨**

個別化医療の基礎となる遺伝的多様性に関する情報提供を目的とするデータベースの構築は疾患の遺伝学的解明とその臨床展開にとって非常に有益であるが、その実現には研究者コミュニティ・臨床現場・社会一般に関わる幅広い観点からその内容と方法を検討したうえでの構築・公開が必須である。本研究ではそのような多角的な視点に立脚しながら、特にそのデータの登録・保管・秘匿と公開・データの精度保証・研究への二次利用特性についての検討をするとともにその構築を行った。

**A. 研究目的**

難病・がん等の複数の疾患の原因遺伝子・変異データベースの構築にあたって、データ登録・保管・秘匿と公開・データの精度保証・研究への二次利用性について国内外の例を調査するとともに、そのデータ例を検討しデータベース設計を行う。

**B. 研究方法**

原因遺伝子データベース・変異データベースの登録内容・登録方法・公開ポリシー・検索インターフェースに関する情報収集。

データベース登録をすでに検討している研究グループ(複数)からの登録可能データの特徴と量についての予備調査の実施。

複数グループからのデータの異質性の把握と、その規格統一の是非に関し、登録・保管・精度保証・研究への二次利用性の観点からの検討の実施。

**(倫理面への配慮)**

本課題においては、ゲノム情報と臨床情報を研究するために、ゲノム指針に準拠した(書面による同意、個人情報の管理の方法など)。また、成果の臨床展開を目指していることから、臨床データとしてゲノム情報を取り扱うに至ったときのデータの扱いに関する国内外の動静について適宜、情報収集を行った。

**C. 研究結果**

データは疾患により大きく2つに分けることが適切であることが判明した。有病率が

高い疾患やいわゆる健常人コントロールなど、標本規模が大きい1群と、希少疾患など標本規模が小さい1群とである。特に実験技術の発展・変化が激しいさなかである高速シーケンシングデータについては、データ産出者間での規格の多様度が高いことから、その点についての緩いコンセンサスの確保と多様性を持たせた上でのデータ登録を可能とするためのデータベース設計について検討を続けた。また、データを二次利用するにあたって、その効用と注意点・留意点を明確に伝達する必要性を確認し、それをウェブ・インターフェース上で実現するための方策について検討した。

**D. 考察**

研究全体の進行のために必要な、データベース構築上の検討課題を整理し、特に、そのデータクオリティ評価の統計学的視点からの助言を行った。その助言は、共同研究者のデータベース構築に寄与したと考えられる。

**E. 結論**

研究全体の進行に即して分担部分を遂行した。今後は、変化の続く実験プラットフォームに対応すべき問題の検出に努め、データベースの適切かつ有用な運用に貢献を続けたいと考える。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

## 1. 論文発表

1. Kawaguchi, T., Sumida, Y., Umemura, A., Matsuo, K., Takahashi, M., Takamura, T., Yasui, K., Saibara, T., Hashimoto, E., Kawanaka, M., Watanabe, S., Kawata, S., Imai, Y., Kokubo, M., Shima, T., Park, H., Tanaka, H., Tajima, K., Yamada, R., Matsuda, F. and Okanou, T. for the Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) (2012) Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One*. **7**, e38322.
  2. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Yurugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2012) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One*. **7**, e40067.
  3. Onuki, R., Yamada, R., Yamaguchi, R., Kanehisa, M. and Shibuya, T. (2012) Population model-based inter-diplo-type similarity measure for accurate diplo-type clustering. *J. Comput. Biol.* **19**, 55-67.
  4. Terao, C., Ohmura, K., Kawaguchi, Y., Nishimoto, T., Kawasaki, A., Takehara, K., Furukawa, H., Kochi, Y., Ota, Y., Ikari, K., Sato, S., Tohma, S., Yamada, R., Yamamoto, K., Kubo, M., Yamanaka, H., Kuwana, M., Tsuchiya, N., Matsuda, F. and Mimori, T. (2013) PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* **65**, 472-480.
  5. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira, T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, O.W., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori T., Matsuda, F., Tanaka, Y., Sumida, T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* **8**, e1002455.
  6. Okada, Y., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Kawaguchi, T., Stahl, E.A., Kurreeman, F.A.S., Nishida, N., Ohmiya, H., Myouzen, K., Takahashi, M., Sawada, T., Nishioka, Y., Yukioka, M., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Tohma, S., Takasugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Matsuo, K., Tanaka, H., Tajima, K., Suzuki, T., Iwamoto, T., Kawamura, Y., Tanii, H., Okazaki, Y., Sasaki, T., Gregersen, P.K., Padyukov, L., Worthington, J., Siminovitch, K.A., Lathrop, M., Taniguchi, A., Takahashi, A., Tokunaga, K., Kubo, M., Nakamura, Y., Kamatani, N., Mimori, T., Plenge, R.M., Yamanaka, H., Momohara, S., Yamada, R., Matsuda, F. and Yamamoto, K. (2012). Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat. Genet.* **44**, 511-516.
- ## 2. 学会発表
1. Fujii, Y., Narita, T., Yamada, R., et al. Isotonic regression-based method for high throughput genotoxicity screenings. Congress of the European Societies of Toxicology (Stockholm, Sweden) June 18, 2012.
  2. Kajimoto, S., Yamada, R. An orthogonal matrix, which is useful to interpret the restriction of marginal counts of multi-way tables. XXXIth International Biometric Conference (Kobe, Japan), August 27, 2012.
  3. Yamada, R. Statistical challenges in the analysis of rare genetic variants in association studies, discussing comment. XXXIth International Biometric Conference (Kobe, Japan), August 27, 2012.
  4. Narahara, M., Yamada, R. DNA-based identifications in mass fatality incidents based on probabilities conditional on an entire dataset. XXXIth International Biometric Conference, (Kobe, Japan), August 28, 2012.
  5. Narahara, M., Terao, C., Yamada, R., et al. 動脈弾性指標における遺伝率推定 日本人類遺伝学会第57回大会 京王プラザホテル(東京) 2012年10月25日
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録

なし

**3. その他**

なし

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))  
分担研究報告書

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした  
原因遺伝子変異データベースの構築

研究代表者：京都大学医学研究科・教授 松田 文彦  
研究分担者：京都大学医学研究科・特定助教 日笠 幸一郎

### 研究要旨

次世代遺伝子解析装置を用いた難病原因遺伝子の探索を効率化するため、データ解析パイプライン、及び、遺伝子変異情報を共有化するデータベースの基盤を構築した。また、円滑な情報提供に向け、公開用インターフェイスのプロトタイプを実装し、研究分担者への試験的公開により得られたフィードバック情報を基に、システムの改善を実施した。

### A. 研究目的

難病疾患の遺伝子解析研究で収集した臨床情報や遺伝子変異情報を全国で統一的に管理・運用するためのデータベース構築を目的とする。原因遺伝子変異の情報を研究者コミュニティが共有することにより、重複を回避した効率的な研究の実施と、医学的価値の高い成果の創出が期待される。

### B. 研究方法

データベースの設計と構築を以下の項目で実施する。①登録形式・内容策定、②データベースの基幹系構築、③登録・参照システム実装、④遺伝子変異情報の登録。また、開発中間段階で研究分担者への試験的公開を行い、得られるフィードバックを基にシステムの改善をおこなう。

#### (倫理面への配慮)

解析に用いる検体は全て二重匿名化されており、京都大学・医の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

研究計画に基づき上記①～③項目を実施し、加えてエクソーム解析パイプラインの構築を行い、公開に向けた情報基盤を整備した。項目④のデータエントリーについては、約 3,200 人の健常者の SNP 頻度情報、100 検体のエクソーム解析情報に基づくゲノム変異の頻度情報をデータベースへ蓄積した。また、遺伝子変異の機能的解釈に役立てるため、300 検体を対象に、遺伝子変異と発現量との関連解析 (eQTL 解析) を実施し、その情報をデータベースに登録し

た。

### D. 考察

データベースの設計とプロトタイプの実装をおこない、SNP 頻度情報、エクソーム情報、遺伝子発現情報の登録と、それらの参照インターフェイスを実装した。来年度には、エクソーム 1100 検体、遺伝子発現情報 300 検体を追加予定であり、難病疾患の原因遺伝子探索において、より利用価値の高いものとなることが期待される。

### E. 結論

次世代遺伝子解析装置から得られたゲノム情報と研究分担者からのフィードバック情報を基に、効率的なデータベースの構築を実施し、遺伝子変異情報の格納と提供のための情報基盤を整備した。今後、システムの改良と共に、エントリー数を拡充し、公開に向け更なる充実化を実施していく予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Mitsui, J., Matsukawa, T., Ishiura, H., Higasa, K., Yoshimura, J., Saito, T. L., Ahsan, B., Takahashi, Y., Goto, J., Iwata, A., Niimi, Y., Riku, Y., Goto, Y., Mano, K., Yoshida, M., Morishita, S. and Tsuji S. (2012) CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Am. J. Med. Genet. B.*

*Neuropsychiatr. Genet.* **159B**, 951-957.

2. Nishijima, T., Komatsu, H., Higasa, K., Takano, M., Tsuchiya, K., Hayashida, T., Oka, S. and Gatanaga, H. (2012) Single Nucleotide Polymorphisms in ABCC2 Associate With Tenofovir-Induced Kidney Tubular Dysfunction in Japanese Patients With HIV-1 Infection: A Pharmacogenetic Study. *Clin. Infect. Dis.*, **55**, 1558-1567.
3. Higasa, K., Nikaido, M., Saito, T. L., Yoshimura, J., Suzuki, Y., Suzuki, H., Nishihara, H., Aibara, M., Ngatunga, B. P., Kalombo, H. W., Sugano, S., Morishita, S. and Okada, N. (2012) Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanths. *Gene*. **505**, 324-332.
4. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira, T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, O. W., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori, T., Matsuda, F., Tanaka, Y., Sumida, T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* **8**, e1002455.

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



**厚生労働科学研究費補助金**  
**(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))**  
**分担研究報告書**

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした  
原因遺伝子変異データベースの構築

研究代表者：京都大学医学研究科・教授 松田 文彦  
研究分担者：京都大学医学研究科・特定助教 寺尾 知可史

**研究要旨**

がん・難病の DNA 検体を収集し、健常人の DNA と配列を比較することによって原因変異遺伝子並びに候補遺伝子を同定し、それらの情報をデータベースに登録・広く公開することによって、将来の研究に役立てることを目的とする。平成 24 年度は、健常人データの整備と難病の DNA 検体の収集に力点を置き、一部解析を開始した。

**A. 研究目的**

難病の原因遺伝子変異を同定し、健常人データと共にデータベースに格納し、今後の研究に広く役立てることを目的とする。

**B. 研究方法**

健常人、DNA を用いておこなった網羅的 SNP タイピングや Exome 解析の結果をデータベースに集積し、同定された遺伝的変異の頻度情報を登録する。

**(倫理面への配慮)**

患者検体は二回匿名化され、患者の個人情報と遺伝子変異データが連結されないように注意する。検体の採取は一回当たり 7cc 程度にとどめ、健康上の影響がないようにする。公開に当たっては、個人が特定されないよう、頻度情報のみにするなどの配慮を行う。

**C. 研究結果**

健常人 298 名の Exome 解析を実施し、得られたデータの品質管理をおこなった上で、データベースに格納した。また、疾患群のデータを蓄積するため、IgG4 関連疾患の患者 DNA 検体を合計 539 例収集し、加えて患者の詳細な臨床情報の収集に務めた。混合性結合組織病・肺高血圧症の DNA 検体を合計 461 例収集し、臨床情報集積を進めた。

**D. 考察**

難病の疾患関連遺伝子の同定のための検体と臨床情報の収集を積極的におこなった。得られた DNA 検体、臨床情報は、各疾患

に特化されたデータベースに集積し、ゲノム解析結果との間での関連解析が可能となる情報集約基盤を構築した。今後は、収集した検体を用いた疾患解析で得られた疾患関連遺伝子の情報をデータベースに集約するとともに、各疾患における病型別の解析や、稀な病型の疾患亜群の DNA を用いた Exome 解析を推進する。

**E. 結論**

難病の DNA を積極的に全国から収集し、Exome 解析による難病の遺伝子変異のデータ蓄積を推進した。次年度はさらに Exome 解析を進め、疾患関連遺伝子の同定と再検証をおこない、結果をデータベースに収納し、公開する。

**F. 健康危険情報**

採血の影響のみで、ほとんどないと考える。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Yurugi, K., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka, H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2012) ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese. *PLoS One*. 7, e40067.
2. Myouzen, K., Kochi, Y., Okada, Y., Terao, C., Suzuki, A., Ikari, K., Tsunoda, T., Takahashi, A., Kubo, M., Taniguchi, A., Matsuda, F.,

- Ohmura, K., Momohara, S., Mimori, T., Yamanaka, H., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2012) Functional variants in NFKBIE and RTKN2 involved in activation of the NF- $\kappa$ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *PLoS Genet.* **8**, e1002949.
3. Terao, C., Ohmura, K., Kawaguchi, Y., Nishimoto, T., Kawasaki, A., Takehara, K., Furukawa, H., Kochi, Y., Ota, Y., Ikari, K., Sato, S., Tohma, S., Yamada, R., Yamamoto, K., Kubo, M., Yamanaka, H., Kuwana, M., Tsuchiya, N., Matsuda, F. and Mimori, T. (2013) PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* **65**, 472-480.
4. Terao, C., Hashimoto, M., Yamamoto, K., Murakami, K., Ohmura, K., Nakashima, R., Yamakawa, N., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Kawabata, D., Usui, T., Yoshitomi, H., Furu, M., Yamada, R., Matsuda, F., Ito, H., Fujii, T. and Mimori, T. (2013) Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis - analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database. *PLoS One.* **8**, e59341.
5. Cui, J., Stahl, E.A., Saevarsdottir, S., Miceli, C., Diogo, D., Trynka, G., Raj, T., Mirkov, M.U., Canhao, H., Ikari, K., Terao, C., Okada, Y., Wedrén, S., Askling, J., Yamanaka, H., Momohara, S., Taniguchi, A., Ohmura, K., Matsuda, F., Mimori, T., Gupta, N., Kuchroo, M., Morgan, A.W., Isaacs, J.D., Wilson, A.G., Hyrich, K.L., Herenius, M., Doorenspleet, M.E., Tak, P.P., Crusius, J.B., van der Horst-Bruinsma, I.E., Wolbink, G.J., van Riel, P.L., van de Laar, M., Guchelaar, H.J., Shadick, N.A., Allaart, C.F., Huizinga, T.W., Toes, R.E., Kimberly, R.P., Bridges, S.L. Jr, Criswell, L.A., Moreland, L.W., Fonseca, J.E., de Vries, N., Stranger, B.E., De Jager, P.L., Raychaudhuri, S., Weinblatt, M.E., Gregersen, P.K., Mariette, X., Barton, A., Padyukov, L., Coenen, M.J., Karlson, E.W. and Plenge R.M. (2013) Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *PLoS Genet.* **9**, e1003394.
- ## 2. 学会発表
1. Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., Shimada, K., Murasawa, A., Honjo, S., Takasugi, K., Matsuo, K., Tajima, K., Suzuki, A., Yamamoto, K., Momohara, S., Yamanaka H., Yamada, R., Saji, H., Matsuda, F. and Mimori, T. ACPA-negative rheumatoid arthritis consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity. EULAR Congress 2012 (Berlin, Germany) June 9, 2012.
  2. Terao, C., Ohmura K., Nakayama T., Sekine, A., Kosugi, S., Yamada, R., Mimori T. and Matsuda, F. HLA region conferring levels of anti-nuclear antibody in a Japanese population. 日本人類遺伝学会第57回大会 京王プラザホテル (東京) 2012年10月25日
  3. Terao, C., Hashimoto, M., Yamamoto, K., Ohmura, K., Nakashima, R., Murakami K., Yamakawa, N., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Kawabata, D., Usui, T., Yoshitomi, H., Furu, M., Yamada, R., Matsuda, F., Ito, H., Fujii, T., and Mimori, T. Three groups of joint synovitis in rheumatoid arthritis -analysis in KRAMA database-. 第41回日本免疫学会学術集会 神戸国際会議場 (神戸) 2012年12月6日
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者：松田 文彦

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者20人中19番目)	<i>PLD4</i> as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	<i>Arthritis Rheum.</i>	65	472-480	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者21人中20番目)	ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese.	<i>PLoS One</i>	7	e40067	2012
Kawaguchi, T. <i>et al.</i> (共著者21人中20番目)	Genetic polymorphisms of the human <i>PNPLA3</i> gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese.	<i>PLoS One</i>	7	e38322	2012
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者51人中50番目)	Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population.	<i>Nat. Genet.</i>	44	511-516	2012
Kato, L., Beguma, N. A., Burroughs, M., Doi, T., Kawai, J., Daub, C. O., Kawaguchi, T., Matsuda, F., Hayashizaki, Y. and Honjo, T.	Nonimmunoglobulin target loci of activation-induced cytidine deaminase (AID) share unique features with immunoglobulin genes.	<i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i>	109	2479-2484	2012
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者44人中32番目)	A genome-wide association study identified <i>AFF1</i> as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者12人中11番目)	Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01.	<i>Ann. Rheum. Dis.</i>	71	1095-1097	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：辻 省次

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Mitsui, J., <i>et al.</i> (共著者 17 名中 17 番目)	CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy.	<i>Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.</i>	159B	951-957	2012
Ishiura, H., <i>et al.</i> (共著者 28 名中 28 番目)	The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement.	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	91	320-329	2012
Ishii, A., <i>et al.</i> (共著者 13 名中 11 番目)	Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients.	<i>PLoS One.</i>	8	e56120	2012
Tsuji, S.	The neurogenomics view of neurological diseases.	<i>JAMA Neurol.</i>	9	1-6	2013
Ichikawa, Y., <i>et al.</i> (共著者 11 名中 11 番目)	Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1.	<i>J. Neurol. Sci.</i>	in press		2013

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：松原 洋一

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N., Sakamoto, O., Matsubara, Y., Saheki, T., Kobayashi, K., Ohura, T. and Kure, S.	Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in <i>SLC25A13</i> .	<i>Mol. Genet. Metab.</i>	105	553-558	2012
Abe, Y., <i>et al.</i> (共著者 12 名中 12 番目)	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey.	<i>Am. J. Med. Genet. A</i>	158A	1083-1094	2012
Metoki, H., <i>et al.</i> (共著者 19 名中 15 番目)	Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study.	<i>Clin. Exp. Hypertens.</i>	34	290-296	2012
Saito, Y., <i>et al.</i> (共著者 13 名中 13 番目)	Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia.	<i>Leuk. Res.</i>	36	1009-1015	2012
Asano, M., Fujimura, T., Wakusawa, C., Aoki, Y., Matsubara and Y., Aiba, S.	A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the <i>PORCN</i> gene.	<i>Acta. Derm. Venereol.</i>	93	120-121	2012
Patrinos, G.P., <i>et al.</i> (共著者 38 名中 28 番目)	Human Variome project country nodes: documenting genetic information within a country.	<i>Hum. Mutat.</i>	33	1513-1519	2012
Komatsuzaki, S., Sakamoto, O., Fuse, N., Uematsu, M., Matsubara, Y. and Ohura, T.	Clinical reasoning: a young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy.	<i>Neurology</i>	79	e63-68	2012
Izumi, R., <i>et al.</i> (共著者 14 名中 14 番目)	Exome sequencing identifies a novel <i>TTN</i> mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure.	<i>J. Hum. Genet.</i>	in press		

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：松本 直通

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
Saitsu, H., Kato, M. and Matsumoto, N.	Haploinsufficiency of <i>STXBPI</i> and Ohtahara syndrome.	Noebels, J., Avoli, M., Rogawski, M., Olsen, R.W. and Delgado-Escueta, A.V.	<i>Jasper's basic mechanism of the epilepsies, 4<sup>th</sup> edition</i>	Oxford University Press	New York, NY, USA	2012	824-834

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Sakai, H. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing.	<i>Hum. Genet.</i>	131	591-599	2012
Tsurusaki, Y. <i>et al.</i> (共著者31名中31番目、corresponding author)	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome.	<i>Nat. Genet.</i>	44	376-378	2012
Saitsu, H. <i>et al.</i> (共著者11名中11番目)	Whole exome sequencing identifies <i>KCNQ2</i> mutations in Ohtahara syndrome.	<i>Ann. Neurol.</i>	72	298-300	2012
Saitsu, H. <i>et al.</i> (共著者13名中13番目)	<i>CASK</i> aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia.	<i>Epilepsia</i>	53	1441-1449	2012
Miyake, N. <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	<i>PAPSS2</i> mutations cause autosomal recessive brachyolmia.	<i>J. Med. Genet.</i>	49	533-538	2012
Tsurusaki, Y., Kosho, T., Hatasaki, K., Narumi, Y., Wakui, K., Fukushima, Y., Doi, H., Saitsu, H., Miyake, N. and Matsumoto, N. (corresponding author)	Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating <i>OFD1</i> mutations in male patients.	<i>Clin. Genet.</i>	83	135-144	2013
Tsurusaki, Y., <i>et al.</i> (共著者12名中12番目、corresponding author)	A <i>DYNC1H1</i> mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance.	<i>Neurogenet.</i>	13	327-332	2012
Tsurusaki, Y., Kobayashi, Y., Hisano, M., Ito, S., Doi, H., Nakashima, M., Saitsu, H., Matsumoto, N. and Miyake, N.	The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders.	<i>J. Hum. Genet.</i>	in press		

Miyake, N. <i>et al.</i> (共著者11名中11番目、corresponding author)	<i>KDM6A</i> point mutations cause Kabuki syndrome.	<i>Hum. Mut.</i>	34	108-110	2013
Miyake, N. <i>et al.</i> (共著者18名中18番目)	Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous <i>UQCRC2</i> mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation.	<i>Hum. Mut.</i>	34	446-452	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載



研究分担者：山田 亮

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi T, <i>et al.</i> (共著者 21 名中 19 番目)	Genetic polymorphisms of the human <i>PNPLA3</i> gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese.	<i>PLoS One</i>	76	e38322	2012
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者 21 名中 18 番目)	ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese.	<i>PLoS One</i>	7	e40067	2012
Onuki, R., Yamada, R., Yamaguchi, R., Kanehisa, M. and Shibuya, T.	Population model-based inter-diplo-type similarity measure for accurate diplo-type clustering.	<i>J. Comput. Biol.</i>	19	55-67	2012
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者 20 名中 13 番目)	<i>PLD4</i> as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	<i>Arthritis Rheum.</i>	65	472-480	2013
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者 44 名中 42 番目)	A genome-wide association study identified <i>AFF1</i> as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012
Okada, Y., <i>et al.</i> (共著者 51名中49番目)	Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population.	<i>Nat. Genet.</i>	44	511-516	2012

共著者が 10 名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：日笠 幸一郎

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Mitsui, J. <i>et al.</i> (共著者 17人中4番目)	<i>CSF1R</i> mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy.	<i>Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.</i>	159B	951-957	2012
Nishijima, T., Komatsu, H., Higasa, K., Takano, M., Tsuchiya, K., Hayashida, T., Oka, S. and Gatanaga, H.	Single nucleotide polymorphisms in <i>ABCC2</i> associate with Tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study.	<i>Clin. Infect. Dis.</i>	55	1558-1567	2012
Higasa, K. <i>et al.</i>	Extremely slow rate of evolution in the HOX cluster revealed by comparison between Tanzanian and Indonesian coelacanth.	<i>Gene</i>	505	324-332	2012
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者 44人中6番目)	A genome-wide association study identified <i>AFF1</i> as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002455	2012

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

研究分担者：寺尾 知可史

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌	巻号	ページ	出版年
Terao, C. <i>et al.</i>	ACPA-negative RA consists of two genetically distinct subsets based on RF positivity in Japanese.	<i>PLoS One</i>	7	e40067	2012
Myouzen, K. <i>et al.</i> (共著者19名中4番目)	Functional variants in <i>NFKBIE</i> and <i>RTKN2</i> involved in activation of the NF- $\kappa$ B pathway are associated with rheumatoid arthritis in Japanese.	<i>PLoS Genet.</i>	8	e1002949	2012
Terao, C. <i>et al.</i>	<i>PLD4</i> as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.	<i>Arthritis Rheum.</i>	65	472-480	2013
Terao, C. <i>et al.</i>	Three groups in the 28 joints for rheumatoid arthritis synovitis - analysis using more than 17,000 assessments in the KURAMA database.	<i>PLoS One</i>	8	e59341	2013
Cui, J. <i>et al.</i> (共著者56名中11番目)	Genome-wide association study and gene expression analysis identifies <i>CD84</i> as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis.	<i>PLoS Genet.</i>	9	e1003394	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載

## VII. 学会発表に関する一覧表