

I . 總括研究報告

総括研究報告書

コフィン・サイリス症候群の分子遺伝学的解析と診断・治療法の開発

代表研究者 三宅紀子 横浜市立大学医学研究科遺伝学

研究要旨

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome: CSS）は、知的障害、成長障害、特異的顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第 5 指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする先天性奇形症候群であり、常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝の二つの遺伝形式が想定されている。長年にわたり、その責任遺伝子が不明であったが、全エクソーム解析を用いた網羅的解析により、責任遺伝子である *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARIDIA*, *ARID1B* の 5 つの遺伝子を 2012 年に我々が同定した。また、この際 CSS の非典型例において変異を報告した *SMARCA2* 遺伝子は CSS の類似疾患の Nicolaides-Baraitser 症候群（以下 NCBRS）の責任遺伝子として後に登録された。これらの遺伝子は、いずれもクロマチン・リモデリング因子の一つである SWI/SNF 複合体の構成因子であり、これらの 6 遺伝子のいずれかに変異を認めた症例は、129 症例中 65 症例（50.3 %）であった。更に、本研究で新規の責任遺伝子 X gene を同定するのに成功し、CSS の遺伝的要因及び発症病態の全貌解明に迫る基盤を確実に整えつつある。

また我々は、SWI/SNF 複合体の責任遺伝子別に CSS の臨床像を評価したところ、原因となる遺伝子により表現型や重症度に差があることが明らかとなった。これらの情報をもとに、本症候群の診療ガイドラインを作成した。国内外から症例が多数集積できており、世界における本症候群解析の拠点となっていると思われる。今後も継続した解析を進めることでその役割を果たし、医療・福祉の面でできる限り貢献したい。

A．研究目的

コフィン・サイリス症候群（Coffin-Siris syndrome: CSS, MIM #135900）は、1970 年に Coffin と Siris により初めて報告された先天性奇形症候群である。疾患区分は、(9) 神経系疾患、(17) 奇形症候群に該当する。

本症候群は、重度の知的障害、成長障害、特異的顔貌（疎な頭髪、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第 5 指の爪および末節骨の無～低形成を主徴とする疾患である。稀な疾患であり、正確な頻度は不明である。ほとんどが孤発例であるが、家族例や同胞例の報告も散見されるため、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝の両方の遺伝形式が想定されている。

我々は、2004 年より本症候群症例の収集を開始し、2012 年エクソーム解析により 22 症例中 19 症例(86%)において、SWI/SNF 複合体の構成分子をコードする、*SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARIDIA*, *ARID1B* の 5 遺伝子のいずれかにヘテロ接合性変異を同定した (Tsurusaki et al., 2012, Nature Genetics)。その

際、CSS の非典型例において変異を報告した *SMARCA2* 遺伝子は、のちに CSS の類似疾患である Nicolaides-Baraitser 症候群(以下 NCBRS)の原因遺伝子として報告された (Van Houdt et al., 2012, Nature Genetics)。SWI/SNF 複合体遺伝子の内、今回同定した 5 遺伝子のヘテロ接合変異により CSS の 8 割は説明できるが、残りの 2 割の原因は不明で、発症メカニズムも未解明である。さらに、常染色体劣性遺伝形式をとる CSS の一群も存在する可能性があり、遺伝的要因の全貌解明には必要不可欠である。疾患の遺伝的異質性を考慮し、新規疾患遺伝子を同定することで本症候群における遺伝的要因の全貌を明らかにすることを目的とした。また、臨床面での問題点として、Coffin-Siris 症候群の診断基準はまだ明確なものは存在せず、診療ガイドラインも適切なものが存在しない。本研究班では、遺伝子診断で確定した症例の知見から、CSS の診断基準や診療ガイドラインを作成することと、将来的に臨床応用可能な診断方法と治療法開発に有用な遺伝学的基盤を確立することを目的とした。

B. 研究方法

症例集積・臨床所見の評価 (岡本)

本研究においては、正確に臨床診断された症例を解析することが必須であり、分担研究者・岡本は CSS および NCBRS の高い経験値を有す。本年度は大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科でフォロー中の CSS 症例 15 症例および内外の報告例のデータを分析し、CSS の診断と治療に有用なガイドラインを作成する。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け適切な倫理的配慮と手続きを経て行われる。

ターゲットリシーケンスによる変異解析 (三宅・松本)

遺伝子の数や検体数によっては、従来の Sanger 法や high resolution melting 法より、ゲノム分画と low throughput NGS を併用したターゲットリシーケンスのほうが迅速かつ安価に実施可能である。ターゲットリシーケンスの bait をデザインした当時、SWI/SNF 複合体を形成すると知られていた 21 遺伝子を標的として、Haloplex [Agilent] と MiSeq [Illumina] を用いてターゲットリシーケンスを行った。

エクソームシーケンスを用いた新規責任遺伝子の特定 (三宅・松本)

ターゲットリシーケンスより候補遺伝子 21 遺伝子内に病的変異が同定されなかった 6 症例および新規の 95 症例対して、全エクソームシーケンスを行った。2 例以上に共通してバリエーションを持つ遺伝子を選出し、両親検体が得られた検体に対して *de novo* 変異であるかどうかを検証し、その病原性を検討した。

ゲノム分画には、SureSelect Human All Exon kit (Agilent 社) をもちいた。大量塩基配列解読は HiSeq2000 および HiSeq2500 (Illumina 社) を使用し、解析は novoalign (mapping), GATK (variant call), ANNOVAR (annotation) を用いた解析フローを使用した。病的ではないと考えられる、In-house exome data, ESP6500, dbSNP137 に登録のある variant は候補から除外した。

遺伝子型・表現型関連性の検証と診断基準の確立 (岡本・三宅・松本)

変異解析と表現型関連を分析し、さらに類似疾患である NCBRS との鑑別点を明らかにし、CSS

の診断基準を明確にする。

臨床応用可能な精度の高い診断法・治療法開発に有用な基盤研究 (三宅・松本)

迅速遺伝子診断法の開発・バイオマーカー探索・治療等に有用な標的分子検索等を行う。特に本症候群の責任遺伝子は SWI/SNF 複合体を形成し、遺伝子異常が同じシグナル系で作用していることが想定され、変異遺伝子が異なっても同じシグナル因子が標的分子となりうる可能性もある。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたり、保護者の代諾により書面で同意を得た。試料提供者の人権の保護及び法令等の遵守への対応として、特に以下の点に留意する。(1) 研究対象者の拒否権の尊重: 患者およびその血縁者が研究への参加を自由に同意・拒否できるように配慮し、研究参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明する。

(2) インフォームドコンセント: 本研究の主旨、方法、危険性の有無などを十分に説明した後、文書による同意を得て提供された試料のみを研究に用いる。

(3) 知る権利・知らないでいる権利の尊重: 研究への参加の承諾は書面により行う。十分な判断力のない患者では、代諾者に対する説明を十分に行い、同意を得た上で行う。保護者が希望すれば、研究結果は原則的に伝える(連結可能)。個人情報保護のために、すべての研究において、患者の臨床情報は匿名化の上収集、処理され、厳重に保管される。以上から倫理面において問題がないと判断している。

本研究計画は、三省のヒトゲノム解析に関する共通指針(2001年・2005年改正)を遵守して組織された横浜市立大学医学部倫理委員会において、既に本研究の申請・承認を得て承認された研究計画を遵守し研究を遂行する。

C. 研究結果

症例集積・臨床所見の評価 (岡本)

2012年に初めて CSS の責任遺伝子を発表した後、国内外から新たに 106 症例を集積し、総計 129 症例を集積した。本研究で作成した CSS 臨床症状チェックリストの回答結果をもとに、臨床症状別に本症候群の特徴をまとめた。(詳細は研究分担者・岡本の項)

ターゲットリシーケンスによる変異解析 (三宅・松本)

デザイン当時、SWI/SNF 複合体を形成すると言われていた 21 遺伝子を標的として、Haloplex [Agilent]を用いてターゲットリシーケンスを行った。塩基配列解読は、MiSeq [Illumina]を用い本アプローチにより解析を行った 8 症例中、2 症例において *ARID1A* 遺伝子に病的変異を同定した (Tsurusaki et al., 2013 Clin. Genet.)。

エクソームシーケンスを用いた新規責任遺伝子の特定 (三宅・松本)

1st コホートで、CSS および類似疾患の NCBRS の既知の 6 遺伝子 (*SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *SMARCA2*) に変異が 8 割程度同定されたため、ターゲットリシーケンスで大部分の症例に変異が同定でき、変異が同定されない症例にのみ新規遺伝子同定を目的として全エクソームシーケンスを行う予定であった。しかしながら、2nd コホートで収集された症例には、非典型例も含まれており、ターゲットリシーケンスで最初に解析した 8 症例中、2 症例にしか候補遺伝子内に病的変異を同定しなかった。また、ターゲットリシーケンスの系は複数症例 (今回の系では 8 症例) をまとめて解析する必要があることから、個別の迅速な解析が難しい状況があった。一方で、全エクソームシーケンスは当教室で常時稼働しており、SWI/SNF complex 関連遺伝子に変異が同定されない場合であっても、同じデータセットを用いて全遺伝子を網羅的に再解析できるメリットがあり、またこの 1 年間で全エクソームシーケンスの価格が低下し、ターゲットリシーケンスのコスト面の利点が減ったことを受け、以降の解析は全エクソームシーケンスで行う方針に変更した。

現在までに、ターゲットリシーケンスもしくは全エクソームシーケンスを行った症例は、129 症例であり、そのうち CSS および類似疾患の NCBRS の既知の 6 遺伝子 (*SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *SMARCA2*) に変異を認めた症例は、65 症例 (50.3%) である。

また、CSS の新規遺伝子を同定し、現在論文投稿中である。

遺伝子型・表現型関連性の検証と診断基準の確立 (岡本・三宅・松本)

自験例および最近の遺伝子診断で確定した症例の報告を整理し、SWI/SNF 複合体の責任遺伝子別に CSS の臨床像をまとめた。更に、研究分担者・岡本により Coffin-Siris 症候群診療ガイドラインが作成された (詳細は研究分担者・岡本の項)

臨床応用可能な精度の高い診断法・治療法開発に有用な基盤研究 (三宅・松本)

今のところ、CSS 症例に同定されているのは、SWI/SNF 複合体関連の遺伝子のみであるが、それらに共通する特定のシグナル分子の同定には至っていない。

D. 考察

症例集積・臨床所見の評価

2012 年の遺伝子同定の発表以来、国内外から症例および臨床症状を集積 (総計 129) 症例できており、臨床医との協力体制も確立できており、今後も良好な研究体制が継続できると考える。症例の集積により、さらに臨床像を明確にすることが可能となる。

遺伝子解析

1st コホートの症例に比べ、2nd コホートでは非典型例の CSS/NCBRS も解析対象としているため、既知の疾患遺伝子の同定率は 8 割から 6 割程度に低下した。しかしながら、これらの既知遺伝子に変異が同定されない症例を集積・解析することで、新規疾患遺伝子同定が可能となる。今後は、解析スピード、コスト、今後のデータの利用価値等を考慮し、全エクソーム解析を中心に行う予定である。より安価で、個別対応可能なターゲットリシーケンスの系が確立できれば、移行することも考慮する。

遺伝子型・表現型関連性の検証と診断基準の確立

本研究により、遺伝子型・表現型関連に関しては、それぞれの原因遺伝子型により臨床所見の特徴をまとめることができた。詳細は、Coffin-Siris 症候群診療ガイドラインに記載している (研究分担者・岡本の項)。診断基準の確立には、更なる症例の集積と詳細な臨床症状、長期的な自然歴の観察および臨床検査データの集積が必要である。今後も引き続き各臨床医との連携により臨床情報を集積し、診断基準を確立する。

臨床応用可能な精度の高い診断法・治療法開発に有用な基盤研究

今のところ、CSS のマーカー分子は同定されていないため、遺伝子診断は研究室レベルのターゲットリシーケンス、もしくは全エクソーム解析

が現実的である。今後さらに遺伝学的解析を進めることでCSSの原因となる関連分子を同定し、ヒトの発生におけるSWI/SNF複合体機能の全貌を明らかにすることで、本症候群発症につながる共通分子の同定につなげたい。

E . 結論

Coffin-Siris症候群について研究の進歩を概説した。症例の蓄積からエビデンスを集積し、適切な診療ガイドラインにむけての端緒ができたと考えられる。更に、本研究で新規のCSS遺伝子の同定に成功しており（論文投稿中）、目的の達成度は高いと考える。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1: Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, Muramatsu H, Takahashi Y, Natsume J, Kojima S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, **Matsumoto N**, **Miyake N**. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan 23. doi: 10.1002/ajmg.a.36369. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24459086.

2: Fukai R, Hiraki Y, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, **Matsumoto N**, **Miyake N**. A de novo 1.4-Mb deletion at 21q22.11 in a boy with developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan 23. doi: 10.1002/ajmg.a.36377. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24458657.

3: Nakajima J, Eminoglu TF, Vatansever G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, **Matsumoto N**, **Miyake N**. A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia 2. *J Hum Genet*. 2014 Jan 16. doi: 10.1038/jhg.2013.143. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24430573.

4: Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, Anzai R, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Kinoshita T, **Matsumoto N**, Saitsu H. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*. 2014 Jan 13. doi: 10.1111/epi.12508. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24417746.

5: Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, **Okamoto N**, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Murakami A, **Miyake N**, Nishimura G, **Matsumoto N**. Aortic aneurysm and raiosynostosis

in a family with Cantu syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Jan;164(1):231-6. doi: 10.1002/ajmg.a.36228. Epub 2013 Nov 25. PubMed PMID:24352916.

6: Ohba C, **Okamoto N**, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, **Miyake N**, Tanaka F, Kinoshita T, **Matsumoto N**, Saitsu H. PIGN mutations cause congenital anomalies, developmental delay, hypotonia, epilepsy, and progressive cerebellar atrophy. *Neurogenetics*. 2013 Nov 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24253414.

7: Kodera H, Nakamura K, Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, **Okamoto N**, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, **Miyake N**, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, **Matsumoto N**, Saitsu H. De Novo Mutations in SLC35A2 Encoding a UDP-Galactose Transporter Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Hum Mutat*. 2013 Dec;34(12):1708-14. doi: 10.1002/humu.22446. Epub 2013 Oct 15. PubMed PMID: 24115232.

8: Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ogata K, **Matsumoto N**, **Miyake N**. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet*. 2014 Feb;133(2):225-34. doi: 10.1007/s00439-013-1372-6. Epub 2013 Oct 8.

9: Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, Shimozawa N, Takamura A, Doi H, Tomita-Katsumoto A, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, **Miyake N**, Eto Y, Tanaka F, **Matsumoto N**, Saitsu H. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics*. 2013 Nov;14(3-4):225-32. doi: 10.1007/s10048-013-0375-8. Epub 2013 Oct 4. PubMed PMID: 24091540.

10: Nakajima J, **Okamoto N**, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, **Matsumoto N**, **Miyake N**. Novel FIG4 mutations in Yunis-Varon syndrome. *J Hum Genet*. 2013 Dec;58(12):822-4. doi: 10.1038/jhg.2013.104. Epub 2013 Oct 3.

11: Koshimizu E, Miyatake S, **Okamoto N**, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Saitsu H, **Matsumoto N**. Performance comparison of bench-top next generation sequencers using microdroplet PCR-based enrichment for targeted sequencing in patients with autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74167.

doi:10.1371/journal.pone.0074167. PubMed PMID: 24066114; PubMed Central PMCID:PMC3774667.

12: Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu YP, Oh EC, **Miyake N**, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi-Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, Kondo M, Ueno S, Yasuma TR, Beckmann JS, Ikegawa S, **Matsumoto N**, Terasaki H, Berson EL, Katsanis N, Rivolta C. Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 1;110(40):16139-44. doi: 10.1073/pnas.1308243110. Epub 2013 Sep 16. PubMed PMID: 24043777; PubMed Central PMCID: PMC3791719.

13: Nakamura K, Koder H, Akita T, Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, **Matsumoto N**, Saitsu H. De Novo mutations in GNAO1, encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet*. 2013 Sep 5;93(3):496-505. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.014. Epub 2013 Aug 29. PubMed PMID: 23993195; PubMed Central PMCID: PMC3769919.

14: 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 DE, Villarrol CE, Ohfu M, Writzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Koder H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Hayasaka K, **Matsumoto N**, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology*. 2013 Sep 10;81(11):992-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e57. Epub 2013 Aug 9. PubMed PMID:23935176.

15: Fukai R, Ochi N, Murakami A, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, **Matsumoto N**, **Miyake N**. Co-occurrence of 22q11 deletion syndrome and HDR syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct;161(10):2576-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36083. Epub 2013 Aug 5. PubMed PMID: 23918631.

16: **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, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita Y, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu

H, Yoshiura K, **Matsumoto N**, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in atients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2234-43. doi: 0.1002/ajmg.a.36072. Epub 2013 Aug 2. PubMed PMID: 23913813.

17: Doi H, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyatake S, **Miyake N**, Saitsu H, Kawamoto Y, Yoshida T, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Tanaka F, **Matsumoto N**. Identification of a novel homozygous SPG7 mutation in a Japanese patient with spastic ataxia: making an efficient diagnosis using exome sequencing for autosomal recessive cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Intern Med*. 2013;52(14):1629-33. Epub 2013 Jul 15. PubMed PMID: 23857099.

18: Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh R, Nakashima M, Saitsu H, **Miyake N**, Saito S, **Matsumoto N**. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet*. 2013 Jul 5. doi: 10.1111/cge.12215. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23826986.

19: Fujita A, Suzumura H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Harada N, **Matsumoto N**, **Miyake N**. A unique case of de novo 5q33.3-q34 triplication with uniparental isodisomy of 5q34-qter. *Am J Med Genet A*. 2013 Aug;161A(8):1904-9. doi: 10.1002/ajmg.a.36026. Epub 2013 Jul 4. PubMed PMID: 23824987.

20: Tsurusaki Y, **Okamoto N**, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, Fukuda M, Isidor B, Perrier J, Aggarwal S, Dalal A, Al-Kindy A, Liebelt J, Mowat D, Nakashima M, Saitsu H, **Miyake N**, **Matsumoto N**. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*. 2013 Jul 1. doi: 10.1111/cge.12225. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23815551.

21: Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, **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 RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadurai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, **Matsumoto N**, Laing NG. Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet*. 2013 Jul 11;93(1):6-18.

doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.004. Epub 2013 Jun 6. PubMed PMID: 23746549; PubMed Central PMCID: PMC3710748.

22: Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, **Matsumoto N**, Saitsu H. AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet*. 2013 Jun 10. doi: 10.1111/cge.12188. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23745724.

23: 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**. Whole-exome sequencing identified a homozygous FNBP4 mutation in a family with a condition similar to microphthalmia with limb anomalies. *Am J Med Genet A*. 2013 Jul;161A(7):1543-6. doi: 10.1002/ajmg.a.35983. Epub 2013 May 23. PubMed PMID: 23703728.

24: Nakajima M, Mizumoto S, **Miyake N**, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, **Matsumoto N**, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet*. 2013 Jun 6;92(6):927-34. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.003. Epub 2013 May 9. PubMed PMID: 23664117; PubMed Central PMCID: PMC3675233.

25: Kodera H, Kato M, Nord AS, 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, Nonoda Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, **Miyake N**, Hayasaka K, King MC, **Matsumoto N**, Saitsu H. Targeted capture and sequencing for detection of mutations causing early onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2013 Jul;54(7):1262-9. doi: 10.1111/epi.12203. Epub 2013 May 10. PubMed PMID: 23662938.

26: Kosho T, **Okamoto N**, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, **Miyake N**, **Matsumoto N**. Clinical correlations of

mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013 Jun;161A(6):1221-37. doi: 10.1002/ajmg.a.35933. Epub 2013 May 1. Review. PubMed PMID: 23637025.

27: Nakamura K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, **Matsumoto N**, Saitsu H, Jinnou H, Ohki S, Yokochi K, Okanishi T, Enoki H. A de novo CASK mutation in pontocerebellar hypoplasia type 3 with early myoclonic epilepsy and tetralogy of Fallot. *Brain Dev*. 2013 Apr 24. pii: S0387-7604(13)00133-2. doi: 10.1016/j.braindev.2013.03.007. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23623288.

28: Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, Fujii T, Sugai K, Imai K, Uster T, Chitayat D, Weiss S, Kashii H, Kusano R, Matsumoto A, Nakamura K, Oyazato Y, Maeno M, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Saito K, Hayasaka K, **Matsumoto N**, Saitsu H. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia*. 2013 Jul;54(7):1282-7. doi: 10.1111/epi.12200. Epub 2013 Apr 26. PubMed PMID:23621294.

29: 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. Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *J Hum Genet*. 2013 Jun;58(6):391-4. doi: 10.1038/jhg.2013.25. Epub 2013 Apr 4. PubMed PMID: 23552673.

30: Miyatake S, Murakami A, **Okamoto N**, Sakamoto M, **Miyake N**, Saitsu H, **Matsumoto N**. A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 May;161A(5):1073-7. doi: 10.1002/ajmg.a.35661. Epub 2013 Mar 5. PubMed PMID: 23463723.

31: Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Lee BJ, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Doi H, **Miyake N**, Kim JH, Yu YS, **Matsumoto N**. Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified with whole-exome sequencing. *Mol Vis*. 2013;19:384-9. Epub 2013 Feb 18. PubMed PMID: 23441109; PubMed Central PMCID: PMC3580970.

- 32: Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Koder 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**. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):445-9, 449e1. doi: 10.1038/ng.2562. Epub 2013 Feb 24. PubMed PMID:23435086.
- 33: Higashiyama Y, Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, **Miyake N**, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Joki H, Koyano S, Suzuki Y, Tanaka F, Kuroiwa Y, **Matsumoto N**. A novel SCARB2 mutation causing late-onset progressive myoclonus epilepsy. *Mov Disord*. 2013 Apr;28(4):552-3. doi: 10.1002/mds.25296. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23325613.
- 34: Takanashi JI, Osaka H, Saitsu H, Sasaki M, Mori H, Shibayama H, Tanaka M, Nomura Y, Terao Y, Inoue K, **Matsumoto N**, James Barkovich A. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev*. 2013 May 3. pii: S0387-7604(13)00132-0. doi:10.1016/j.braindev.2013.03.006. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23643445.
- 35: Nakayama T, Saitsu H, Endo W, Kikuchi A, Uematsu M, Haginoya K, Hino-Fukuyo N, Kobayashi T, Iwasaki M, Tominaga T, Kure S, **Matsumoto N**. RBPJ is disrupted in a case of proximal 4p deletion syndrome with epilepsy. *Brain Dev*. 2013 Aug 16. pii: S0387-7604(13)00230-1. doi: 10.1016/j.braindev.2013.07.009. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23958593.
- 36: **Okamoto N**, Yamagata T, Yada Y, Ichihashi K, **Matsumoto N**, Momoi MY, Mizuguchi T. Williams-Beuren syndrome with brain malformation and hypertrophic cardiomyopathy. *Brain Dev*. 2013 Jul 27. pii: S0387-7604(13)00208-8. doi:10.1016/j.braindev.2013.07.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23899771.
- 37: Ichinose Y, Miwa M, Onohara A, Obi K, Shindo K, Saitsu H, **Matsumoto N**, Takiyama Y. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Neurol Clin Pract (in press)*
- 38: Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, **Matsumoto N**, Ishii M, Saitsu H. Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation. *Brain Dev*. 2013 Mar;35(3):280-3. doi:10.1016/j.braindev.2012.05.002. Epub 2012 May 31. PubMed PMID: 22656320.
- 39: Yokoo N, Marumo C, Nishida Y, Iio J, Maeda S, Nonaka M, Maihara T, Chujoh S, Katayama T, Sakazaki H, **Matsumoto N**, **Okamoto N**. A case of Toriello-Carey syndrome with severe congenital tracheal stenosis. *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161(9):2291-3. doi: 10.1002/ajmg.a.35861. Epub 2013 Jul 19. PubMed PMID: 23873869.
- 40: Sun SL, Horino S, Itoh-Nakadai A, Kawabe T, Asao A, Takahashi T, So T, Funayama R, Kondo M, Saitsu H, **Matsumoto N**, Nakayama K, Ishii N. Y chromosome-linked B and NK cell deficiency in mice. *J Immunol*. 2013 Jun 15;190(12):6209-20. doi: 10.4049/jimmunol.1300303. Epub 2013 May 20. PubMed PMID: 23690476.

総説

“Progress in heritable soft connective tissue disorders” by Springer Volume 802, 2014, pp 145-159
「 Ehlers–Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities 」 **Noriko Miyake**, Tomoki Kosho, **Naomichi Matsumoto**

Vergano SS, Santen G, Wieczorek D, Wollnik B, **Matsumoto N**, Deardorff MA: 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/>)

2 . 学会発表

【国内】

1. **三宅紀子**、**矢野正二**、**後藤雄一**、**松本直通** ¹
“UQCRC2 ホモ接合性変異による新規ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III 欠損症”第 58 回日本人類遺伝学会（仙台）

2. **植田紀美子**、**川戸和美**、**松田圭子**、**三島祐子**、**山本悠斗**、**岡本伸彦** “コフィン・サイリス症候群における高カルシウム尿症”第 58 回日本人類遺伝学会（仙台）

3 . The 10th International Workshop on Advanced Genomics. **Naomichi Matsumoto** “Mendelian Exome Analysis”@ National Center of Sciences, Tokyo, May 21, 2013

4 . 第 17 回小児分子内分泌研究会特別講演・**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」平成 25 年 7 月 7 日札幌北広島クラッセホテル

5. 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・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」平成 25 年 7 月 13 日都市センターホテル・東京

6. 第 20 回日本遺伝子診療学会大会・シンポジウム 1・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」平成 25 年 7 月 19 日アクトシティ 浜松コンgresセンター・浜松

7. CiRA genomics epigenomics and bioinformatics seminar series VIII. 松本直通「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析」平成 25 年 8 月 23 日@CiRA 京都大学

8. 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 松本直通「コントロールデータベースに関する話題」平成 25 年 8 月 24 日@京都大学(芝蘭会館)

9. 現場の会第三回研究会基調講演・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」平成 25 年 9 月 4 日神戸国際会議場@神戸

10. 第 23 回遺伝医学セミナー講義・松本直通「遺伝性疾患の責任遺伝子単離法」平成 25 年 9 月 7 日三井ガーデンホテル千葉@千葉市

11. 第 22 回発達腎研究会・特別講演・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」平成 25 年 9 月 13 日高槻市生涯学習センター@高槻市

12. 第 18 回山形小児神経研究会・特別講演・松本直通「次世代シーケンス解析でわかってきたこと」平成 25 年 9 月 27 日パレスグランデール@山形市

13. 第 58 回日本人類遺伝学会大会・シンポジウム・松本直通「ヒト疾患エクソーム解析の現状と課題」平成 25 年 11 月 23 日@江陽グランドホテル仙台

14. 希少疾患・難病の全エクソーム解析 -現状と課題- 松本直通「希少疾患・難病の全エクソーム解析-現状と課題-」平成 25 年 12 月 3 日日経バイオテック「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

【海外】

1. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies (Harbin, China) 「Mutations of histone modification genes in Kabuki syndrome」 Oral Communication. Miyake N

2. The 63th Annual Meeting of American Society of Human Genetics (Boston, USA) 「A homozygous *UQCRC2* mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency」 Poster session. Miyake N, Yano S, Goto Y, Matsumoto N

3. 7th International Symposium of Rare Diseases (Seoul, Korea) 「NGS application for rare congenital diseases」 Oral presentation. Miyake N

4. The European Human Genetics Conference 2013 (Paris, France) 「A homozygous *UQCRC2* mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency」 Poster session. Miyake N, Yano S, Goto Y, Matsumoto N

5. The European Human Genetics Conference 2013 (Paris, France) 「De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 (WIPI4) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood」 N. Matsumoto, T. Nishimura, K. Muramatsu, H. Kodera, S. Kumada, K. Sugai, E. Kasai-Yoshida, N. Sawaura, H. Nishida, A. Hoshino, F. Ryujin, S. Yoshioka, H. Arakawa, M. Kato, N. Mizushima, H. Saitsu.

3. 知的財産権の出願・登録状況 【特許取得】

特願 2013-252720・鶴崎美德/松本直通・Coffin-Siris 症候群の新規遺伝子診断法・平成 25 年 12 月 6 日

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・平成 25 年 8 月 9 日

特願 2013-157339 号 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。平成 25 年 7 月 31 日

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・平成 25 年 6 月 12 日

4. 報道等 なし