

同定 日本人類遺伝学会第58回大会 江陽グランドホテル(仙台) 2013年11月20~23日

7. 青木洋子、新堀哲也、井上晋一、松原洋一  
次世代シーケンサーを用いたヌーナン症候群の遺伝子診断と新規原因遺伝子検索 第116回日本小児科学会学術集会 広島国際会議場他(広島) 2013年4月19~21日
8. 井泉瑠美子、鈴木直輝、加藤昌昭、割田仁、高橋俊明、豎山真規、新堀哲也、青木洋子、松原洋一、舟山亮、西田有一郎、長嶋剛史、中山啓子、青木正志 Myofibrillar myopathy の大家系における次世代型シーケンサーを用いた原因遺伝子の同定 第54回日本神経学会学術大会 東京国際フォーラム(東京) 2013年5月29日
9. 緒方勤、田中紀子、河合昌彦、深見真紀、新堀哲也、青木洋子、松原洋一 エクソーム解析により TBX1 変異が同定された家族性の特徴的顔貌・鼻咽頭閉鎖不全・低Ca血症を呈する5例 日本人類遺伝学会第58回大会 江陽グランドホテル(仙台) 2013年11月20~23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  
“成育疾患にかかるゲノム情報の収集に関する研究”

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：国立成育医療研究センター研究所・副所長 梅澤 明弘

#### 研究要旨

成育疾患のゲノム解析に資するゲノム情報を収集するために、同意を得たサンプルのエクソーム解析結果を本研究班で構築したデータベースに登録した。データベースの SNV 情報は、成育疾患の候補遺伝子検索に有用であった。

#### A. 研究目的

成育疾患のゲノム解析に資するゲノム情報を収集し、希少性、孤発性の小児難病や産科疾患の解析に応用可能なゲノム情報基盤を確立する。

#### B. 研究方法

説明と同意の上で収集したヒトゲノム DNA 1-2 ug を用い、ゲノムライブラリーを作製した。エクソン領域の濃縮は、SureSelectXT all exon 80Mb (もしくは 51Mb) キットを用いた。本研究では、大部分の工程において Agilent 社の自動化システムを使用した。DNA ライブラリーのサイズ確認と濃度推定には、キャピラリー電気泳動装置 (Bioanalyzer (Agilent 社) もしくは LabChip GX (Caliper 社) ) を用いた。いずれも再現性良く安定して適切な平均インサート鎖長のライブラリーが作製できた。当施設で取得した全エクソン配列解析結果と、他施設の解析結果を統合するために、GATK を用いて variant call を行い、その後に filtering を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は当センター倫理委員会の承認を得、説明と同意を得た症例の解析を行った。

#### C. 研究結果

68 名分のエクソーム解析結果を本研究班データベース (Human Variation Genome Browser) にデポジットした。

#### D. 考察

試用期間から我々の独自のエクソーム解

析に利用し、候補 SNV の検索に非常に有用であること確認した。

#### E. 結論

日本人集団のゲノム情報データベースは、成育疾患のゲノム解析に有用であった。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Suzuki, E., Yatsuga, S., Igarashi, M., Miyado, M., Nakabayashi, K., Hayashi, K., Hata, K., Umezawa, A., Yamada, G., Ogata, T., Fukami, M. (2013) De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency. *M. Horm. Res. Paediatr.* 81, 139-144.
2. Kubo, A., Shiohama, A., Sasaki, T., Nakabayashi, K., Kawasaki, H., Atsugi, T., Sato, S., Shimizu, A., Mikami, S., Tanizaki, H., Uchiyama, M., Maeda, T., Ito, T., Sakabe, J., Heike, T., Okuyama, T., Kosaki, R., Kosaki, K., Kudoh, J., Hata, K., Umezawa, A., Tokura, Y., Ishiko, A., Niizeki, H., Kabashima, K., Mitsuhashi, Y., Amagai, M. (2013) Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 945-956.
3. Fukami, M., Tsuchiya, T., Vollbach, H.,

Brown, K.A., Abe, S., Ohtsu, S., Wabitsch, M., Burger, H., Simpson, ER., Umezawa, A., Shihara, D., Nakabayashi, K., Bulun,, S.E., Shozu, M., Ogata, T. (2013) Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E2013-2021.

## 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  
“正常コントロールデータベースに関する研究”

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：横浜市立大学医学研究科・教授 松本 直通

**研究要旨**

日本人正常例における全エクソーム解析 (Whole Exome Sequencing, WES) より得られたバリエーションとそのアレル頻度を網羅的に同定・集積し、他の研究者が利用できる有用な公開データベースを作成・公開することを目的として研究を進めた。平成 25 年度は正常対照例を 47 例追加し、計 429 例の WES データを用いて検出した 9,112,022 個の SNPs とそのアレル頻度を計算しデータベース化した。本データと他班のデータと合わせて計 1208 例の日本人コントロールデータベースとして Human Genome Variation Browser (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) に公開した。

**A. 研究目的**

日本人正常対照における WES で得られたバリエーションとそれらのアレル頻度を網羅的に明らかにし集積することにより、他の研究者が利用できる有用な公開データベースを作成することを目的とする。

**B. 研究方法**

本年度は 47 例の正常対照を追加し、本解析拠点研究で蓄積された 429 名の正常対照の WES データを用いて同定されたバリエーションのリスト化とそれらのアレル頻度を明らかにする。WES データは HiSeq2000 で産出し解析は Novoalign/Picard tools/GATK にて行いバリエーションを得た。WES データで個人特定ができないための仕掛けとしてバリエーションデータを個人間でシャッフルし、SNP 情報を用いた個人特定を不可能とする。SNP 検出には VQSR フィルターを用いる。それぞれのアレル頻度を計算しデータベース化する。

**(倫理面への配慮)**

データベースの公開に向けて改めて横浜市立大学医学部遺伝子ゲノム解析倫理委員会の承認を得てデータベースの公開を行った。

**C. 研究結果**

各検体の WES データをマッピング、PCR duplicate 除去、Re-alignment、Base

Quality re-calibration、圧縮し、40 検体ごとに genotyping し、40 検体 x10 グループのタイピング結果をマージし、全サンプルの再タイピングを行い、VQSR フィルターを用いて、9,112,022 個の SNPs を検出した。それぞれの SNPs にクオリティ情報の付加並びにランダムイズを施行し、個人特定を不可能とした形でデータベースへ供した。

**D. 考察**

本データベースは、リードカバレッジが確実な部位のバリエーションをカウントして得られた確実なアレル頻度を反映したもので信頼性が高く、かつ WES により網羅性を備えている。また日本人集団固有のアレル頻度であることから日本人を対象とした各種の研究において極めて有用で、他の研究者の使用に耐えうるものとなっていると考える。

**E. 結論**

WESを用いて得られた日本人正常対照のバリエーションのリストとアレル頻度を明らかにしデータベース化した。平成 25 年度までに正常対照 429 例の WES データを用い 9,112,022 個の SNPs を同定それぞれのアレル頻度を計算しデータベース化した。データ公開については改めて横浜市立大学倫理委員会の承認を受けたのち、他班のデータと合わせて計 1208 名の

日本人コントロールのデータベースを構築し公開した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsurusaki, Y., \*Kosho, T. (#denotes equal contribution), Hatasaki, K., Narumi, Y., Wakui, K., Fukushima, Y., Doi, H., Saitsu, H., Miyake, N., \*Matsumoto, N. (\*co-correspondence) (2013) 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. doi: 10.1038/jhg.2012.117.
2. Tsurusaki, Y., Kobayashi, Y., Hisano, M., Ito, S., Doi, H., Nakashima, M., Saitsu, H., Matsumoto, N., \*Miyake, N. (2013) The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders. *J. Hum. Genet.* 58, 113-115. doi: 10.1038/jhg.2012.117.
3. \*Miyake, N., Mizuno, S., Okamoto, N., Ohashi, H., Shiina, M., Ogata, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Saitsu, H., \*Matsumoto, N. (\*co-corresponding) (2013) KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum. Mut.* 34, 108-110. doi: 10.1002/humu.22229.
4. Kondo, Y., Koshimizu, E., Megarbane, A., Hamanoue, H., Okada, I., Nishiyama, K., Kodera, H., Miyatake, S., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Doi, H., Miyake, N., Saitsu, H., \*Matsumoto, N. (2013) Whole-exome sequencing identified a homozygous FNBP4 mutation in a family with a condition Microphthalmia with limb anomalies-like. *Am. J. Med. Genet. Part A* 161, 1543-1546.
5. \*Miyake, N.#, Yano, S.# (#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., \*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. doi: 10.1002/humu.22257.
6. \*Saitsu, H.#, Nishimura, T.#, Muramatsu, K.# (#denotes equal contribution), Kodera, H., Kumada, S., Sugai, K., Kasai-Yoshida, E., Sawaura, N., Nishida, H., Hoshino, A., Ryujin, F., Yoshioka, S., Nishiyama, K., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Arakawa, H., Kato, M., \*Mizushima, N., \*Matsumoto, N. (\*co-corresponding). (2013) De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat. Genet.* 45, 445-449. doi: 10.1038/ng.2562.
7. Kondo, Y., Saitsu, H., Miyamoto, T., Lee, B.J., Nishiyama, K., Mitsuko, N., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Kim, J.H., Yu, Y.S., \*Matsumoto, N. (2013) Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified by whole-exome sequencing. *Mol. Vis.* 19, 384-389.
8. Nakamura, K., Kato, M., Osaka, H., Yamashita, S., Nakagawa, E., Haginoya, K., Tohyama, J., Okuda, M., Wada, T., Shimakawa, S., Imai, K., Takeshita, S., Ishiwata, H., Lev, D., Lerman-Sagie, T., Cervantes-Barragán, D.E., Villarroel, C.E., Ohfu, M., Writzl, K., Stražičar, B.G., Hirabayashi, S., Chitayat, D., Reid, D.M., Nishiyama, K., Kodera, H., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Hayasaka, K., \*Matsumoto, N., \*Saitsu, H. (\*denotes co-corresponding). (2013) Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 81, 992-998.
9. Koshimizu, E.#, Miyatake, S.# (#denotes equal contribution), Okamoto, N., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Saitsu, H., Matsumoto, N. (2013) Performance comparison of bench-top next generation sequencers using

- microdroplet PCR-based enrichment for effective targeted sequencing in patients with autism spectrum disorder. *Plos One* 8, e74167. doi: 10.1371/journal.pone.0074167.
10. Iida, A., Okamoto, N., Miyake, N., Nishimura, G., Minami, S., Sugimoto, T., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Shiina, M., Ogata, K., Watanabe, S., Ohashi, H., Matsumoto, N.,\* Ikegawa, S. (2013) Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J. Hum. Genet.* 58, 391-394.
  11. Nakajima, M.,# Mizumoto, S.,# Miyake, N.,# (#denotes equal contribution) Kogawa, R., Iida, A., Ito, H., Kitoh, H., Hirayama, A., Mitsubuchi, H., Miyazaki, O., Kosaki, R., Horikawa, R., Lai, A., Mendoza-Londono, R., Dupuis, R., Chitayat, D., Howard, A., Ferraz-Leal, G., Cavalcanti, D., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Watanabe, S., Lausch, E., Unger, S., Bonafé, L., Superti-Furga, A., Ohashi, H., Matsumoto, N., Sugahara, K., Nishimura, G., Ikegawa, S\*. (2013) Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 92, 927-934.
  12. Nishiguchi, K.M., Tearle, R.G., Liu, Y., Oh, E.C., Miyake, N., Benaglio, P., Harper, S., Koskiniemi-Kuendig, H., Venturini, G., Sharon, D., Koenekoop, R.K., Nakamura, M., Kondo, M., Ueno, S., Yasuma, T., Beckmann, J.S., Ikegawa, I., Matsumoto, N., Terasaki, H., Berson, E.L., Katsanis, N., Rivolta, C. (2013) Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 16139-16144.
  13. Koder, H., Kato, M., Nord, A.S., Walsh, T., Lee, M., Yamanaka, G., Tohyama, J., Nakamura, K., Nakagawa, E., Ikeda, T., Ben-Zeev, B., Lev, D., Lerman-Sagie, T., Straussberg, R., Tanabe, S., Ueda, K., Amamoto, M., Ohta, S., Nododa, Y., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Hayasaka, K., King, M.-C., Matsumoto, N., \*Saitsu, H. (2013) Target capture sequencing for detection of mutations and copy number changes causing early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54, 1262-1269. doi: 10.1111/epi.12203.
  14. Ravenscroft, G.#, Miyatake, S.# (#denotes the first authors with equal contribution), Lehtokari, V.-L., Todd, E.J., Vornanen, P., Yau, K.S., Hayashi, Y.K., Miyake, N., Tsurusaki, Y., Doi, H., Saitsu, H., Osaka, H., Yamashita, S., Ohya, T., Sakamoto, Y., Koshimizu, E., Imamura, S., Yamashita, M., Ogata, K., Shiina, M., Bryson-Richardson, R.J., Vaz, R., Ceyhan, O., Brownstein, C.A., Swanson, L.C., Monnot, S., Romero, N.B., Amthor, H., Kresoje, N., Sivadurai, P., Kiraly-Borri, C., Haliloglu, G., Talim, B., Orhan, D., Kale, G., Charles, A.K., Fabian, V.A., Davis, M.R., Lammens, M., Sewry, C.A., Manzur, A., Muntoni, F., Clarke, N.F., North, K.N., Bertini, E., Nevo, Y., Willichowski, E., Silberg, I.E., Topaloglu, H., Beggs, A.H., Allcock, R.J.N., Nishino, I., Wallgren-Pettersson, C., \*Matsumoto, N.§, \*Laing, N.G.§ (§denotes equal contribution as the last author). (2013) Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 6-18. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.004.
  15. \*Miyake, N., Koshimizu, E., Okamoto, N., Mizuno, S., Ogata, T., Nagai, T., Kosho, T., Ohashi, H., Kato, M., Sasaki, G., Mabe, H., Watanabe, Y., Yoshino, M., Matsuishi, T., Takanashi, J., Shotelersuk, V., Tekin, M., Ochi, N., Kubota, M., Ito, N., Ihara, K., Hara, T., Tonoki, H., Ohta, T., Saito, K., Matsuo, M., Urano, M., Enokizono, T., Sato, A., Tanaka, H., Ogawa, A., Fujita, T., Yoko, Hiraki, Kitanaka, S., Matsubara, Y., Makita, T., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Yoshiura, K., \*Matsumoto, N., Niikawa, N. (2013) MLL2 and KDM6A mutations and their clinical consequences in Kabuki

- syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* 161, 2234-2243. doi: 10.1002/ajmg.a.36072.
16. #Nakamura, K., #Kodera, H., #Akita, T. (# denotes equal contribution), Shiina, M., Kato, M., Hoshino, H., Terashima, H., Osaka, H., Nakamura, S., Tohyama, T., Kumada, T., Furukawa, T., Iwata, S., Shiihara, T., Kubota, M., Miyatake, S., Koshimizu, E., Nishiyama, K., Nakashima, N., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Hayasaka, K., Ogata, K., Fukuda, A., \*Matsumoto, N., \*Saito, H. (\*denotes co-correspondence) (2013) De novo mutations in GNAO1 encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 496-505. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.014.
  17. Kodera, H., #, Nakamura, K. (#denotes equal contribution), Osaka, H., Maegaki, Y., Haginoya, K., Mizumoto, S., Kato, M., Okamoto, N., Iai, M., Kondo, Y., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Mitsuko, Nakashima, M., Miyake, N., Hayasaka, K., Sugahara, K., Yuasa, I., Wada, Y., \*Matsumoto, N., \*Saito, H. (\*co-corresponding). (2013) De novo mutations in SLC35A2 encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. *Hum. Mut.* 34, 1708-1714. doi: 10.1002/humu.22446.
  18. Ohba, C., Osaka, H., Iai, M., Yamashita, S., Suzuki, S., Aida, N., Doi, H., Tomita-Katsumoto, A., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N., Tanaka, F., \*Matsumoto, N., \*Saito, H. (\*co-correspondence). (2013) Diagnostic utility of whole exome sequencing in cerebellar atrophy in childhood. *Neurogenet.* 14, 225-232. doi: 10.1007/s10048-013-0375-8.
  19. Gupta, V.A., Ravenscroft, G., Shaheen, R., Todd, E.J., Swanson, L.C., Shiina, M., Ogata, K., Hsu, C., Clarke, N.F., Darras, B.T., Farrar, M., Hashem, A., Manton, N., Muntoni, F., North, K.N., Sandaradura, S., Nishino, I., Hayashi, Y.K., Sewry, C.A., Thompson, E.M., Brownstein, C.A., Yu, T.W., Allcock, R.J.N., Davis, M.R., Wallgren-Pettersson, C., Matsumoto, N., Alkuraya, F.S., Laing, N.G., Beggs, A.H. (2013) Identification of KLHL41 mutation-simplicates BTB-Kelch-mediated ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 1108-1017. doi:10.1016/j.ajhg.2013.10.020.
  20. Nakajima, J., Eminoglu, T.F., Vatansever, G., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saito, H., Kawashima, H., \*Matsumoto, N., \*Miyake, N. (\*co-correspondence). (2013) A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia syndrome. *J. Hum. Genet.* 58, 822-824. doi: 10.1038/jhg.2013.104.
- ## 2. 学会発表
1. Matsumoto, N. Mendelian exome analysis. The 10<sup>th</sup> International Workshop on Advanced Genomics (Tokyo, Japan), May 21, 2013.
  2. Matsumoto, N., Nishimura, T., Muramatsu, K., Kodera, H., Kumada, S., Sugai, K., Kasai-Yoshida, E., Sawaura, N., Nishida, H., Hoshino, A., Ryujin, F., Yoshioka, S., Arakawa, H., Kato, M., Mizushima, N., Saito, H. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. European Conference of Human Genetic 2013. (Paris, France), June 9, 2013.
  3. 松本直通 遺伝性難病のゲノム解析:現状と展望 臨床研究情報センター研修会 臨床研究情報センター (神戸) 2013年4月10日
  4. 松本直通 変革期を迎えた疾患ゲノム解析 九州大学産科婦人科学講演 九州大学医学部臨床研究棟 (福岡) 2013年5月15日
  5. 松本直通 変革期を迎えた疾患ゲノム解析 順天堂大学医学部セミナー 順天堂大学医学部 (東京) 2013年6月26日
  6. 松本直通 次世代シーケンサーを用いて

- わかってきたこと 第17回小児分子内分泌研究会特別講演 札幌北広島クラッセホテル(札幌) 2013年7月7日
7. 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 次世代解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発研究プロジェクトの成果発表会 都市センターホテル(東京) 2013年7月13日
  8. 松本直通 疾患ゲノム解析における次世代シーケンサーの有用性 第20回日本遺伝子診療学会大会・シンポジウム1 アクティビティ浜松コンgresセンター(浜松) 2013年7月19日
  9. 松本直通 次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析 CiRA genomics epigenomics and bioinformatics seminar series VIII CiRA(京都) 2013年8月23日
  10. 松本直通 コントロールデータベースに関する話題 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25年度第1回ワークショップ 芝蘭会館(京都) 2013年8月24日
  11. 松本直通 新たな時代を迎えた遺伝性疾患解析 神奈川県立循環器呼吸器病センター職員研修会 神奈川県立循環器呼吸器病センター(横浜) 2013年8月19日
  12. 松本直通 NGSがもたらしたヒト疾患ゲノム解析のパラダイムシフト 現場の会第三回研究会基調講演 神戸国際会議場(神戸) 2013年9月4日
  13. 松本直通 遺伝性疾患の責任遺伝子単離法 第23回遺伝医学セミナー講義 三井ガーデンホテル千葉(千葉) 2013年9月7日
  14. 松本直通 次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析:現状と限界 第22回発達腎研究会・特別講演 高槻市生涯学習センター(高槻) 2013年9月13日
  15. 松本直通 次世代シーケンス解析でわかってきたこと 第18回山形小児神経研究会・特別講演 パレスグランデール(山形) 2013年9月27日
  16. 松本直通 ヒト疾患エクソーム解析の現状と課題 第58回日本人類遺伝学会大会・シンポジスト 江陽グランドホテル(仙台) 2013年11月23日
  17. 松本直通 希少疾患・難病の全エクソーム解析-現状と課題- 日経バイオテク「希少疾患・難病の治療薬開発におけるゲノム活用」 秋葉原コンベンションホール(東京) 2013年12月3日
  18. 松本直通 Rare Variants in Human Diseases 東京大学大学院人類遺伝学特論II 東京大学(東京) 2013年12月4日
  19. 松本直通 WDR45 変異が来すヒト疾患 大阪大学蛋白質研究所セミナー・オートファジーと疾患 大阪大学蛋白質研究所(吹田) 2013年2月21日
  20. 松本直通 次世代シーケンサーによる難病遺伝子解析 第8回ファブリー病シンポジウム・教育講演 東京コンファレンスセンター(東京) 2014年3月1日
  21. 松本直通 次世代シーケンサー解析と小児医療 平成25年度第2回バイオビジネス・スタートアップ〜ゲノム解析による疾患の原因究明とその基盤技術〜 AP 横浜西口(横浜) 2014年3月5日
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
    1. 特願 2013-123660 才津浩智/松本直通 小児期のでんかんおよび不随意運動をきたす疾患の検出方法 2013年6月12日
    2. 特願 2013-157339 松本直通/三宅紀子 ケトン血症を伴うリー脳症患者または保因者の検出法 2013年7月31日
    3. 特願 2013-252720 鶴崎美徳/松本直通 Coffin-Siris 症候群の新規遺伝子診断法 2013年12月6日
    4. PCT/JP2013/71620 松本直通/三宅紀子 ミトコンドリア複合体III欠乏症患者又は保因者の検出方法 2013年8月9日・2014年2月7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

研究責任者：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

本年度は、昨年度実施したゲノム変異データベースの構築に引き続き、当該データベースをよりよいものにするため、日本人標準 eQTL 情報を同ゲノムデータベースと連携する形で作成した。

#### 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、その付加価値として eQTL マッピングを実施しその成果をデータベースに登録公開した。

#### B. 研究方法

マイクロアレイ発現チップによる実験を定型的に実施し、その結果をゲノム多型と比較し、ecis/trans-効果の評価を行った。解析にあたっては、定型的なデータのクオリティチェックののち、全 cis、全 trans 効果についてその分布をとり、基本的には FDR の考え方に基づいて、その意味の大きな関連を検出した。

特に、常染色体・X染色体の別、性別と年齢の影響とについて最新の手法を適用してその発現特性について解析した。

#### (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。eQTL マッピングにあたっては、京都大学医の倫理委員会の基準の通り実施した。

#### C. 研究結果

eQTL の成果を昨年度来、実施してきたゲノム変異データベース上に登録する仕組みを実装し、登録した。公開にあたっては、

研究コミュニティの検索閲覧の便宜に大きく配慮した設計を試み、試用期間の意見募集などを経て公開版を固定し公開した。

#### 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。変異データベースそれ自体が有用であり、かつ重要であるが、それに付加情報として、eQTL 情報を連携して公開できたことは、eQTL から得られた知見と同様、意義深いことであった。幸い、eQTL を含め変異データベースは国内を中心とした研究コミュニティに歓迎されているとの非公式の報告を聞いている。

#### E. 結論

研究全体の進行に即して分担部分を遂行した。日本人のゲノム・トランスクリプトームの規範となるデータベース公開に至った。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hamaguchi, Y., Fujimoto, M., Matsushita, T., Kaji, K., Komura, K., Hasegawa, M., Kodera, M., Muroi, E., Fujikawa, K., Seishima, M., Yamada, H., Yamada, R., Sato, S., Takehara, K., Kuwana, M. (2013) Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA

synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 8, e60442.

2. 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., 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.
3. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M., Shimizu, M., Kawaguchi, T., Chen, Z., Naruse, T.K., Sato-Otsubo, A., Ebana, Y., Maejima, Y., Kinoshita, H., Murakami, K., Kawabata, D., Wada, Y., Narita, I., Tazaki, J., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Ogawa, S., Komuro, I., Nagai, R., Yamada, R., Tabara, Y., Isobe, M., Mimori, T., Matsuda, F. (2013) Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 289-297.

## 2. 学会発表

1. Narahara, M., Matsuda, F., Yamada, R. et al. Establishing an eQTL map of the Japanese population. American Society of Human Genetic Annual Meeting, (Boston, USA), October 22-26, 2013.
2. Narahara, M., Matsuda, F., Yamada, R. et al. 日本人における Ectl マップの構築 第58回日本人類遺伝学会 江陽グラ  
ンドホテル (仙台) 2013年11月22日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

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  
“遺伝子リファレンス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・特定講師 日笠 幸一郎

#### 研究要旨

本課題は、稀少難治性疾患研究拠点の連携により、日本人遺伝子リファレンス情報および稀少難治性疾患の遺伝子変異情報を格納するデータベースを構築・公開し、遺伝子変異に応じた精度の高い診断、迅速な治療方針の決定による質の高い「個の医療」の実現に資することを目的とする。昨年度までに整備した情報基盤をもとに、データベースの改良とエントリーの充実化をはかり、2013年11月に、完成したデータベースを広く研究者コミュニティに公開した。公開から3ヶ月で71万回のアクセスを記録しており、掲載した情報の有用性が証明された。

#### A. 研究目的

難治性疾患における遺伝子診断体制の確立にあたり、同定された変異に適切な解釈を付与するためには、患者の臨床情報や遺伝子変異の生物学的意義等が集約された情報基盤の整備が不可欠である。本課題では、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を構築し、公開することを目的とする。原因遺伝子変異の情報を研究者コミュニティが共有可能な情報基盤を整備することにより、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

##### データベース構築

- 1) データ公開に向けた準備を整える。運営委員会で決定したデータ公開範囲に応じてウェブページを作成し、小規模データの試験的な公開を経て意見を集約し、正規版を作成する。
- 2) データ公開範囲に則った形にデータを出力するべく、データベースの修正・更新を実施する。

##### データエントリー

- 1) 日本人集団のゲノム変異情報の収集と格納を行い、年度半ば完了を目指し情報を充実させる。
- 2) 難病患者における原因遺伝子の突然変異の

遺伝型や遺伝子塩基配列の情報の格納を実施する。

##### (倫理面への配慮)

解析に用いた検体、他施設より収集した検体情報は全て二重匿名化されており、各施設の倫理委員会の承認を得ている。

#### C. 研究結果

##### データベース構築

昨年度までに整備したデータベースの機能や利用におけるインターフェースの利便性について評価を得るため、2013年2月からセキュリティに細心の注意を払いつつ研究分担者、連携研究者を対象に限定的に公開し、フィードバックされた情報を集約してデータベースの改良と機能の追加を行った。

- 4) データベース構造・閲覧インターフェースの改良、及び、全データエントリー登録が完了した2013年11月12日に、遺伝子リファレンスデータベース (Human Genetic Variation Database: HGVD) を公開し、記者会見や学会等を通じて広く情報を配信した

( <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB> )。

##### データエントリー

- 1) 日本人集団のゲノム変異情報の集約を実施した。具体的には、SNPアレイを用いたゲノムスキャンニング法により得られた3,248人

の健常者の一塩基多型頻度情報の標準化を行い、データベースに蓄積した。次世代シーケンサーによる日本人ゲノム変異情報については、研究分担者から提供されたデータも含め、計 1,208 検体のエクソームシーケンス情報より多種多様なゲノム変異情報を抽出し、それらの頻度情報を集約してデータベースへ蓄積した。また当該疾患の研究に資するため、ウェブページから必要情報（染色体位置、頻度情報、遺伝子情報等）の一括ダウンロードを可能にした。

2)エクソーム解析を実施した DNA 検体 300 例については、ゲノムスキニング法による一塩基多型情報、及び、発現解析アレイによる末梢血 RNA からの遺伝子発現量情報を収集した。これらの情報をもとに、遺伝子多型と発現量との関連解析 (eQTL 解析) を実施し、結果をデータベースに登録した。当初は、この解析結果をデータベースに加えることを想定していなかったが、エクソーム解析で見出された新規のゲノム変異の機能的役割を解釈する上で有用な付加価値情報となるため、事業計画に加えた。

3)ゲノム解析によって同定された難病の原因となる日本人特異的な遺伝子変異の情報提供を受けてデータベースに蓄積し、12 疾患、215 変異の登録が完了した。また、変異データの自動登録インターフェイスを設計、構築、公開し、様々な研究施設からのデータ受け入れ態勢を整えた。本年度中に少なくとも 35 遺伝子、600 変異のデータが登録される予定である。

#### D. 考察

研究拠点の代表者による運営委員会で策定された事業計画と設計制度に沿って最終目標に至るまで円滑な事業の推進が達成され、2013 年 11 月 12 日に遺伝子リファレンスライブラリデータベースの公開に至った。本データベースは、公開から 3 ヶ月で 717,654 回のアクセスを得ており、疾患ゲノム解析への関心の高さ、含まれるゲノム情報の有用性が証明された。今後、様々な疾患でエクソーム関連解析が増加すると予測されるが、そのような研究の基盤として、さらに検体数・情報量をふやし、データベースの価値を高めることが重要である。

早期に次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析パイプラインを実装し、格納データに関連するゲノム変異の判定方法、データの QC 等のプロトコールを標準化したことで、

データベースの設計と構築が順調に進行した。また、班員への限定的公開とフィードバックを得る期間を設けたことで、一般公開に向けて効率的なバージョンアップや改訂、新規機能の付加、データ閲覧用インターフェイスの開発が実現された。

日本人遺伝子リファレンス情報は、3,248 人の健常者の一塩基多型頻度情報に加え、1,208 検体のエクソーム解析に基づいた各種ゲノム変異の頻度情報を集積し、ゲノム上の遺伝子をコードする領域に存在する日本人の標準的な遺伝子情報とその正常なバリエーションを明らかにした。本データベースに登録した 288,025 個の遺伝子変異のうち、156,622 個 (54.4%) は、欧米の既存のデータベースには存在しない日本人特異的な新たな変異であり、そのうち 88.6% は、日本人集団における頻度が 0.5% 以下の低頻度変異であった。また、95,020 個 (60.7%) のバリエーションはアミノ酸変化を伴い、タンパク質の機能に影響を与える変異であったことから、これらの日本人特異的ゲノム変異は、遺伝子の機能に関わる重要な変異の可能性が高く、難病に関連する遺伝子変異の効率的な探索に有用である。このデータベースを研究者が活用することによって、日本人での遺伝病の原因遺伝子の発見や、見出された変異が疾患発症に関わる可能性の評価・解釈、種々の病気になりやすい遺伝的体質の解明が大きく進展するものと期待される。これらの情報に加えて、新規に同定された遺伝子変異の機能的役割を解釈する上で付加価値の高い、遺伝子変異と遺伝子発現量の関連解析 (eQTL) 情報を収載した。ゲノムワイド関連解析等で同定された疾患関連変異について、機能的な解釈を考察するうえでも、重要なリソースである。これにより本研究事業で構築されるデータベースがさらに利用価値の高いものとなり、目標以上にデータベース内容の充実化が達成された。

#### E. 結論

次世代シーケンス解析拠点との緊密な連携により、計画通りに事業を推進し、2013 年 11 月 12 日に遺伝子リファレンスライブラリデータベースが完成した。公開から 3 ヶ月で 71 万回のアクセスを記録しており、収載したゲノム・トランスクリプトーム情報の日本人のゲノム医学研究にとっての有用性が証明された。

## F. 健康危険情報

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yamamoto, H., Higasa, K., Sakaguchi, M., Shien, K., Soh, J., Ichimura, K., Furukawa, M., Hashida, S., Tsukuda, K., Takigawa, N., Matsuo, K., Kiura, K., Miyoshi, S., Matsuda, F., Toyooka, S. (2014) Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 106, djt338.
2. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Toyoda, A., Kurppa, K., Moritoyo, H., Belzil, V.V., Dion, P.A., Higasa, K., Doi, K., Ishiura, H., Mitsui, J., Date, H., Ahsan, B., Matsukawa, T., Ichikawa, Y., Moritoyo, T., Ikoma, M., Hashimoto, T., Kimura, F., Murayama, S., Onodera, O., Nishizawa, M., Yoshida, M., Atsuta, N., Sobue, G., JaCALs, Fifita, J.A., Williams, K.L., Blair, I.P., Nicholson, G.A., Gonzalez-Perez, P., Brown, R.H. Jr., Nomoto, M., Elenius, K., Rouleau, G.A., Fujiyama, A., Morishita, S., Goto, J., Tsuji, S. (2013) ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin- ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 900-905.

### 2. 学会発表

1. 日笠幸一郎 ヒト生命情報統合研究に向けた大規模ゲノムコホート事業の推進、NGS現場の会 神戸国際会議場（神戸）2013年9月4日
2. 日笠幸一郎 日本人の遺伝子リファレンスライブラリーデータベース、日本人類遺伝学会 江陽グランドホテル（仙台）2013年11月21日
3. 日笠幸一郎 大規模ゲノムコホート研究に基づく日本人遺伝子多型データベース、医学研究のためのバイオデータベース講習会 東海大学医学部（伊勢原）2013年12月25日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

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  
“健常人及び免疫性疾患の原因遺伝子探索に関する研究”

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 25 年度は難病患者検体を用いてエクソームシーケンスにて変異の同定を行った。IgG4 関連疾患において HLA 領域に、また、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)においては主に家族性 CTEPH の検体に既報の領域に変異の集積を認めた。

#### 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、患者の DNA を収集し、ゲノムスキャンを施行し、関連解析を行う。また、全エクソンシーケンスを施行し、関連解析を行い、原因遺伝子ならびにその候補を同定する。各変異の情報をデータベースに登録し、その頻度を公開する。エクソームシーケンスのための難病として自己免疫性膵炎(AIP)、ミクリッツ病を包含する IgG4 関連疾患、慢性血栓塞栓性肺高血圧症を選定した。

#### (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

疾患群のデータを蓄積するため、IgG4 関連疾患研究班(千葉班)と共同して IgG4 関連疾患の DNA 検体を合計 758 例収集したほか、岡山医療センター、混合性結合組織病の病態解明・早期診断と治療法の確立

に関する研究班と共同し、混合性結合組織病・慢性血栓塞栓性肺高血圧症の DNA 検体を合計 685 例収集した。

IgG4 関連疾患については、AIP 97 例、ミクリッツ病 95 検体についてエクソーム解析を実施し、標的遺伝子領域の 97.8%を 10×以上の被覆率でカバーする高品質のデータを得た。検出されたアミノ酸変化を伴う遺伝的変異について、176 例の対照群のエクソーム解析結果と比較したところ、ゲノムワイド有意水準には満たないが、HLA class II 領域に関連が観察された( $p=7.3\times 10^{-7}$ )。病態ごとの解析では、AIP とより強く関連したものの( $p=2.7\times 10^{-6}$ )、ミクリッツ病とも関連を示しており( $p=9.1\times 10^{-5}$ )、両病態共通の疾患関連遺伝子座位であることが明らかになった。

次に、低頻度変異の集積による病態発症の可能性を探索するため、遺伝子単位で変異の蓄積を解析した。多重検定補正後も、HLA 領域は両病態と有意な関連を示した( $p=8.0\times 10^{-7}$ )。一方、AIP に限った解析では、4p15.31 領域に有意な関連を認めた( $p=3.0\times 10^{-7}$ )。

混合性結合組織病・肺高血圧症については、356 検体につきゲノムスキャンを施行した。混合性結合組織病について、候補を含め、関連領域を 3 つ同定した。PH 170 例、あるいは CTEPH 112 例をケース群としてゲノムワイド関連解析を行った。いずれにおいても、有意水準( $P<2.0\times 10^{-7}$ )を満たす SNP は検出されなかった。CTEPH を

対象とした解析において、弱いながらも関連が認められる候補 SNP ( $P < 1.0 \times 10^{-5}$ ) が染色体 6 番および 8 番に 1 つずつ同定された。

エクソーム解析は家族性肺高血圧症患者 8 例、CTEPH 39 例を対象に行い、ターゲット遺伝子領域の 81.6% を  $10 \times$  以上の被覆率でカバーする高品質のデータを得た。家族性肺高血圧症 8 検体のうち 5 検体で、過去に疾患原因遺伝子として報告のある BRMP2、KCNK3 遺伝子に、2 カ所の新規変異を含む計 4 カ所の変異を同定した。既知の遺伝子内に変異が認められなかった家族性 3 検体については、未知の遺伝子が関与している可能性が示唆された。一方、CTEPH の孤発例の 39 検体のうち 2 検体では、過去に疾患原因遺伝子として報告されている KCNK3、ENG 遺伝子内に、2 カ所の新規変異を同定した。

#### D. 考察

AIP、ミクリッツ共に HLA 領域に変異の集積を認めた一方、AIP 特異的な関連遺伝子の可能性が示唆された。この結果は、両病態が IgG4 関連疾患として統合されているにもかかわらず、遺伝的背景が異なる可能性がある。今後は、既に収集している AIP 検体を用いて、同定された候補遺伝子領域のターゲットシーケンスを行い、これらの関連について再現性を検証する予定である。

CTEPH については、孤発性と思われた検体に家族性の疾患感受性領域における変異が見出された。その場合、当該家族においてこれら新規変異の有無が発症予測に重要なマーカーとなりうるため、家族への聞き取り調査と DNA 検体の収集を行う予定である。混合性結合組織病についてはさらなる検体の増加による追認解析が必要である。

#### E. 結論

エクソームシーケンスによって IgG4 関連疾患では、AIP 特異的な関連領域候補を同定したほか、AIP、ミクリッツ病の両方ともに HLA 領域が関連していることを示した。

CTEPH については既報の疾患感受性領域に変異を有する検体を家族性を含めて複数同定した。

混合性結合組織病では関連領域を 3 つ同定した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J.C., Carroll, R.J., Eyler, A.E., Greenberg, J.D., Kremer, J.M., Pappas, D.A., Jiang, L., Yin, J., Ye, L., Su, D.F., Yang, J., Xie, G., Keystone, E., Westra, H. J., Esko, T., Metspalu, A., Zhou, X., Gupta, N., Mirel, D., Stahl, E.A., Diogo, D., Cui, J., Liao, K., Guo, M.H., Myouzen, K., Kawaguchi, T., Coenen, M.J.H., van Riel, P.L.C.M., van de Laar, M.A.F.J., Guchelaar, H.J., Huizinga, T.W.J., Dieude, P., Mariette, X., Bridges Jr, S.L., Zhernakova, A., Toes, R. E.M., Tak, P.P., Miceli-Richard, C., Bang, S.Y., Lee, H.S., Martin, J., Gonzalez-Gay, M.A., Rodriguez-Rodriguez L., Rantapaa-Dahlquist, S., Arlestig, L., Choi, H.K., Kamatani, Y., Galan, P., Lathrop, M., the RACI consortium, the GARNET consortium, Eyre, S., Bowes, J., Barton, A., de Vries, N., Moreland, L.W., Criswell, L. A., Karlson, E.W., Taniguchi, A., Yamada, R., Kubo, M., Liu, J.S., Bae, S.C., Worthington, J., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P.K., Raychaudhuri, S., Stranger, B.E., De Jager, P.L., Franke, L., Visscher, P.M., Brown, M.A., Yamanaka, H., Mimori, T., Takahashi, A., Xu, H., Behrens, T.W., Siminovitch, K.A., Momohara, S., Matsuda, F., Yamamoto, K. and Plenge, R.M. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* in press.
2. Terao, C., Yoshifuji, H., Kimura, A., Matsumura, T., Ohmura, K., Takahashi, M., Shimizu, M., Kawaguchi, T., Chen, Z., Naruse, T.K., Sato-Otsubo, A., Ebana, Y., Maejima, Y., Kinoshita, H., Murakami, K., Kawabata, D., Wada, Y., Narita, I., Tazaki, J., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Yurugi, K., Miura, Y.,

Maekawa, T., Ogawa, S., Komuro, K., Nagai, R., Yamada, R., Tabara, Y., Isobe, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am. J. Hum. Genet.* **93**, 289-297.

3. Terao, C., Yoshifuji, H., Ohmura, K., Murakami, K., Kawabata, D., Yurugi, K., Tazaki, J., Kinoshita, H., Kimura, A., Akizuki, M., Kawaguchi, Y., Yamanaka, H., Miura, Y., Maekawa, T., Saji, H., Mimori, T. and Matsuda, F. (2013) Association of Takayasu arteritis with HLA-B\*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatol.* **52**, 1769-1774.

## 2. 学会発表

1. Terao C. et al. Association between HLA-B's amino acid variation and disease-susceptibility to Takayasu arteritis. American College of Rheumatology 2013 (San Diego, USA), October 27, 2013.
2. 寺尾知可史、吉藤元、木村彰方、松村貴由、大村浩一郎、成瀬妙子、佐藤愛子、前島康浩、和田庸子、成田一衛、川口鎮司、山中寿、前川平、小川誠司、小室一成、永井良三、田原康玄、磯部光章、三森経世、松田文彦 IL12Bは高安動脈炎の新規疾患感受性遺伝子であり HLA-B\*52:01 と相互作用を示す 第41回日本臨床免疫学会 海峡メッセ下関（下関）2013年11月28日
3. 寺尾知可史、吉藤元、村上孝作、川端大介、大村浩一郎、秋月正史、川口鎮司、山中寿、三森経世 高安動脈炎感受性と相関する3つの新規HLA-Bアミノ酸多型 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 国立京都国際会館（京都）2013年4月20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
Okada, Y. <i>et al.</i> (共著者97名中95番目)	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery	<i>Nature</i>	506	376-381	2014
Tanaka, K. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases	<i>J. Hum. Genet.</i>	59	107-109	2014
Yamamoto, H. <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas	<i>J. Natl. Cancer Inst.</i>	Dec 7	[Epub ahead of print]	2013
Oishi, M. <i>et al.</i> (共著者14名中13番目)	Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects	<i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i>	54	7492-7497	2013
Cheng, C.Y. <i>et al.</i> (共著者108名中72番目)	Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	264-277	2013
Nakata, I. <i>et al.</i> (共著者14名中13番目)	Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy	<i>Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.</i>	54	6068-6073	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus	<i>Ann. Hum. Genet.</i>	77	465-471	2013
Terao, C. <i>et al.</i> (共著者32名中32番目)	Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	289-297	2013
Plenge, R. M. <i>et al.</i> (共著者19名中17番目)	Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the rheumatoid arthritis responder challenge	<i>Nat. Genet.</i>	45	468-469	2013
Cui, J. <i>et al.</i> (共著者56名中19番目)	Genome-wide association study and gene expression analysis identifies CD84 as a predictor of response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis	<i>PLoS Genet.</i>	9	e1003394	2013
Jia, W. H. <i>et al.</i> (共著者31名中17番目)	Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer	<i>Nat. Genet.</i>	45	191-196	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：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
Yamada, M., <i>et al.</i> (共著者20名中19番目)	Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan	<i>Neurology</i>	In press		2014
Shimazaki, H., <i>et al.</i> (共著者15名中14番目)	Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation	<i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i>	In press		2014
Ishiura, H., <i>et al.</i> (共著者16名中16番目)	Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses	<i>J. Hum. Genet.</i>	59	163-172	2014
Doi, K., <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing	<i>Bioinformatics</i>	30	815-822	2014
Takahashi, Y., <i>et al.</i> (共著者39名中39番目)	ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	900-905	2013
Isojima, T., <i>et al.</i> (共著者13名中12番目)	A recurrent de novo FAM111A mutation causes kenny-caffey syndrome type 2	<i>J. Bone Mine. Res.</i>	29	992-998	2013
Mitsui, J., <i>et al.</i> (共著者77名中77番目)	Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy	<i>N. Engl. J. Med.</i>	369	233-244	2013
三井 純、石浦 浩之、辻 省次	東大病院ゲノム医学センターにおける取り組みーパーキンソン病のパーソナルゲノム解析を中心に	<i>Brain and Nerve</i>	65	247-255	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
Ogata, T. <i>et al.</i> (共著者12名中12番目)	TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia	<i>PLoS One</i>	9	e91598	2014
Aoki, Y. <i>et al.</i> (共著者25名中25番目)	Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome	<i>Am. J. Hum. Genet.</i>	93	173-180	2013
Izumi, R. <i>et al.</i> (共著者14名中14番目)	Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure	<i>J. Hum. Genet.</i>	58	259-266	2013
Sekiguchi, K. <i>et al.</i> (共著者12名中11番目)	A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation	<i>Am. J. Med. Genet. A</i>	161	2600-2603	2013
Ninomiya, M., Kondo, Y., Niihori, T., Nagashima, T., Kogure, T., Kakazu, E., Kimura, O., Aoki, Y., Matsubara, Y., Shimosegawa, T.	Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleoside/ nucleotide analog treatment detected by deep sequencing	<i>Hepatology Res.</i>	Epub ahead of print	Accepted	2013

共著者が10名を超える場合は、筆頭著者名 *et al.* で記載