

201238007A

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(難病関係研究分野)

地域蓄積・収集した稀少疾患の系統的原因究明

平成24年度 総括・分担研究報告書

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25年(2013年)4月

目 次

I. 総括研究報告書	
地域集積・収集した稀少疾患の系統的原因究明-----	3
吉浦孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）	
II. 分担研究報告書	
1. 次世代シーケンス解析, マッピング, 候補遺伝子解析および変異解析-----	19
研究分担者	
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）	
吉浦孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）	
2. 次世代シーケンス解析, マッピング, 候補遺伝子解析および変異解析-----	33
研究分担者	
萩 朋男（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・分子医学・准教授）	
2. Exome 解析, 迅速診断法の開発, 臨床診断-----	39
研究分担者	
要 匡（琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・准教授）	
成富 研二（琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・教授）	
3. 炎症疾患診断と試料収集, 炎症疾患遺伝子解析-----	55
研究分担者	
井田 弘明（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科学・准教授）	
4. 臨床症候群診断、試料収集-----	59
研究分担者	
渡邊 順子（久留米大学医学部・小児科学・講師）	
5. 臨床診断, 遺伝カウンセリング-----	65
研究分担者	
園田 徹（九州保健福祉大学保健学部・臨床遺伝学・教授）	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	67
IV. 主な研究成果の刊行物・別冊 -----	75

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (難病関係研究分野))
平成24年度総括研究報告書

研究課題：地域集積・収集した稀少疾患の系統的原因究明

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）

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）
荻 朋男 （長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・分子医学・准教授）
要 匡 （琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・准教授）
成富 研二（琉球大学大学院医学研究科・遺伝医学・教授）
園田 徹 （九州保健福祉大学保健学部・臨床遺伝学・教授）
井田 弘明（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科学・准教授）
渡邊 順子（久留米大学医学部・小児科学・講師）

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）

研究要旨

本研究の目的は（1）大規模高速シーケンサーを利用し、難病・稀少疾患の原因遺伝子を明らかにすること、（2）遺伝子情報に基づき、その疾患の治療法の開発の基盤とし医療への応用をはかることである。本提案で原因遺伝子解明を目指す疾患は、Cockayne 症候群、C 症候群、末端異骨症、筋線維腫症、筋萎縮性側索硬化症、歌舞伎症候群、遺伝性炎症疾患、LCM 症候群等である。本年は、既収集の whole exome 解析データを収集し、原因遺伝子特定に向けて解析を進めた。

A. 研究目的

本年度は、次世代シーケンサーを用いて稀少疾患の原因遺伝子を特定するべく、whole exome 解析を精力的に行うことを主眼とした。原因特定作業は長崎（吉浦研究分担班）と沖縄（要研究分担班）で担当した。荻グループは、同定した DNA 修復酵素変異の生化学的機能解析を行い、その他のグループは新規稀少難病疾患の発見に努めた。

B. 方法

1) UV^sSA 患者細胞の exome 解析と生化学的機能解析

昨年度来、同定していた UVSSA 遺伝子の機能解析を行った。全長の KIAA1530 遺伝子をレンチウイルス発現ベクターに組み込み、4 個の細胞ラインにトランスフェクションさせて細胞の欠陥機能が相補されるか否かを行った。

(2) Whole Exome 解析の pipeline 構築

患者 Exome 部位の濃縮には、illumina 社 TruSeq キットまたは Agilent 社 SureSelect キットを用いて、次世代シーケンサーは、HiSeq2000 または SOLiD を用いてペアエンド解析により行った。得られたデータは

NovoalignCSMPI (Novocraft 社, Malaysia) を使用しゲノム塩基配列に整列させた。生成された VCF file を Genome Data Toolkit (GATK) を用いて、細かい部分を再配列、微調整させ Base-quality score を計算させた。小さな欠失(deletion)・挿入(insertion)については、Dindel プログラムを用いて検出を行った。

検出された塩基置換および Insertion/Deletion, は ANNOVAR によって注釈付けした。dbSNP (Build 135) に登録されている rs 番号は、annotation file に含めた。1000Genome project に登録されている 2500 名の 4x(depth)ゲノム塩基配列決定によって得られているアレル頻度, NHLBI exome プロジェクトに登録されている 6500 名の exome データによって得られているアレル頻度は、そのアレル頻度を annotation file に含めて記述した。また、Annotation file には Segmental duplication 情報を記述した。以上の全ての情報をもとに疾患の候補変異の選択時には、rs 番号、アレル頻度、個人での zygoty の状況を組み合わせて deleterious (有害)な変異を候補遺伝子、候補変異として残す作業 (filtering step, prioritizing step) を行った。Prioritizing step は次ぎに示すとおりである。

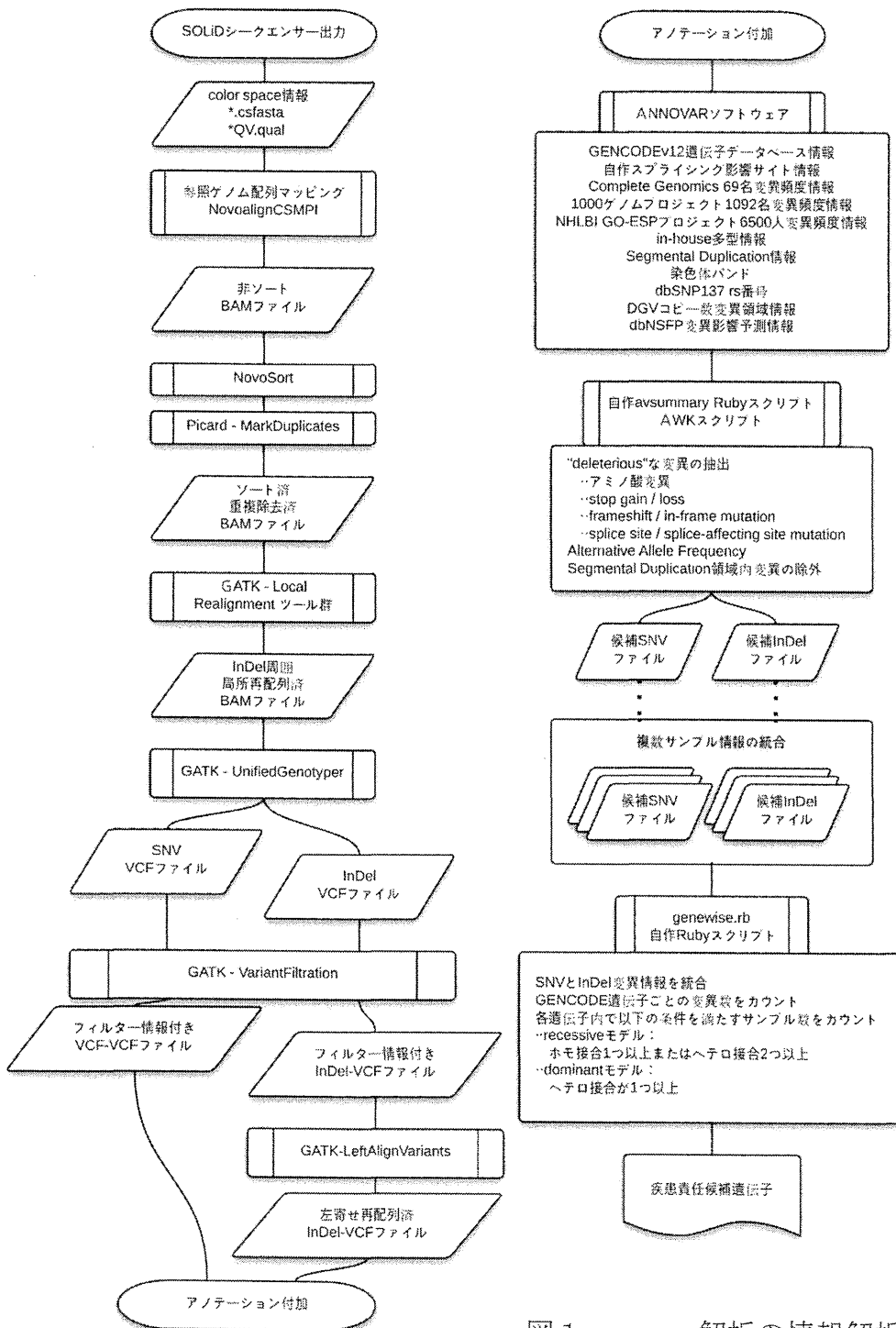


図1. exome 解析の情報解析 pipeline

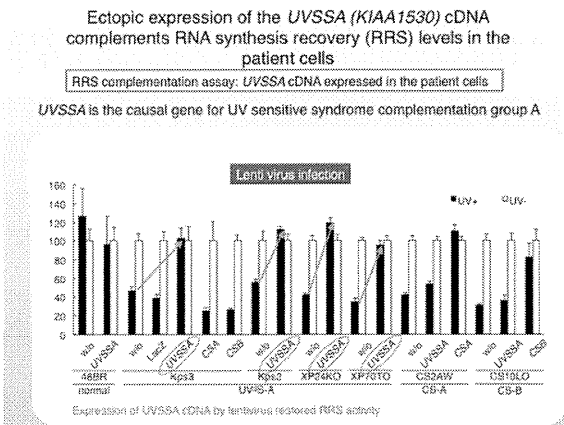
C. 結果

(1) UV^sSA 患者細胞の exome 解析

dbSNP (Build 131) および 1000Genome project phase I data に登録されていない一塩基変異は、以下の様な内訳であった。

	Ksp3	XP24KO
変異の可能性が高い SNV	217	202
変異の可能性が高い In/Del	46	41
Homozygous mutation	9	17
Compound Heterozygous	9	6
共通	1	

共通の homozygous 変異が UVSSA の原因であると推定された。変異は KIAA1530 遺伝子の stop gain 変異であった。



荻グループにより、レンチウイルスによる KIAA1530 遺伝子野発現相補試験によって、紫外線による DNA 損傷修復機構が回復していることが確認され、KIAA1530 遺伝子が UVSSA の原因で

ある事が生化学的に示された。

(2) 先端異骨症 (acrodyostosis) の原因遺伝子変異検索

臨床的に典型的な先端異骨症患児家族における exome 解析, *de novo* 変異検出, および *de novo* 変異を認める遺伝子の一致性を検討した結果, ホルモン感受性典型的先端異骨症の多くは, *PDE4D* 遺伝子に変異が認められた。

Whole exome 解析と Sanger シーケンス解析により, 現在までに, 5 種類の *de novo* 変異を同定した。

ホルモン抵抗性先端異骨症においては, *PRKARIA* 遺伝子変異を認め, 他の非典型的先端異骨症には *GNAS* 遺伝子を含め変異を認めなかった。

(3) C(様)症候群の原因遺伝子変異検索

Whole exome 解析, Sanger シーケンスの結果, C 様症候群患児 5 人に計 5 種類の *ASXL1* 遺伝子変異を同定できた。それらは, 全て exon 12, 13 に集中しており, 他の報告からも, これらエクソンに変異は集中していると思われる。

一方, 20 人の C あるいは C 様症候群に *ASXL1* 遺伝子変異を認めなかったが, whole exome 解析の結果, 1 人に本症候群に関連すると思われる新

規遺伝子 (遺伝子 Z) の変異を *de novo* で認めた。本変異は、正常対照者 200 人に認められず、また遺伝子機能から原因である可能性が高いと考えている。

(4) 沖縄型遺伝性運動感覚ニューロパチーの原因遺伝子変異検索

本疾患の原因候補領域は、3q12.1-q12.2(rs3821358-rs1449308)の約 2.2Mb の範囲にあり、これら全領域をカバーするに LA-PCR primer を設定し、増幅・濃縮を行った後、NGS ペアエンド解析を行った。遺伝子エクソン内の SNV は、6 種類検出され、この中で TFG c.854 (p.285L) のみが新規 SNV であり、コントロール 200 人に認められなかった。本変異が原因であると推定された。

(5) Ohdo 症候群の原因遺伝子変異検索

Whole exome 解析の SNP, indel call で得られたデータについて、患児にホモ接合で、両親にヘテロ接合で認められる遺伝子変異の抽出を行ったところ、1 つの候補遺伝子変異 (遺伝子 Y) が抽出された。本変異は、SNP データベースに登録がなく新規のものであり、沖縄コントロール 100 人に認められず、原因である可能性が高いと考えられた。

(6) NGS を用いた奇形症候群 (C 症候群を含む結合織遺伝子関連疾患群) の網羅的迅速診断法の開発

C 症候群は、頭蓋骨癒合の一つである三角頭蓋を特徴とするが、三角頭蓋を呈する症候群は他にも知られており、また、他の頭蓋骨癒合と合併することもある。よって、これらを包括的に診断可能にするため、頭蓋骨癒合を呈する疾患を全てリストアップし、加えて、結合織の異常に関連する疾患群をリストアップし、網羅的遺伝子診断の対象とした。

対象とした症候群は 212 疾患とし、総遺伝子数 96、総エクソン数 2321、総アンプリコン数 19997、総解析長 1.07Mb の濃縮系をセットアップした。

D. 考察

exome 解析によって稀少疾患でも十分に原因遺伝子を同定することが可能であると考えられる。我々は、本来の意味で“稀少”である 1 例～数例の疾患群も多く解析している。同じ疾患に分類されていても、exome から得られた変異情報を重ね合わせから 1 個の原因遺伝子同定までに至らない例も多い。おそらくは、同一の症状を示す臨床診断疾患は、locus heterogeneity が多くと考えられる。稀少疾患は、遺伝子も特定の一遺伝子が原因であると考えていたが、そうでは稀少とはいって

も多くの症例の解析->重ね合わせを行う必要がある。

Kabuki症候群, UV感受性疾患, Burugada症候群などは, キャピラリーシーケンサーにてこれまで報告された遺伝子には変異を認めない例を解析しているが, ときおりexome解析から既知の遺伝子変異が認められることがある。キャピラリーシーケンサースクリーニング時に増幅効率の異なるprimer設定が原因で見落とされたものと考えられる(データは示していない)。この意味でも, キャピラリーシーケンサーによる塩基情報取得よりも, 次世代型(大規模, パーソナルタイプ含め)シーケンサーによる網羅的なゲノム解析情報が, これからますます

重要となる。キャピラリーシーケンサーは, 一点だけの最終的な確認の為の手段となっていくであろう。

E. 結論

本年度, 新規の疾患原因遺伝子として UVSSA 遺伝子, 先端異骨症(acrodysostosis), C-様症候群, 沖縄型遺伝性運動感覚ニューロパチー, Ohdo症候群の原因遺伝子を同定した。また, ALS に関しては, 既知の遺伝子 SETXが見出され, WHIM-様症候群は, 既知であるが allelic な疾患が見つかった。その他の稀少疾患解析は, 現在進行中である。以下に, 進行中の exome 解析対象疾患をまとめる。

Disease	MIM number	Symptoms	Inherit pattern	Genes	Status
UVSSA	614632	紫外線感受性	AR	KIAA1530 (UVSSA)	Nature Genetics 報告
紫外線感受性疾患群 (Seckel, XP 等)	heterogenous	紫外線感受性	AR	finding	Superimposing
Burugada 症候群	heterogenous	心臓伝導障害	AD	Known gene & New gene	Superimposing
ALS	heterogenous	Motor neuron deficiency	AR? AD?	SETX (AD) Other unknow	Superimposing
LMC 症候群	(Chandler et al., 2006)	Leukodystrophy, Microcephaly, Cerebral malformation	AR?	finding	Superimposing
Kabuki 症候群	MLL2 (-) KDM6A(-)	Eversion of the lower eyelids	AD	finding	Superimposing
WHIM-like 症候群	606593	Wart, Hypogammaglobulinemia,	AD?	Known gene	線維芽細胞にて機能解析予定

		Myelokathexis			
Arrhinia	No entry	無鼻症	de novo	finding	Superimposing
習慣性不育症	No entry	習慣性不育	AD? AR?	finding	Waiting for exome
家族性筋線維腫症	228550	筋線維腫	AD		Waiting for exome
Beckwith-Wiedemann 症候群	130650	原因ではなく homozygous 変異 検索	AR 変異 探し	finding	Superimposing
間葉性異形成胎盤	No entry	胞状奇胎様胎盤	??	finding	Superimposing
家族性肺がん	SFTP(-)	肺がん	AD	finding	Superimposing
腎臓骨化症	No entry	腎臓へのカルシウム沈着	AR	candidate 3 genes	Superimposing
下垂体低形成症	262600 (PROP1) 以外	下垂体ホルモン不全	de novo?		Waiting for samples
Zimmerman-Laband 症候群	135500	Gingival fibriomatosis, absent nail	de novo?		Waiting for samples

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura KI, Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled

nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 44(5): 586-592, 2012 May.

2. Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, Minami S, Hayashida C, Kondo H, Suzuki K, Saenko V, Yoshiura K, Mitsutake N, Yamashita S. Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups. *PLoS One* 7(4): e36063, 2012 April.
3. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa

- H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 57(5): 338-341, 2012 May.
4. Arai J, Tsuchiya T, Oikawa M, Mochinaga K, Hayashi T, Yoshiura KI, Tsukamoto K, Yamasaki N, Matsumoto K, Miyazaki T, Nagayasu T. Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. *Lung Cancer* 77(2): 281-287, 2012 Aug.
 5. Mishima H, Aerts J, Katayama T, Bonnal RJ, Yoshiura K. The Ruby UCSC API: accessing the UCSC genome database using Ruby. *BMC Bioinformatics* 13: 240, 2012 Sep.
 6. 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* 49(6): 714-717, 2012 Nov.
 7. Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K. [109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: educational lecture: 14. Autoinflammatory syndrome]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 101(9): 2733-2739, 2012 Sep.
 8. *Ogi T, Walker S, Stiff T, Hobson E, Limsirichaikul S, Carpenter G, Prescott K, Suri M, Byrd P, Matsuse M, Mitsutake N, Nakazawa Y, Vasudevan P, Barrow M, Stewart G, Taylor M, O'Driscoll M, and Jeggo P. Identification of the first ATRIP-deficient patient and novel mutations in ATR define a clinical spectrum for ATR-ATRIP Seckel syndrome. *PLoS Genetics*, 8: e1002945, 2012.
 9. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and *Ogi T. Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *American Journal of Human Genetics*, in press, 2013.
 10. Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitho S, Sugiura M. Prenatal diagnosis of X-linked

- recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstetr Gynaecol Res*, in press, 2013.
11. Altıncık A, Kaname T, Demir K, Böber E. A novel mutation in a mother and a son with Aarskog-Scott syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, (2013) doi: 10.1515/jpem-2012-0233. [Epub ahead of print].
 12. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet*, in press, 2013.
 13. Kaname T, Yanagi K, Naritomi K. A commentary on the diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. *J Hum Genet*, 58: 57, 2013.
 14. Jinam T, Nishida N, Hirai M, Kawamura S, Oota H, Umetsu K, Kimura R, Ohashi J, Tajima A, Yamamoto T, Tanabe H, Mano S, Suto Y, Kaname T, Naritomi K, Yanagi K, Niikawa N, Omoto K, Tokunaga K, Saitou N. The history of human populations in the Japanese Archipelago inferred from genomewide SNP data with a special reference to the Ainu and the Ryukyuan populations. *J Hum Genet*, 57: 787-795, 2012.
 15. Yanagi K, Kaname T, Wakui K, Hashimoto O, Fukushima Y, Naritomi K. Identification of four novel synonymous substitutions in the X-linked genes neuroligin 3 and neuroligin 4X in Japanese patients with autistic spectrum disorder. *Autism Res Treat*, 2012 : 724072, 2012.
 16. Cheung W, Kotzamanis G, Abdulrazzak H, Goussard S, Kaname T, Kotsinas A, Gorgoulis VG, Grillot-Courvalin C, Huxley C. Bacterial delivery of large intact genomic-DNA-containing BACs into mammalian cells. *Bioeng Bugs*, 3(2): 86-92, 2012.
 17. Kaname T, Yanagi K, Maehara H. Osteosarcoma and midkine. 'Midkine: From embryogenesis to pathogenesis and medication' Ergüven M, Billir A, Muramatsu T. Eds. Springer, New York, pp313-319, 2012.
 18. 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*, 44(4): 376-378, 2012.
19. He Y, Wang WR, Xu S, Jin L; Pan-Asia SNP Consortium. Paleolithic Contingent in Modern Japanese: Estimation and Inference using Genome-wide Data. *Sci Rep*, 2:355, 2012.
20. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Masumoto J, Yachie A, Furukawa H, Ishibashi H, Ida H, Yamazaki K, Kawakami A, Agematsu K. Familial Mediterranean Fever in Japan. *Medicine (Baltimore)* 91: 337-343, 2012.
21. Migita K, Ida H, Moriuchi H, Agematsu K. Clinical relevance of MEFV gene mutations in Japanese patients with unexplained fever. *J Rheumatol*. 39: 875-877, 2012.
22. Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Yoshinaga H, Jozaki K, Okada J, Watanabe Y, Aoki A, Shiozaki A, Saito S, Koide K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Aberrant methylation of H19-DMR acquired after implantation was dissimilar in soma versus placenta of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A*. 158A(7): 1670-1675, July 2012.
23. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T. Coagulopathy in Patients With Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Remission State: A Previously Unrecognized Complication. *Pediatrics*. 131(1):e327-330, Jan 2013.
24. Higashimoto K, Maeda T, Okada J, Ohtsuka Y, Sasaki K, Hirose A, Nomiyama M, Takayanagi T, Fukuzawa R, Yatsuki H, Koide K, Nishioka K, Joh K, Watanabe Y, Yoshiura K, Soejima H. Homozygous deletion of *DIS3L2* exon 9 due to non-allelic homologous recombination between LINE-1s in a Japanese patient with Perlman syndrome. *European Journal of Human Genetics*. in press 2013 Mar 13. doi: 10.1038/ejhg.2013.45. [Epub ahead of print]
25. Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina

- M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Goto YI, Matsumoto N. Source. Mitochondrial Complex III Deficiency Caused by a Homozygous UQCRC2 Mutation Presenting with Neonatal-Onset Recurrent Metabolic Decompensation. *Hum Mutat.* 34(3): 446-452. 2013, Mar.
26. Ikewaki N, Sonoda T, Nakamura M, Ishizuki T, Higuchi G, Sugimoto S. Action of *Taimatsu* fermented rice germ solution on human immune responses. *J. of Kyushu Univ. of Health and Welfare* 14: 177-182, 2013, Mar.
27. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. 中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常リウマチ科, 47(6): 654-660, 2012.
28. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. プロテアソーム病 炎症と免疫, 20(6): 609-614, 2012.
29. 井田弘明, 福田孝昭. 自己炎症症候群の定義と分類 九州リウマチ 32(2): 75-78, 2012.
30. 井田弘明, 福田孝昭. 自己炎症症候群 日本臨床 70(suppl 8):561-568, 2012
31. 井田弘明. 自己炎症症候群 日本医事新報 4615:78-83, 2012
- 2) 学会発表
国際学会
ESHG2012 (EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2012), 6 月 23 日-26 日, Nürnberg, Germany
P12.131:Tadashi Kaname, Kumiko Yanagi, Yukako Muramatsu, Takaya Tohma, Hiroaki Hanafusa, Konomi Morita, Shinya Ikematsu, Yusuke Itagaki, Hiroko Taniai, Kenji Kurosawa, Seiji Mizuno, Koichiro Yoshiura, Kenji Naritomi. A mutation detected by exome sequencing and phenotypic variability in a family with Lenz microphthalmia syndrome.
P02.150: Ganaha A., Kaname T., Yanagi K., Narutomi K., Usami S., Suzuki M. Distinct pathogenic substitution of IVS15+5G>A in the SLC26A4 gene in patients with enlarged vestibular aqueduct and Pendred syndrome in Okinawa islands.
- Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism 2012.8.30-9.2 (Birmingham)**
Two cases of neonatal onset type II citrullinemia diagnosed by urine organic acids based newborn screening. Watanabe Y, Tashiro K, Aoki K, Seki Y, Yanagi T, Okada J,

Mizuochi T, Inokuchi T, Yoshino M,
Matsuishi T.

**The American Society of Human
Genetics, 62nd Annual Meeting, San
Francisco, CA, USA, November 6-10,
2012.**

2758W: Kaname T., Yanagi K., Okamoto
N., Kurosawa K., Izumikawa Y.,
Fukushima Y., Makita Y., Tsukahara
M., Altincik A., Mizuno S., Naritomi
K. Novel mutations of the FGD1 gene
in 16 patients with Aarskog-Scott
syndrome.

724T: Watanabe Y, Tashiro K, Aoki K,
Inokuchi T, Seki Y, Yanagi T, Mizuochi
T, Yoshino M, Matsuishi T. Two cases
of neonatal onset type II citrullinemia
diagnosed by urine organic acids based
newborn screening.

**10th Korean PWS Symposium, Seoul,
Korea, September 18, 2012.**

(invited): Kaname T. A practical approach
to genetic diseases by next-generation
sequencing technologies. :

**The 13th Annual Bioinformatics Open
Source Conference, 2012年7月13-14日,
Long Beach Convention Center, Long
Beach, CA, USA.**

Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal,
Naohisa Goto, Francesco Strozzi,

Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem,
Ruby UCSC API, and Bioruby. (口演)
Hiroyuki Mishima, Raoul J.P. Bonnal,
Naohisa Goto, Francesco Strozzi,
Toshiaki Katayama, Pjotr Prins: Biogem,
Ruby UCSC API, and Bioruby. (ポスタ
ー)

**20th Annual International Conference
on Intelligent Systems for Molecular
Biology, 2012年7月15-17日, Long
Beach Convention Center, Long Beach,
CA, USA.**

(06) Hiroyuki Mishima, Jan Aerts,
Toshiaki Katayama, Raoul J.P. Bonnal,
Koh-ichiro Yoshiura: The Ruby UCSC
API: accessing the UCSC Genome
Database using Ruby. (ポスター)

**IEIIS 2012 Homeostatic Inflammation
Symposium 2012.10.23-26 Tokyo**

Ida H, Kaieda S, Honda S, Arima K,
Yoshiura K, Kanazawa N, Fukuda T.
Proteasome disability syndrome: a
novel autoinflammatory syndrome

国内学会

**第115回日本小児科学会学術集会 2012
年4月20日（金）～22日（日），福
岡国際会議場；福岡**

O-334: 次世代シーケンサによるレン
ツ小眼球症候群の変異同定と診断

システムの確立. 要 匡, 當間隆也,
村松友佳子, 板垣裕輔, 水野誠司,
黒澤健司, 成富研二

O-235: 骨髄移植を受けたI-cell病の長期予後. 渡邊順子, 矢部晋正, 加藤俊一, 大友孝信, 酒 井則夫, 賀佐伸省, 松石豊次郎, 芳野 信

O-059: 高度肺気腫に対し肺容量減少術が著効したFLNA1遺伝子変異を持つ女兒の術語経過報告. 十亀由喜子, 岡松由記, 木村光一, 渡邊順子, 芳野 信, 松石豊次郎

O-233: SNPに基づくハプロタイプ解析による差異OTCアレルの特定. 芳野 信, 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 神田芳郎, 澤田 智, 岡野善

P-523: Hunter症候群患児に対するIdursulfatase補充は心室中隔, 左室後壁肥厚を改善する. 高瀬隆太, 大平智子, 渡邊順子, 須田憲治, 松石豊次郎, 芳野 信

P-533: Zellweger症候群の点状石灰化の形態は鑑別診断上価値がある. 芳野裕子, 牛嶋規久美, 下村 豪, 松岡尚久, 岡田純一郎, 久野 正, 浦部大策, 芳野 信, 下澤伸行

第35回日本小児遺伝学会学術集会
2012年4月18日(水)~19日(木), 久留米大学筑水会館, 久留米.

11:40~12:30: 次世代シーケンスを中

心とした最近の話題. 吉浦孝一郎
1-2-4: 家村素史, 渡邊順子, 高瀬隆太,
吉本裕良, 工藤嘉公, 芳野 信, 松石
豊次郎, 吉田晶子, 森崎裕子, 森崎隆
幸, 須田憲治. 複数弁置換術および
冠動脈拡大を伴い成人期まで経過観
察し得ている Shprintzen-Goldberg 症
候群の一例.

第8回広島大学-長崎大学連携研究事業
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- 2012年6月2日(土), 場所:
長崎大学医学部良順会館ボードイン
ホール, 長崎

3-7: 次世代シーケンサーSOLiD5500
による塩基配列決定の問題点とプ
ロトコールの改良. 吉浦孝一郎,
林田知佐, 川道麻衣子, 佐々木健
作, 木下晃, 三嶋博之

第33回日本炎症再生医学会 H24年7
月5日~6日 福岡
プロテアソーム機能不全症(中條-西
村症候群)の炎症病態. 井田弘明,
有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎

第52回日本先天異常学会学術集会
2012年7月6日(金)~8日(日),
東京女子医科大学弥生記念講堂; 東京

PA2-4: Bohring-Opitz症候群および

Opitz C症候群における遺伝子変異.
要 匡、柳久美子、福島義光、蒔田
芳男、水野誠司、吉浦孝一郎、新川
詔夫、成富研二

第19回日本遺伝子診療学会 2012年7
月27日(金)～28日(土), 三井ガ
ーデンホテル千葉; 千葉

O-7: Aarskog-Scott症候群における
FGD1遺伝子変異解析. 要 匡、柳久
美子、岡本伸彦、黒澤健司、泉川良
範、福島義光、蒔田芳男、近藤郁子、
塚原正人、Ayca Altincik、水野誠
司、伊藤靖典、成富 研二

第63日本皮膚科学会中部支部学術大
会 2012年10月13日(土)～14日(日),
場所: 大阪国際会議場, 大阪

シンポジウム1【自己炎症疾患研究
の目指すもの】SY1-4: 遺伝子ハ
ンティングの実際.

第 57 回日本人類遺伝学会 2012 年 10
月 24 日 (水) ～27 日 (土), 京王
プラザホテル, 東京

シンポジウム5 (英語セッション)
【次世代シーケンサーと疾患ゲノ
ム解析】S5-2: 次世代シーケンサ
ー解析対象疾患の選択.

LS-11-2: ターゲットリシーケンス再
び—from bench to clinic-. 要 匡

O-69: BCOR遺伝子変異(c.254C>T)を
認めた胎児Lenz無眼球症の1例.
鈴木伸宏、要 匡、柳久美子、村
松友佳子、谷合弘子、水谷栄太、
大林伸太郎、齋藤伸治、杉浦真弓

O-110: Perlman 症候群における
DIS3L2 のエクソン 9 の欠失は
LINE-1 間の非相同組み換えによっ
て生じる. 東元 健, 前田寿幸,
八木ひとみ, 岡田純一郎, 佐々木
健作, 吉浦孝一郎, 渡邊順子, 副
島英伸

P-5: G-band 染色により核型
46,XY,der(3)der(7),inv
ins(3;7)(q21;q32q21.1) とされた裂
手裂足患児の転座点解析. 柳 久
美子, 要 匡, 小口良子, 當間隆
也, 泉川良範, 吉浦孝一郎, 新川
詔夫, 成富研二

P-12: 全胞状奇胎特異的 microRNA の
同定とその臨床応用に関する検討.
長谷川ゆり, 三浦清徳, 東嶋 愛,
城 大空, 阿部修平, 三浦生子,
三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎,
増崎英明

P-130: ホルモン非抵抗性先端異骨症
のエクソーム解析. 要 匡, 柳 久
美子, 小口良子, 成富研二, 當間
隆也, 近藤達郎, 二井英二, 外木
秀文, 西村 玄, 吉浦孝一郎, 太
田 亨, 新川詔夫, 松浦信夫,
Dong-Kyu Jin

P-82: 22q11.2 欠失症候群の 2 家系の
経験 Experience with 2 families
carrying 22q11.2 Deletion Syndrome.
原田なをみ, 沼田早苗, 前野泰樹,
須田憲治, 芳野 信, 松石豊次郎,
橋本 隆, 渡邊順子

第24回日本小児口腔外科学会総会・学
術大会, 2012年11月24日 (土), 名古屋
市愛知学院大学
教育講演 6 : 次世代シーケンサーを
用いたDisease Gene Hunting. 三嶋博之

第 54 回日本先天代謝異常学会
2012.11.15-17 じゅうろくプラザ (岐阜
市)

O-49: Ornithine transcarbamylase
(OTC) 欠損症に潜在する凝固異常.
井原健二, 吉野 信, 保科隆之,
原田なをみ, 石井加奈子, 長谷川
有紀, 渡邊順子, 山口清次, 原 寿
郎

O-69: 膝蓋骨の異常石灰化を契機に
Zellweger症候群の診断に至った一
例. 芳野裕子, 牛嶋規久美, 下村 豪,
松岡尚久, 岡田純一郎, 久野 正,
浦部大策, 渡邊順子, 芳野 信,
下澤伸行

第35回日本分子生物学会年会, 2012年
12月11日 (火) ~14日 (金), 福岡市
福岡国際会議場・マリンメッセ福岡,
福岡

3W2III-6 (口演) : ヒトゲノム変異解
析ワークフローにおける公共デー
タベース活用. 三嶋博之, 吉浦孝一
郎

3P-0053 (ポスター) : ヒトゲノム変
異解析ワークフローにおける公共
データベース活用. 三嶋博之, 吉浦
孝一郎

4P-0017: Re-sequencing and
refinement of genomic structure of
six susceptibility regions to diabetes
mellitus in a mice strain (*Mus
musculus molossinus*). Kaname T,
Yanagi K., Song S., Li Z., Yamamura
K-i.

4P-0513: Expression and cellular
localization of the Trk-fused gene
(TFG). Yanagi K., Kaname T.,
Sakiyama Y., Takashima H., Naritomi
K.

2012年10月 バイオジャパン (横浜)
萩 朋男.

2012年7月 東京医科歯科大学難治疾
患研究所シンポジウム (東京)
萩 朋男.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許出願

日本国特許出願 特願 2011-71082 筆
頭発明者:荻朋男 発明の名称:日焼け
の原因遺伝子 出願人:長崎大学 出
願日:2011年3月28日

荻 朋男

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書