

201331005B

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）

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23～25年度 総合研究報告書

主任研究者 松本 直通

（横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学・教授）

平成26（2014）年 4月

目 次

I. 総合研究報告

遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築 研究代表者 松本直通 (資料) 研究全体の流れと進行状況	----- 1
遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築 研究分担者 池川志郎	----- 23
次世代シーケンスデータ解析 研究分担者 高橋篤	----- 27
ゲノム研究倫理と網羅的エクソーム解析の対象症例の集積 研究分担者 福島義光	----- 29
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 37
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 43

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野））
総合研究報告書

遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築

研究代表者 松本直通 横浜市立大学大学院医学研究科教授

本研究は、特に遺伝性難治疾患を対象に、網羅的全エクソーム解析により原因遺伝子を解明することを目的とする。平成 23 年度に、高出力次世代シーケンサー1 台と多サンプル処理用エクソームロボットを、平成 24 年度は高出力次世代シーケンサー1 台を追加導入し、次世代シーケンス拠点としての環境整備を行った。平成 23~25 年度にかけて、16 の疾患責任遺伝子を同定した。常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症（Am J Hum Genet, 2011）、びまん性大脳白質変性症（Am J Hum Genet, 2011）、Coffin-Siris 症候群（Nat Genet, 2012）、常染色体劣性遺伝性体短幹症（J Med Genet, 2012）ミトコンドリア異常症（Hum Mut, 2013）、SENDA（Nat Genet, 2013）、SEMD-JL1（Am J Hum Genet, 2013）、ネマリンミオパチー（Am J Hum Genet, 2013）、難治性てんかん（Ann Neurolo, 2012; Am J Hum Genet, 2013）などの新規責任遺伝子同定を行った。情報解析は、変異検出感度の高いインフォーマティクスフローを確立、エクソームデータ解析からバリエーション候補の一覧化を効率よく進めることが可能であった。

分担研究者

池川志郎・理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー

高橋篤・理化学研究所統合生命医科学研究センター・チームリーダー

福嶋義光・信州大学医学部遺伝医学予防医学講座・教授

あらゆるゲノム上の変化の検出が可能で、遺伝性難治疾患の解明が一気に進むと考えられる。

平成25年度は、整備した本拠点で効率化したインフォーマティクス解析を用いて大量のサンプル処理、集積済みの症例でのエクソーム解析で疾患原因を解明することを目標に研究を進めた。

A. 研究目的

本研究は、特に遺伝性難治疾患を対象に、網羅的全エクソーム解析により原因遺伝子を解明することを目的とする。

遺伝性難治疾患の原因遺伝子解明は、低頻度で孤発例が多く従来型の連鎖解析が適応できない、責任遺伝子の点変異が原因の場合も多くマイクロアレー解析が有用でないなど技術的な壁が存在した。次世代シーケンス解析は点変異から染色体微細欠失まで

B. 研究方法

① 症例集積と他の研究班との連携

骨系統疾患コンソーシアム（池川）・胎児骨系統疾患ネットワーク（池川）、臨床遺伝ネットワーク（松本・福嶋）などを通じ症例を集積した。既に実績と定評のある専門家ネットワークを通じて正確な診断が成され、

かつ詳細な臨床情報を得られる症例群を多数集積する。このプロセスを得た質の高い症例を全エクソーム解析することで遺伝子異常を同定する確率が飛躍的に向上する。さらに本事業の一般研究班や難治性疾患克服研究事業奨励研究分野の既存班と連携し症例を集積・解析を進めた。

② 全エクソーム解析

Agilent 社の SureSelect 等を用いてヒトゲノム全遺伝子のエクソン領域のみを分画し、Illumina 社 HiSeq2000 および HiSeq2500 を用いてペアエンドシーケンスを行う。現行試薬における HiSeq2000/2500 のシーケンス産出キャパシティーは、101 bp ペアエンドシーケンス法で 1 台 1 ラン 600 Gb で 64-96 サンプルのエクソーム解析が可能であり月に 200 サンプルのエクソーム処理が可能な状況であった。

③ 次世代シーケンスデータ解析

次世代シーケンス算出データから遺伝子変異同定するための効率的な解析フローを策定、これを用いて解析データから疾患に関連する変異を特定する。

④ 次世代シーケンスデータの検証

対象とする遺伝性疾患の想定発症モデルに沿って次世代シーケンスで検出した遺伝子異常、稀な SNP 候補群を症例および家族構成員のゲノム DNA を用いて、PCR・キャピラリーシーケンス等で検証していく。検出した塩基変化を臨床遺伝学的見地にに基づき様々な角度から評価する。

⑤ 遺伝子変異と臨床病型・機能異常の検討

本研究で変異が明らかになった症例についての詳細な臨床情報を分析し、遺伝子変異が惹起する臨床病型を明らかにし変異が及ぼす機能的影響を種々の実験系にて検証する。

⑥ 次世代データ解析プロトコール

オープンリソースあるいは有料リソースの解析ソフト（マッピングツール、アノテーションツール）を比較検討し効率的かつ効果的な解析系を確立する。

C. 研究結果

① 症例の集積

症例集積は順調に進行し精神遅滞関連症候群1500例やてんかん関連症候群720例が蓄積した。一般班である長谷川班、岩本班、西野班やAicardi症候群・孔脳症・Coffin-Siris症候群・ATR-X症候群・Sotos症候群・運動過剰症候群・血管型Ehlers-Danlos症候群・Kabuki症候群・ゲノムコピー数異常などの難治性疾患奨励研究あるいはその流れをくむ研究グループから多数症例提供を受けた。

② 全エクソーム解析

HiSeq2000・HiSeq2500 並びに 96 サンプルを処理するエクソームロボットを導入し、最大で月に 200 サンプル超のエクソーム解析が可能となりこれまでに 3500 例を超えるエクソーム解析が行われた。

③・④・⑤次世代シーケンスデータ解析・検証・臨床病型との検討

エクソーム解析によって 16 の疾患責任

遺伝子を明らかにした。以下、主なものについて概略を述べる。

I. 常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症

血族婚を有する 1 家系の homozygosity mapping では 3 領域、計 11.35Mb が候補領域としてクローズアップされた。エクソーム解析の結果では同候補領域内に、SNP 登録のないアミノ酸変異を伴うホモ接合性変異は 2 種類であり、サンガー法でも存在が確認された。このうち家系内表現型と変異が連鎖したのは *SYT14* のミスセンス変異のみであった。この変異は正常日本人 576 アレルで認められず、複数の変異効果予測プログラムにおいて病的であることが示唆された。同遺伝子の mRNA はヒト、マウス脳（特に小脳）において発現し、マウスおよびヒト小脳の免疫染色では同遺伝子産物は Purkinje 細胞に特異的に局在した。野生型、および変異型のタンパク質を培養細胞（COS-1 細胞）に強制発現すると、野生型では細胞膜近傍への蓄積が認められるのに対し、変異型では細胞膜近傍への局在がみられず、小胞体への局在が観察された。細胞内局在の変化は細胞分画法によっても確認された。（Am J Hum Genet, 2011）。

II. HCAHC

小脳萎縮と脳梁低形成を伴うび慢性大脳白質形成不全症 (Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum : HCAHC) は、2009 年に国立精神・神経医療研究センター・佐々木征行部長らが初めて報告した新しい白質形成不全症である。全エクソンシーケンスを 3 名の患者で行い、1 名に

において *POLR3A* 遺伝子の、2 名において *POLR3B* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した。*POLR3A* および *POLR3B* 遺伝子は RNA polymerase III (PolIII) 複合体のコアになるサブユニット (RPC1 および RPC2) をコードし、同定された変異は PolIII 活性を低下させると予想された。PolIII は tRNA と 5SrRNA を含む大多数の低分子 RNA をコードする遺伝子を転写しており、これらの低分子 RNA 量が不足することにより髄鞘化不全が起きると考えられた (Am J Hum Genet, 2011)。

III. Coffin-Siris 症候群

Coffin-Siris 症候群(以下 CSS と称す)は、軽度～中等度の精神遅滞・中等度以上の低緊張・てんかん・粗な顔貌と手足第 5 指の低形成などの奇形兆候を特徴と多発奇形・精神遅滞症候群の一つである。稀な疾患でその頻度や遺伝要因の解明は進んでいなかった。CSS を対象に高密度マイクロアレーで解析を行ったが非典型例でのみ染色体微細欠失 (6q25 領域の 9.2 Mb 欠失) を認めるも、典型例 10 例で CNV 異常は同定されなかった。典型例 5 例を対象に全エクソーム解析を行い責任遺伝子 *SMARCB1* 異常を 2 例に同定した。更なる解析で計 4 例で異常を認めた。*SMARCB1* はクロマチンリモデリング活性を有する SWI/SNF 複合体の 1 つのサブユニットをコードする。*SMARCB1* 異常で説明されない CSS 症例に対して SWI/SNF 複合体のサブユニットをコードする 16 遺伝子をスクリーニングし、*SMARCA4* 異常を 6 例、*SMARCE1* 異常を 1 例、*ARID1A* 異常を 3 例、*ARID1B* 異常を 5 例で認め、解析した CSS22 症例中 19 症例で SWI/SNF 複合体サ

ブユニットの何れかの異常を認めた (Nat Genet 2012)。

IV. 難治性てんかん

大田原症候群 (early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst : EIEE) は、新生児～乳児期早期に頻回の短い単発性あるいはシリーズ形成性の全般性強直発作で発症し、脳波上顕著な suppression burst を示す、精神運動発達遅滞を伴う難治性のてんかん性脳症である。発症は10万に1例程度とされるが詳細は不明である。約75%のEIEE症例がWest症候群(點頭てんかん)に移行し、一連の年齢依存性てんかん性脳症群と考えられる。EIEEの多くは脳形成異常を伴うが、脳形態異常を認めない症例が存在し、遺伝的な素因が示唆されていた。これまでにX染色体上に位置するARXの変異が男児例で、9番染色体上のSTXBPIの異常が男女の両方の症例で報告されている。しかしEIEE症例の過半数は上記2遺伝子異常で説明がつかない。ARX及びSTXBPI異常の無いEIEE12例において全エクソーム解析を行った。内訳は男児6例、女児4例であった。12例で964バリエーションを検出した。このうち3例でKCNQ2のミスセンス変異を検出した。両親検索の結果 de novo で生じた変化であった。このことはEIEEの原因としてKCNQ2が重要な位置を占めていることを強く示唆する (Ann Neurol 2012)。KCNQ2は、元々Benign familial neonatal seizure 1の責任遺伝子の一つとして報告されていた。今回の我々の発見と他のグループによるneonatal epileptic encephalopathyの変異報告と合わせ、KCNQ2変異が良性のてんかんに限らず重症型ので

んかんの原因であることが強く示唆された

V. 常染色体劣性遺伝性短体幹症

短体幹症は、脊椎の異常により体幹(胴体)の短縮を起こす疾患の総称である。いずれの疾患も1種類の遺伝子の変異により発症する単一遺伝病で、側彎など脊椎の変形、早期の椎間板の変性、四肢関節の異常など、多様な骨格異常を引き起こす。3人の1型短体幹症患者を有する1つの家系のエクソーム解析を行い3人に共通する遺伝子変異としてPAPSS2遺伝子の1塩基の挿入変異を同定した。さらに類似の病態を示す非家族性の患者3人について、PAPSS2遺伝子の変異を調べたところ、いずれの患者にも相同染色体の両方にPAPSS2遺伝子の機能を喪失させる異なる変異を同定しPAPSS2遺伝子異常が1型短体幹症の原因であることが明らかになった (J Med Genet, 2012)。

VI. ミトコンドリア異常症

反復性新生児発症代謝不全を呈する血族婚家系(メキシコ人)で臨床的に診断のつかない病型に関して、SNPアレーを用いたホモ接合性マッピングとエクソーム解析を行い責任遺伝子であるUQCRC2のホモ接合性ミスセンス変異を特定した。UQCRC2はミトコンドリア呼吸鎖複合体IIIのコアタンパク質をコードしミトコンドリア呼吸鎖の解析では複合体IIIの発現・機能低下を認め遺伝子異常が来す病態が明らかになった (Hum Mut in press)。

VII. SENDA

SENDAは、脳内鉄沈着神経変性症の一つであり、小児期早期からの非進行性の知的障

害と、成人期に急速に進行する錐体外路症状（ジストニアやパーキンソン様症状）、認知症を呈する神経変性疾患である。SENDAを呈する2家系（患者1名ずつ）に全エクソーム解析を行い、両患者に共通して *WDR45* 遺伝子のデノボ変異を認めました。さらに追加の3名の患者について変異解析を行い、すべての患者で *WDR45* 遺伝子変異を認めました。*WDR45* 遺伝子は、オートファジー（自食作用）に必須の分子である酵母 *Atg18* のヒト相同遺伝子である *WIPI4* タンパク質をコードしている。患者由来のリンパ芽球を用いた解析により、*WIPI4* タンパク質の発現が著しく減少しており、オートファジー活性の低下とオートファゴソームの形成異常が認められた（*Nat Genet* 2013）。本研究はオートファジーの異常が神経変性疾患を引き起こすヒトにおける初めて知見である。

VIII. ネマリンミオパチー

常染色体劣性遺伝形式をとり、胎児期より寡動・羊水過多など来たり、出生後も呼吸不全・嚥下困難などの最重症の経過をとる重症型ネマリンミオパチーを呈した1家系の全エクソーム解析を行い、*KLHL40* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した。一般班の西野班と連携し、フィンランド、オーストラリア、アメリカとの国際共同研究に発展、重症ネマリンミオパチーの143家系の解析で28家系（19.6%）に本遺伝子変異が同定された。よって *KLHL40* 変異が多民族にわたり重症ネマリンミオパチーの高頻度な原因とであることを明らかにした（*Am J Hum Genet*, 2013）。

IX. SEMD-JL1

脊柱の変形や関節の脱臼など、重度の骨格異常を起こす原因不明の遺伝性難治疾患である関節弛緩を伴う脊椎骨端骨幹端異形成症I型（SEMD-JL1）の患者6家系の全エクソーム解析により、*B3GALT6* 遺伝子の変異を発見、その酵素機能が喪失していることを見いだした。細胞と細胞の間を埋める基質の主要な構成成分であるプロテオグリカン（PG）はタンパク質（コアタンパク質）と数本～百本程度のグリコサミノグリカン（GAG）という糖鎖が結合領域を介して連結している。結合領域の合成に必要な酵素が *B3GALT6* タンパク質である。*B3GALT6* 遺伝子の機能障害で GAG 結合領域が正常に合成できないと、骨、軟骨、靭帯、皮膚など多様な組織で異常を引き起こすことが明らかとなり GAG 結合領域病という新たな疾患概念を提起するものである（*Am J Hum Genet*, 2013）。

X. 難治性てんかん

難治性てんかん 379 例を対象に、全エクソーム解析を利用して4名に *GNAO1* の変異を認めた。4名の患者は、難治性のてんかんに加えて、知的障害、運動発達障害を呈し、うち2名には、意図しない異常運動が起こる不随意運動を認めた。*GNAO1* 遺伝子からは、神経細胞における細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たすことが知られている3量体Gタンパク質3)の α サブユニット ($G\alpha_o$) が作られる。3量体Gタンパク質の立体構造モデルにおいて、4つの変異はタンパク質構造を不安定にする、あるいはシグナル伝達の障害を引き起こすことが示唆され、変異 $G\alpha_o$ 発現細胞では、

細胞内での発現部位の変化とカルシウム電流の抑制障害が示唆された。本研究は、難治性てんかんの減遺伝子発見にとどまらず、細胞内シグナル伝達の障害という新しいてんかんの発症メカニズムを強く示唆するものである (Am J Hum Genet, 2013)。

⑦ 次世代データ解析プロトコール

Novoalign/GATKをマッピングツールとしてアノテーションにはANNOVARを組み合わせた効率的なエクソーム解析フローを確立、これまでに3500例を超えるエクソーム解析を終了し多数の疾患遺伝子異常同定に効果を上げている。

D. 考察

全エクソーム解析を用いて遺伝性疾患の原因解明を少なくとも複数の疾患で行うことが出来た。一方で、明らかな原因特定に至らない症例も多数残されており、全エクソーム解析が万能ではないことは明らかである。未解決の症例については、全エクソーム以外のアプローチを考慮する必要があると考える。

E. 結論

メンデル遺伝性疾患を解析対象にした次世代シーケンス拠点として解析環境を整備し、エクソーム解析において複数の原因未解明の疾患において責任遺伝子を単離した。情報解析系でも大量解析系にの対応も可能と成りエクソーム解析拠点としての研究が順調に進行している。

F. 健康危険情報

本研究遂行上、健康危機に関わる問題は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiraki Y, Miyatake S, Hayashidani M, Nishimura Y, Matsuura H, Kamada M, Kawagoe T, Yunoki K, Okamoto N, Yofune H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Satsis H, Murakami A, Miyake N, Nishimura G, *Matsumoto N. Aortic aneurysm and craniosynostosis in a family with Cantu syndrome. Am J Med Genet Part A 164(1):231-236, 2014. doi: 10.1002/ajmg.a.36228.

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. doi: 10.1016/j.braindev.2012.05.007.

Tsurusaki Y, *Kosho T (# denotes equal contribution), Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saito H, Miyake N, *Matsumoto N (*: co-correspondence). Exome sequencing identifies an *OFD1* mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1. Clin Genet 83 (2): 135-144, 2013. doi:

- 10.1038/jhg.2012.117.
- Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori F, Yamazaki A, Subo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, *Saitu H. Phenotype spectrum of *COL4A1* mutations : porencephaly to schizencephaly. **Ann Neurol** 73(1): 48-57, 2013. doi: 10.1002/ana.23736.
- Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Miyake N, Saitu 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. doi: 10.1002/ajmg.a.35661.
- *Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, Matsumoto N, Ishii M, Saitu H. Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation. **Brain Dev** 35(3): 280-283, 2013. doi: 10.1016/j.braindev.2012.05.002.
- Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S, Doi H, Nakashima M, Saitu H, Matsumoto N, *Miyake N. The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders. **J Hum Genet** 58(2): 113-115, 2013. doi: 10.1038/jhg.2012.117.
- Higashiyama Y, *Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu 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. doi: 10.1002/mds.25296.
- *Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Shiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitu H, *Matsumoto N (*: co-corresponding). *KDM6A* point mutations cause Kabuki syndrome. **Hum Mut** 34(19): 108-110, 2013. doi: 10.1002/humu.22229.
- Kondo Y, Koshimizu E, Megarbane A, Hamanoue H, Okada I, Nishiyama K, Koderia H, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Doi H, Miyake N, Saitu H, *Matsumoto N. Whole-exome sequencing identified a homozygous FNBP4 mutation in a family with a condition microphthalmia with limb anomalies-like. **Am J Med Genet Part A** 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. doi: 10.1002/ajmg.a.35686.

- *Miyake N[#], Yano S[#] (# denotes equal contribution), Sakai C, Hatakeyama H, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Abdenur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Saitu 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. doi: 10.1002/humu.22257.
- *Saitu H[#], Nishimura T[#], Muramatsu K[#] (# denotes equal contribution), Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, *Mizushima, *Matsumoto N (*: co-corresponding). *De novo* mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. **Nat Genet** 45(4): 445-449, 2013. doi: 10.1038/ng.2562.
- 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. doi: 10.1182/blood-2012-06-437863.
- Kondo Y, Saitu H, Miyamoto T, Lee BJ, Nishiyama K, Mitsuko Nakashima¹, 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. doi: 10.1002/ajmg.a.35861.
- 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, Miyake N, **Hayasaka K**, *Matsumoto N, *Saitu H (* denotes co-corresponding). Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. **Neurology** 81(11):992-998, 2013

- Koshimizu E#, Miyatake S# (# denotes equal contribution), 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, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0074167
- 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 (*: co-corresponding). 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,# (# denotes equal contribution) Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis R, Chitayat D, Howard A, Ferraz-Leal G, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Superti-Furga A, Ohashi H, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S*. 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, Strausberg 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, *Saitu H. Target capture sequencing for detection of mutations and copy number changes causing early-onset epileptic encephalopathy. **Epilepsia** 54(7):1262-1269, 2013. doi: 10.1111/epi.12203

Ravenscroft G#, Miyatake S# (# denotes the first authors with equal contribution), Lehtokari V-L, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitu 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§ (§ denotes equal contribution as the last author). Mutations in KLHL40 are a frequent

cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. **Am J Hum Genet** 93(1):6-18, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.004.

*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, Saitu 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. doi: 10.1002/ajmg.a.36072.

Sun S-L, Horino S, Itoh-Nakadai A, Kawabe T, Asao A, Takahashi T, So T, Ryo Funayama R, Kondo M, Saitu H, Matsumoto N, Nakayama K, Ishii N*. Y-Chromosome-linked B- and NK-cell deficiency in mice. **J Immunol** 190 (12): 6209-6220, 2013. doi: 10.4049/jimmunol.1300303.

*Doi H, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitu 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. doi: 10.1002/ajmg.a.36026.
- #Nakamura K, #Kodera H, #Akita T (# denotes equal contribution), Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama T, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima N, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, *Matsumoto N, *Saitsu H (* denotes co-correspondence) De novo mutations in GNAO1 encoding a G α subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. **Am J Hum Genet** 93(3):496-505, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.014.
- Kodera H[#], Nakamura K[#] (# denotes equal contribution), Osaka H, Maegaki Y, Haginoya K, Mizumoto S, Kato M, Okamoto N, Iai M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Mitsuko Nakashima M, Miyake N, Hayasaka K, Sugahara K, Yuasa I, Wada Y, *Matsumoto N, *Saitsu H (*: co-corresponding). De novo mutations in SLC35A2 encoding a UDP-galactose transporter cause early-onset epileptic encephalopathy. **Hum Mut** 34(12): 1708-1714, 2013. doi: 10.1002/humu.22446.
- Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki S, Aida N, Doi H, Tomita-Katsumoto A, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Tanaka F, *Matsumoto N, *Saitsu H (*: co-correspondence). Diagnostic utility of whole exome sequencing in cerebellar atrophy in childhood. **Neurogenet** 14 (3-4): 225-232, 2013. doi: 10.1007/s10048-013-0375-8.
- 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):1108-1117, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.020.
- Nakajima J, Eminoglu TF, Vatansever G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, *Matsumoto N, *Miyake N (*: co-correspondence). A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia syndrome. **J Hum Genet** 58(12):822-824, 2013. doi: 10.1038/jhg.2013.104.

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

- Matsumoto N. Association of genomic deletions in the *STXBPI* gene with Ohtahara syndrome. **Clin Genet** 81(4): 399-402, 2012
- Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, *Kosho T, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Koike K. Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizures and review of literature. **Am J Med Genet Part A** 158 (4): 861-868, 2012.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitsu H, *Miyake N, *Matsumoto N (*: co-corresponding). Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. **Nat Genet** 44(4):376-378, 2012.
- *Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of *SLC6A8* and *BAP31* in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. **Mol Genet Metab** 106(1): 43-47, 2012.
- *Writzl K, Primec ZR, Stražišar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with *SPTANI* mutation. **Epilepsia** 53(6): e106-110, 2012.
- *Saitsu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. **Ann Neurol** 72(2): 298-300, 2012.
- *Terao Y, Saitsu H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N, Tsuji S, Nomura Y. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in *POLR3A* encoding the catalytic subunit of polymerase III. **J Neurol Sci** 320(1-2): 102-105, 2012.
- *Saitsu H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. *CASK* aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia. **Epilepsia** 53(8): 1441-1449, 2012.
- Miyake N[#], Elcioglu NH[#] (# denotes equal contribution), Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho T-J, Kim O-H, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. *PAPSS2* mutations cause autosomal recessive brachyolmia. **J Med Genet** 49(8): 533-538, 2012.

- Miyatake S, Miyake N, Doi H, Ogata K, Kawai M, *Matsumoto N. A novel SACS mutation in a Japanese family with atypical phenotype of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). **Intern Med** 51: 2221-2226, 2012
- Tsurusaki Y, *Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saito H, Miyake N, *Matsumoto N (* denotes co-corresponding). A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. **Neurogenet** 13 (4): 327-332, 2012.
- *Miyatake S, Touho H, Miyake N, Ohba C, Doi H, Matsumoto N. Sibling cases of Moyamoya disease with different *RNF213* genotypes and varying clinical course and severity. **J Hum Genet** 57 (12): 804-806, 2012.
- Okada I[#], Hamanoue H[#], ([#] denotes equal contribution) Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K-i, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, *Matsumoto N, *Saito H. *SMOC1* is essential for ocular and limb development in humans and mice. **Am J Hum Genet** 88(1): 30-41, 2011
- *Tohyama J, Kato M, N, Kawasaki S, Kawara H, Matsui T, Akasaka N, Ohashi T, Kobayashi Y, Matsumoto N. Dandy-Walker malformation associated with heterozygous *ZIC1* and *ZIC4* deletion: Report of a new patient. **Am J Med Genet Part A** 155(1): 130-131, 2011
- Furuichi T, Dai J, Cho T-J, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Baynam G, Nagai T, Miyake N, Matsumoto N, Ohashi H, Unger S, Superti-Furga A, Kim O-H, Nishimura G, *Ikegawa S. *CANT1* is also responsible for Desbuquois dysplasia, type 2 and Kim variant. **J Med Genet** 48(1): 32-37, 2011
- *Saito H, Hoshino H, Kato M, Nishiyama K, Okada I, Yoneda Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Kubota M, Hayasaka K, Matsumoto N. Paternal mosaicism of a *STXBP1* mutation in Ohtahara syndrome. **Clin Genet** 80 (5):484-488, 2011.
- *Yano S, Bagheri A, Watanabe Y, Moseley K, Nishimura A, Matsumoto N, Baskin B, Ray PN. Familial Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Studies of X-chromosome inactivation and clinical phenotypes in two female individuals with *GPC3* mutations. **Clin Genet** 80 (5): 466-471, 2011.
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saito H, Fukushima Y, Hirahara F, *Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosomal balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. **J Hum Genet** 56(2) 156-160, 2011
- Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, Terada Y, Nishimura G, Okamoto N, Nishina S, Tsurusaki Y, Doi H, Saito H, Miyake N,

- *Matsumoto N. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. **Am J Med Genet Part A** 152(2): 409-414, 2011
- *Tonoki H, Harada N, Shimokawa O, Yosozumi A, Monzaki K, Satoh K, Mika Kosaki R, Sato A, Matsumoto N, Iizuka S. Axenfeld-Rieger anomaly and Axenfeld-Rieger syndrome: clinical, molecular-cytogenetic, and DNA array analyses on three patients with chromosomal defects at 6p25. **Am J Med Genet Part A** 155 (12): 2925-2932, 2011
- Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Miyake N, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, *Matsumoto N. *De novo* 19q13.42 duplications involving *NLRP* gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. **J Hum Genet** 56 (5): 343-347, 2011.
- *Miyake N, Yamashita S, Kurosawa K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Matsumoto N. A novel homozygous mutation of *DARS2* may cause a severe LBSL variant. **Clin Genet** 80(3): 293-296, 2011.
- Tadaki H, Saitsu H, Kanegane H, Miyake N, Imagawa T, Kikuchi M, Hara R, Kaneko U, Kishi T, Miyamae T, Nishimura A, Doi H, Tsurusaki Y, Sakai H, Yokota S, *Matsumoto N. Exonic deletion of *CASP10* in a patient presenting with systemic juvenile idiopathic arthritis, but not with autoimmune lymphoproliferative syndrome type IIa. **Int J Immunogenet** 38 (4): 287-293, 2011
- Tsurusaki Y, Osaka H, Hamanoue H, Shimbo H, Tsuji M, Doi H, Saitsu H, *Matsumoto N, *Miyake N. Rapid detection of a mutation causing X-linked leukoencephalopathy by exome sequencing. **J Med Genet** 48 (9): 606-609, 2011.
- *Narumi Y, Shiihara T, Yoshihara H, Sakazume S, van der Knaape MS, Nishimura-Tadaki A, Matsumoto N, Fukushima Y. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) in an infant with Down syndrome. **Clin Dysmorphol** 20 (3): 166-167, 2011
- Dai J, Kim O-K, Cho T-J, Miyake N, Song H-R, Karasugi T, Sakazume S, Ikema M, Matsui Y, Nagai T, Matsumoto N, Ohashi H, Kamatani N, Nishimura G, Furuichi T, Takahashi A, *Ikegawa S. A founder mutation of *CANT1* common in Korean and Japanese Desbuquois dysplasia. **J Hum Genet** 56(5): 398-400, 2011.
- *Saitsu H, Matsumoto N. Genetic commentary: *De novo* mutations in epilepsy. **Dev Med Child Neurol** 53 (9):806-807, 2011.
- Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, *Kosho T. Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: Observation of two additional patients

- and comprehensive review of 20 reported patients. **Am J Med Genet Part A** 155(8): 1949-1958, 2011
- *Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Slit-Robo Rho GTPase activating protein 2 (*SRGAP2*). **Am J Med Genet Part A** 158 (1):199-205, 2011
- *Saito H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, *Matsumoto N. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. **Am J Hum Genet** 89 (5):644-651, 2011.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Suzuki Y, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing of two patients in a family with atypical X-linked leukodystrophy. **Clin Genet** 80 (2): 161-166, 2011
- Hannibal MC#, Buckingham KJ#, Ng SB#, (# denotes equal contribution) Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura KI, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, *Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. **Am J Med Genet Part A** 155 (7): 1511-1516, 2011.
- *Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. A response to: Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (*D4ST1/CHST14*) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, “Dermatan sulfate-deficient adducted thumb–clubfoot syndrome”. Which name is appropriate, “Adducted thumb–clubfoot syndrome” or “Ehlers–Danlos syndrome”? **Hum Mut** 32(12):1507-1509, 2011
- Doi H, Yoshida K, T Yasuda, Fukuda M, Fukuda Y, Morita H, Ikeda S-i, Kato R, Tsurusaki Y, Miyake N, Saito H, Sakai H, Miyatake S, Shiina M, Nukina N, Koyano S, Tsuji S, Kuroiwa Y, *Matsumoto N. Exome sequencing reveals a homozygous *SYT14* mutation in adult-onset autosomal recessive spinocerebellar ataxia with psychomotor retardation. **Am J Hum Genet** 89(2):320-327, 2011.
- *Abdel-Salam GMH, Miyake N, Eid MM, Abdel-Hamid MS, Hassan NA, Eid OM, Effat LK, El-Badry TH, El-Kamah GY, El-Darouti M, *Matsumoto N. A homozygous

Mutation in *RNU4ATAC* as a cause of microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I (MOPD I) with associated pigmentary disorder. **Am J Med Genet Part A** 155 (11): 2885-2896, 2011.

*Saito H, Igarashi N, Mitsuhiro Kato M, Okada I, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. *De novo* 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of *MEF2C* in a patient with severe mental retardation and early-onset epileptic encephalopathy. **Am J Med Genet Part A** 155A(11): 2011

2. 学会発表

市民・研究者シンポジウム 第3回「難病研究と創薬」松本直通「希少疾患ゲノム研究の現状と将来」平成25年1月27日 千里ライフサイエンスセンター・豊中

NSFC-JST Workshop on Genomics for Clinical Studies. Naomichi Matsumoto, “Mendelian Exome”, Le Meridien She Shan Shanghai, Shenshan, Shanghai, China, Feb 4, 2013

福島県立医大・平成24年度次世代医学セミナー・シンポジウム「ダイナミックなゲノム-遺伝子解析の最前線-」松本直通・招聘講演「ヒト疾患エクソーム」平成25年2月28日福島県立医大・福島

第4回福岡胎児医療フォーラム・松本直通（特別講演）「ゲノム解析の技術革新と医学」平成25年3月1日・天神ビル・福岡

第4回 Pediatric Blood Master Conference・松本直通（特別講演）「次世代シーケンサーを用いた遺伝性疾患解析」平成25年3月5日・名古屋大学医学部附属病院・名古屋

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

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

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. Saito. June 9, 2013 @Palais des Congrès, Paris, France

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
- 東京大学大学院人類遺伝学特論 II・Naomichi Matsumoto「Rare Variants in Human Diseases」平成 25 年 12 月 4 日@東京大学
- ゲノムテクノロジー第 164 委員会第 38 回研究会「ヒトエクソーム解析の現状」松本直通（講師）（東京大学山上会館、2 月 14 日）
- 理化学研究所 CGM セミナー「遺伝性疾患の次世代シーケンス解析」松本直通（招待講演）（理化学研究所横浜研究所、2 月 17 日）
- 別府市産婦人科医会遺伝医学セミナー「技術革新がもたらしたゲノム医学の新潮流」松本直通（招待講演）（国立西別府病院、2 月 21 日）
- 生体防御医学研究所セミナー「Impact of exome sequencing in genetic diseases」松本直通（招待講演）（九州大学、2 月 23 日）
- 東北メディカル・メガバンク講演会「メンデル遺伝病における全エクソン解析」松本直通（招聘講演）（東北大学、3 月 15 日）
- 2012 Illumina Asica Pacific Scientific Summit [Exome analysis in mendelian disorders]Naomichi Matsumoto (Invited speaker) (Sheraton Mirage