

遺伝学的検査の実施拠点の在り方に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 辻 省次 東京大学医学部附属病院 教授

次世代シーケンサーを診断確定を目指した遺伝学的検査に応用する場合に必要な課題を抽出し、それぞれの課題についてどのように対応をしていくべきか検討を行った。本研究班では、医療における遺伝学的検査の役割、薬事承認に関連する課題、遺伝学的検査の依頼側から見た課題、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の技術的課題、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の倫理的課題、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の拠点化に関する課題、大学の研究室などで遺伝学的検査を提供する際の品質管理や認証などを課題と設定し、海外の状況についてもあわせて調査研究を行った。これらの検討を受けて、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体制について具体的な提案をとりまとめた。また、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、偶発的所見を含む、倫理面での課題についての提言をとりまとめた。

A.研究目的

本伝学的検査の提供体制については、一部の遺伝性疾患について保険収載されているものの、大部分の疾患については、保険収載されていない。先進医療で提供されている遺伝学的検査もあるが、ごく一部にとどまっている。以上のことから、わが国では大部分の疾患の遺伝学的検査が、保険診療の枠外に置かれているのが現状である。分子遺伝学的研究の発展の結果、数多くの疾患で病因遺伝子が見出されてきており、診断確定のために多数の遺伝子を検索する必要が出てきている。次世代シーケンサーの実用化を始めとするゲノム解析技術の進歩と共に、多数の遺伝子を同時に解析する

ことが可能になってきているが、体外診断法として保険収載をしていくには、薬事承認への対応が必要になること、検出される変異の数が多くなり、その解釈にも専門的な知識が要求されるようになるなど、多くの課題が存在する。

このような状況から、遺伝学的検査の実施拠点の構築が必要になってきている。そこで、医療における遺伝学的検査の役割、薬事承認に関連する課題、遺伝学的検査の依頼側から見た課題、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の技術的課題、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の倫理的課題、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の拠点化に関する課題、大学の

研究室などで遺伝学的検査を提供する際の品質管理や認証などを課題として設定し、あわせて海外の状況についても調査研究を行うこととした。これらについて、研究班会議で討議を進め、遺伝学的検査の拠点のミッション、特定疾患調査研究班との連携、registry、変異データベースの構築に関する指針、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の技術的課題に関する指針、次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査における倫理的課題に関する指針、大学などの研究室で行う遺伝学的検査の品質管理に関する指針、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などについてまとめることを目的とした。

B. 研究方法

本年度2回の班会議（第一回班会議：平成24年11月30日、第二回班会議：平成25年2月22日）を開催した。本研究では、次世代シーケンサーによるゲノム解析をクリニカルシーケンシングに応用する際に、検討すべき課題を重点的にとりあげ、具体的な提言を示すことを目的としている。具体的には、1) 次世代シーケンサー解析拠点の役割・必要性・意義、特定疾患調査研究班との連携（松田、松原、松本、梅澤、辻）、2) 遺伝学的検査の依頼のシステム、ゲートキーパーの必要性（小野寺、青木、岡本、小崎、後藤、奥山、松原、岡本）、

3) registry、変異データベースの構築（松田、松原）、4) 次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の技術的課題に関する検討（松本、小崎、斎藤、福嶋、難波）、5) 次世代シーケンサーにより得られるデータの解釈（松田、松原、松本、梅澤、辻）、6) 次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査における倫理的課題に関する指針（福嶋、山内、難波、斎藤、森田、武藤）、7) 大学などの研究室で行う遺伝学的検査の品質管理に関する指針（宮地、難波）、8) 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（辻、宮地）、9) 国際的な動向（小崎、松原）、などの課題について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究班において、次世代シーケンサーを用いた解析を含め、研究的な活動を含む遺伝学的検査を実施する場合には、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、所属機関の研究倫理審査委員会の承認を得て実施するようにする。また、偶発的所見への対応については、本研究班の重要な課題の一つとして取り上げて、対応方針についての指針のとりまとめを行うようにする。

C. 研究結果

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

1) 次世代シーケンサーを用いたゲノム解析拠点の必要性

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。

2) 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、変異 (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、見出された変異については、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る、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。

3) 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、変異の 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、変異がもたらす機能への影響の予測、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

オ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。

4) 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、遺伝学的検査、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た。個別の研究室で遺伝学的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 turn around 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。

5) 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変異が見出される。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、これらの変異について、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 (Human Gene Mutation Database) 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.

6) 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, 多因子疾患(孤発性疾患)(complex trait disease)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, 多因子疾患については, 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る. 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.

7) 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, 観察されたゲノム変異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変異の検索を目的に 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クリニカル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。

8) 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、クリニカル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クリニカル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。

特定疾患調査研究班との連携，遺伝学的検査の依頼のシステム，ゲートキーパーの必要性

難病については，遺伝子解析によって初めて診断が確定する疾患が数多く含まれている。近年の分子遺伝学の研究の発展により，多くの疾患について，多数の病因遺伝が見出されてきている。このような分子遺伝学手研究の発展に伴って明らかになってきたことは，臨床症状や家族歴だけから，特定の疾患を臨床的に診断することは容易でなく，また，遺伝学的検査についても，複数の遺伝子を同時に解析する必要に迫られている。痙性対麻痺を例にあげると，常染色体劣性遺伝性疾患に限ったとしても，その病因遺伝子として 50 種類もの遺伝子が病因遺伝子として明らかにされている。常染色体劣性遺伝性痙性対麻痺の多くは，複合型の痙性対麻痺を呈し，臨床症候からこれらの疾患の診断を確定することは困難である。従って，遺伝学的検査によってその病型を確定する必要があるが，従来から行われているような個別の遺伝子を解析することは，労力の上からも非常に困難なことになってきている。従って，このように，多数の遺伝子を解析することが必要な場合には，次世代シーケンサーを用いて，網羅的な遺伝子解析を実施することが必要とな

る。

網羅的な遺伝子解析の方法としては，エクソームシーケンシングと呼ばれるゲノム上のすべての遺伝子を対象として，そのエクソン領域を濃縮して網羅的に塩基配列解析を行う方法，あるいは，対象とする遺伝子群を選択的に濃縮した後に，次世代シーケンサーで解析する，ターゲットシーケンシングと呼ばれる方法がある。

次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析に基づく病原性変異の同定は診断に大きく寄与するが，その実施においては，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を担当できる拠点を整備し，その品質を担保していくことが重要であると考えられる。また，エクソームシーケンシング，ターゲットシーケンシングのいずれを行うにしても，一定の費用がかかることから，このような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は，臨床現場によるクリニカルシーケンシングの必要性の検討，適応の決定，検体の輸送，次世代シーケンサー拠点による解析，病原性変異の抽出・解釈を進める必要がある。特に重要なことは，病原性変異の解釈においては，次世代シーケンサーを用いたゲノム解析・ゲノムインフォマティクスの専門家はもちろん，当該疾患の診療の臨床遺伝・診療の経験が豊富な医師の連携の上に，適切な解釈を行うことが必要である。また，得られた変異に関する情報は，データベース化し，

データを蓄積することにより，変異の解釈を行う際の重要な情報基盤として充実させていく必要がある．

このように，遺伝学的検査の依頼，次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンシング，ターゲットシーケンシングの実施，データの解釈，臨床側への結果の提供，変異データ，臨床情報のデータベース化を体系化して推進する必要がある．このようなシステム構築は，次世代シーケンサー拠点，難病研究班との連携が必須である．特に，遺伝学的検査の依頼が発生した時点で，その必要性，適応を決定する，ゲートキーパーの役割を設けることが重要である．次世代シーケンサーによるシーケンシング解析は，現在のテクノロジーの範囲では，まだ，かなりの費用を必要とする検査であることから，与えられた予算の中で効率よい遺伝学的検査を提供するためには，ゲートキーパーによる，検査の必要性，適応の吟味が重要な役割を持つようになる．

registry, 変異データベースの構築

見出された変異が，既報の病原性変異である場合は，直接診断確定につながる結果となるが，新規の変異であった場合に，それが，稀な中立的変異であるのか，病原性変異であるのかの判断が難しくなる．このような状況に役立つ情報基盤として，次世代シーケンサーで見出されたすべての変異をデータベース化すること，病原性変異と

考えられる変異についてのデータベース化をすることが重要である．データベースは，多くの研究者が利用できるように公開を基本として提供されることが，遺伝学的検査の結果の解釈，疾患研究などに大きく貢献することは言うまでもない．一方，遺伝情報は，個人のプライバシーに関わるものであることから，公開することで個人のプライバシーを侵害することのないように適切な配慮が必要となる．公開することが可能な情報と，公開は適さず，申請に基づく利用（制限付きアクセス）の区別を適切に行うことが必要である．

このようなデータベースの構築に当たっては，集団における頻度情報のように，公開することができる情報と，1個人のゲノム上の変異情報のように，制限付きアクセスによる対応が必要な情報を区別すべきである．病原性変異については，一定の臨床情報を付加する形でのデータベース化がこの分野の診療，遺伝子検査においては重要と考えられ，公開データベースの構築，提供が医師・研究者コミュニティの情報基盤として大きく貢献すると考えられる．このような情報は，個人のプライバシーに関連するものが少なくなく，個人のプライバシーの保護に対する十分な配慮をするように留意する必要がある．また，データベースの構築，公開，制限付きアクセスによる共有などについて，非検者に十分な説明と同意を得ようとすることが求められる．

次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査の技術的課題に関する検討

現在用いられている次世代シーケンサーは、100-150塩基程度の short read が膨大な数得られるという特徴がある。次世代シーケンサーは、1塩基置換や、短い挿入・欠失などの検出力は高いものの、遺伝子全体を含む領域のコピー数が増えるコピー数変異 (Copy number variation, CNV) や、サイズの大きい挿入・欠失変異など、構造変異として分類される変異の検出力は弱い。このような変異に対しては、array CGH (comparative genomic hybridization) 法あるいは SNP (single nucleotide polymorphism) 解析による cytogenomic microarray 法や、MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) 法などの解析方法を用いる必要がある。

特に、臨床的に確定診断が困難な小児の先天異常疾患などにおいては、cytogenomic microarray 解析を最初に行うことが国際的にも推奨されており、わが国でもこのような解析法の普及が望まれる。CNVs 領域の解析結果の解釈については、当該疾患の診療に精通した専門家と臨床細胞遺伝学の専門家の関与が望まれる。日本人ゲノムに固有の CNVs もあり、健常日本人集団で観察される CNVs、疾患に関連して観察される CNVs について、データベースを構築し、データの解釈に役立つ情報基

盤として整備を進める必要がある。

神経疾患で多く見られる、リピート伸長変異も次世代シーケンサーによる変異の検出は困難で、この場合には、repeat primed PCR や、リピート長を挟んで PCR を行い、得られる PCR 産物のサイズを比較するような解析が必要となる。

このように、現在の技術水準の次世代シーケンサーで検出が困難な変異について、その技術的限界を十分に把握し、臨床側からの依頼に適切な解析方法を用いた解析を提供することが求められる。

次世代シーケンサーにより得られるデータの解釈

次世代シーケンサーを用いた解析では、膨大な数の変異が見出される。例えば、全ゲノム配列解析を行った場合には、1個人あたり、300万種類もの変異が見出される。

このように膨大な数の変異リストの中から、疾患発症の原因となっている病原性変異を検出するには、多くの課題がある。それらを列挙すると、次世代シーケンサーを用いた解析、変異の call に精通している専門家が必要である、さまざまなデータベースを参照しながら、疾患との関連性の高い変異を絞り込むインフォマティクス処理、その上で、当該疾患の病原性変異を絞り込む作業をする必要があり、この段階では、当該疾患の診療に精通した専門家の関与が望まれる。以上のように、次世代シーケン

サーを用いたゲノム配列解析の解釈は、学際的な分野の専門家がチームとして取り組む必要があり、そのような体制の整備が早急に望まれる。次世代シーケンサー解析拠点を中心にこのような体制を整備することが望まれる。

一方、検査会社が検査を担当した場合、日本では、伝統的に、結果の解釈には関与しない対応がなされてきている。しかしながら、次世代シーケンサーを用いた解析では、結果の解釈が最大の課題となり、企業が行う場合には、その解釈を誰が担当するのか明確にすると共に、そのような体制の整備が必要となる。

次世代シーケンサーを用いる遺伝学的検査における倫理的課題に関する指針

次世代シーケンサーによる網羅的な配列解析、特に、エクソームシーケンシングによる解析では、目的とする遺伝子だけでなく、ゲノム上のほぼすべての遺伝子に関する変異情報が得られることになる。そのような変異の中には、発がんの大きなリスクが予測でき、適切な対応をとることにより、非検者の健康維持に大きく貢献できるものが少なからず含まれる可能性がある。

このような情報は、偶発的所見(Incidental Findings)として、最近注目されるようになってきている。米国では、2013年に、Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues から、Incidental Findings

に関する勧告が発表された(Anticipate and Communicate. Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research and Direct-to-Consumer Context. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues)。この報告では、Incidental Findings を、研究、診療、Direct-to-Consumer の3つの場合分けをして、それぞれについて、適切な配慮をできるように求めている。この報告書のタイトルにあるように、このような Incidental Findings 見出される可能性をあらかじめ認識しておくこと、検査を受ける方(被検者)への十分な情報提供と、意思疎通を行うように求めている。

Incidental Findings については、最近、米国の ACMG (American College of Medical Genetics) がクリニカルシーケンシングとしてエクソームシーケンシングや全ゲノムシーケンシングを行った場合、Incidental Findings として報告に含めるべき対象遺伝子の一覧を提示している。この一覧は、小児の遺伝性疾患や、家族性腫瘍などに重きを置いた形になっているが、わが国で、日本人を対象とした場合に、適切な遺伝子リストはどうあるべきかの検討を早急に行う必要がある。

また、対象遺伝子がリストとされたとしても、見出された変異が病原性であるかどうかの判定は容易でないことが多い。病原性変異として報告されたものであっても、そ

の後の研究により、中立的な変異とされるものも少なくない。また、新規の変異については、病原性の判定が非常に困難である。このような状況にあって、対象疾患の専門家とも連携して、病原性変異のデータベース化、適切な解釈について協力を進めることが必要である。

また、偶発的所見の定義についても、研究、クリニカルシーケンシング、Direct-to-Consumer のそれぞれの場合で、適切な定義を検討していくことが必要である。例えば、研究の場合、偶発的所見の対象となっている遺伝子群の解析、検討を義務化することは、必ずしも適切でないと考えられる。偶然に見出される場合がどのような場合であるのかについての検討が必要である。クリニカルシーケンシングにおいては、偶発的所見への対応はもっと積極的な対応をするかどうかなど、十分な検討を進めることが必要である。Direct-to-Consumer の分野は、本研究班の対象外であるが、検査を受けた人の健康維持に重要な情報であり、また、医療の枠外においてこのような情報をどのように扱うのが適切であるのか、さらに検討を進める必要がある。

大学などの研究室で行う遺伝学的検査の品質管理に関する指針

これまでわが国では、大学などの研究機関が、研究の一環として、遺伝学的検査を提供してきたことが多かった。つまり、研

究の枠組みでありながら、診療への検査の提供を行ってきたという実態がある。クリニカルシーケンシングのように、診療への結果の提供を担当する場合、当然のこととして、検査についての品質管理を保証するような一定の基準を設けることが必要となる。特に、保険収載をする場合、薬事法との整合性を取ることも大きな課題となってくる。

米国では CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) という法制度で設けられたシステムがあり、この認証を受ければ、検査会社であっても、大学などの研究機関であっても、診療に対しての検査の提供が可能となり、保険償還も可能となる。

今後検討すべき課題は、2つあると考えられる。1つは、大学などの機関が、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査を提供する場合に、その品質管理に必要な基準を具体化することである。CLIA のように制度化される基準が望ましいが、その実現には一定の期間を要することを考慮すれば、自主的な基準であっても一定の基準を設け、それに従って次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の提供を実現することが必要である。

もう一つの課題は、薬事法への対応である。体外診断法においては、薬事法は、診断薬キット、診断機器に対して、それぞれ、薬事承認がなされていることを前提として

いる。しかしながら、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査は、キット化されず、研究で用いられているさまざまな試薬などが用いられる可能性が想定され、すべて診断キットとして提供されることは想定しにくい。また、解析機器についても、一部の機器は薬事承認が得られる可能性があるが（例えば、Illumina社のMiSeqは、FDAの承認が得られている）主として研究に用いられる機器の多くが薬事承認される状況は想定しにくく、一部は研究用機器が診断を目的とした検査に用いられる可能性が考えられる。このような状況を考慮すると、研究機関で次世代シーケンサーを用いて解析をする場合、Laboratory-developed test (LDT)として承認する可能性も検討する必要があると思われる。検査会社が担当する場合は、薬事承認された診断薬キット、診断機器が前提となると考えられるが、大学などの研究機関が行う場合は、LDTを積極的に認める方向を検討していくことが望まれる。

次世代シーケンサーを用いた解析を医療の中に導入していく場合、検査件数も考慮に入れた対応が必要である。難病の場合、検査の件数は極端に少ないことが多く、その解釈が困難であることも多い。このような難病の遺伝学的検査は、大学などの研究機関が担当することが適切であると考えられる。一方、例えば、BRCA1, BRCA2などのように、検査件数が多数にのぼると予測される場合は、検査会社が担当することが

適切であると考えられる。

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

次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の有用性は広く実証されてきており、今後、医療の中に普及させていく必要がある。その場合に、医療制度の中にどのように位置づけていくかを検討する必要がある。具体的には、保険収載するのか、公的資金で対応するのか、あるいは、先進医療や、混合診療なども考慮されうる。

現状では、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査は、研究の枠組みで提供されており、当面、その位置づけで進むことが想定される。しかし、医療の中に位置づけるためには、一歩進んでどのような制度で対応をするのか検討する必要がある。

現在の日本の制度も考慮に入れると、まずは、次世代シーケンサーを用いた診断のネットワークを構築し、研究の枠組みで開始をする。そして、先進医療として一定期間実績を積み上げた後に、保険収載を実現する、というロードマップが、実現性が高いものと考えられる。

保険収載に関しては、次世代シーケンサーによる遺伝学的検査の費用は現時点ではかなりの費用を必要とし、現行の遺伝学的検査のように、一律4,000点では、対応できない。次世代シーケンサーを用いた解析

方法に対して適切な保険点数の設定が必要である。

また、難病医療においては、診断は、難病認定の最初のステップという要素もあり、公的資金による負担を積極的に検討することが望まれる。

国際的な動向

海外においては、国によって、対応が大きく異なる。例えば、国民皆保険の英国では、UK GTN (UK Genetic Testing Network) (<http://ukgt.nhs.uk/>) という組織があり、検査の依頼に対するゲートキーパーの役割を担っており、さらに、国内の検査機関を束ねてネットワークして、検査の項目毎に、適切な検査機関に検査を依頼するというシステムが動いている。検査の必要性 適応、予算に応じた柔軟な運営がされている。

欧州について、EuroGentest は European Commission (EC) 内の遺伝子検査実施機関が連携したネットワークである (<http://www.eurogentest.org/>)。遺伝子診断の質の保証、各疾患に対する遺伝子診断の有用性に関する情報提供 (Clinical Utility Gene Cards, 116 疾患)・遺伝子診断を実施している施設の紹介を行っている。

EuroGentest の調査によれば、2013 年の 10 月の時点で、European Commission (EC) 内の 25 の検査室が、776 の次世代シーケンサーを用いたパネル検査を臨床検査として実施しており、このパネルでカバーされる

遺伝子の総数は 2236、疾患の総数は 1114 種である。このように、欧州においても次世代シーケンサーを基盤として、臨床遺伝子検査が実施されつつあるといえる。この EuroGentest は、稀少疾患とオーファンドラッグに関するデータベースである Orphanet (<http://www.orpha.net/>) と連携している。Orphanet は、平成 23 年 9 月までに、35 カ国が参加しており、欧州以外の諸外国から参加要望も受けつけている。

米国では、CLIA という認証制度の下に、民間の検査会社、大学などの研究機関が、積極的に、次世代シーケンサーを用いた検査の提供をしている。また、費用は、検査の費用に応じて柔軟に設定されており、保険償還が実現している。民間検査会社においては、難病に対する、次世代シーケンサーを用いた検査も積極的に提供しており、頻度は稀であっても、全体として採算がとれるような、ビジネスモデルを構築している点が注目される。

英国、欧州、米国の実情と日本を比較してみると、費用をどこが、どのように負担をするかが、明確に制度化されている。これに対して、日本は、伝統的に、研究の延長線上で細々と対応してきたという点があり、このような対応が限界に来ている。従って、次世代シーケンサーを用いた遺伝学的検査の提供を、どこが行い、費用は、どこがどのように負担をするかを具体的に決めていく必要がある。

D. 考察

本研究班でとりまとめた、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を次頁に示す、クリニカルシーケンシングのコアとして、次世代シーケンサー拠点を構築することが必要であり、平成26年度の厚労科研で具体化することが期待されている。この拠点においては、そのミッションとして、網羅的ゲノム配列解析の提供を行うと同時に、品質管理基準を設定していくことが求められる。また、次世代シーケンサーを用いたゲノム配列解析により見出される膨大な数の変異について、適切な医学的解釈を行うためのアルゴリズム、すなわち、病原性変異の判定アルゴリズムの整備を進めることが必要である。同時に、ゲノム配列解析から見出される可能性のある偶発的所見への対応指針を定めることが求められる。この拠点で得られた変異に関するデータは、データベース化し、適切な形で研究者コミュニティが利用できるようにしていく必要がある。

この拠点が、クリニカルシーケンシングを担当するに当たり、医療機関からの検査の依頼について、その必要性などを判断する、ゲートキーパーの役割を果たす組織を整備することが望まれる。このようなゲートキーパーの役割は、特定疾患の調査研究班が積極的に関わることが、期待される。

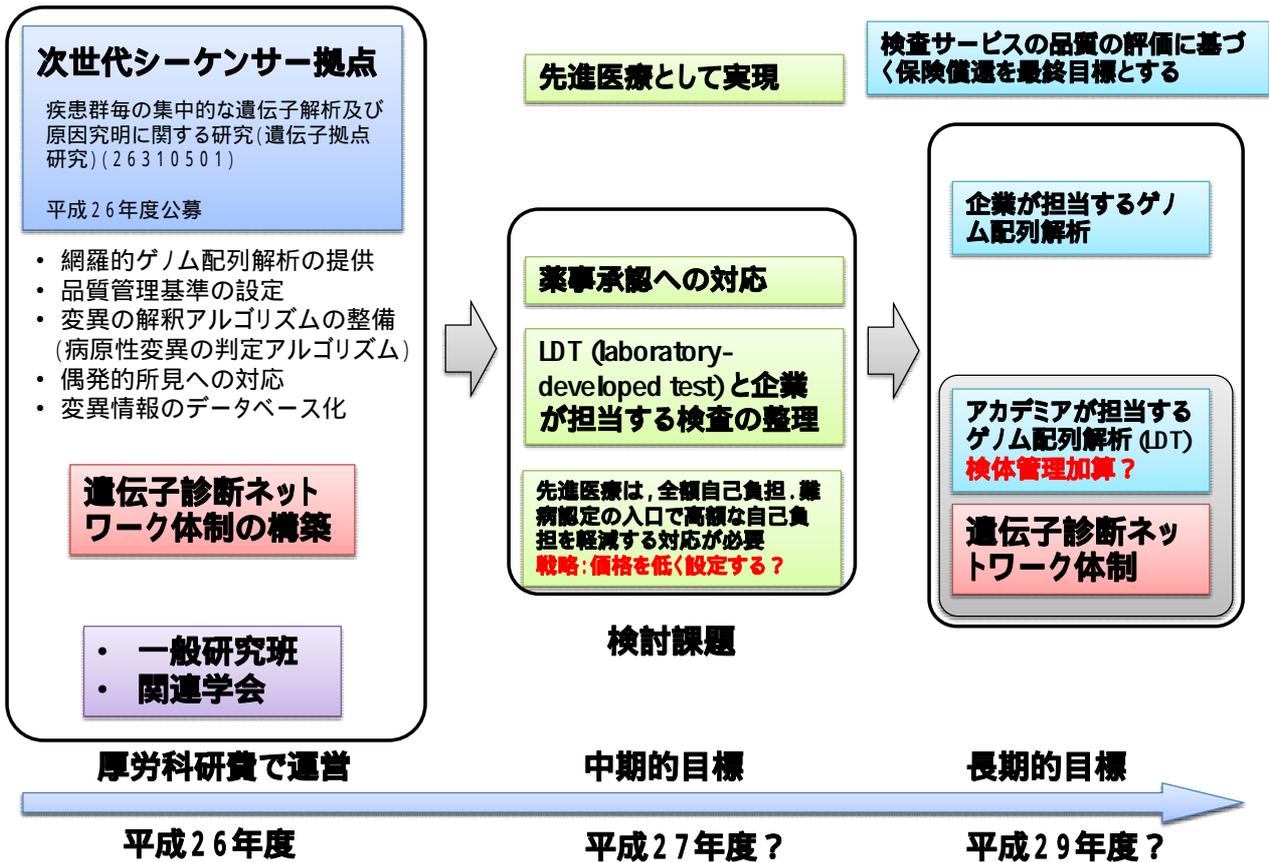
次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を、クリニカルシーケンシングとして、医療制度の中で実装するには、さまざまな課題が存在する。当初は、研究としての位置づけで開始することが望ましいと考えられるが、その次のステップとしては、保険診療として位置づけていくのか、あるいは、保険診療とは別の制度を設けるのか検討をする必要がある。また、難病のように、検査の頻度が極めて少ない場合と、年間で、例えば、1,000件以上というように、検査に対してかなりのニーズが存在する場合について、制度設計を区別していくことが必要であると考えられる。前者は、次世代シーケンサー拠点が担当し、後者は、企業が担当することが想定される。

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

う進め方が、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：遺伝子診断およ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ス 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、豎山真規、長嶋剛史、舟山亮、阿部康二、中山啓子、青木正志、松原洋一 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、豎山真規、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 回東京小児科医学会学術講演会, 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ブプロ酸投与時の 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 日アクトシティー浜松コン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, 稲澤謙治. 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

齋藤 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, Kadera 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.Val27Ile 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 I, 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, 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/>)
- 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, Villaruel CE, Ohfu M, Writzl K, Stražišar BG, Hirabayashi S, Chitayat D, Reid DM, 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* 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, 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 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, 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 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 α -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, Saitsu 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, Hagino Y, 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 ;34:1708-14.

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.

Nakajima J, Okamoto N, Shiraiishi 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 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 CTNNB1 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-G, 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. Saitsu. 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・小児期のて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