

201324049B

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）

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

平成 24-25 年度 総合研究報告書

研究代表者

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
松 田 文 彦

2014（平成 26）年 3 月

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）

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

平成 24-25 年度 総合研究報告書

研究代表者

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター
松 田 文 彦

2014（平成 26）年 3 月

目 次

I. 本研究事業について	1
II. 研究班構成	2
III. 本事業のロードマップ	3
IV. 総括研究報告 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・松田 文彦（京都大学医学研究科・教授）	5
V. 分担研究報告	
1. 辻 省次（東京大学医学系研究科・教授）	15
2. 松原 洋一（東北大学医学系研究科・教授）	18
3. 梅澤 明弘（国立成育医療研究センター研究所・副所長）	22
4. 松本 直通（横浜市立大学医学研究科・教授）	24
5. 山田 亮（京都大学医学研究科・教授）	34
6. 日笠幸一郎（京都大学医学研究科・特定講師）	37
7. 寺尾知可史（京都大学医学研究科・特定助教）	41
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
VII. 学会発表に関する一覧表	57
VIII. 研究成果による特許等の知的財産権の出願・登録状況	63
IX. 研究成果の刊行物・別刷	65

I. 本研究事業について

ヒト疾患の解析に全ゲノムシーケンスが利用可能となったことで、稀少難治性疾患の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積されると考えられるが、効率的な研究の実施、医科学的価値の高い成果の創出、患者の適切な診断治療において、疾患遺伝子情報を共有するシステムは不可欠である。本研究事業では「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」の拠点研究機関が連携して、疾患と関連する遺伝子変異情報を集約・共有するためのデータベースを構築することを目標とした。

厚労省「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）」の各研究班に検体が集積された疾患を対象に、拠点と一般研究班の緊密な連携のもと、日本人遺伝子リファレンス情報（3,248人の健常者のSNP頻度情報、1,208検体のエクソーム解析情報）、稀少難治性疾患の遺伝子変異情報（12疾患、215変異）をデータベースに集約し、2013年11月12日にその公開に至った。本データベースは、稀少難治性疾患のみならず、多くのヒト疾患の研究者にとって極めて利用価値の高いものであり、登録されている遺伝子変異情報を手がかりとして当該疾患領域の医療・研究が加速され難病研究領域の全体的なレベルアップに繋がるとともに、臨床現場で役立つ難病の基盤情報が提供されることで遺伝子診断における標準化が進むなど、稀少難治性疾患の患者の治療にも裨益することが期待される。

本研究事業で得られた成果やバイオリソースなどを、研究者コミュニティが広く活用できるような仕組みを将来さらに発展させることが重要である。新たな疾患遺伝子情報の蓄積を継続的におこなうのみならず、疾患背景や治療経過などの情報の収載を実現すれば、疾患の全体像の理解が飛躍的に進み、患者に対して適切な医療体制を敷く基礎となるデータを提供できる。これらは、国の第4期科学技術基本計画の中の「革新的な予防法の開発」、「新しい早期診断法の開発」に沿ったものである。本事業によって達成された大規模研究成果のデータベース化と公開により、難病研究、ゲノム医学研究が今後大きく発展する礎になれば幸いである。

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

松田 文彦

II. 研究班構成

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	松田文彦	京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター	センター長 教授
研究分担者	辻 省次	東京大学医学系研究科 東神 経 内 科 学	教 授
	松原洋一	東北大学医学系研究科 東遺 伝 病 学	教 授
	梅澤明弘	国立成育医療研究センター 国研 究 センター 所	副 所 長
	松本直通	横浜市立大学医学研究科 横遺 伝 学	教 授
	山田 亮	京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター	教 授
	日笠幸一郎	京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター	特 定 講 師
	寺尾知可史	京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター	特 定 助 教
研究協力者	岩田 岳	国立病院機構東京医療センター 臨床研究センター・分子細胞生物学部	部 長
	岩本幸英	九州大学医学研究科 九整 形 外 科 学	教 授
	小崎健次郎	慶應義塾大学医学部 慶臨 床 遺 伝 学 センター	教 授
	小島 勢二	名古屋大学医学系研究科 小 児 科 学	教 授
	小室 一成	大阪大学医学系研究科 大循 環 器 内 科 学	教 授
	高嶋 博	鹿児島大学医歯学総合研究科 鹿神 経 病 学	教 授
	戸田 達史	神戸大学医学研究科 神 経 内 科 学	教 授
	西野 一三	国立精神・神経医療研究センター 神 経 研 究 所 ・ 疾 病 研 究 第 一 部	部 長
	長谷川奉延	慶應義塾大学医学部 慶小 児 科 学	教 授
	吉浦孝一郎	長崎大学医歯薬学総合研究科 長崎 人 類 遺 伝 学	教 授
事務局	金澤雅美	606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53 京都大学医学研究科 附属ゲノム医学センター 電話：075-751-4157 Fax：075-751-4167 mkana@genome.med.kyoto-u.ac.jp	
経理事務 担当者	有井秀幸	606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課 電話：075-753-4686 Fax：075-753-4347 igakukenkyo@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	

Ⅲ. 本事業のロードマップ

大項目	実施項目	実施期間				中・長期的展望	
		2012 年度		2013 年度		2016 年度	2021 年度
組織構築・制度設計	運営委員会の設立と開催	■	■	■	■	多数の希少難治性疾患における日本人に固有の遺伝子変異情報の発信 集約された疾患情報を活用した精度の高い診断・予知と治療方針の決定 迅速で精度の高い診断技術の開発と診断キットの実用化	遺伝情報を用いた確度の高い発症前診断と予防的介入による発症防止と遅延 (希少難治性疾患における先制医療の実現) 疾患の分子機構の解明に基づく治療法の開発と創薬
	実務者会議の設立と開催	■	■	■	■		
	班会議・ワークショップの開催	■	■	■	■		
	事業計画策定(運営委員会)と細部検討(実務者会議)	■	■	■	■		
	データフォーマットの標準化、データ提供方法の検討	■	■	■	■		
	データ提供の時期、データの公開範囲の検討	■	■	■	■		
	公開データのフォーマット、公開時期の検討	■	■	■	■		
	データの試験的公開における問題点と改良点の検討	■	■	■	■		
	事業の進捗報告と事業計画の変更(必要に応じて)	■	■	■	■		
	データベース構築	データベース設計	■	■	■		
	メタデータ・オントロジーの定義	■	■	■	■		
	データフォーマット定義と最適なフォーマット選定	■	■	■	■		
	データベーススキーマの設計	■	■	■	■		
	データベースの修正・機能付加・改訂	■	■	■	■		
	ウェブインターフェイス開発(閲覧・ダウンロード)	■	■	■	■		
	ウェブインターフェイスの改良	■	■	■	■		
データエントリー	各班からの疾患基礎情報の収集と蓄積	■	■	■	■		
	日本人リファレンス遺伝子情報の蓄積	■	■	■	■		
	難病関連遺伝子変異情報の蓄積	■	■	■	■		
情報の発信	ウェブページの立ち上げ	■	■	■	■		
	事業内容および研究班の活動内容の公開と更新	■	■	■	■		
	小規模データの試験的公開	■	■	■	■		
	日本人リファレンス遺伝子情報の公開	■	■	■	■		
	難病関連遺伝子変異情報の公開	■	■	■	■		

IV. 総括研究報告

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))
平成 24-25 年度 総合研究報告書

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

研究要旨

ヒト疾患の解析に全ゲノムシーケンスが利用可能となったことで、稀少難治性疾患の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積されると考えられるが、効率的な研究の実施、医科学的価値の高い成果の創出、患者の適切な診断治療においては、疾患原因遺伝子情報を共有するシステムの構築が不可欠である。本課題では、稀少難治性疾患研究拠点が連携し、日本人遺伝子リファレンス情報 (3,248 人の健常者の SNP 頻度情報、1,208 検体のエクソーム解析情報)、稀少難治性疾患の遺伝子変異情報をデータベースに集約し公開した。本データベースが難病研究の中核として機能することは疑いなく、疾患遺伝子情報を手がかりとして当該疾患領域の医療・研究が加速され、難病研究領域の全体的なレベルアップに繋がるとともに、稀少難治性疾患の遺伝子診断における標準化が進むなど、臨床に直結する基盤情報が提供される。

A. 研究目的

難病の研究や診断治療において、全ゲノムシーケンスを利用した原因遺伝子の探索は極めて強力なアプローチである。平成 23 年度より「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」が開始されたことで、従来とは比較にならない量の原因遺伝子変異の情報が加速度的に蓄積されると考えられる。そういった情報を公開・共有することは、重複を回避した効率的な研究の実施と、さらなる医学的価値の高い成果の創出に不可欠であり、患者の適切な診断治療にも欠かせない。しかし、疾患遺伝子解析研究で収集した臨床情報や解析された遺伝子情報を全国で統一的に管理・運用するナショナルデータベースは、これまでに構築されていない。本事業では、稀少難治性疾患研究拠点間の連携で、難病の発症や予後等に関連する遺伝子変異情報を集約したデータベースを構築し、蓄積した情報を広く公開することで、科学的価値の高い成果を創造し、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標とする。

B. 研究方法

拠点と一般研究班の緊密な連携のもと、厚労省「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (難治性疾患克服関連分野)」の各研究班に検体が集積された疾患を対象

に、遺伝子リファレンスライブラリーの構築を以下のように実施する。

2012 年度

組織構築・制度設計

- 1) 研究拠点の代表者による運営委員会を設立し、事業計画策定と制度設計を行う。提供されるデータフォーマットの標準化、データ提供方法・時期、公開範囲、公開の時期とデータフォーマット等について検討する。
- 2) 一般研究班との連携を構築し、各研究班の実務担当者による協議を行い、運営委員会で策定された計画に沿って事業を推進する。

データベース構築

- 1) データベース設計のため疾患基礎情報を集積する。各班に必要な疾患情報項目一覧の提供を依頼する。
- 2) データフォーマットを定義しデータベース設計を行い、各班へフォーマットに則った実データ提供を依頼する。
- 3) 次世代シーケンサーを用いた解析結果に関しては、標準化されたゲノム変異の判定方法、データの QC など、標準化プロトコールの作成を試みる。
- 4) 運営委員会で策定された公開ゲノム情報のフォーマットに従い、遺伝子データベース設計を行う。

データエントリー

- 1)日本人集団のゲノム変異データベースと、難病における疾患特異的遺伝子変異データベースの構築を事業の最終目標とする。まずは、年度の後半より日本人集団のゲノム変異情報の集積を開始する。4,000～5,000人の健常者の SNP 頻度情報に加え、約1,000 検体のエクソーム解析による各種ゲノム変異の頻度情報の公開を最終目標とする。
- 2)他の研究事業からのデータも、倫理的制約や制度上の困難がない限り積極的に受け入れる。

情報の発信

本事業のウェブページを立ち上げ、年度後半の公開を目指し、プロジェクトの概要、及び、データソースとしての各研究班の情報の発信準備を整える。内容、形式は、運営委員会に諮りながら適宜改善を行う。また、国際連携については、運営委員会で検討しながら諸外国との連携体制を構築する。

2013 年度

組織構築・制度設計

- 1)運営委員会でルール作りを進め、適宜修正・改訂を行う。本事業終了後のデータベースの維持・管理についても意見交換を行う。現時点ではバイオサイエンスデータベースセンターへの移築を想定している。
- 2)実務者会議では、引き続き現状の問題点の集約・改善方法の検討を行い、運営委員会との緊密な連携で質の向上に務める。

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)引き続き日本人集団のゲノム変異情報の格納を行い、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。

情報の発信

年度後半を目途に、運営委員会の定めた公開範囲のデータをセキュリティに十分配慮したうえでウェブページから一般公開する。また当該疾患の研究に資するように、ウェブページから必要情報（例えば各疾患における遺伝子変異情報）が一括ダウンロード可能にする。

バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) との連携

稀少難治性疾患研究で得られた解析生データは、原則として NBDC を通して研究者に情報提供するが、本事業では日本人集団のゲノム変異の頻度情報、難病の突然変異情報に限定して公開する。運営委員会は、NBDC と緊密な連携体制を構築し、データフォーマットなどに関しては、本事業の独自規格でなく、NBDC が定義するオンロジーやスキーマとも整合を図りながら可能な限り標準的な規格を構築し、データの再利用を高める。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学倫理委員会の承認を得て実施する。エクソーム解析や全ゲノムシークエンスなど網羅性の高いデータを扱うことから、データの公開・共有にあたっては、インフォームドコンセントで同意が得られているもののみとし、それに応じて公開レベルを設けるなど、十分に配慮する。

共同研究機関においては、各機関の倫理委員会で承認を得たプロトコールに基づいた解析情報のみを利用し、データベースへは、匿名化された情報のみを受領する。日本人レファレンスパネルとして用いる「ながはまプロジェクト」の網羅的ゲノム多型情報は、国の倫理指針に基づき、独自に策定した「ながはまルール」(長浜市で条例化済み)に則って利用する。当該ルールは、京都大学の倫理審査委員会、ならびにながはまプロジェクト事業審査会の承認を得ている。参加者からは書面による包括同意を得ており、個人情報には二重匿名化している。

C. 研究結果

研究拠点と一般研究班の緊密な連携のもと、各研究班に蓄積された遺伝子変異情報を対象に情報を集約し、遺伝子リファレンスライブラリーの構築を以下のように実施した。

組織構築・制度設計

1)研究拠点の代表者による運営委員会を設立し、以下の4回の連絡会議を実施し、事業計画策定と制度設計を進めた。提供されるデータフォーマットの標準化、データ提供方法・時期、公開範囲、公開の時期等について検討した。

- ・2012年5月31日、京都大学東京オフィス
- ・2012年7月5日、京都大学東京オフィス
- ・2013年2月9日、京都大学東京オフィス
- ・2013年2月21日、京都大学東京オフィス

2)研究代表者、研究分担者および一般研究班の連携協力者の参加による関係者会議を毎年2回開催し、各研究班の実務担当者による協議を進行、運営委員会で策定された計画に沿って事業を推進した。また、同日に研究成果進捗報告を兼ねた一般公開ワークショップを開催し、研究内容・意義についての幅広い普及に努めた。参加者からの積極的な質疑がなされ、充実した報告会となった。

・「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回ワークショップ

2012年9月6日、京都大学芝蘭会館稲盛ホール

・「次世代遺伝子解析装置を用いた難病研究」平成24年度第2回ワークショップ

2013年3月23日、東京国際フォーラム

・「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

2013年8月24日、京都大学芝蘭会館稲盛ホール

・「次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明、治療法開発プロジェクトの成果発表会」公開シンポジウム

2013年7月13日、都市センターホテルコスモスホール

データベース構築

1)データベース設計に先立ち、各班から疾患基礎情報項目一覧の提供を受け、構築に必要なデータ構造を考案した。また、変異情報の授受に必要なデータフォーマットの定義、及び、それに則した遺伝子データベースの設計と構築を実施した。更に、閲覧用インターフェイスの開発をおこない、公開に向けた情報基盤を整備した。

2)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構築し、ゲノム変異の判定方法、データのQC等の、標準化プロトコールを作成した。

3)データベースの機能や利用におけるインターフェイ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)データベース及びインターフェイスの改良と全データエントリー登録を完了した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 (Human Genetic Variation Database : HGVD) を公開し、幅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)が一括ダウンロード可能にした。

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疾患と関連する遺伝子変異情報を集約・共有するために、各研究班が連携してデータベースを構築し、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、変異データ登録システムを設計、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。今後、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。

情報の発信

データベースの公開に先立ち、本事業のウェブページ

(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/IntractableDiseases>) を立ち上げ、プロジェクトの概要・目的・研究計画、及び、各研究班の研究内容に関する情報を発信した。データベース公開時には、記者会見をおこない、情報の周知に努めた。また、国際連携については、運営委員会で検討しながら諸外国との連携体制を構築した。

バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) との連携

以下の日程で開催された、NBDC 運営委員会データ共有分科会に参加し、データの公開・共有にともなうガイドラインの策定について意見交換を実施した。また、データフォーマットの規格化、NBDC が定義するオントロジーやスキーマとの整合性についての議論を行い、標準的な規格の策定を進め、本データベースの長期的維持・管理体制を整えた。

- ・2012 年 5 月 29 日、第 1 回共有分科会、JST 東京本部
- ・2012 年 6 月 25 日、第 2 回共有分科会、JST 東京本部
- ・2012 年 7 月 31 日、第 3 回共有分科会、JST 東京本部
- ・2012 年 9 月 18 日、第 4 回共有分科会、JST 東京本部
- ・2013 年 11 月 1 日、実務者会議、JST 東京本部

D. 考察

研究拠点の代表者による運営委員会を早期に設立し、具体的に提供されるデータフォーマットの標準化、データ提供方法・時期、公開範囲、公開の時期等について検討したことにより、一般研究班との連携がスムーズに確立されただけでなく、各研究班の実務担当者による協議も進み、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。

日本人健常者集団のゲノム変異情報の集積は、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よる各種ゲノム変異の頻度情報の蓄積し、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。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) 情報を加えることができた。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、貴重なリソースである。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の内容を充実させることができたと考えている。

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なリソースである。

バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) 運営委員会との定期的会議により、提供するデータフォーマットの策定を進め、事業終了後のデータベースの長期的

維持と管理体制を整えることができた。

以下、今後の展望について列挙する

- ・日本人対照群におけるエクソームの遺伝子多様性情報が研究者間で広く共有され、新たな難病研究のリファレンスとして利活用が進む。

- ・多種の難病の遺伝子データベースが構築され、患者の遺伝子診断における標準化が進む。

- ・個々の研究者や研究グループに依存しがちであった遺伝子診断の普遍化を推進する基盤情報が提供される。

- ・疾患遺伝子情報を手がかりとして、難病のメカニズム解明と病態理解とが進む。

- ・研究機関同士のネットワーク形成が進み、難病研究領域の全体的なレベルアップに繋がる。

- ・本データベースが難病研究の中核として機能することで、研究班のみならず、他の学術団体や関係機関、患者団体との連携体制が整備され、当該疾患領域の医療・研究における巨大なネットワークが築かれる。

- ・難病の遺伝子変異情報を集約し研究者間で共有することで、重複を回避した効率的な研究が促進され、難病の原因遺伝子同定を目指した研究の推進、遺伝子診断による難病の診断確定の支援体制が構築される

- ・遺伝子産物の構造や機能に影響を与える遺伝的変異が収集され、難病の発症機構の解明やゲノム変異に基づいた難病の再分類に役立つ

- ・患者で変異が見出され、その変異が疾患発症に関連するかどうかを検証する際に本データベースを参照することにより、研究・診断が格段に加速する。

E. 結論

研究拠点と一般研究班の緊密な連携のもと、運営委員会で策定された事業計画と制度設計に沿って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ーデータベースを公開した。本データベースの利活用により、疾患の原因変異究明のプロセスが飛躍的に向上することが期待できる。将来に向けて、本事業で得られた成果やバイオリソースなどを、研究者コミュニティが広く活用できるような仕組みを発展させることが重要である。今後は、日本人ゲノム変異データベースの検体数を増やすとともに、難病の遺伝子変異のデータベース登録を難病研究班にうながし、

新たなデータの蓄積、機能の向上、維持管理などを継続的におこない、より充実したデータベースとすることが望まれる。本事業によって達成された大規模研究成果のデータベース化と公開により、難病研究、ゲノム医学研究が今後大きく発展する礎になれば幸いである。

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-Dahlqvist, 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., Siminovitich, K. A., Momohara, S., Matsuda, F., Yamamoto, K. and Plenge, R. M. (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to

- biology and drug discovery. *Nature* 506, 376-381.
2. Tanaka, K., Terao, C., Ohmura, K., Takahashi, M., Nakashima, R., Imura, Y., Yoshifuji, H., Yukawa, N., Usui, T., Fujii, T., Mimori, T. and Matsuda, F. (2014) Significant association between *CYP3A5* polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. *J. Hum. Genet.* 59, 107-109.
 3. 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. and Toyooka, S. (2013) Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* Dec 7. [Epub ahead of print]
 4. Oishi, M., Yamashiro, K., Miyake, M., Akagi-Kurashige, Y., Kumagai, K., Nakata, I., Nakanishi, H., Yoshikawa, M., Oishi, A., Gotoh, N., Tsujikawa, A., Yamada, R., Matsuda, F. and Yoshimura, N. (2013) Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 54, 7492-7497.
 5. Cheng, C.Y., Schache, M., Ikram, M.K., Young, T.L., Guggenheim, J.A., Vitart, V., Macgregor, S., Verhoeven, V.J., Barathi, V.A., Liao, J., Hysi, P.G., Bailey-Wilson, J.E., St Pourcain, B., Kemp, J.P., McMahon, G., Timpson, N.J., Evans, D.M., Montgomery, G.W., Mishra, A., Wang, Y.X., Wang, J.J., Rochtchina, E., Polasek, O., Wright, A.F., Amin, N., van Leeuwen, E.M., Wilson, J.F., Pennell, C.E., van Duijn, C.M., de Jong, P.T., Vingerling, J.R., Zhou, X., Chen, P., Li, R., Tay, W.T., Zheng, Y., Chew, M.; Consortium for Refractive Error and Myopia, Burdon, K.P., Craig, J.E., Iyengar, S.K., Igo, R.P. Jr., Lass, J.H. Jr.; The Fuchs' Genetics Multi-Center Study Group, Chew, E.Y., Haller, T., Mihailov, E., Metspalu, A., Wedenoja, J., Simpson, C.L., Wojciechowski, R., Höhn, R., Mirshahi, A., Zeller, T., Pfeiffer, N., Lackner, K.J.; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Bettecken, T., Meitinger, T., Oexle, K., Pirastu, M., Portas, L., Nag, A., Williams, K.M., Yonova-Doing, E., Klein, R., Klein, B.E., Hosseini, S.M., Paterson, A.D.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions, and Complications Research Group, Makela, K.M., Lehtimäki, T., Kahonen, M., Raitakari, O., Yoshimura, N., Matsuda, F., Chen, L.J., Pang, C.P., Yip, S.P., Yap, M.K., Meguro, A., Mizuki, N., Inoko, H., Foster, P.J., Zhao, J.H., Vithana, E., Tai, E.S., Fan, Q., Xu, L., Campbell, H., Fleck, B., Rudan, I., Aung, T., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Bencic, G., Khor, C.C., Forward, H., Pärssinen, O., Mitchell, P., Rivadeneira, F., Hewitt, A.W., Williams, C., Oostra, B.A., Teo, Y.Y., Hammond, C.J., Stambolian, D., Mackey, D.A., Klaver, C.C., Wong, T.Y., Saw, S.M. and Baird, P.N. (2013) Nine loci for ocular axial length identified through genome-wide association studies, including shared loci with refractive error. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 264-277.
 6. Nakata, I., Yamashiro, K., Kawaguchi, T., Gotoh, N., Nakanishi, H., Akagi-Kurashige, Y., Miyake, M., Tsujikawa, A., Oishi, A., Saito, M., Iida, T.; The Nagahama Cohort Research Group, Yamada, R., Matsuda, F. and Yoshimura, N. (2013) Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 6068-6073.
 7. Terao, C., Bayoumi, N., McKenzie, C. A., Zelenika, D., Muro, S., Mishima, M.; The Nagahama Cohort Research Group, Connell, J. M., Vickers, M. A., Lathrop, G. M., Farrall, M., Matsuda, F. and Keavney, B. D. (2013) Quantitative variation in plasma angiotensin-I converting enzyme activity shows allelic heterogeneity in the ABO blood group locus. *Ann. Hum. Genet.* 77, 465-471.
 8. 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.
9. Plenge, R. M., Greenberg, J. D., Mangravite, L. M., Derry, J. M., Stahl, E. A., Coenen, M. J., Barton, A., Padyukov, L., Klareskog, L., Gregersen, P. K., Mariette, X., Moreland, L. W., Bridges, S. L. Jr, de Vries, N. Huizinga, T. W. Guchelaar, H. J., International Rheumatoid Arthritis Consortium (INTERACT), Friend, S. H. and Stolovitzky, G. (2013) Crowdsourcing genetic prediction of clinical utility in the Rheumatoid Arthritis Responder Challenge. *Nat. Genet.* **45**, 468-469.
 10. Cui, J., Stahl, E. A., Saevarsdotir, 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.
 11. Jia, W. H., Zhang, B., Matsuo, K., Shin, A., Xiang, Y. B., Jee, S. H., Kim, D. H., Ren, Z., Cai, Q., Long, J., Shi, J., Wen, W., Yang, G., Delahanty, R. J. Colon Cancer Family Registry (CCFR), Ji, B. T., Pan, Z. Z., Matsuda, F., Gao, Y. T., Oh, J. H., Ahn, Y. O., Park, E. J., Li, H. L., Park, J. W., Jo, J., Jeong, J. Y., Hosono, S., Casey, G., Peters, U., Shu, X. O., Zeng, Y. X., Zheng, W. Genetics and Epidemiology of Colorectal Cancer Consortium (GECCO). (2013) Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat. Genet.* **45**, 191-196.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Kawaguchi, T., Yoshio Sumida, T., Umemura, A., Matsuo, M., Takahashi, M., Takamura, T., Yasui, M., 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 Okanoue, T. for Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD) (2012) Genetic Polymor-

- phisms of the Human PNPLA3 Gene are Strongly Associated with Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese. *PLoS One* 7, e38322.
15. Okada, Y., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Kawaguchi, T., Stahl, E. A., Kurreeman, F. A., 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, 511-517.
 16. Kato, L., Beguma, N. A., Burroughs, M., Doi, T., Kawai, J., Daub, C. O., Kawaguchi, T., Matsuda, F., Hayashizaki, Y. and Honjo, T. (2012) Nonimmunoglobulin target loci of activation-induced cytidine deaminase (AID) share unique features with immunoglobulin genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 2479-2484.
 17. 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 AIF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 8, e1002455.
 18. Terao, C., Ikari, K., Ohmura, K., Suzuki, T., Iwamoto, T., Takasugi, K., Saji, H., Taniguchi, A., Momohara, S., Yamanaka, H., Matsuda, F. and Mimori, T. (2012) 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. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1095-1098.
- ## 2. 学会発表
1. Matsuda, F. Genomic analysis of immune-related diseases using GWAS and WES. The Second Kyoto Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Applications in Human Genetics, (Kyoto, Japan), March 14, 2014.
 2. Matsuda, F. Genome-wide association studies in IgG4-RD. Second International Symposium on IgG4 and Related Diseases, (Honolulu, USA), February 18, 2014.
 3. Matsuda, F. The Nagahama Study as a model for the comprehensive human bioscience. Kyoto Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Application in Human Genetics, (Kyoto, Japan), January 19, 2013.
 4. 松田文彦 地域に根ざした新時代の予防医学の試み 2013年度ソニー/医科歯科クリニックサミット 東京医科歯科大学鈴木記念講堂 (東京) 2013年8月20日
 5. 松田文彦 ヒト生命情報統合研究とゲノムコホート 第20回日本遺伝子診療学会大会教育講演 アクトシティ浜松コンgresセンター (浜松) 2013年7月20日
 6. 松田文彦 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 日本予防医学協会医療と健康のシンポジウム 全国社会保険協会連合会研修センター (東京) 2013年3月20日
 7. 松田文彦 ヒト生命情報統合研究とその情報基盤 大阪大学蛋白研究所セミナー「ビッグデータ時代に向けた医療データベース」大阪大学中之島センター (大阪) 2013年3月8日

8. 松田文彦「分子を通して自分の健康をながめる～ながはま0次コホート研究と次世代の予防医療～」いわて東北メディカル・メガバンク機構発足記念シンポジウム 岩手医科大学矢巾キャンパス（矢巾）2013年2月2日
9. 松田文彦 ヒト生命情報統合研究とそのモデルケースとしてのながはまゲノムコホート事業 第59回日本臨床検査医学会学術集会シンポジウム「個別化医療と臨床検査 国立京都国際会館（京都）2012年11月30日
10. 松田文彦 Human Biology とゲノム情報 日本DNA多型学会第21回学術集会シンポジウム 京都教育文化センター（京都）2012年11月7日
11. 松田文彦 分子を通して自分を知る未病社会の健康観～大規模コホート研究とゲノム、タンパク、代謝物～ 未病社会の診断技術研究会第7回講演会 東京大学武田ホール（東京）2012年10月11日
12. 松田文彦 ゲノムワイト関連解析を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患の関連遺伝子の探索 第48回日本肝臓学会 ポルテ金沢（金沢）2012年6月7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

V. 分担研究報告

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))
平成 24-25 年度 総合研究報告書 (分担研究)

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
“日本人における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：東京大学医学部附属病院・教授 辻 省次

研究要旨

日本人健常者群 513 例のエクソーム解析を行い、従来のデータベースにない膨大な数の新規 rare variants を同定した。このようなデータを活用することで、遺伝的異質性の高い希少難治性疾患に対して網羅的な遺伝子解析が可能になる。日本人における遺伝子診断、疾患遺伝子研究の質を高めるためには、変異情報の蓄積と集約が必須である。

A. 研究目的

エクソーム解析、全ゲノム解析により、迅速かつ網羅的な遺伝子解析・遺伝子診断が可能となり、希少難治性疾患への適用が進んでいる。一方、近年の大規模エクソーム解析の結果、人種ごとに膨大な数の rare variants が存在することが分かり、遺伝子診断に伴う変異の意義づけに際しては、日本人における疾患遺伝子の変異情報の蓄積と集約が重要であると考えられる。

我々は、コントロールとなる健常者群のエクソーム解析による日本人レファレンスデータベースの構築を重点的に行っている。

B. 研究方法

エクソーム解析、全ゲノム解析の施行の同意が得られている健常者の検体に対して、集団内の変異頻度情報を公的データベースへ登録・公開することについて、過去検体を含めて東京大学医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。

健常者群 513 例のエクソーム解析を実施した。キャプチャーは Agilent 社 SureSelect v4+UTR または v5+UTR キットを用いて翻訳領域、UTR 領域を中心に濃縮し、Illumina 社 HiSeq2000/2500 を用いてシーケンスを行った。参照配列は hg19 を用いて、BWA によりアライメントを行い、Samtools により変異のコールを行った。

(倫理面への配慮)

本研究については、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、東京大

学医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会からの承認を受けて実施した。

C. 研究結果

健常者群 513 例において、翻訳領域内の非同義性変異に絞り、質の高い 135,774 個の一塩基置換変異を抽出した。うち 113,615 個 (全体の 83.7%) はアレル頻度 1% 以下の rare variants であり、そのうち 91,861 個 (全体の 67.7%) は、従来の変異データベース (dbSNP, ESP, 1kG) には登録がなく、新規の変異であることが分かった。

同定された変異の解釈を支援するため、The Human Gene Mutation Database (HGMD) における変異の登録の有無および変異のカテゴリ、当該遺伝子と関連が報告されている疾患名、さらに dbNSFP v1.0 によるインシリコの機能予測を出力する解析パイプラインを構築した。

D. 考察

変異のアレル頻度分布は、ヨーロッパ由来のアメリカ人集団の分布とよく類似しており (Nature 2013;493:216-220)、人種ごとに膨大な数の比較的特有な rare variants を持っていることが示唆された。従来の欧米を中心に整備された変異データベースだけでは、日本人における疾患遺伝子変異の意義づけは困難である。

E. 結論

日本人健常者群 513 例のエクソーム解析を行い、従来のデータベースにない膨大な数

の新規 rare variants を同定した。また、外部の病原性変異データベースを用いて、同定された変異の解釈を支援する解析パイプラインを構築した。

我々はこのような変異頻度データおよび解析パイプラインを活用することで、遺伝的異質性の高い希少難治性疾患（家族性白質脳症，脊髄小脳変性症，家族性痙性対麻痺）に対して網羅的な遺伝子解析を実施している（Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;159B:951-957; J Neurol Sci 2013; 331: 158-60; J Hum Genet. 2014; 59: 163-72）。

日本人における遺伝子診断、疾患遺伝子研究の質を高めるためには、変異情報の蓄積と集約が必須である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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., Tsuji, S. (2012) CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 159, 951-7.
- Ishiura, H., Sako, W., Yoshida, M., Kawarai, T., Tanabe, O., Goto, J., Takahashi, Y., Date, H., Mitsui, J., Ahsan, B., Ichikawa, Y., Iwata, A., Yoshino, H., Izumi, Y., Fujita, K., Maeda, K., Goto, S., Koizumi, H., Morigaki, R., Ikemura, M., Yamauchi, N., Murayama, S., Nicholson, G.A., Ito, H., Sobue, G., Nakagawa, M., Kaji, R., Tsuji, S. (2012) The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am. J. Hum. Genet.* 91, 320-9.
- Ishiura, H., Takahashi, Y., Mitsui, J., Yoshida, S., Kihira, T., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., Ranum, L.P., Tamaoki, T., Ichikawa, Y., Date, H., Goto, J., Tsuji, S. (2012) C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii Peninsula of Japan C9ORF72 repeat expansion in ALS. *Arch. Neurol.* 4, 1-5.
- Ishii, A., Saito, Y., Mitsui, J., Ishiura, H., Yoshimura, J., Arai, H., Yamashita, S., Kimura, S., Oguni, H., Morishita, S., Tsuji, S., Sasaki, M. and Hirose, S. (2012) Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLoS One* 8, e56120.
- Tsuji, S. (2013) The neurogenomics view of neurological diseases. *JAMA Neurol.* 9, 1-6.
- Ichikawa, Y., Ishiura, H., Mitsui, J., Takahashi, Y., Kobayashi, S., Takuma, H., Kanazawa, I., Doi, K., Yoshimura, J., Morishita, S. and Tsuji, S. (2013) Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1. *J. Neurol. Sci.* 331, 158-60.
- Mitsui, J., Matsukawa, T., Ishiura, H., Fukuda, Y., Ichikawa, Y., Date, H., Ahsan, B., Nakahara, Y., Momose, Y., Takahashi, Y., Iwata, A., Goto, J., Yamamoto, Y., Komata, M., Shirahige, K., Hara, K., Kakita, A., Yamada, M., Takahashi, H., Onodera, O., Nishizawa, M., Takashima, H., Kuwano, R., Watanabe, H., Ito, M., Gen, S., Sobue, G., Soma, H., Yabe, I., Sasaki, H., Aoki, M., Ishikawa, K., Mizusawa, H., Kanai, K., Hattori, T., Kuwabara, S., Arai, K., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Hasegawa, K., Yuasa, T., Yasui, K., Nakashima, K., Ito, H., Hananosato, M.V., Izumi, Y., Kaji, R., Kato, T., Kusunoki, S., Osaki, Y., Horiuchi, M., Kondo, T., Murayama, S., Hattori, N., Yamamoto, M., Murata, M., Satake, W., Toda, T., Dürr, A., Brice, A., Filla, A., Klockgether, T., Wüllner, U., Nicholson, G., Gilman, S., Shults, C.W., Tanner, C.M., Kukull, W.A., Lee, V.M., Parkinson, U., Masliah, E., Low, P.A., Sandroni, P., Trojanowski, J.Q., Parkinson, U., Ozelius, L., Foroud, T., Tsuji, S. (2013) Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 369, 233-244.
- Isojima, T., Doi, K., Mitsui, J., Oda, Y., Tokuhira, E., Yasoda, A., Yorifuji, T., Horikawa, R., Yoshimura, J., Ishiura, H.,

- Morishita, S., Tsuji, S., Kitanaka, S. (2014) A recurrent de novo FAM111A mutation causes kenny-caffey syndrome type 2. *J. Bone Miner. Res.* **29**, 992-998.
9. 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.
 10. Doi, K., Monjo, T., Hoang, P.H., Yoshimura, J., Yurino, H., Mitsui, J., Ishiura, H., Takahashi, Y., Ichikawa, Y., Goto, J., Tsuji, S., Morishita, S. (2014) Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics* **30**, 815-822.
 11. Ishiura, H., Takahashi, Y., Hayashi, T., Saito, K., Furuya, H., Watanabe, M., Murata, M., Suzuki, M., Sugiura, A., Sawai, S., Shibuya, K., Ueda, N., Ichikawa, Y., Kanazawa, I., Goto, J., Tsuji, S. (2014) Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J. Hum. Genet.* **59** 163-172.
 12. Shimazaki, H., Honda, J., Naoi, T., Namekawa, M., Nakano, I., Yazaki, M., Nakamura, K., Yoshida, K., Ikeda, S.I., Ishiura, H., Fukuda, Y., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., Takiyama, Y. (2014) Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (in press).
 13. Yamada, M., Tanaka, M., Takagi, M., Kobayashi, S., Taguchi, Y., Takashima, S., Tanaka, K., Touge, T., Hatsuta, H., Murayama, S., Hayashi, Y., Kaneko, M., Ishiura, H., Mitsui, J., Atsuta, N., Sobue, G., Shimozawa, N., Inuzuka, T., Tsuji, S., Hozumi, I. (2014) Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* (in press).
- 2. 学会発表**
1. 三井純、後藤順、辻省次 エクソーム解析による遺伝的異質性の高い疾患に対する遺伝子検査 第20回日本遺伝子診療学会 アクトシティ浜松 (浜松) 2013年7月19日
 2. 三井純、辻省次 パーソナルゲノム解析が医療を変貌させる 第85回日本遺伝学会市民公開講座 慶應義塾大学日吉キャンパス(横浜) 2013年9月21日
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし