

分担研究報告書

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

分担研究課題：コフィン・サイリス症候群における新規疾患遺伝子の同定

分担研究者 松本直通 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。2012年我々は全エクソーム解析を用いた網羅的解析により、*SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID1A*, *ARID1B* の5つの疾患遺伝子を同定した。今回新たに集積した106症例を対象にターゲットリシーケンスもしくは全エクソーム解析を行い、CSSおよび類似疾患のNCBRSの既知の6遺伝子 (*SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *SMARCA2*) のいずれかに変異を認められた症例は、129症例中65症例 (50.3%) であった。今回、既知の遺伝子に変異を認めない症例を対象に遺伝学的解析を行い、新規の責任遺伝子 X gene を同定するのに成功した (論文投稿中)。

A. 研究目的

コフィン・サイリス症候群 (Coffin-Siris syndrome: CSS, MIM #135900) 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り、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、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*, *ARID1A*, *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)。今回同定した5つのSWI/SNF複合体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割の原因は不明であり、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る。

今回は、5つの既知遺伝子以外の新規責任遺伝子を同定することを目的として変異解析および全エクソームシークエンスによる網羅的遺伝子検索を行った。

B. 研究方法

ターゲットリシーケンスによる変異解析

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 (表1) 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。

【表1】Haloplexによるデザイン上の21遺伝子 (コード領域) のカバー率

遺伝子名	カバー率 (%)
<i>ACTB</i>	97.9
<i>ACTL6A</i>	100
<i>ACTL6B</i>	100
<i>ARID1A</i>	99.5
<i>ARID1B</i>	100
<i>ARID2</i>	99.8
<i>BRD7</i>	99.5
<i>DPF1</i>	98.9
<i>DPF2</i>	100
<i>DPF3</i>	99.3
<i>HLTF</i>	99.8
<i>PBRM1</i>	99.8
<i>PHF10</i>	100
<i>SMARCA2</i>	99.9
<i>SMARCA4</i>	99.9
<i>SMARCB1</i>	100
<i>SMARCC1</i>	99.8
<i>SMARCC2</i>	100
<i>SMARCD1</i>	100
<i>SMARCD2</i>	100

<i>SMARCD3</i>	99.8
<i>SMARCE1</i>	100

<i>SMARCC1</i>	94.4 ~ 96.9
<i>SMARCC2</i>	100
<i>SMARCD1</i>	98.3
<i>SMARCD2</i>	97.1
<i>SMARCD3</i>	95.4 ~ 100
<i>SMARCE1</i>	99.6 ~ 100

エクソームシーケンスを用いた新規責任遺伝子の特定

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 症例に対して、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。

C. 研究結果

ターゲットリシーケンスによる変異解析

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 (表 1) 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、各遺伝子のコード領域の x10 のカバー率は表 2 の通りであった。最低でも、93.1% のコード領域を網羅できており、良好なスクリーニング解析ができた。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.)

【表 2】SWI/SNF 関連の 21 遺伝子のコード領域の x10 のカバー率

遺伝子名	10read 以上で読めた割合(%)
<i>ACTB</i>	98.7
<i>ACTL6A</i>	97.2 ~ 97.8
<i>ACTL6B</i>	100
<i>ARID1A</i>	96.6 ~ 98.6
<i>ARID1B</i>	93.1 ~ 96.2
<i>ARID2</i>	98.5 ~ 100
<i>BRD7</i>	98.6 ~ 99.7
<i>DPF1</i>	93.2 ~ 99.5
<i>DPF2</i>	100
<i>DPF3</i>	96.9 ~ 100
<i>HLTF</i>	95.2 ~ 98.4
<i>PBRM1</i>	99.1 ~ 100
<i>PHF10</i>	95.1 ~ 97.6
<i>SMARCA2</i>	96.8 ~ 98.5
<i>SMARCA4</i>	97.6
<i>SMARCB1</i>	100

エクソームシーケンスを用いた新規責任遺伝子の特定

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 gene X を同定し、現在論文投稿中である。

D. 考察

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症例の 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。

E . 結論

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: Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu 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.

2: Ohba C, Okamoto N, Murakami Y, Suzuki Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, Kinoshita T, **Matsumoto N**, Saitu 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.

3: 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**, Saitu 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.

4: Imagawa E, Osaka H, Yamashita A, Shiina M, Takahashi E, Sugie H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu 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.

5: 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**, Saitu 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.

6: Nakajima J, Okamoto N, Shiraishi J, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu 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.

7: Koshimizu E, Miyatake S, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu 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.

8: 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.

9: Nakamura K, Kodera 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**, Saitu 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.

10: 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, Villarroel CE, Ohfu M, Witzl K, Gnidovec Strazisar B, Hirabayashi S, Chitayat D, Myles Reid D, Nishiyama K, Kodera 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.
- 11: 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.
- 12: 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: 10.1002/ajmg.a.36072. Epub 2013 Aug 2. PubMed PMID: 23913813.
- 13: 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.
- 14: 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.
- 15: 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.
- 16: 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.
- 17: 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, Sivadorai 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.
- 18: 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.
- 19: 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.
- 20: 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.

21: 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.

22: 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.

23: 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.

24: 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.

25: 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.

26: 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.

27: 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.

28: Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryuji 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. doi: 10.1038/ng.2562. Epub 2013 Feb 24. PubMed PMID:23435086.

29: 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.

30: 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.

31: 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.

32: 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.

33: 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)*

34: 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.

35: 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.

36: 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, Wiczorek 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

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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 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)

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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分かってきたこと」平成 25 年 9 月 27 日パレスグランデール@山形市

11. 第 58 回日本人類遺伝学会大会・シンポジスト・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

12. 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

13. 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

14. 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・鶴崎美徳/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