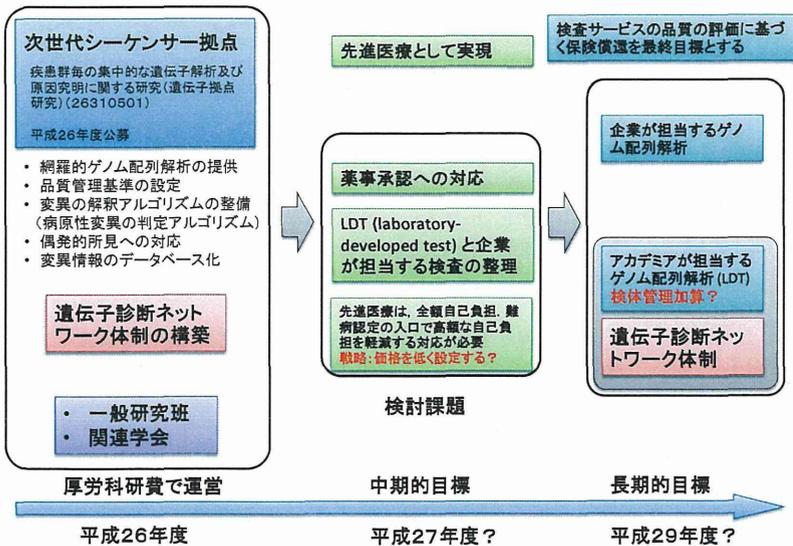


企業が担当することが想定される。

保険診療として位置づけていくのであれば、体外診断法として、診断薬や解析機器医の薬事承認が必須事項となるが、最先端のゲノム解析技術を用いる場合、この点が大きな課題となる。特に、次世代シーケンサー拠点において、laboratory-developed test として実施する場合は、品質管理基準を明確にした上で、薬事承認に変わる弾力的な運用の可能性も検討する必要がある。米国で行われている、CLIA 認証は、このような方向性を考える上で、参考になる。医療制度への実装においては、上記に述べたような数多くの検討課題があるが、その準備を進める上では、先進医療として、実績を積みながら、制度の準備を進めるといった進め方が、実現性が高いのではないかと考えられる。

### 次世代シーケンサーによる遺伝学的検査を医療の中に位置づけるためのロードマップ



## E. 結論

次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンシングの実施に向けて、検討すべき課題を抽出し、実施体制について具体的な提案をとりまとめた。難病研究班との連携による、クリニカルシーケンシング実施体制のネットワーク化、医療制度の中に位置づけていくためのロードマップ、膨大な変異情報を解釈するための情報基盤の整備、Incidental Findingsを含む、倫理面での課題についての提言をとりまとめた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

- 1) 国内  
口頭発表 71 件  
原著論文による発表 21 件

### 論文発表

齋藤 加代子  
Sato T, Ishigaki K, Kajino S, Saito T, Murakami T, Kato I, Funatsuka M, Saito K, Osawa M. Insomnia in Patients with Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy. *J Tokyo Wom Med Univ.* 83(Extra):E42-E46, 2013.

伊藤万由里、齋藤加代子、大澤眞木子. 日本における脊髄性筋萎縮症の臨床実態調査. *東女医大誌*.2013;83 (臨時増刊):E52-E57.

高澤みゆき、舟塚真、石垣景子、齋藤加代子、大澤眞木子. 筋ジストロフィー患者と家族の震災体験について～家族会での報告および症例を通して～. *東女医大誌*. ;83 (臨時増刊):E236-E243, 2013.

山内あけみ、齋藤加代子. 神経線維腫症 1 型の健康管理. *小児科診療*.76(7):1111-1115, 2013

浦野真理、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の遺伝カウンセリング. *東女医大誌*. 83 (臨時増刊):E651-E655, 2013.

齋藤加代子、浦野真理. 神経筋疾患における小児医療から成人医療への移行：遺伝子診断お

び遺伝カウンセリングを通じた介入. *診断と治療*. 101(12):1887-1890, 2013

齋藤加代子、松尾真理. 2 遺伝・先天性疾患 I 基礎的知識. *臨床病態学小児科編*. 2013; 66-71, ヌーヴェルヒロカワ, 東京

齋藤加代子. 遺伝カウンセリング. *小児神経学の進歩*. 13-21, 2013.

齋藤加代子、久保祐二. 脊髄性筋萎縮症. すべてがわかる ALS・運動ニューロン疾患. 116-124, 2013.

齋藤加代子. 病気と遺伝子出生前診断. ニュートン別冊遺伝とゲノムどこまでわかるのか. ニュートンプレス (東京) 108-113, 2013.

宮地 勇人

宮地 勇人. 無侵襲的出生前遺伝学的検査における精度保証の取り組み. *Medical Technology* 41: 1111-1117, 2013

宮地 勇人. ファーマコゲノミクス検査の運用指針. *小児科* 54: 1825-1833, 2013.

野口 佳裕

本田圭司, 野口佳裕, 加藤智史, 奥野秀次, 喜多村 健: 網羅的解析により診断された耳小骨奇形を合併したミトコンドリア 3243 変異例. *Otology Japan*, 23 : 227-232, 2013.

野口佳裕, 伊藤 卓, 川島慶之, 西尾綾子, 本田圭司, 喜多村 健: 前庭水管拡大症を伴う SLC26A4, ATP6V1B1, SIX1 変異例の聴平衡覚所見の検討. *Equilibrium Research*, 72 : 97-106, 2013.

川島慶之, 野口佳裕: 平衡覚と遺伝子 *JOHNS*, 印刷中.

野口佳裕: 21. 30 歳女性. 10 年前から徐々に両側の感音難聴が進行しています。家族、親戚に難聴者はいません。耳鼻咽喉科で特発性感音難聴 (特難) を指摘され治療法はないと言われました。今後どのような対応をしたらよいでしょうか。また、急に難聴が進行した時にはどうしたらよいでしょうか (岡本美孝 編). *耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Q&A こんなときどうする?*, pp. 145-147, 中外医学社, 東京, 2013.

野口佳裕: 感覚器疾患 29. 難聴 (泉 孝英 編). *ガイドライン 外来診療 2014*, 日経メディカル開発, 東京, 印刷中.

森田 啓行

森田啓行, 山田奈美恵, 小室一成. 肥大型心筋症の遺伝子診断: 推進に向けての方策.

*日本内科学会雑誌* 102(5): 1233-1242, 2013

青木 正志

青木正志、筋萎縮性側索硬化症筋萎縮性側索硬化症の最新のトピック—FUS/TLS 遺伝子異常に伴う ALS—モダンフィジシャン、新興医学出版社 33 668-73, 2013

松本 直通

鶴崎美徳・松本直通 次世代シーケンサーを用いたメンデル遺伝性疾患の解析 分子精神医学 13(2):18-23, 2013

中島光子・松本直通 ゲノム多様性と希少疾患細胞 45(3): 24-27 (128-131), 2013

大場ちひろ・才津浩智・松本直通 次世代シーケンサーによるメンデル遺伝性疾患の責任遺伝子解明 31(15 extra):149-155 (2461-2467), 2013

岡本 伸彦

岡本伸彦「臨床医が知っておきたい先天異常」Coffin-Siris 症候群 小児科臨床 第 6 6 巻増刊号

岡本伸彦「Coffin-Siris 症候群と SWI/SNF クロマチン・リモデリング複合体」小児科診療 第 7 6 巻 7 号

## 学会発表

辻 省次

三井 純, 松川 敬志, 石浦 浩之, 福田 陽子, 市川 弥生子, 伊達 英俊, Budrul Ahsan, 中原 康雄, 百瀬 義雄, 高橋 祐二, 岩田 淳, 後藤 順, The MSA Research Collaboration, 辻 省次. COQ2 変異は家族性・孤発性多系統萎縮症と関連する. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

辻 省次. 日本人 exome/whole genome sequence のデータベース. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

石浦 浩之, 高 紀信, 嶋崎 晴雄, 三井 純, 高橋 祐二, 吉村 淳, 土井 晃一郎, 森下 真一, 後藤 順, 瀧山 嘉久, 辻 省次, JAS PAC. 常染色体劣性遺伝が疑われた遺伝性対麻痺症例の exome 解析. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

磯島 豪, 土井 晃一郎, 三井 純, 小田 洋一郎, 徳弘 悦郎, 八十田 明宏, 依藤 亨, 堀川 玲子, 吉村 淳, 石浦 浩之, 森下 真一, 辻 省次, 北中 幸. 次世代シーケンサーを用いた Kenny-Caffey 症候群 (KCS) 2 型の原因遺伝子の同定. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

松原洋一

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シングによる 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 2013 年 11 月 20-23 日 仙台 口演

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、堅山真規、長嶋剛史、舟山亮、阿部康二、中山啓子、青木正志、松原洋一 Myofibrillar 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 2013 年 11 月 20-23 日 仙台 口演

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 2013 年 11 月 20-23 日 仙台 口演

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、堅山真規、長嶋剛史、舟山亮、中山啓子、松原洋一、青木正志、Myofibrillar myopathy の大家系での次世代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 2013 年 5 月 29 日-5 月 1 日 仙台 口演

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 2013 年 4 月 19-21 日 広島 口演

齋藤由佳、青木洋子、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析 日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012 年 10 月 24-27 日 東京 口演

齋藤由佳、青木洋子、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 口演

阿部裕、青木洋子、新堀哲也、呉繁夫、松原洋一 コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態の解明に関する研究 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 久留米 口演

後藤 雄一

Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y. Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by mutations in mitochondrial Poly(A) polymerase. International Symposium on Mitochondria 2013, The 13th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (J-mit), Tokyo, 11.6-7, 2013.

齋藤 加代子

齋藤加代子, 神経筋疾患を抱える子ども達の思春期の課題, 第 116 回日本小児科学会学術集会, 2013.4.20, 広島

齋藤加代子, 遺伝の基礎知識, 第 93 回東京小児科医会学術講演会, 2013.6.16, 東京

久保祐二、伊藤万由里、青木亮子、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症における SMN 遺伝子の copy 数の解析と遺伝カウンセリング学会への応用. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2013.6.21, 川崎

渡辺基子、松尾真理、浦野真理、齋藤加代子. 発症前診断を求める理由と診断結果が人生に及ぼす影響について. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2013.6.21, 川崎

浦野真理、齋藤加代子, 出生前診断に関わる遺伝カウンセリング—当センターの経験から—, 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 2013.6.22, 川崎

齋藤加代子, 遺伝医療の現在と将来, 第 4 回遺伝カウンセリング研修会, 2013.7.13, 京都

久保祐二、山本友人、森川悟、西尾久英、中島秀樹、大下智彦、倉重毅志、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症患者における新たな SMN1 遺伝子単離法による新規遺伝子変異の同定. 第 20 回日本遺伝子診療学会大会, 2013.7.20, 浜松

齋藤加代子, SMA 患者登録, 稀少性疾患登録/国際ワークショップ, 2013.7.25, 東京

齋藤加代子, 調査研究シンポジウム, 日本心理臨床学会第 32 回秋季大会, 2013.8.27, 横浜

山内あけみ、浦野真理、齋藤加代子. 神経線維腫症 1 型における発達障害、知的障害 ～対人関係、社会への適応を中心に～. 第 5 回日本レックリングハウゼン病学会学術集会, 2013.10.20, 東京

松尾真理、渡辺基子、小川正樹、齋藤加代子, 母体血を用いた出生前遺伝子学的検査：遺伝カウンセリングの現状と課題, 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.21, 仙台

秋澤叔香、浦野真理、佐藤裕子、石谷健、山内あけみ、平井康夫、清水忠夫、松井英雄、齋藤加代子. 当センターにおける遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) の遺伝カウンセリングの検討. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.21, 仙台

山本俊至、下島圭子、島田姿野、三宮範子、松尾真理、齋藤加代子. 染色体微細 3 重複には 2 つのパターンが存在する. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.21, 仙台

岩崎直子、滝澤美保、井出理沙、尾形真規子、齋藤加代子、内潟安子. MODY Probability score calculator の日本人 MODY における有用性. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.22, 仙台

山田裕一、野村紀子、山田憲一郎、木村礼子、福士大輔、水野誠司、清水健司、松尾真理、齋藤加代子、若松延昭. Mowat-Wilson 症候群の遺伝子解析：新たな ZEB2 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.22, 仙台

荒川玲子、久保祐二、青木亮子、齋藤加代子. 脊髄性筋萎縮症患者の SMN2 遺伝子コピー数がバルプロ酸投与時の SMN タンパク質発現量に与える影響. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.22, 仙台

浦野真理、齋藤加代子. 神経筋疾患をもつ子どもたちの思春期の課題. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.22, 仙台

内山智貴、石谷健、尾上佳子、青木貴子、松井英雄、齋藤加代子、菅野仁. ドセタキセル治療による婦人科領域がんの予後予測 SNPs に関する研究. 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 2013.11.23, 仙台

宮地勇人

Miyachi H. An Approved Guideline for the Quality Management of Specimens for Molecular Methods; The Procurement, Transport, and Preparation of Specimens.

2013 JCCLS Symposium (日本臨床検査標準協議会主催). 2013 年 4 月 4 日、東京.

宮地勇人. 慢性骨髄性白血病における BCR-ABL1 の多様性と測定上の技術的課題. 第 20 回日本遺伝子診療学会学術集会. 平成 25 年 7 月 19 日 浜松市.

宮地勇人. 遺伝子関連検査による良質な個別化医療に向けて：造血器腫瘍を中心に. 第 20 回日本遺伝子診療学会学術集会. 平成 25 年 7 月 18 日 浜松市.

宮地勇人. 造血器腫瘍 WHO 病型分類を支える先端検査. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集

会、平成 25 年 11 月 2 日 神戸市

ダムディンスレン・アナラ、松下弘道、浅井さとみ、宮地勇人. The role of FLT3-ITD in the chemoresistance of AML. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会、平成 25 年 11 月 3 日 神戸市

Damdinsuren A, Matsushita H, Ito M, Tsukamoto H, Tanaka M, Hayashi H, Matsuzawa H, Asai S, Ando K, Miyachi H. 第 75 回日本血液学会学術集会、平成 25 年 10 月 11 日、札幌市

Miyachi H. Efforts for Global Standardization and Quality Services of Molecular-genetic Testing. 2013 JMAC Symposium (日本バイオチップコンソーシアム主催). 2013 年 11 月 6 日 東京.

宮地勇人. 白血病の形態と遺伝子異常. 第 11 回本検査血液学会沖縄支部学術集会 平成 25 年 12 月 8 日 浦添市

古川 洋一  
古川 洋一. 「家族性腫瘍 基礎と臨床」 第 72 回日本癌学会学術総会 (2013 年 10 月 5 日横浜)

古川 洋一「次世代シーケンサーがもたらす近未来の医療」家族性腫瘍学会 (2013 年 7 月 27 日大分)

難波 栄二  
足立 香織、久村 由美子、難波 栄二. 日本における遺伝子診断システムのモデル構築. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20 日-23 日、仙台市

足立香織、中川奈保子、難波栄二. 鳥取大学における遺伝学的診断の体制について. 第 36 回日本遺伝学会学術集会 2013 年 4 月 17 日-18 日、広島市

秋山真志  
秋山真志: Q I 講演 遺伝性疾患「遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断と重症疾患の出生前診断」、第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、平成 25 年 11 月 2 日、名古屋

野口佳裕  
野口佳裕、西尾綾子、武田憲昭、島田亜紀、千田いづみ、喜多村 健: 常染色体優性遺伝形式の Auditory neuropathy spectrum disorder の 1 家系. 第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 札幌, 2013.5

野口佳裕,高橋正時,吉本亮一,本田圭司,川島慶之,喜多村 健: 前庭水管拡大症に関する全国調査の検討. 第 23 回日本耳鼻科学会総会, 宮崎, 2013.11

青木 正志  
青木正志、FUS 変異による ALS 臨床病理と病態. 第 54 回日本神経学会学術大会 シンポジウム 2013 年 5 月 30 日 東京

松本 直通  
臨床研究情報センター研修会・松本直通「遺伝性難病のゲノム解析: 現状と展望」平成 25 年 4 月 10 日 臨床研究情報センター・神戸

九州大学産科婦人科学講演・松本直通「変革期を迎えた疾患ゲノム解析」平成 25 年 5 月 15 日. 九州大学医学部臨床研究棟・福岡

The 10th International Workshop on Advanced Genomics. Naomichi Matsumoto "Mendelian Exome Analysis" National Center of Sciences, Tokyo, May 21, 2013

順天堂大学医学部セミナー・松本直通「変革期を迎えた疾患ゲノム解析」平成 25 年 6 月 26 日 順天堂大学医学部・東京

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

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

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

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

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)

神奈川県立循環器呼吸器病センター職員研修会 松本直通「新たな時代を迎えた遺伝性疾患解析」平成 25 年 8 月 19 日 神奈川県立循環器呼吸器病センター・横浜

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

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

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

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

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

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

岡本 伸彦  
日本人類遺伝学会

岡本 伸彦, 川戸 和美, 鈴木 保宏, 村上 良子, 木下 タロウ, 大場 ちひろ, 才津 浩智, 松本 直通. GPI アンカー合成異常症である PIGN 異常症の同胞例. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

岡本 伸彦, 長谷川 龍志, 池田 妙, 山崎 藍, 井本 逸勢. 次世代シーケンサー解析により診断した SENDA 小児例. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台

岡本伸彦, 林 深, 稲澤譲治. 1q41q42 欠失症候群の 1 例. 日本小児遺伝学会

山内 泰子  
山内泰子. 遺伝子検査ビジネスに法規制は必要か? : 認定遺伝カウンセラーの立場から. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 川崎市. 2013.6.20-23

峠和美, 山内泰子, 大西敬子, 升野光雄, 黒木良和. 出生後のダウン症候群の診断告知の時に、医療者が親へ伝える情報、第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会、川崎市、2013.6.20-23

山内泰子. 遺伝カウンセリングの現状と未来 : あらためて遺伝カウンセリングとは. 日本人

類遺伝学会第 58 回大会、仙台市、2013.11.21-2

武藤 香織  
武藤香織. 改正ゲノム指針とその社会的諸問題、第 54 回日本肺癌学会総会シンポジウム 3 「5 年後の肺癌治療」, 2013 年 11 月 21 日

趙斌, 洪賢秀, 武藤香織. 中国における「優生政策」と生命科学政策の相互作用」、第 25 回日本生命倫理学会年次大会, 2013 年 12 月 1 日

洪賢秀、武藤香織. 「資質遺伝子検査」に対する一般市民の意識～日韓におけるフォーカス・グループインタビューを手掛かりに、第 25 回日本生命倫理学会年次大会, 2013 年 12 月 1 日

武藤香織. 次の『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』の改正にむけて. 日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム 2013, 2013 年 12 月 13 日

2) 海外  
口頭発表 10 件  
原著論文による発表 114 件

論文発表  
辻 省次  
Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S. Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients. *PLOS One* 8:e56120, 2013

Ichikawa Y, Ishiura H, Mitsui J, Takahashi Y, Kobayashi S, Takuma H, Kanazawa I, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Goto J, Tsuji S. Exome analysis reveals a Japanese family with spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 1. *J. Neurol. Sci.*;331:158-60, 2013

Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM,

Kukull WA, Lee V M-Y, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, and Tsuji S. Mutations of COQ2 in familial and sporadic multiple system atrophy. *New Engl. J. Med.* 369:233-44, 2013

Landouré G, Toro C, Zhu P-P, Johnson JO, Bricceno KV, Rinaldi C, Meilleur KG, Sangaré M, Diallo O, Pierson TM, Ishiura H, Tsuji S, Hein N, Fink JK, Stoll M, Nicholson G, Gonzalez M, Züchner S, Dürr A, Stevanin G, Biesecker LG, Accardi J, Landis D, Gahl WA, Traynor BJ, Blackstone C, Fischbeck KH, Burnett BG. Hereditary spastic paraplegia type 43 (SPG43) is caused by mutation in C19ORF12. *Human Mutation* 34:1357-60, 2013

Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiko E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, and Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny–Caffey syndrome type 2. *J Bone Mineral Res* (in press)

Sasaki M, Ishii A, Saito Y, Morisada N, Iijima K, Takada S, Araki A, Tanabe Y, Arai H, Yamashita S, Ohashi T, Oda Y, Ichiseki H, Hirabayashi S, Yasuhara A, Kawawaki H, Kimura S, Shimono M, Narumiya M, Suzuki M, Yoshida T, Oyazato Y, Tsuneishi S, Ozasa S, Yokochi K, Dejima S, Akiyama T, Kishi N, Kira R, Ikeda T, Oguni H, Zhang B, Tsuji S and Hirose S. Genotype–Phenotype Correlations in Alternating Hemiplegia of Childhood. *Neurology* (in press)

Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, Toyoda A, Kurppa K, Moritoyo H, Belzil VV, Dion PA, Higasa K, Doi K, Ishiura H, Mitsui J, Date H, Ahsan B, Matsukawa T, Ichikawa Y, Moritoyo T, Ikoma M, Hashimoto T, Kimura F, Murayama S, Onodera O, Nishizawa N, Yoshida M, Atsuta N, Sobue G, JaCALs, Fifita JA, Williams KL, Blair IP, Nicholson GA, Gonzalez-Perez P, Brown, Jr.RH, Nomoto M, Elenius K, Rouleau GA, Fujiyama A, Morishita S, Goto J and Tsuji S. ERBB4 Mutations that Disrupt the Neuregulin-ErbB4 Pathway Cause Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 19. *Am J Hum Genet* 93:900-5, 2013

Doi K, et al. Rapid detection of expanded short tandem repeats in personal genomics using hybrid sequencing. *Bioinformatics* (in press)

Yamada M, Tanaka M, Takagi M, Kobayashi S, Taguchi Y, Takashima S, Tanaka K, Touge T, Hatsuta H, Murayama S, Hayashi Y, Kaneko M, Ishiura H, Mitsui J, Astuta N, Sobue G, Shimozawa N, Inuzuka T, Tsuji S, and Hozumi I. Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal

ganglia calcification in Japan. *Neurol.* (in press)

Ishiura H, Takahashi Y, Hayashi T, Saito K, Furuya H, Watanabe M, Murata M, Suzuki M, Sugiura A, Sawai S, Shibuya K, Ueda N, Ichikawa Y, Kanazawa I, Goto J, Tsuji S. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J. Hum. Genet.* (in press)

松原 洋一

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. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 93(1):173-80, 2013.

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. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet.* 58(5):259-66, 2013.

Ninomiya M, Kondo Y, Niihori T, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Aoki Y, Matsubara Y, Shimosegawa T. Sequential analysis of amino acid substitutions with hepatitis B virus in association with nucleos(t)ide analogue treatment detecting by deep sequencing. *Hepatol Res.* 2013 [Epub ahead of print]

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. 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(5):1083-94, 2012.

Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Niihori T, Aoki Y, Fujiwara K, Tanemura M, Hata A, Suzuki Y, Relton CL, Grinham J, Leung KY, Partridge D, Robinson A, Stone V, Gustavsson P, Stanier P, Copp AJ, Greene ND, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 21(7):1496-503, 2012.

Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F,

Chouchane L, Hadjisavvas A, Hamed SA, Li XT, Marafie M, Ramesar RS, Ramos FJ, de Ravel T, El-Ruby MO, Shrestha TR, Sobrido MJ, Tadmouri G, Witsch-Baumgartner M, Zilfalil BA, Auerbach AD, Carpenter K, Cutting GR, Dung VC, Grody W, Hasler J, Jorde L, Kaput J, Macek M, Matsubara Y, Padilla C, Robinson H, Rojas-Martinez A, Taylor GR, Vihinen M, Weber T, Burn J, Qi M, Cotton RG, Rimoin D; (International Confederation of Countries Advisory Council). Human variome project country nodes: Documenting genetic information within a country. *Hum Mutat.* 33(11):1513-9, 2012.

後藤雄一

Ishiyama A, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Itagaki Y, Matsuzaki K, Nakura M, Nishino I, Goto Y, Sasaki M. Unusual exocrine complication of pancreatitis in mitochondrial disease. *Brain Dev* 35:654-659, 2013

斎藤 加代子

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 T, 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* 54(7): 1282-1287, 2013.

Suzuki M, Nagao K, Hatsuse H, Sasaki R, Saito K, Fujii K, Miyashita T. Molecular pathogenesis of keratocystic odontogenic tumors developing in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116(3):348-353, 2013.

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 T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 161(9):2234-2243, 2013.

Nurputra DK, Lai PS, Harahap NI, Morikawa S, Yamamoto T, Nishimura N, Kubo Y, Takeuchi A, Saito T, Takeshima Y, Tohyama Y, Tay SK, Low PS, Saito K, Nishio H. Spinal Muscular Atrophy:From

gene discovery to clinical trials. *Ann Hum Genet.* 77(5):435-463, 2013.

Iwasaki N, Fukawa K, Matsuo M, Urano M, Watanabe M, Ono Y, Tanabe K, Tanizawa Y, Ogata M, Ide R, Takizawa M, Nagata S, Osawa M, Uchigata Y, Saito K. A sibling case of Wolfram syndrome with a novel mutation Y652X in WFS1. *Diabetol Int.*2013 (in press).

Sato Y, Yamauchi A, Urano M, Kondo E, Saito K. Corticosteroid therapy for duchenne muscular dystrophy: improvement of psychomotor function. *Pediatr Neurol.*2013 (in press)

Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NI, Morikawa S, Nishimura N, Kurashige T, Ohshita T, Nakajima H, Yamada H, Nishida Y, Toda S, Takanashi J, Takeuchi A, Tohyama Y, Kubo Y, Saito K, Takeshima Y, Matsuo M, Nishio H. Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients. *Brain Dev.*2013 (in press)

Saito K. Fukuyama congenital muscular dystrophy. (May 2012) in: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource [database online]. Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>.

宮地 勇人

Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito AM, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess treatment reduction including anthracyclines results in, higher incidence of relapse in core binding factor acute myeloid, leukemia in children. *Leukemia* 27, 2013; 2413-16.

Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Rimbara E, Asai S, Miyachi H, Takata T, Hiraki Y, Kawano F, Shibayama K. Genome Sequences of multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* strains from nosocomial outbreaks in Japan. *Genome Announc.* 2013; *genomeA.00476-13*, 2013

Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y, Hayashi F, Kondo T, Asai S, Miyachi H. Elimination of interference by lipids in the low WBC mode in the automated hematology analyzer XN-2000. *Intern J Lab Hematol*(2014,in press)

Tanaka Y, Matsushita H, Tanaka Y, Maruki Y,

Kondo T, Asai S, Miyachi H. Evaluation of the body fluid mode of automated hematology analyzer XN-Series for extremely low peripheral White Blood Cell Counts. *Intern J Lab Hematol* (2014,in press).

Tanaka Y, Tanaka Y, Gondo K, Maruki Y, Kondo T, Asai S, Matsushita H, Miyachi H. Performance evaluation of platelet counting by novel fluorescent dye staining in the automated hematology analyzers XN-series. *J Clin Lab Analysis* (2014,in press)

Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in IgG4-related disease in association with differential organ involvement. Asai S, Okami K, Nakamura N, Shiraishi S, Sugimoto R, Damdinsuren A, Sato S, Matsushita H, Suzuki Y, Miyachi H. *J Ultrasound Med* 2013;32 : 731-736.

福嶋 義光

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

Keiko Tanaka, Yoshiki Sekijima, Kunihiro Yoshida, Mariko Tamai, Tomoki Kosho, Akihiro Sakurai, Keiko Wakui, Shu-ichi Ikeda, Yoshimitsu Fukushima. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *Journal of Human Genetics* 58:560-563, 2013

Narumi Y, Min BJ, Shimizu K, Kazukawa I, Sameshima K, Nakamura K, Kosho T, Rhee Y, Chung YS, Kim OH, Fukushima Y, Park WY, Nishimura G. Clinical consequences in truncating mutations in exon 34 of NOTCH2: report of six patients with Hajdu-Cheney syndrome and a patient with serpentine fibula polycystic kidney syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Mar;161A(3):518-26.

Shimizu K, Wakui K, Kosho T, Okamoto N, Mizuno S, Itomi K, Hattori S, Nishio K, Samura O, Kobayashi Y, Kako Y, Arai T, Oh-Ishi T, Kawame H, Narumi Y, Ohashi H, Fukushima Y. Microarray and FISH-based genotype-phenotype analysis of 22 Japanese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 19. doi: 10.1002/ajmg.a.36308.

Nishi E, Takamizawa S, Iio K, Yamada Y, Yoshizawa K, Hatata T, Hiroma T, Mizuno S, Kawame H, Fukushima Y, Nakamura T, Kosho T. Surgical intervention for esophageal atresia in patients with trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec 5. doi: 10.1002/ajmg.a.36294. [Epub ahead of print] PMID: 24311518 [PubMed - as supplied by publisher]

古川 洋一

Hiramoto T, Ebihara Y, Mizoguchi Y, Nakamura K, Yamaguchi K, Ueno K, Michizuki S, Yamamoto S, Nagasaki M, Furukawa Y, Tani K, Nakauchi H, Kobayashi M, Tsuji K. Wnt3a stimulates maturation of impaired neutrophils developed from severe congenital neutropenia patient-derived pluripotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110(8):3023-3028, 2013.

Takahashi N, Yamaguchi K, Ikenoue T, Fujii T, Furukawa Y. Identification of two Wnt-responsive elements in the intron of RING Finger Protein 43 (RNF43) gene. *PLoS ONE*, 2013 in press.

Yamaguchi K, Rui Yamaguchi R, Takahashi N, Ikenoue T, Fujii T, Shinozaki M, Tsurita G, Hata K, Niida A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Furukawa Y. Overexpression of cohesion establishment factor DSCC1 through E2F in colorectal cancer. *PLoS ONE*, 2013 in press.

難波 栄二

Adachi K. Expansion of Genetic Testing in the Division of Functional Genomics, Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University from 2000 to 2013. *Yonago Acta Med.* (in press)

Fujimoto S, Manabe Y, Fujii D, Kozai Y, Matsuzono K, Takahashi Y, Narai H, Omori N, Adachi K, Nanba E, Nishino I, Abe K. A novel mutation of the GAA gene in a patient with adult-onset Pompe disease lacking a disease-specific pathology. *Intern Med*. 2013;52(21):2461-4.

Chiba Y, Komori H, Takei S, Hasegawa-Ishii S, Kawamura N, Adachi K, Nanba E, Hosokawa M, Enokido Y, Kouchi Z, Yoshida F, Shimada A. Niemann-Pick disease type C1 predominantly involving the frontotemporal region, with cortical and brainstem Lewy bodies: An autopsy case. *Neuropathology*. 2013 May 27.

Sekijima Y, Nakamura K, Kishida D, Narita A, Adachi K, Ohno K, Nanba E, Ikeda S. Clinical and serial MRI findings of a sialidosis type I patient with a novel missense mutation in the NEU1 gene. *Intern Med*. 2013;52(1):119-24.

秋山 真志

Kobayashi T, Sugiura K, Takeichi T, Akiyama M. The novel CTSC homozygous nonsense mutation p.Lys106X in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome with all permanent teeth remaining at over 40 years of age. *Br J Dermatol* 169: 948-950, 2013 Oct.

Sugiura K, Teranishi M, Matsumoto Y, Akiyama M. Clouston syndrome with heterozygous GJB6 mutation p.Ala88Val and GJB2 variant p.Val271Ile reveals mild sensorineural hearing loss and photophobia. *JAMA Dermatol* 149: 1350-1351, 2013 Nov.

野口 佳裕

Nishio A, Noguchi Y\*, Sato T, Naruse TK, Kimura A, Takagi A, Kitamura K. A DFNA5 mutation identified in Japanese families with autosomal dominant hereditary hearing loss. *Ann Hum Genet*, in press.

Noguchi Y\*, Nishio A, Takase H, Miyagawa M, Takahashi H, Mochizuki M, Kitamura K: Audiovestibular Findings in Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Acta Otolaryngol*, in press.

Maruyama A, Noguchi Y\*, Ito T, Narushima K, Kitamura K: Sensorineural hearing loss associated with factitious disorder. *ENT-Ear Nose Throat*, in press.

森田 啓行

Morita H. Human genomics in cardiovascular medicine; implications and perspectives. *Circ J*. 77: 876-885, 2013

Morita H, Komuro I. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine* 369: 2161-2162, 2013

Morita H. Genetic variants and dilated cardiomyopathy. *Circ J*. 77: 2879-2880, 2013

青木 正志

Nishiyama S, Sugeno N, Tateyama M, Aoki M. Late-onset Charcot-Marie-Tooth disease type 1B due to a novel mutation in the extracellular disulfide bridge of MPZ gene, *Clin Neurol Neurosurg*, (2013)115: 208-9

Takahashi T, Aoki M, Suzuki N, Tateyama M, Yaginuma C, Sato H, Hayasaka M, Sugawara H, Ito M, Abe-Kondo E, Shimakura N, Ibi T, Kuru S, Wakayama T, Sobue G, Fujii N, Saito T, Matsumura T, Funakawa I, Mukai E, Kawanami T, Morita M,

Yamazaki M, Hasegawa T, Shimizu J, Tsuji S, Kuzuhara S, Tanaka H, Yoshioka M, Konno H, Onodera H, Itoyama Y. Clinical features and a mutation with late onset of limb girdle muscular dystrophy 2B, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (2013) 84:433-40

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. Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure. *J Hum Genet*, (2013) 58: 259-66

梅澤 明弘

Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M. De novo Frameshift Mutation in Fibroblast Growth Factor 8 in a Male Patient with Gonadotropin Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2013. [Epub ahead of print]

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. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Hum Genet*. 2013, 93(5):945-56.

Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Burger H, Simpson ER, Umezawa A, Shihara D, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T. Genomic Basis of Aromatase Excess Syndrome: Recombination- and Replication-Mediated Rearrangements Leading to CYP19A1 Overexpression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013,98(12):E2013-21.

松本 直通

Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev* 35(4):312-316, 2013.

Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, 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 Part A* 161A(5): 1073-1077, 2013.

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. A novel homozygous SCARB2 mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure. *Mov disord* 28(4): 552-553, 2013.
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Hum Mut* 34(19): 108-110, 2013.
- 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 FBNP4 mutation in a family with a condition Microphthalmia with Limb Anomalies-like. *Am J Med Genet Part A* 161A: 1543-1546, 2013.
- 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. A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet Part A* 161A(1): 203-207, 2013.
- Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, Matsumoto N. Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous UQCRC2 mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation. *Hum Mut* 34(3): 446-452, 2013.
- Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, 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, Matsumoto N. *De novo* mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 45(4): 445-449, 2013.
- Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Sato H, Nakabayashi J, Ban T, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in the monocyte differentiation program. *Blood* 121 (10): 1839-1849, 2013.
- Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Lee BJ, Nishiyama K, Mitsuko Nakashima, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kim JH, Yu YS, Matsumoto N. Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified by whole-exome sequencing. *Mol Vis* 19: 384-389, 2013
- 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/>)
- 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 Part A* 161(9):2291-2293, 2013
- 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, Writzl K, Stražišar BG, Hirabayashi S, Chitayat D, Reid DM, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, iyake N, Hayasaka K, Matsumoto N, Saitsu H. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 81(11):992-998, 2013
- 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 Effective Targeted Sequencing in Patients with Autism Spectrum Disorder. *Plos One* 8(9): e74167.
- Fukai R, Ochi N, Murakamia A, Nakashima M, Tsurusakia Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. Co-occurrence of 22q11 deletion syndrome and HDR Syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(10):2576-2581, 2013.
- 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 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(6):1221-1237, 2013.
- Iida A, Nobuhiko 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* 58(6):391-394, 2013.
- 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 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. Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet* 92(6):927-934, 2013.
- Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu Y, Oh EC, Miyake N, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi-Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, Kondo M, Ueno S, Yasuma T, Beckmann JS, Ikegawa I, 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 USA* 110(40): 16139-16144, 2013.
- 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, Nododa Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, King M-C, Matsumoto N, Saitsu H. Target capture sequencing for detection of mutations and copy number changes causing early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 54(7):1262-1269, 2013.
- Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari V-L, 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 RJN, 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* 93(1):6-18, 2013.
- 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. MLL2 and KDM6A mutations and their clinical consequences in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A* 161(9):2234-2243, 2013.
- Sun S-L, Horino S, Itoh-Nakadai A, Kawabe T, Asao A, Takahashi T, So T, Ryo Funayama R, Kondo M, Saitsu H, atsumoto N, Nakayama K, Ishii N. Y-Chromosome-linked B- and NK-cell deficiency in mice. *J Immunol* 190 (12): 6209-6220, 2013.
- Doi H, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Miyatake S, Kawamoto Y, Yoshida T, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Matsumoto N. Diagnostic utility of exome sequencing for autosomal recessive cerebellar ataxia and spastic paraplegia: identification of a novel homozygous SPG7 mutation. *Intern Med* 52(14): 1629-1633, 2013
- Fujita A, Suzumura H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Harada N, Matsumoto N, Miyake N. A Unique Case of de novo 5q33.3q34 Triplication with Uniparental Isodisomy of 5q34qter. *Am J Med Genet Part A* 161(8):1904-1909, 2013.
- #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. *De novo* mutations in GNAO1 encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* ;93(3):496-505, 2013.
- Kodera H, Nakamura K, 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. *De novo* mutations in SLC35A2 encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. *Hum Mut* 34(12): 1708-1714, 2013.

- 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. Diagnostic utility of whole exome sequencing in cerebellar atrophy in childhood. *Neurogenet* 14 (3-4): 225-232, 2013.
- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton N, Muntoni F, North KN, Sandaradura S, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH. Identification of KLHL41 mutations implicates BTB-Kelch-mediated ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 93(6):1108-1017, 2013.
- 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 syndrome. *J Hum Genet* 58(12):822-824, 2013.
- 岡本 伸彦  
Okamoto N, Ohmachi K, Shimada S, Shimojima K, Yamamoto T. 109 kb deletion of chromosome 4p16.3 in a patient with mild phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161:1465-9.
- Okamoto N, Fujii T, Tanaka J, Saito K, Matsui T, Harada N. A clinical study of patients with pericentromeric deletion and duplication within 16p12.2-p11.2. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov 20. doi: 10.1002/ajmg.a.36217. [Epub ahead of print]
- 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]
- 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]
- Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic Features in X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/Mental Retardation Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May 16. [Epub ahead of print]
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34:108-10
- 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;161:1221-37.
- Yatsuki H, Higashimoto K, Jozaki K, Koide K, Okada Jm, Watanabe Y, Okamoto N, Tsuno Y, Yoshida Y, Ueda K, Shimizu K, Ohashi H, Mukai T, Soejima H. Novel mutations of CDKN1C in Japanese patients with Beckwith-Wiedemann syndrome *Genes and Genetics* (in press)
- 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;161A:1073-7.
- Shimada S, Okamoto N, Hirasawa K, Yoshii K, Tani Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Clinical manifestations of Xq28 functional disomy involving MECP2 in one female and two male patients. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:1779-85.
- Shimada S, Okamoto N, Nomura S, Fukui M, Shimakawa S, Sangu N, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. Microdeletions of 5.5 Mb (4q13.2-q13.3) and 4.1 Mb (7p15.3-p21.1) associated with a saethre-chotzen-like phenotype, severe intellectual disability, and autism. *Am J Med Genet A*. 2013;161:2078-83.
- Shimada S, Okamoto N, Ito M, Arai Y, Momosaki K, Togawa M, Maegaki Y, Sugawara M, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T. MECP2 duplication syndrome in both genders. *Brain Dev*. 2013;35:411-9.
- 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;58:391-4.
- Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. KDM6A Point Mutations Cause Kabuki Syndrome. *Hum Mutat.* 2013;34:108-10
- 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. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93:173-80.
- 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;161:2291-3.
- Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology.* 2012 Dec 13.
- 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 T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161:2234-43.
- 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 ;34:1708-14.
- 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.
- Nakajima J, Okamoto N, Shiraiishi 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 Oct 3. doi: 10.1038/jhg.2013.104. [Epub ahead of print]
- Ichikawa K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N. Congenital disorder of glycosylation type Ic: report of a Japanese case. *Brain Dev.* 2013;35:586-9.
- 小崎健次郎  
Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 2013 ;56(1):50-53.
- Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013;161(12):3057-3062.
- Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNBN1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* (in press)
- Takenouchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A* (in press)
- Mutai H, Suzuki N, Shimizu A, Torii C, Namba K, Morimoto N, Kudoh J, Kaga K, Kosaki K, Matsunaga T. Diverse spectrum of rare deafness genes underlies early-childhood hearing loss in Japanese patients: a cross-sectional, multi-center next-generation sequencing study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):172
- 学会発表  
辻 省次  
Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Goto J, Yamamoto Y, Shirahige K, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Kondo T,

Murayama S, Japan Multiple System Atrophy Consortium, Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer Disease, Japanese Parkinson Disease Susceptibility Gene Consortium, Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S for NAMS-SA and Tsuj S. Mutations of COQ2 in Familial and Sporadic Multiple System Atrophy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, October 24th 2013, Boston.

松原洋一

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 2013 (Boston, USA) 2013年10月22-26日

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 2013 (Boston, USA) 2013年10月22-26日

Aoki Y, Niihori Y, 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) 2013年8月2-4日

野口 佳裕

Noguchi Y, Nishio A, Takeda N, Shimada A, Chida I, Naruse T, Kimura A, Kitamura K: A Japanese family with autosomal dominant auditory neuropathy spectrum disorder. 36th Annual Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, 2013.2

Kato T, Noguchi Y, Kimura Y, Kitamura K: Comprehensive analyses for mitochondrial DNA in patients with hereditary hearing loss. Thirteenth Triennial Meeting The International Otopathology Society, Boston, 2013.6

青木 正志

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. the 63rd Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, Boston, MA, Oct 24, 2013

松本 直通

European Conference of Human Genetic 2013. 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. Saitou. June 9, 2013 Palais des Congrès, Paris, France

岡本 伸彦

Nobuhiko Okamoto, Yuto Yamamoto, Kazumi Kawato. A clinical and molecular study of Pitt-Hopkins syndrome in Japan. European Society of Human Genetics (Paris) 2013

Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki. Application of targeted next-generation sequencing in the diagnosis of pediatric neurological disorders. American Society of Human Genetics (Boston) 2013

## H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

### 1.特許取得

松本 直通

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

### 2.実用新案登録

該当無し

## II テーマ別研究報告書

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）  
遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究  
テーマ別分担研究報告書

次世代シーケンサー解析拠点の役割・必要性・意義について

研究分担

松本直通（横浜市立大学大学院医学研究科・遺伝学・教授）  
松田 文彦（京都大学大学院医学系研究科附属ゲノム医学センター・教授）  
松原 洋一（国立成育医療センター研究所・所長）  
梅澤 明弘（立成育医療センター研究所再生医療センター・センター長）  
辻 省次（東京大学医学部附属病院・神経内科・教授）

要旨：大規模ゲノム解析では、従来の医学研究で経験したことがないような大規模化が研究の前提条件となる。最近になり、疾患発症との関連で注目される低頻度アレルの多くは、集団毎に固有の低頻度の機能障害性アレルが集積したことが示されており、日本人を対象とした解析拠点が必要になる。拠点整備においては、十分な規模の次世代シーケンサーを整備し、解析能力の飛躍的向上、高品質化、コスト削減の実現が重要である。さらに、ゲノム解析に最適化された計算機資源の集中整備が必要である。診断を確定するために行う遺伝子検査は、これまでのように特定の遺伝子の解析を行うのではなく、網羅的な遺伝子解析が必要になってきており、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を、クリニカルシーケンシングに応用することが必要になってきており、次世代シーケンサー解析拠点の役割・必要性・意義が格段に高まってきている。

次世代シーケンサーを用いたゲノム解析、解析拠点の必要性

拠点化することにより、次世代シーケンサーによるゲノム解析能力の大規模化、ゲノムインフォマティクスの大規模化・高度化が実現できる。このことにより、ゲノム配列解析の精度の向上、スループットの向上、スケールメリットによる試薬のコスト削減が可能になる。ゲノム解析はスケールメリットの大きい分野であり、拠点化することの意義は大きい。

高度なゲノム解析技術を担う役割

疾患毎に、解析対象に含めるべき遺伝子数は飛躍的に増大してきている。例えば、心筋症では 50-70 遺伝子、てんかんでは 53-130 遺伝子が解析対象となる (HL Rehm Nature Review Genetics (2013))。このように、クリニカルシーケンシングにおいて、網羅的な遺伝子解析が必須となってきており、次世代シーケンサーの持つ役割は大きくなっている。現在の次世代シーケンサーは一定頻度で error reads が含まれ、variants を call する条件についても解析の目的に応じた最適化していく必要がある。また、見出された variants については、クリニカルシーケンシングにおいては、必ず、Sanger 法など

の標準的な塩基配列解析方法による確認作業が必要となる。また、想定される変異の種類（構造多型、リピート伸長など）によっては、array CGH, repeat-primed PCR など、他の解析を併用する必要があり、統合的かつ高度なゲノム解析能力が必要となり、クリニカルシーケンシングの技術開発研究も含め、次世代シーケンサー解析拠点の持つ役割は大きい。

### ゲノムインフォマティクスの重要性

次世代シーケンサーを用いた大規模ゲノム解析においては、ゲノムインフォマティクスの持つ役割が飛躍的に増大してきており、今後は、大規模臨床情報を含めたビッグデータの研究分野として発展する。次世代シーケンサーから産生される膨大な情報から、配列情報の抽出、ヒトゲノム参照配列への整列、variants の call などの一連の解析、さらに、病的意義を有する変異の探索、評価においては、さまざまなデータベースを参照すること、機能解析の予測、あるいは、機能解析を加えるなど、重層的な解析が求められる。また、必要に応じて、新しいアルゴリズムの開発研究も求められる。これらの解析を実施するためには、大規模並列処理ができる計算サーバーを備え、インフォマティクスの研究者が担当する研究体制が必要であり、このような役割を次世代シーケンサー解析拠点が担う必要がある。また、医学系の情報と、大規模ゲノム情報を同時に扱い、OJT (on the job training) が可能な環境が、人材不足が指摘されているメディカルゲノムインフォマティクスの分野の人材育成という点できわめて重要となり、このような環境の構築・提供が次世代シーケンサー解析拠点の役割となる。特に重要な点は、新しい解析アルゴリズムの解析など、研究面で高いレベルを目指すことが大切であり、そのような研究の場を提供し、ゲノムインフォマティクスに造詣の深い研究者を育成する機能が、次世代シーケンサー解析拠点の重要な役割となる。

### 医療におけるクリニカルシーケンシングの必要性

診断確定のために、遺伝子検査、特に、複数の遺伝子を対象としたクリニカルシーケンシングの必要性が医療現場で高まってきている。個別の研究室で遺伝子検査ができるところもある一方、網羅的な解析・解釈ができる研究室は限られており、このような状況において、次世代シーケンサー解析拠点が果たす役割が大きい。依頼側から見ると、どのような要件を満たせば依頼できるのかなど、依頼から結果の受け取りまでの流れが明快に示されていれば、そのようなフレームワークを利用してクリニカルシーケンシングを依頼できるメリットは大きいと考えられる。診断確定のための必要なステップとしてクリニカルシーケンシングを利用できる体制の整備と、依頼側から見て満足できる turnaround time (受け取りから結果返却までの期間) で、ゲノム解析結果を返却できるだけの体制を拠点側で整備し、透明性を確保することが重要である。また、解析結果については、依頼側が診療や臨床研究に活用できるようにすると共に、一定の猶予期間後に、データベース登録を義務づけるなどの仕組みを整備して、疾患変異データベースを充実させていくことも大切であると考えられる。近い将来、クリニカルシーケンシングが医療の中で重要な役割を果たすようになると予測され、検査の標準化、品質管理、倫理面の課題などを含め、医療制度の中でクリニカルシーケンシングを実装していく上でも、貢献することが期待される。

## 解析結果の解釈についての重要性

網羅的なゲノム配列解析を行うことにより、膨大な数のゲノム上の variants が見出される。例えば、全エクソン配列解析を実施すると、200-300 個の新規（データベースに登録されていないもの）の非同義置換（アミノ酸置換を伴う変異）が見出され、これらの variants について、どのように解釈を与えるかが重要となる。この解釈にあたっては、1. 大規模の日本人健常者のゲノム多様性のデータベースを用いた分析（新規の変異であるか、既知の変異であればそのアレル頻度などの分析）、2. 対象とする疾患に関して、HGMDをはじめとする疾患関連変異のデータベース、特に日本人の変異データベースの分析、3. 疾患の表現型の多様性を考慮に入れた分析（臨床側で想定していなかった遺伝子の変異であることが判明することもある）、4. 病原性変異の判断基準に基づく検討（一定の基準に基づく、病原性変異としてのランクづけ）、5. 種間の保存性などに基づく、deleterious mutation の推定のスコアリング（ランクづけ）、6. 必要に応じて、連鎖解析など家系分析を追加しての検討（候補遺伝子領域の絞り込み）、次世代シーケンサー以外の解析方法の適用などが必要になる。このように豊富な分析能力を整備するには、拠点がその開発を含めて担うことが必要であり、それを、医療コミュニティ（医師、遺伝カウンセラー、研究者など、幅広い職種）で活用していくことが望まれる。

## 研究面での次世代シーケンサー解析拠点の役割

次世代シーケンサー解析拠点においては、クリニカルシーケンシングの提供を行うとともに、未だ発症機構が未解明な疾患について、遺伝性疾患の病因遺伝子の解明、孤発性疾患（complex trait）の疾患感受性遺伝子の解明に対して貢献することが求められる。遺伝性疾患については、現在病因遺伝子が未解明の疾患の多くは、小家系だったり、きわめて稀であったりと、病因遺伝子の解明が困難な疾患が数多く残されており、その点で、連鎖解析、エクソーム・全ゲノムシーケンシングなど、高度かつ統合的な解析技術を投入する必要がある。また、complex trait の疾患については、サンプル数の大規模化が成果をあげる上で必須であるので、難病研究班との連携を含め、臨床側と次世代シーケンサー解析拠点で、適切な多施設共同研究体制を構築してそれぞれに役割分担をすることも求められる。このような研究は疾患ゲノムコホート研究として位置づけられ、大規模研究プロジェクトとして推進する必要があり、次世代シーケンサー解析拠点が、多施設共同研究体制のもとにこのような研究を担当する役割を果たすことが望ましい。また、その解析結果などを研究者コミュニティが広く活用でき、わが国全体のゲノム医学研究が発展するような仕組みを整備することも求められる。また、個別の研究室において行われる疾患遺伝子探索研究も数多くあり、このような研究に対しても、次世代シーケンサー拠点が必要に応じて一定枠の支援的な役割を果たすことがわが国の研究全体の発展にも貢献する。

## データベースの構築・維持

上述したように、クリニカルシーケンシングにおいては、観察されたゲノム variants に対する解釈が最も重要となる。この解釈においては、健常者集団のゲノム多様性についてのデータベース、疾患毎の変異データベースが重要なリソースとなる。特に、ゲノム多様性、疾患関連変異は、民族毎に固有のもの（ethnicity-specific）が少なくないことがわかってきており、日本人集団のデータベースの持つ役割が重要な位置を占める。これまでこのような日本人に特化したデータベースは存在してい

なかったが、先に公開された 1,208 名の健常者日本人集団のゲノム多様性のデータベース (<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>) は、厚労科研でサポートされた次世代シーケンサー 5 拠点が協力して構築されたものであり、次世代シーケンサー解析拠点の持つ重要な役割といえる。このようなデータベースは広く研究者がさまざまな研究、診療に活用することができ、わが国の研究の基盤的な役割を果たす。今後、生活習慣病など頻度の高い疾患の発症に対する影響度の高いゲノム variants の検索を目的に exome-association study が発展すると予測されるが、そのような研究の基盤として、多施設共同研究体制に基づいて、さらにサンプルサイズを拡大することが重要である。疾患に関連する変異データベースは、個別の疾患についていくつかの小規模データベースはわが国でも存在するが、幅広く多くの疾患を網羅したデータベースは存在していない。次世代シーケンサーを用いた臨床シーケンシングの拠点化は、このような変異データベースの構築に対しても大きく寄与すると考えられる。また、疾患関連の変異データベースの構築・維持については、拠点のみならず、個別研究で見出される疾患関連変異についても、多くの研究者の協力に基づきデータベースへの deposit を推進することも重要である。

国際的には、Human Variome Project という大きな動きがあり、全世界で、ヒトゲノムの多様性情報のデータベースの構築していくことが進められている。日本では、まだ、Japan Node が設置されておらず、Japan Node を設置し、国際的な Human Variome Project の推進に貢献していくためにも、このような次世代シーケンサー解析拠点が重要な役割を担うことが求められる。

## 国際的な動向

ゲノム医学分野で、国際的に activity の高い次世代シーケンサー解析拠点としては、英国 Sanger 研究所、米国 Broad 研究所、Baylor College of Medicine などあげることができる。また、ゲノム医学に特化していないが、全ての生物を対象としたゲノムシーケンシングの分野では、中国の BGI が群を抜いて活発な研究を進めている。いずれの研究所においても、資源を集中し、次世代シーケンサー、ゲノムインフォマティクスの大規模解析拠点を構築している。最近になり、米国 Broad 研究所は CLIA の認証を取得し、臨床シーケンシングの分野に乗り入れている、Baylor College of Medicine は早い時期から、次世代シーケンサーを臨床シーケンシングの分野に取り入れ、大きな成果をあげている。英国 Sanger 研究所は、ヨーロッパのゲノム解析拠点としても機能しており、多くの研究者が自らのサンプルを持って、研究を行う仕組みも整備している。このように国際的な動向は、資源の集中化と高度化、さらにその拠点を研究者コミュニティ全体が活用する仕組みも整備してきている。