

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
“次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性難病病因遺伝子の探索”

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：東北大学大学院医学系研究科・教授 松原 洋一

研究要旨

次世代シーケンサーの導入によって、欧米の研究室を中心に希少遺伝性難病の原因遺伝子が次々と解明されつつある。日本国内の研究体制を整備し解析拠点を構築することが急務である。本研究の目的は、東北大学の次世代遺伝子解析コア施設を活用した希少遺伝性疾患解明の拠点施設を構成し、国内の一般研究班と連携して病因遺伝子同定を行うことにある。すでに昨年までの研究によって次世代遺伝子解析のパイプラインが整備され、そのシステムを用いて種々の病因遺伝子探索が進行中である。これまでに神経器疾患、先天奇形、呼吸器疾患、消化器疾患、先天代謝異常症、皮膚疾患、眼疾患、血液疾患などを有する患者より得られた検体について 302 エクソームを解析した。そのうちの数疾患において新規病因遺伝子を同定し論文として報告した。また、既知の病因遺伝子が同定されたものも存在した。

A. 研究目的

次世代シーケンサーの導入によって、欧米の研究室を中心に希少遺伝性難病の原因遺伝子が次々と解明されつつある。日本国内の研究体制を整備し解析拠点を構築することが急務である。

東北大学では、代表研究者の研究室を中心に過去 30 年にわたり一貫して希少遺伝性難病の原因遺伝子の同定、病態解明、治療法開発に成果を挙げてきた。また、難治性疾患克服研究事業の支援を得た研究の成果を患者家族に還元してきた。このような背景を元に、東北大学医学部では次世代遺伝子解析コア施設を計画し、専任のバイオインフォマティクス研究者と技術補佐員とともに整備をすすめてきた。

本分担研究の目的は、東北大学の次世代遺伝子解析コア施設を活用した希少遺伝性疾患解明の拠点施設を構成した上で、データベース構築に必要な、疾患と関連する遺伝子変異情報を収集することである。

B. 研究方法

1) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析システム

東北大学に設置された SOLiD4, GAIIx, HiSeq2000, MiSeq の機器を用いて次世代遺伝子解析を実施した。得られたデータの

情報解析は図 1 のようなプロトコールに従って実施した。パイプライン開発、性能評価を行った。



最終的な結果はエクセル形式で一覧できるようにし、臨床家にとっても解析がしやすいフォーマットとした。

2) 全国の難治性疾患克服研究事業研究班からの検体収集と東北大学における遺伝子解析

拠点施設として、全国の研究班からの臨床検体を受託して解析をおこなった。検体依頼があった施設を日本地図上にプロットしたものを示す。北海道から九州までの広

範囲の地域から臨床検体が寄せられた。これらの症例や家系について、臨床的な評価、これまでの遺伝子解析状況を検討し、必要に応じてマイクロアレイ解析による遺伝子欠失・重複の検索、SNPを用いた連鎖解析をおこなったうえで、次世代遺伝子解析を実施した。



3) デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた遺伝子診断システムの構築

Agilent 社 Haloplex と Illumina 社の次世代シーケンサー Miseq を用いておこなった。

(倫理面への配慮)

本研究は3省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って行った。

C. 研究結果

1) 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析

これまでに 302 サンプル(神経筋疾患 41 例、呼吸器疾患 24 例、消化器疾患 15 例、血液疾患 8 例、先天奇形 55 例、先天代謝異常症 10 例、眼疾患 5 例、皮膚疾患 10 例、腎疾患 8 例、患者の血縁者等健常人 126 例)、38 ランのエクソームデータを解析し、疾患に関連すると考えられる変異を同定した。一部については共同研究者が論文発表を行い、残りのものについては変異リストの検証、疾患との関連についての詳細な解析を進めている。解析結果の中で最も重要となる変異リストについては、共同研究者からのフィードバックに基づき必要な情報の追加、表示形式の変更を随時行った。

平成 25 年度に解析を開始した 12 疾患のうち、新規病因候補遺伝子が同定されたものは 1 疾患、既知の病因遺伝子が同定され

たものが 3 疾患となっており、8 疾患では解析を終了し原因候補変異の絞り込みを行っている。また、健常人 38 例のエクソームデータを Human genetic variation browser (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) に登録した。

2) 遺伝子診断のためのデスクトップ型次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンスシステムの構築

対象とした疾患群とそれぞれの遺伝子数は、Ras/MAPK 症候群 (24 遺伝子)、成人発症型ミオパチー (44 遺伝子)、遺伝性腓膜炎 (69 遺伝子)、筋萎縮性側索硬化症 (35 遺伝子) であった。それぞれのシステム構築と検証を行った。

D. 考察

平成 24 年度から 25 年度にかけての研究により、東北大学での次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析体制が整備・運用された。バイオインフォマティクスを含めた遺伝子解析パイプラインの確立と HiSeq2000 の導入によるスループットの飛躍的な増強により、全国の一般研究班との連携、検体受入を行った。

これまでに 302 検体のエクソーム解析が終了し、新規病因遺伝子が同定されたものが 6 疾患、既知の病因遺伝子が同定されたものが 9 疾患、となった。

今後、より多くの疾患・症例・家系について次世代遺伝子解析を実施する予定である。

E. 結論

東北大学における次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析体制の運用を開始し、一般研究班との連携をおこないながらエクソーム解析を実施した。その結果、新規および既知の病因遺伝子を同定することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aoki, Y., Niihori, T., Banjo, T., Okamoto, N., Mizuno, S., Kurosawa, K., Ogata, T., Takada, F., Yano, M., Ando, T., Hoshika, T., Barnett, C., Ohashi, H., Kawame, H., Hasegawa, T., Okutani, T., Nagashima,

- T., Hasegawa, S., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K., Inoue, S., Watanabe, Y., Ogura, T., Matsubara, Y. (2013) Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **93**, 173-80.
2. Izumi, R., Niihori, T., Aoki, Y., Suzuki, N., Kato, M., Warita, H., Takahashi, T., Tateyama, M., Nagashima, T., Funayama, R., Abe, K., Nakayama, K., Aoki, M., Matsubara, Y. (2013) Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J. Hum. Genet.* **58**, 259-66.
 3. Ogata, T., Niihori, T., Tanaka, N., Kawai, M., Nagashima, T., Funayama, R., Nakayama, K., Nakashima, S., Kato, K., Fukami, F., Aoki, Y., Matsubara, Y. (2013) TBX1 Mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PLoS One* **9**(3), e91598.
 4. Sekiguchi, K., Maeda, T., Suenobu, S., Kunisaki, N., Shimizu, M., Kiyota, K., Handa, Y.S., Akiyoshi, K., Korematsu, S., Aoki, Y., Matsubara, Y., Izumi, T. (2013) A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* **161**, 2600-3.
 5. Ninomiya, M., Kondo, Y., Niihori, T., Nagashima, T., Kogure, T., Kakazu, E., Kimura, O., Aoki, Y., Matsubara, Y., Shimosegawa, T. (2013) Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleoside/nucleotide analog treatment detected by deep sequencing. *Hepatol Res. Epub* ahead of print.
 6. Asano, M., Fujimura, T., Wakusawa, C., Aoki, Y., Matsubara, Y., Aiba, S. (2013) A case of almost unilateral focal dermal hypoplasia resulting from a novel mutation in the gene. *Acta. Derm. Venereol.* **93**, 120-121.
 7. Patrinos, G.P., Smith, T.D., Howard, H., Al-Mulla, F., Chouchane, L., Hadjisavvas, A., Hamed, S.A., Li, X.T., Marafie, M., Ramesar, R.S., Ramos, F.J., de Ravel, T., El-Ruby, M.O., Shrestha, T.R., Sobrido, M.J., Tadmouri, G., Witsch-Baumgartner, M., Zilfalil, B.A., Auerbach, A.D., Carpenter, K., Cutting, G.R., Dung, V.C., Grody, W., Hasler, J., Jorde, L., Kaput, J., Macek, M., Matsubara, Y., Padilla, C., Robinson, H., Rojas-Martinez, A., Taylor, G.R., Vihinen, M., Weber, T., Burn, J., Qi, M., Cotton, R.G., Rimoin D; International Confederation of Countries Advisory Council. (2012) Human variome project country nodes: documenting genetic information within a country. *Hum. Mutat.* **33**, 1513-9.
 8. Aoki, Y., Matsubara, Y. (2013) Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int. J. Hematol.* **97**, 30-6.
 9. Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N., Sakamoto, O., Matsubara, Y., Saheki, T., Kobayashi, K., Ohura, T., Kure, S. (2012) Simple and rapid genetic testing for citrin deficiency by screening 11 prevalent mutations in SLC25A13. *Mol. Genet. Metab.* **105**, 553-8.
 10. Abe, Y., Aoki, Y., Kuriyama, S., Kawame, H., Okamoto, N., Kurosawa, K., Ohashi, H., Mizuno, S., Ogata, T., Kure, S., Niihori, T., Matsubara, Y.; Costello and CFC syndrome study group in Japan. (2012) Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am. J. Med. Genet. A.* **158A**, 1083-94.
 11. Metoki, H., Ohkubo, T., Obara, T., Akutsu, K., Yamamoto, M., Ishikuro, M., Sakurai, K., Iwama, N., Katagiri, M., Sugawara, J., Hirose, T., Sato, M., Kikuya, M., Yagihashi, K., Matsubara, Y., Yaegashi, N., Mori, S., Suzuki, M., Imai, Y.; BOSHI Study Group. (2012) Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin. Exp. Hypertens.* **34**, 290-6.

12. Saito, Y., Aoki, Y., Muramatsu, H., Makishima, H., Maciejewski, J.P., Imaizumi, M., Rikiishi, T., Sasahara, Y., Kure, S., Niihori, T., Tsuchiya, S., Kojima, S., Matsubara, Y. (2012) Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* **36**, 1009-15.
 13. Komatsuzaki, S., Sakamoto, O., Fuse, N., Uematsu, M., Matsubara, Y., Ohura, T. (2012) Clinical reasoning: a young man with progressive subcortical lesions and optic nerve atrophy. *Neurology* **79**, e63-8.
2. 学会発表
1. Aoki, Y., Niihori, T., Inoue, S. and Matsubara, Y. Genetic syndromes associated with the Ras/MAPK pathway and the identification of mutations in a new gene, RIT1, for Noonan syndrome. Third International Meeting on Genetic Syndromes of the Ras/MAPK Pathway: Towards a Therapeutic Approach (Orland, USA) August 2-4, 2013.
 2. Izumi, R., Niihori, T., Aoki, Y., Suzuki, N., Kato, M., Warita, H., Takahashi, T., Tateyama, M., Nagashima, T., Funayama, R., Abe, K., Nakayama, K., Aoki, M., Matsubara, Y. A mutation in A-band titin is associated with hereditary myopathy with early respiratory failure in a Japanese family. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting (Boston, USA) October 22-26, 2013.
 3. Niihori, T., Aoki, Y., Banjo, T., Okamoto, N., Mizuno, S., Kurosawa, K., Ogata, T., Takada, F., Yano, M., Ando, T., Hoshika, T., Barnett, C., Ohashi, H., Kawame, H., Hasegawa, T., Okutani, T., Nagashima, T., Hasegawa, S., Funayama, R., Nagashima, T., Nakayama, K., Inoue, S., Watanabe, Y., Ogura, T., Matsubara, Y. Exome sequencing identifies mutations in a novel gene in patients with Noonan syndrome. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting (Boston, USA) October 22-26, 2013.
 4. 新堀哲也、青木洋子、番匠俊博、岡本伸彦、水野誠司、黒澤 健司、緒方勤、高田史男、長谷川奉延、舟山亮、長嶋剛史、中山啓子、井上晋一、渡邊裕介、小椋利彦、松原洋一 エクソームシーケンスによる Noonan 症候群新規原因遺伝子 RIT1 の同定 日本人類遺伝学会第 58 回大会 (仙台) 2013 年 11 月 20~23 日
 5. 青木洋子 次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の原因解明と遺伝子診断の現状 日本人類遺伝学会第 58 回大会(仙台) 2013 年 11 月 20~23 日
 6. 井泉瑠美子、新堀哲也、青木洋子、鈴木 直輝、加藤昌昭、割田仁、高橋俊明、豎山 真規、長嶋剛史、舟山亮、阿部康二、中山啓子、青木正志、松原洋一 Miofibrillar myopathy の大家系における次世代シーケンサーを用いた新たな原因遺伝子の同定 日本人類遺伝学会第 58 回大会 (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) 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) 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 (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))
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
“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

成育疾患は、責任遺伝子領域の不明な希少性・孤発性の症例も多く、対照集団との比較が不可欠である。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、本分担研究で解析したエクソーム解析結果を、本研究班のデータベースに登録した。データベースの SNV 頻度情報は、成育疾患の候補遺伝子の絞り込みに有用であった。

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、病因不明の希少性、孤発性の小児難病や産科疾患の解析に役立つゲノム情報提供体制を構築する。

B. 研究方法

エクソーム解析には、SureSelectXT all exon 80Mb (もしくは 51Mb) キットを用い、ヒトゲノム DNA1-2 ug からエクソン領域を濃縮し、ゲノムライブラリーを作製した。今後の作業の効率化を考慮し、大部分の工程を Agilent 社の自動化システムを使用し、ハイスループットな前処理体制を確立した。作製した DNA ライブラリーの品質評価は、キャピラリー電気泳動装置を用いたサイズ確認と濃度推定により行った。当施設で取得した全エクソン配列解析結果は、GATK を用いて variant call までを行い、その後、他の分担研究班のデータとの統合を行った。

(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) に登録した。

D. 考察

成育疾患の解析、特に産科疾患 (不妊症、不育症、妊娠合併症) には、妊娠分娩歴情

報を伴うゲノムリソースをコントロールとして解析する必要がある。本研究で得られた成果を基に、さらに成育疾患の解析に有用なゲノム情報の収集を進めていくことが、本邦のゲノム医療の推進にとって喫緊の課題である。

E. 結論

成育疾患のゲノム解析に資するデータベースの構築を目指し、他施設と共同でエクソームデータのデータベース化を行った。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必須であり、特に妊娠分娩歴も付加したゲノム情報の更なる収集が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

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))
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
“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 24-25 年度にかけて計 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

平成 24・25 年度にかけて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。最終的に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。

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。本データベースを用いて本邦のゲノム研究が加速すると信ずる。

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リ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. Saitsu, H., Kato, M., and Matsumoto, N. (2012) Haploinsufficiency of STXBP1 and Ohtahara syndrome. *Jasper's basic mechanism of the epilepsies 4th edition*, edited by Noebels, J., Avoli, M., Rogawski, M., Olsen, R.W., and Delgado-Escueta, A.V. *Oxford University Press* 824-834.
2. Yoneda, Y., Haginoya, K., Arai, H., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Osaka, H., Kato, M., Matsumoto, N. and Saitsu, H. (2012) De novo and inherited mutations in the gene encoding a type IV collagen $\alpha 2$ chain (COL4A2) cause porencephaly. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 86-90.
3. Sakai, H., Suzuki, S., Mizuguchi, T., Imoto, K., Yamashita, Y., Doi, H., Kikuchi, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Miyake, N., Masuda, M. and Matsumoto, N. (2012) Rapid detection of gene mutations responsible for non-syndromic aortic aneurysm and dissection using two different methods: resequencing microarray technology and next-generation sequencing. *Hum. Genet.* **131**, 591-599.
4. Kondo, Y., Saitsu, H., Miyamoto, T., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Ryoo, N-K., Kim, J.H., Yu, K.S. and Matsumoto, N. (2012) A family of oculofaciocardiodental syndrome (OFCD) with a novel BCOR mutation and genomic rearrangements involving *NHS*. *J. Hum. Genet.* **57**, 197-201.
5. Yoneda, Y., Saitsu, H., Touyama, M., Makita, Y., Miyamoto, A., Hamada, K., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Ogata, K., Naritomi, K., and Matsumoto, N. (2012) Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like syndrome. *J. Hum. Genet.* **50**, 207-211.
6. Saitsu, H., Osaka, H., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., and Matsumoto, N. (2012) A girl with early-onset epileptic encephalopathy associated with microdeletion involving CDKL5. *Brain Dev.* **34**, 364-367.
7. Miyatake, S., Miyake, N., Touho, H., Nishimura-Tadaki, A., Kondo, Y., Okada, I., Tsurusaki, Y., Doi, H., Sakai, H., Saitsu, H., Yamamoto, T., Higurashi, M., Kawahara, N., Kawauchi, H., Nagasaka, K., Okamoto, N., Mori, T., Koyano, S., Kuroiwa, Y., Taguri, M., Morita, S., Matsubara, Y., Kure, S. and Matsumoto, N. (2012) Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of Moyamoya disease. *Neurology.* **78**, 803-810.
8. Hamdan, F.F.#, Saitsu, H.# (# denotes equal contribution), Masuko, K., Gauthier, J., Dobrzyniecka, S., Spiegelman, D., Lacaille, J.C., Décarie, J.C., Matsumoto, N., Rouleau, G.A. and Michaud, J.L. (2012) Mutations in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *Eur. J. Hum. Genet.* **20**, 796-800.
9. Saitsu, H.#, Kato, M.# (# denotes equal contribution), Shimono, M., Senju, A., Tanabe, S., Kimura, T., Nishiyama, K., Yoneda, Y., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Hayasaka, K. and Matsumoto, N. (2012) Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome. *Clin. Genet.* **81**, 399-402.
10. Motobayashi, M., Nishimura-Tadaki, A., Inaba, Y., Kosho, T., Miyatake, S., Niimi, T., Nishimura, T., Wakui, K., Fukushima, Y., Matsumoto, N. and Koike, K. (2012) Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: report of a new patient with

- intractable seizures and review of literature. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 158, 861-868.
11. 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. and *Miyake, N. and *Matsumoto, N. (*: co-corresponding) (2012) Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat. Genet.* 44, 376-378.
 12. Osaka, H., Takagi, A., Tsuyusaki, Y., Wada, T., Iai, M., Yamashita, S., Shimbo, H., Saitsu, H., Salomons, G.S., Jakobs, C., Aida, N., Shinka, T., Kuhara, T. and Matsumoto, N. (2012) Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol. Genet. Metab.* 106, 43-47.
 13. Writzl, K., Primec, Z.R., Stražišar, B.G., Osredkar, D., Pečarič-Meglič, N., Kranjc, B.S., Nishiyama, K., Matsumoto, N. and Saitsu, H. (2012) Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation. *Epilepsia*. 53, e106-110.
 14. Saitsu, H., Kato, M., Koide, A., Goto, T., Fujita, T., Nishiyama, K., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Hayasaka, K. and Matsumoto, N. (2012) Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome. *Ann. Neurol.* 72, 298-300.
 15. 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.
 16. Saitsu, H., Kato, M., Osaka, H., Moriyama, N., Horita, H., Nishiyama, K., Yoneda, Y., Kondo, Y., Tsurusaki, Y., Doi, H., Miyake, N., Hayasaka, K. and Matsumoto, N. (2012) CASK aberrations in male patients with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. *Epilepsia*. 53, 1441-1449.
 17. Miyake, N.#, Elcioglu, N.H.# (# 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.
 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., *Saitoh, S., Tomizawa, K., Sudo, A., Asahina, N., Shiraishi, H., Ito, J., Tanaka, H., Doi, H., Saitsu, H., Miyake, N. and *Matsumoto, N. (* denotes co-corresponding) (2012) A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenet.* 13, 327-332.
 20. 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.* 57, 804-806.
 21. Yamashita, S., Miyake, N., Matsumoto, N., Osaka, H., Iai, M., Aida, N., Tanaka, Y. (2013) Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev.* 35, 312-316. doi: 10.1016/j.braindev.2012.05.007.
 22. Tsurusaki, Y., *Kosho, T. (# denotes equal contribution), Hatahaki, 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.
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., *Saitsu, H. (2013) Phenotype spectrum of COL4A1 mutations : porencephaly to schizencephaly. *Ann. Neurol.* **73**, 48-57. doi: 10.1002/ana.23736.
24. Miyatake, S., Murakami, A., Okamoto, N., Miyake, N, Saitsu, H., *Matsumoto, N. (2013) A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* **161**, 1073-1077. doi: 10.1002/ajmg.a.35661.
25. *Nonoda, Y., Saito, Y., Nagai, S., Sasaki, M., Iwasaki, T., Matsumoto, N., Ishii, M., Saitsu, H. (2013) Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation. *Brain. Dev.* **35**, 280-283. doi: 10.1016/j.braindev.2012.05.002.
26. 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.
27. Higashiyama, Y., *Doi, H., Wakabayashi, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Saitsu, H., Ohba, C., Fukai, R., Miyatake, S., Koyano, S., Suzuki, Y., Kuroiwa, Y., Matsumoto, N. (2013) A novel homozygous SCARB2 mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure. *Mov. disord.* **28**, 552-553. doi: 10.1002/mds.25296.
28. *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.
29. 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.
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., *Ozono, K. (2013) A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi- metaphyseal dysplasia. *Am. J. Med. Genet. Part A* **161**, 203-207. doi: 10.1002/ajmg.a.35686.
31. *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.
32. *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.
33. Kurotaki, D., Osato, N., Nishiyama, A., Yamamoto, M., Sato, H., Nakabayashi, J., Ban, T., Miyake, N., Matsumoto, N., Nakazawa, M., Ozato, K., *Tamura, T. (2013) Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in the monocyte differentiation program. *Blood* 121, 1839-1849. doi: 10.1182/blood-2012-06-437863.
 34. 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.
 35. Vergano, S.S., Santen, G., Wieczorek, D., Wollnik, B., Matsumoto, N., Deardorff, M.A.: Coffin-Siris Syndrome (April 2013) in: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2013. Available at <http://www.genetests.org>. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131811/>)
 36. Yokoo, N., Marumo, C., Nishida, Y., Iio, J., Maeda, S., Nonaka, M., Maihara, T., Chujoh, S., Katayama, T., Sakazaki, H., Matsumoto, N., Okamoto, N. (2013) A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am. J. Med. Genet. Part. A* 161, 2291-2293. doi: 10.1002/ajmg.a.35861.
 37. Nakamura, K., Kato, M., Osaka, H., Yamashita, S., Nakagawa, E., Haginoya, K., Tohyama, J., (2013) 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., Stražišar, 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). Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 81, 992-998.
 38. 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.
 39. Fukai, R., Ochi, N., Murakamia, A., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., *Matsumoto, N., *Miyake, N. (2013) Co-occurrence of 22q11 deletion syndrome and HDR Syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A* 161, 2576-2581.
 40. *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. (*: co-corresponding) (2013). Clinical consequences 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. Part A* 161, 1221-1237.
 41. 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.
42. 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.
 43. 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.
 44. Kodera, 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.
 45. 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.
 46. *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.
 47. Sun, S.-L., Horino, S., Itoh-Nakadai, A., Kawabe, T., Asao, A., Takahashi, T., So T, R, Funayama, Kondo, M., Saitsu, H., Matsumoto, N., Nakayama, K., Ishii, N.* (2013) Y-Chromosome-linked B- and NK-cell deficiency. *J. Immunol.* 190, 6209-6220. doi:10.4049/jimmunol.1300303.
 48. *Doi, H., Ohba, C., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Saitsu, H., Miyatake, S.,

- Kawamoto, Y., Yoshida, T., Koyano, S., Suzuki, Y., Kuroiwa, Y., Matsumoto, N. (2013) Diagnostic utility of exome sequencing for autosomal recessive cerebellar ataxia and spastic paraplegia: identification of a novel homozygous SPG7 mutation. *Intern. Med.* 52, 1629-1633.
49. Fujita, A., Suzumura, H., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, H., Harada, N., *Matsumoto, N., *Miyake, N. (2013) A unique case of de novo 5q33.3q34 triplication with uniparental isodisomy of 5q34qter. *Am. J. Med. Genet. Part A* 161, 1904-1909. doi: 10.1002/ajmg.a.36026.
50. #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, *Saitsu 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.
51. 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., *Saitsu, 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.
52. 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., *Saitsu, 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.
53. 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 mutations implicates 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.
54. Nakajima, J., Eminoglu, T.F., Vatansever, G., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Saitsu, 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. (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., Mendelian exome. (oral presentation) The 12th annual meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. (Seoul, Korea) November 29, 2012.
 6. Matsumoto, N., Mendelian exome, NSFC-JST Workshop on Genomics for Clinical Studies (Shanghai, China), February 4, 2013
 7. 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., Saitsu, 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.
 8. 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
 9. 松本直通 小児神経疾患における遺伝子研究の新潮流 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
 10. 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
 11. 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 大宮ソニックスティ (大宮) 2012年7月10日
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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

24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 松本直通 ヒト遺伝性疾患の最前線大分大学医学系研究科・特別講義 大分大学医学部 (大分) 2013 年 2 月 18 日
29. 松本直通 ヒト疾患エクソーム 福島県立医大・平成 24 年度次世代医学セミナー・シンポジウム「ダイナミックなゲノム-遺伝子解析の最前線-」招聘講演 福島県立医大 (福島) 2013 年 2 月 28 日
30. 松本直通 ゲノム解析の技術革新と医学 第 4 回福岡胎児医療フォーラム特別講演 天神ビル (福岡) 2013 年 3 月 1 日
31. 松本直通 次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患解析 第 4 回 Pediatric Blood Master Conference 特別講演 名古屋大学医学部付属病院 (名古屋) 2103 年 3 月 5 日
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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 アクトシティ浜松コンgresセンター (浜松) 2013 年 7 月 19 日
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 松本直通 次世代シーケンス解析で分かってきたこと 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
45. 松本直通 ヒト疾患エクソーム解析の現状と課題 日本人類遺伝学会第 58 回大会・シンポジスト 江陽グランドホテル (仙台) 2013 年 11 月 23 日
46. 松本直通 希少疾患・難病の全エクソーム解析-現状と課題 日経バイオテック「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
47. 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

- 日
48. 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
 49. 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回ファミリー病シン
ポジウム・教育講演 東京コンファレンス
センター(東京) 2013年3月1日
 50. 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 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. 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
3. PCT/JP2012/83113 松本直通／鶴崎美徳
／三宅紀子・コフィン・シリス症候群の検
出方法・2012年12月20日
4. 特願 2013-123660 才津浩智／松本直通
小児期のおて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
5. 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
6. 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
7. 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))
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

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

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。また、遺伝子発現マイクロアレイチップデータとゲノム多型データとを比較し 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。

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とともに、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

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。

eQTL マッピングにあたっては、定型的なデータ QC と cis/trans-効果の評価を行った。

(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にのっとり実施した。

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、標本規模が大きく1群と、希少疾患難標本規模が小さい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。

その上でゲノムデータを公開するとともに、eQTL データと連携して公開した。

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。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。また、研究コミュニティに資する形で、ゲノムデータに加えて eQTL データの公開をすることができた。

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. 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 Okanoue, 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. 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.
4. 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., Tani, 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.
5. Hamaguchi, Y.1, Fujimoto, M., Matsushita, T., Kaji, K., Komura, K., Hasegawa, M., Koderu, 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.
6. 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.
7. 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. 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.
 2. 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.
 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. 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.
 5. 藤井庸祐、成田岳雄、山田亮ら 単調減少モデルによる遺伝毒性ハイスループットスクリーニングの解析 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
 6. 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
 7. 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 25, 2013.
 8. Narahara, M., Matsuda, F., Yamada, R. et al. 日本人における Eqtl 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))
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
“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

遺伝学的臨床検査体制の構築にあたり、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」を実現するためには、遺伝子変異情報を集約し、標準化・一元管理のうえ参照可能にする情報基盤の整備が必要不可欠である。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格納するデータベースを構築し、広く研究者コミュニティに公開した。多様な疾患の遺伝子診断結果を本データベースへ継続的に蓄積し、遺伝子変異情報を集約・一元化することにより、高精度かつ標準化された手法での遺伝子診断が実施され、疾患の再分類が進み、適切な医療体制が確立されると期待される。

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

2012 年度

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を収集する。
- 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。

2013 年度

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