

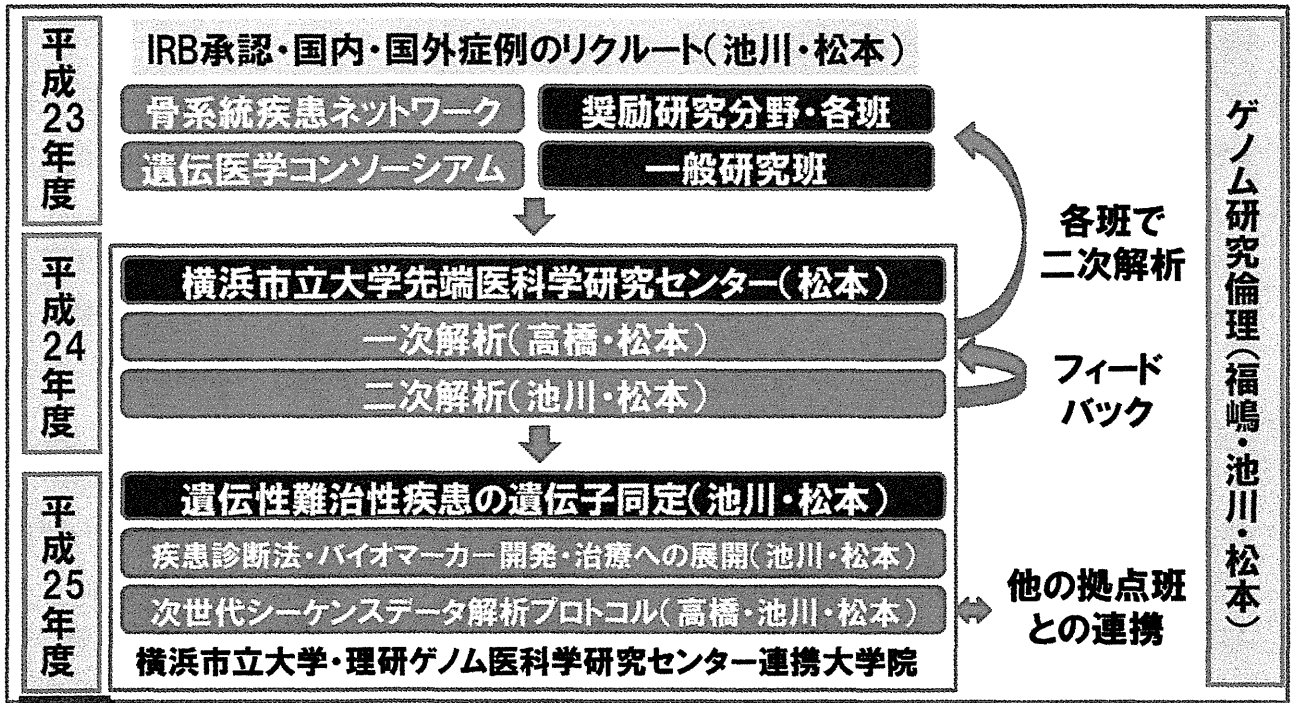
- Resort & Spa Gold Coast, Gold Coast, Austraria, April 24, 2012)
- 神戸大学大学院医学研究科講義・松本直通
「遺伝性疾患のエクソーム解析」・H24年5月29日・神戸大学医学部
- 第5回みやこ小児神経臨床懇話会（特別講演）・松本直通・「小児神経疾患における遺伝子研究の新潮流」H24年6月9日・メルパルク京都
- 2012 イルミナ次世代シーケンサーユーザーフォーラム・松本直通（招待講演）・「遺伝性疾患のエクソーム解析」・H24年6月20日・東京国際フォーラム
- European Human Genetics Conference 2012
Naomichi Matsumoto “Genetic abnormalities in Coffin-Siris syndrome” (poster) (Nuremberg Conference Center, Nuremberg, Germany, June 24-24, 2012)
- 次世代シーケンス拠点班（松本班）講演会
松本直通「次世代シーケンスを用いた遺伝性疾患へのアプローチ」H24年7月10日・大宮ソニックシティ・大宮
- 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター学術セミナー 松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」・H24年7月13日・埼玉医科大学
- 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24年度第1回公開ワークショップ・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」H24年9月6日京都大学医学研究科芝蘭会館
- 第34回日本生物学的精神医学会・シンポジウム1・松本直通（シンポジスト）「自閉症スペクトラムとてんかんに着目したゲノム解析」2012年9月28日・神戸国際会議場
- 厚生労働科学研究費・難治性疾患克服研究事業神経変性疾患に関する調査研究班・「病態に根ざしたALSの新規治療開発」分科班・平成24年度ワークショップ・松本直通「次世代シーケンサーを活用した遺伝性疾患の網羅的エクソーム解析」平成24年10月5日@東京（シェーンバッハサボー）
- Translational Genomics Conference 2012
Naomichi Matsumoto (Keynote speaker)
Exome sequencing in mendelian disorders. (Hyatt Reagency Jeju, Jeju, Korea, Oct 13, 2012)
- 生命医薬情報学連合大会2012・松本直通（招聘講演）「遺伝性疾患のエクソーム解析」平成24年10月17日@東京（タワーホール船堀）
- 人類遺伝学会第57回大会・ランチョンセミナー1 松本直通「遺伝性疾患の効率的な次世代シーケンス解析」（アジレント共催）平成24年10月25日京王プラザホテル（東京）
- The 57th annual meeting, Japanese Society of Human Genetics・Naomichi Matsumoto (Symposist) “Isolation of genes causative for genetic diseases by next generation sequencer” in Symposium 5 entitled “Next Generation Sequencing for disease-genome analysis” . Oct 25, 2012 at Keoi Plaza Hotel, Tokyo
- ゲノム解析懇話会（トランスジェニック共催）・松本直通「次世代シーケンスを用いた疾患ゲノム解析」平成24年10月25

日京王プラザホテル(東京)
人類遺伝学会第 57 回大会・基本講座・いまさら聞けない「遺伝医学」・松本直通(講師)「次世代シーケンサー入門」平成 24 年 10 月 26 日京王プラザホテル(東京)
新学術領域研究「転写サイクル」平成 24 年度第 1 回領域会議・松本直通「SWI/SNF 複合体異常が来す Coffin-Siris 症候群」平成 24 年 10 月 29 日・長崎大学医学部良順会館
American Society of Human Genetics Meeting 2012. Matsumoto N, Tsurusaki Y, Miyake N Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome November 8, 2012 at Moscone Center, San Francisco, CA, USA
The 12th annual meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. Matsumoto Naomichi (oral presentation) “Medelian exome” Nov 29, 2012 at Seoul National University Hospital, Seoul, Korea.
第 152 回染色体研究会・特別講演・松本直通「エクソーム解析」平成 24 年 12 月 1 日・東京医科大学病院・東京
精神・神経疾患研究開発費 23-5「筋ジストロフィーおよび関連疾患の診断・治療開発を目指した基盤研究」平成 24 年度「西野班」班会議特別講演・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」平成 24 年 12 月 8 日・JA 共済ビル・東京
第 35 回日本分子生物学会年会ワークショップ・精神のオミックス(オーガナイザー内匠透・松本直通)松本直通「発達障害におけるゲノム解析:次世代技術を用

いて」(シンポジスト)平成 24 年 12 月 13 日福岡国際会議場・福岡
Advans 研究会 2012・招聘講演・松本直通「遺伝性疾患のエクソーム解析」平成 24 年 12 月 15 日ホテルグランドパレス・東京
Naomichi Matsumoto “Identification of two epilepsy-related genes from a 2.25-Mb microdeletion in one patient” (Invited lecture at Department of Human Genetics, Leiden University, Leiden, The Netherland, May 26, 2011)
Matsumoto N, Megarbane A, Cogulu O, Tohma T, Okada I, Hmanoue H, Saitsu H. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. EHGC2011 May 28-31 2011 at Amsterdam, The Netherland (RAI convention center)
大阪難症例脳血管疾患研究会・大阪もやもや病研究会(大阪・千里阪急ホテル平成 23 年 6 月 18 日)松本直通(特別講演)「もやもや病の遺伝学:最近わかってきたこと」
講演会「次世代シーケンサーを用いた最先端研究」・松本直通「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」(徳島・徳島大学医学部臨床第一講堂平成 23 年 8 月 26 日)
第一回サイトジェノミクスセミナー「次世代シーケンス法による疾患研究の最前線」(三菱化学メディエンス志村事業所・東京 9 月 17 日)
第 46 回産婦人科研究会(順天堂大学)「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」(順天堂大学医学部・東京

- 平成 23 年 9 月 20 日)
- 第 18 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会「次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析の現状」(佐賀大学医学部・佐賀平成 23 年 10 月 1 日)
- 日本人類遺伝学会第 56 回大会「ヒト遺伝性疾患の原因解明を目指して」学会賞受賞講演(於・幕張メッセ平成 23 年 11 月 11 日)
- 日本人類遺伝学会第 56 回大会「次世代シーケンサーを用いたヒト疾患ゲノム解析法」(シンポジスト)シンポジウム 11(超高速シーケンサーによる疾患ゲノム解析)(於・幕張メッセ平成 23 年 11 月 12 日)
- 国立精神・神経医療研究センターTMC 棟/クラスター研究棟開棟記念講演会「遺伝性神経疾患のエクソーム解析」松本直通(招待講演)(国立精神・神経医療研究センター平成 23 年 11 月 22 日)
- The 34th annual meeting of the molecular biology society of Japan・Next generation sequencing technology enables a large scale medical genomic research (symposium)「Disease genome analysis using next generation sequencer」Naomichi Matsumoto (Invited speaker)(Dec 14, 2011 at Yokohama, Japan)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特願 2013-252720・鶴崎美徳/松本直通・「Coffin-Siris 症候群の新規遺伝子診断法」・平成 25 年 12 月 6 日
- PCT/JP2013/71620・松本直通/三宅紀子・ミトコンドリア複合体 III 欠乏症患者又は保因者の検出方法・平成 25 年 8 月 9 日
- 特願 2013-157339 号 松本直通/三宅紀子・ケトン血症を伴うリー脳症患者または保因者の検出法。平成 25 年 7 月 31 日
- 特願 2013-123660 才津浩智/松本直通・小児期のでんかんおよび不随意運動をきたす疾患の検出方法・平成 25 年 6 月 12 日
- PCT/JP2012/83113 松本直通/鶴崎美徳/三宅紀子・コフィン-シリス症候群の検出方法・平成 24 年 12 月 20 日
- PCT/JP2012/77903 才津浩智/松本直通・孔脳症又は脳出血のリスクを予測する方法・平成 24 年 10 月 29 日
- 特願 2012-180356・松本直通/三宅紀子・ミトコンドリア複合体 III 欠乏症の確定診断法・平成 24 年 8 月 16 日
- 特願 2012-136 松本直通/鶴崎美徳/三宅紀子・コフィン-シリス症候群の検出方法・平成 24 年 1 月 4 日
- 特願 2011-247457 才津浩智/松本直通・孔脳症および周産期脳出血の検出方法・平成 23 年 11 月 11 日
- 特願 2011-226488・才津浩智/松本直通・び慢性大脳白質形成不全症の検出方法・平成 23 年 10 月 14 日
- 特願 2011-175013・松本直通/宮武聡子・RNF213 遺伝子多型による重症型もやもや病の予測方法・平成 23 年 8 月 10 日
- 特願 2011-136277・松本直通/土井宏・常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症の検出方法・横浜市立大学・平成 23 年 6 月 20 日

資料：研究全体の流れと進行状況



平成 23~25 年度 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））
分担研究報告書

遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築

分担研究課題：遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点の構築

池川志郎（理化学研究所統合生命医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム）

研究要旨： 様々な分野の専門医の協力下に、遺伝性難治疾患の網羅的エクソーム解析研究の基盤である疾患のサンプルの集積体制を構築した。収集した症例を用いて、3つの疾患で、未知の疾患遺伝子の同定に成功した。既知の疾患遺伝子の新規の遺伝子変異の同定にも成功した。

1. 研究目的

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ための研究基盤を構築する。それを基に全エクソーム解析を行い、疾患遺伝子を同定する。遺伝子変異の同定を出発点に、疾患の分子病態を解明する。

2. 研究方法

1. 症例集積と一般研究班との連携体制の構築

臨床診断をサポートし、専門医との各種ネットワーク等を通じて遺伝性難治疾患の集積を行う。収集した症例の臨床像を整理し、データベース化する。

2. 次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析

松本研究室のシステムによる全エクソーム解析により検出された塩基異常を情報解析、分子遺伝学的解析により検証する。この検証過程を松本研究室でのプロトコール作成へフィードバックする。

3. 遺伝子変異と臨床病型・機能異常の検討

変異を発見した症例の詳細な臨床情報を分析し、臨床病型を明らかにする。更に、変異が惹起する機能的影響を実験系で検証する。

3. 研究結果

1. 症例集積と一般研究班との連携体制の構築

骨系統疾患コンソーシウム、胎児骨系統疾患ネットワーク等の遺伝性難治疾患の専門医集団、厚生省

難病研究班（澤井班、渡邊班、戸山班他）、エクソーム解析の一般研究班（岩本班等）とのネットワークを構築し、遺伝性疾患、難治疾患の患者サンプルを集積する体制を確立した。48疾患、200例について、exome解析を行った。

2. 次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析

以下のプロジェクトで、新規の遺伝子の変異の発見に成した。

1) 常染色体劣性型短体幹症 (brachyolmia)の原因遺伝子 *PAPSS2* (posphoadenosine phosphosulfate sybthetase 2) 遺伝子を発見した。(Miyake et al. J Med Genet 2012)。

2) Opsismodysplasia の原因遺伝子が、*INPPL1* (inositol polyphosphate phosphatase-like 1) 遺伝子であることを発見した (Iida et al. J Hum Genet 2013)。

3) Beighton 型脊椎骨端骨幹端異形成症 (spondyloepimetaphyseal dysplasia)、Ehlers-Danlos 症候群 progeroid form の原因遺伝子 *B3GALT6* を発見した (Nakajima et al. Am J Hum Genet 2013)。

3. 遺伝子変異と臨床病型・機能異常の検討

1) *PAPSS2* の遺伝子変異を発見した症例の詳細な臨床情報を分析し、臨床病型との関係を検討した。*PAPSS2* 変異の表現型は、従来の分類の常染色体劣性型の短体幹症である事を発見し、そ

の表現型を確立した (Iida et al. J Med Genet 2013)。

- 2) V型骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta)の臨床像と遺伝子型の関連を明らかにした (Kim et al. J Med Genet 2013)。

4. 考察

専門医の協力下に、研究の基盤である難治疾患のサンプルの集積体制を、研究の出口である患者さんへの情報の還元の体制 (遺伝カウンセリング等) と共に確立することができた。1,000例近くの in house の日本人の多型データなど、拠点班に集積された情報、ノウハウにより、遺伝子同定の過程が洗練、効率化され、3つの未知の疾患遺伝子の同定に成功できた。また、多くの原因遺伝子が既知の疾患で、新たな変異を発見することができた。変異を集積して解析することで、*B3GALT6*における proteoglycan-likeropathy など新たな疾患概念が創出できることが分かった。

5. 結論

次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析により遺伝性難治性疾患の原因遺伝子を同定する体制を確立し、これを用いて、未知の疾患遺伝子の同定に成功した。既知の疾患遺伝子の変異が効率的に同定できることがわかった。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho TJ, Kim OH, Hasegawa T, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, Matsumoto N, Ikegawa S. PAPS2 mutations cause autosomal recessive rachyolmia. J Med Genet. 2012; 49:533-538
- 2) Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafe L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa

S. Mutations in *B3GALT6*, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. Am J Hum Genet 92(6):927-34. 2013.

- 3) Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu YP, Oh EC, Miyake N, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi-Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, Kondo M, Ueno S, Yasuma TR, Beckmann JS, Ikegawa S, Matsumoto N, Terasaki H, Berson EL, Katsanis N, Rivolta C. Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and *NEK2* as a new disease gene. Proc Natl Acad Sci USA 110(40):16139-44, 2013.
- 4) Iida A, Simsek-Kiper PO, Mizumoto S, Hoshino T, Elcioglu N, Horemuzova E, Geiberger S, Yesil G, Kayserili H, Unite GE, Boduroglu K, Watanabe S, Ohashi H, Alanay Y, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Clinical and radiographic features of the autosomal recessive form of brachyolmia caused by PAPS2 mutations. Hum Mutat 34(10):1381-6, 2013.
- 5) 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 58(6):391-4, 2013.
- 6) Kim OH, Jin DK, Kosaki K, Kim JW, Cho SY, Yoo WJ, Choi IH, Nishimura G, Ikegawa S, Cho TJ. Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. Am J Med Genet A 161(8):1972-9, 2013.
- 7) Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, Kano H, Kim OH, Lampe C, Mendelsohn NJ, Shediach R, Tanpaiboon P,

- White KK. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol* 43:359-69, 2014.
2. 学会発表
- 1) Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases – Where we were, and where we are going. *Nature Genetics China*. Hangzhou. May 19.2012
 - 2) Ikegawa S. Rare Diseases and Common Problems: Lessons from One to the other. 6th Annual Introductory Course on Skeletal Dysplasias. Lausanne. Jul.5.2012
 - 3) Ikegawa S. Skeletal Dysplasia in Mice and Human. 22nd Annual Scientific Meeting/1st Asia-Pacific Bone and Mineral Research Meeting. Perth. Sep 3.2012
 - 4) Ikegawa S. Genetic approaches. 1st International Scoliosis Genetics Interest Group meeting. Dallas. Oct 15.2012
 - 5) Ikegawa S. Genomic study of common polygenic diseases – where we are, and where we are going. 21st KOGO Annual Conference. Seoul. Sep 13. 2012.
 - 6) Ikegawa S. Association studies of bone and joint diseases by China-Japan collaboration. 7th International Congress of Chinese Orthopaedic Association. Beijing. Nov 17. 2012.
 - 7) Ikegawa S. Genomic study of bone and joint diseases – where we were, and where we are going. 12th Annual meeting of the EAUHG (East Asian Union of Human Genetics Societies). Seoul. Nov 29.2012
 - 8) 池川志郎: 遺伝性疾患の原因遺伝子を見つけるには: 骨の病気を例に、遺伝医学研究会協賛セミナー、東京、2012.5.10
 - 9) 池川志郎. 股関節疾患と遺伝 – 大腿骨頭壊死症を中心に –、第4回股関節疾患研究会、福岡、2012.8.01
 - 10) 池川志郎: 骨・関節疾患のゲノム解析: パーソナルゲノム時代の疾患研究、日本人類遺伝学会第57回大会、東京、2012.10.26
 - 11) 池川志郎: 小児整形外科疾患の遺伝子解析、第27回日本整形外科学会基礎学術集会、名古屋、2012.10.27
 - 12) Ikegawa S. Genetics of Bone and Joint Disease: From Genome to Personalized Medicine. ASBMR annual meeting. Baltimore. Oct 4, 2013.
 - 13) Ikegawa S. Genetic Risk Factors for Common Skeletal Disorders. Croucher Foundation Advanced Study Institute symposium. Hong Kong. Dec 19, 2013
 - 14) Ikegawa S. Translational genomics in bone diseases. The Master Program for Clinical Pharmacogenomics and Pharmacoproteomics. School of Pharmacy, Taipei Medical University. Taipei. Jan 16, 2014
 - 15) Ikegawa S. Genomic Study of Skeletal Disease. The Master Program for Clinical Pharmacogenomics and Pharmacoproteomics. School of Pharmacy, Taipei Medical University, ShuangHo Hospital. Taipei. Jan 16, 2014
 - 16) Ikegawa S. Genomic Study of Common Diseases: Road from Genome to Personalized Medicine The Master Program for Clinical Pharmacogenomics and Pharmacoproteomics. School of Pharmacy, Taipei Medical University, WanFang Hospital. Taipei. Jan 17, 2014
 - 17) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の原因と病態の解明: パーソナルゲノム時代の疾患研究、東京医科歯科大学 大学院特別講義、東京、2013. 10. 29
 - 18) 池川志郎. ゲノム解析による疾患の遺伝的要因の解明: 目の前の患者さんを出発点とした病気の原因の研究、医の原点 (東京大学医学部)、東京、2013. 10. 31
 - 19) 池川志郎. 変形性関節症の遺伝子解析、第41回日本関節病学会、名古屋、2013. 11. 2
 - 20) 池川志郎. ゲノム解析研究の整形外科疾患への応用、第4回 Orthopaedic Research Club、木更津、2013. 11. 10
 - 21) 中島康晴. 坂本悠磨. 池川志郎. 西村玄. 岩本幸英. 新規の遺伝子変異が同定されたII型コラーゲン

異常症の1家系、第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09

- 22) 山本卓明. 坂本悠磨. 本村悟朗. 中村吉秀. 池川志郎. 岩本幸英. 成人時に股関節痛で発症した *COL2A1* 遺伝子変に伴う骨化障害例の検討、第25回日本整形外科学会骨系統疾患研究会、横浜、2013.11.09

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

分担研究課題

平成 23~25 年度：次世代シーケンスデータ解析

分担研究者

高橋篤(理化学研究所統合生命医科学研究センター統計解析研究チーム)

研究要旨：

遺伝子難治疾患の網羅的エクソーム解析拠点として、次世代シーケンスのデータ解析を実施する。大規模なエクソーム解析を実施するための、並列・高速で解析可能な情報解析の研究基盤を構築する。さらに、次世代シーケンスのデータをより詳細に解析するための、新規アルゴリズム・プログラムの開発を行う。構築したシステムは、既存のツールだけではなく、独自に開発したツールから構成され、より詳細な解析、拡張性なども可能となった。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的全エクソーム解析により、遺伝性難治疾患の原因遺伝子を同定するとともに、大規模エクソームデータの情報解析の研究基盤を構築する。

B. 研究方法

1. 次世代シーケンスデータの統計・情報解析

次世代シーケンサーで得られた配列データに対し、情報・統計解析を実施し、遺伝性難治疾患の原因遺伝子の同定を行う。

2. 網羅的エクソームデータ解析の情報基盤の構築

次世代シーケンサーから算出される大規模な配列データの解析を効率的に行うための情報解析基盤の構築を行う。

3. 次世代シーケンサー解析アルゴリズムの開発

次世代シーケンサーの配列データを解析する新規アルゴリズム・プログラムの研究・開発を行う。

C. 研究結果

1. 次世代シーケンスデータの統計・情報解析

次世代シーケンサーによる全エクソンシーケンスの実験結果に対し、情報解析を実施し、一塩基多型・挿入・欠失などの検出を行った。遺伝性難治性疾患に関連する遺伝子・変異を同定するため必要な、一般集団中の変異の存在情報を、横浜市立大学で行われた次世代シーケンスデータから In-house なデータとして、算出可能にした。

2. 網羅的エクソームデータ解析の情報基盤の構築

次世代シーケンサーのデータを効率に解析できるシステムの構築を行った。公開されているプログラム・ツールではなく、次世代シーケンスデータのヒトゲノムへのリファレンス配列へのマッピングも含め、独自に開発・作成したプログラムを基にした解析システムの構築を行った。構築されたシステムは、拡張性が高い独自システムとなっている。

3. 次世代シーケンサー解析アルゴリズムの開発

次世代シーケンサーの解析において、変異や挿入・欠失などの多型の検出は、かなり精度がよいと考えられている。しかしながら、原因遺伝子・変異が同定されていない遺伝性難治疾患も存在することから、現時点ではまだ不完全な状

況と考えられる。高精度に様々な多型が検出可能なアルゴリズムの開発・研究を実施した。

2. 学会発表
なし

D. 考察

次世代シーケンサーをもちいた解析により、次々と疾患の原因遺伝子が明らかになっている。これらの解析は、大規模データが基本となる。次世代シーケンサーの解析において、世界中で様々な解析方法・ツールが提案・公開されており、これらのツールは便利で有用なものも多く存在する。しかしながら、さらなる詳細な解析を行う必要があるなどの状況では、ツールが対応していないならば、解析を進めるのが難しくなる。解析手法がツールにより、制限されてしまう可能性がある。大規模エクソームデータを並列・高速かつ効率的に解析可能な独自システムの開発・構築により、遺伝性難治疾患研究の進展が加速することが期待される。

原因遺伝子・変異の同定に至っていない、難治性疾患が存在する。これらの疾患に対しても、新規アルゴリズムなどで、より詳細な統計・情報解析を実施し、原因遺伝子・変異が同定されることが望まれる。

E. 結論

遺伝性難治疾患の網羅的全エクソーム解析拠点の次世代シーケンズデータ解析の情報・統計解析を実施するために、独自に開発したプログラム群などからなるシステムを構築した。横浜市立大学より提供された次世代シーケンズデータにおいて、一般集団に存在する変異の情報検出を可能にした。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Dai J., Kim O. H., 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., and Ikegawa S. A Founder Mutation of Cant1 Common in Korean and Japanese Desbuquois Dysplasia. *J Hum Genet* 56, 398-400 (2011).

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

分担研究課題

平成 23~25 年度：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 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 教授

研究要旨：

パーソナルゲノム時代における網羅的エクソーム解析の倫理的課題を明らかにし、個人ゲノム情報を適切に医療の場に反映させる医療提供体制のあり方、網羅的エクソーム解析を行う際のインフォームド・コンセントのあり方、偶発的所見（incidental findings）が得られた場合の対応、等を検討するために情報収集を行うとともに、対象となる症例の集積に努めた。

研究協力者

涌井敬子（信州大学医学部遺伝医学・予防医学）
古庄知己（信州大学医学部附属病院遺伝子診療部）

A. 研究目的

パーソナルゲノム時代における網羅的エクソーム解析の倫理的課題を明らかにし、個人ゲノム情報を適切に医療の場に反映させる医療提供体制のあり方を提言するとともに、対象となる症例の集積を行う。

B. 研究方法

1) ゲノム研究倫理の検討のための情報収集

2013年4月1日から施行されている新しい「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の記載内容について検討するとともに、全ゲノムシーケンスによりもたらされる情報の倫理的課題について、文献および学会参加等により情報を収集し、問題点および検討すべき課題を整理した。

2) 症例集積

原因不明の既知の先天奇形症候群あるいは診断未確定の原因不明の多発奇形／精神遅滞症候群（MCA/MR）症例を収集し、次世代シーケンス法で検出が困難な数十 kb～数 Mb のゲノムコピー数変化

（copy number variations; CNVs）を検出するマイクロアレイ染色体解析によるスクリーニングを実施した。マイクロアレイ染色体解析は、CGH 法を原理とする CGX アレイ（Roche, 135K/Agilent, 180K Oligo probe）を用いて実施、専用ソフトである Genoglyphix®（Signature Genomic Laboratories, LLC）を用いて解析した。

疾患や症状と関連するゲノムコピー数異常（pathogenic CNVs:pCNVs）を認めなかった症例を網羅的エクソーム解析の候補と症例して、臨床情報を再検討し、同領域のコピー数異常あるいは類似の症状を示す症例がないかを再検討した。

また、試料提供の協力の得られた無症状の親のマイクロアレイ染色体解析を実施し、これまでに得ていた無症状の親の CNVs 結果とともに日本人一般成人に認めた先天異常と関連しないコピー数変化（benign CNVs; bCNVs）として検討した。

C. 研究結果

1) ゲノム研究倫理の検討のための情報収集

1-1. Incidental findings と新3省指針

次世代シーケンサーで産出されるデータは、大量で予期しない重要な遺伝的情報も包含されている可能性があることは広く認識されている。本研究は原

因不明の遺伝性難治疾患の原因遺伝子解明を目的としており、解析対象疾患の罹患者の多くは小児であり、研究への参加は親の代諾で実施されることが多いと考えられる。そして、患者に見出された変異が疾患の原因であるかどうかの検討が必要な場合、親や非罹患の血縁者が同じ変異を有しているかどうかの確認が必要であり、また、解析対象疾患が劣性遺伝形式で発症する場合、親が保因者かどうかの確認が必要になる場合も想定される。患者以外の血縁者の解析が必要となった場合、それらの対象者に患者の疾患と関係のない予期せぬ遅発性の遺伝性疾患の発症前診断となるような結果が含まれてくる可能性も否定できない。患者に研究対象疾病とは無関係だが、解析の途中で症例の生命予後を左右する明らかな遺伝的異常が同定された場合には、倫理委員会等においてその結果の開示がもたらす有用性と問題点を十分かつ慎重に検討の上、症例への開示が明らかに有益であるという判断が成された場合に診療担当の医師に伝え結果の開示について検討して頂く等の対応については準備しているが、患者以外の血縁者の解析に際しても、患者の症状との関連で検討している遺伝子以外の情報をどう扱うかといったことの検討も必要となってくると考えられる。

次世代シーケンサーで産出されるデータの中に予期しない重要な遺伝的情報が包含されていた場合の扱い方については、2013年4月1日から施行されている「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（新3省指針）には次のような記載がある。

<偶発的所見の開示に関する方針に関する細則>

研究責任者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の過程において当初は想定していなかった提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与える偶発的所見（incidental finding）が発見された場合における遺伝情報の開示に関する方針についても検討を行い、提供者又は代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、その方針を説明し、理解を得るように努めることとする。

<遺伝情報の非開示に関する細則>

研究責任者は、提供者が自らの遺伝情報の開示を希望していない場合であっても、その遺伝情報が提供者及び血縁者の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究を行う機関の長に報告することとする。

研究を行う機関の長は、特に下記の事項についての考慮を含む開示の可否並びにその内容及び方法についての倫理審査委員会の意見を求め、それに基づき、研究責任者、提供者の診療を担当する医師及びその医師が所属する医療機関の長と協議することとする。その結果を踏まえ、研究責任者は提供者に対し、十分な説明を行った上で、当該提供者の意向を確認し、なお開示を希望しない場合には、開示してはならないこととする。

- ・提供者及び血縁者の生命に及ぼす影響
- ・有効な治療法の有無と提供者の健康状態
- ・血縁者が同一の疾患等に罹患している可能性
- ・インフォームド・コンセントに際しての研究結果の開示に関する説明内容

1-2. 匿名性の保持について

ゲノム研究において、匿名性の確保は極めて重要であるが、Science に、Gymrek らによる衝撃的な論文が掲載された（Science 339:321-324, 2013）。“Identifying personal genomes by surname inference”と題するもので、1,000 ゲノム、HapMap, CEPH, など公的にアクセス可能なデータベースの情報のみで、個人を同定できる場合があることが示された。

1-3. ACMG ガイドライン（2013）

米国臨床遺伝・ゲノム学会（American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG）のワーキンググループは、2013年3月に臨床の場で実施されるエクソーム解析において、それが目的外のもの（偶発的所見：incidental findings）であっても、被験者にその結果を開示すべき24疾患、56遺伝子を公表した [Green RC et al. :ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing. *Genet Med.*

2013;15(7):565-574]. 主な疾患としては、遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (HBOC) などの遺伝性腫瘍 (16 疾患), Marfan 症候群や遺伝性不整脈などの循環器疾患 (7 疾患) および悪性高熱症が含まれている。

これらの疾患・遺伝子は、変異が明らかになった場合には、浸透率が高くほぼ間違いなくその疾患に罹患すること、および診断された場合には、治療法・予防法があり、被験者にとって健康上のメリットがあることから、診療の一環として行われたエクソーム解析においては、これらの情報を被験者に報告すべきであるとしている。

1-4. ACMG ガイドライン (2013) への批判

ACMGガイドライン (2013) が公表されて以降、いくつかのグループから、このガイドラインに対して懸念と批判の声が上げられている [Burke W, et al.: Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genet Med*. 2013; 15(11):854-9.] [Megan Allyse and Marsha Michie: Not-so-incidental findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. *Trends Biotechnol*, 2013;31(8): 439-41].

おもな指摘事項を下記に列挙する。

- 臨床的に問題となった疾患・状態とは無関係な遺伝子の病的変異のスクリーニングを促している。
- 当初の目的以外の 56 遺伝子の分析を要求している。56 遺伝子を調べるための費用、検査室での時間、評価の困難さについての検討が必要。
- 56 遺伝子を報告するという事は、他の遺伝子については報告しないということになるがそれでよいのか。
- 遺伝子変異の情報は自動化により容易に手に入るようになるが、どのように評価するかは難しい。熟練と時間を要する作業が必要となる。
- 無症状の人に行った場合の発症率、疾患の重症度、介入の効果などについては、根拠に乏しい。
- 集団を対象とした検査としての有用性は示され

ていない。

- 一般人を対象としたスクリーニング検査として行った場合には、無用な健診、医原性の害、間違った安心などの負の側面が生じる可能性がある。
- 偽陽性および不明瞭な結果は少なくしなければならぬが、無症状の人を対象とする場合には、陽性的中率は低くなると予想される。
- 患者の拒否権が確保されていない。
- 成人期発症の疾患の検査を小児期に行う場合の配慮が十分ではない。従来 of ACMG と American Academy of Pediatrics の方針とは異なっている。親や血縁者のリスク軽減より、子どもの将来の自己決定権が尊重されるべきである。
- 個人への害とともにヘルスケアシステムへの悪影響 (健常者を病人ときめつけること、不要な医療費、医原性合併症) も考慮する必要がある。
- ACMG ガイドラインは未熟であり、根拠に基づくガイドラインの制定が望まれる。
- 遺伝学的検査法のさまざまな利用法、当事者の支援の方法、倫理的枠組みを議論する必要がある。
- 今後、リストに追加される疾患が増えると予想され、スクリーニングとして広まる可能性がある。
- 遺伝学専門家、検査担当者、臨床医、患者、などとのディスカッションが必要である。

1-5. Clinical Whole Exome Sequencing の実際

Baylor医科大学遺伝医学検査室は、米国における CLIA認証の臨床検査ラボであり、遺伝学的検査の一項目にClinical Exome 解析 (全エクソームシーケンス) を加え、下記の対応により検査を開始している。

- 主治医からの依頼により受け付ける
- 結果報告は2段階に分けて行われる。最初の報告は臨床症状と関係のある遺伝子に関する報告 (focused report) とし、4週間以内になされる。
- 最初の報告がなされて6ヶ月以内に被験者が要望すれば、拡大報告 (expanded report) が4週間以内になされる。拡大報告は、ACMGガイドラインに示された24疾患、56遺伝子など、臨床症状と直接関係のない遺伝子の解析結果の報告である。
- 有意な変異が見つかった場合には Sanger 法で確

認する。

- ・ 患者が子どもであった場合、両親のエクソーム解析は行わない（Sanger 法で確認する）。

2) 症例集積

本研究期間中に新規に収集した、79 例の原因不明の既知の先天奇形症候群あるいは診断未確定の MCA/MR 症例対してマイクロアレイ染色体解析を実施し、15 例（19.0%）に各症例の疾患と関連している可能性の高い pCNVs を認めた。

pCNVs が検出されなかった新規収集症例に加え、福岡が研究代表を務めた難治性疾患克服研究事業奨励研究分野の班研究「ゲノムコピー数異常を伴う先天奇形症候群（ウォルフヒルシュホーン症候群を含む）の診断法の確立と患者数の把握に関する研究」の対象として収集し pCNV を認めなかった症例についても、網羅的エクソーム解析候補として、さらに詳細な臨床情報を収集し、同領域のコピー数異常あるいは類似の症状・病態を示す症例がないかについて再検討を継続している。

また、本研究期間中および過去に実施した無症状の親 100 名分ほどに検出された、我々の解析プラットフォームにおける bCNVs データを下記に示す。

検出された bCNVs 領域数： 185 (81)

5 名以上に検出された領域数： 21 (1)

2~4 名に検出された領域数： 26 (3)

1 名のみを検出された領域数： 138 (77)

* () 内は Genoglyphix® で直接比較可能な 2010 年 11 月 4 日時点の DGV に登録のなかった領域数

上記 185 領域のうち、136 領域（73.5%）は既知の遺伝子とオーバーラップしており、そのうち 23 領域（全体の 12.4%）は疾患との関連について報告のある遺伝子を含む領域であった。

D. 考察

網羅的エクソーム解析の目的は、原因不明の遺伝性難治疾患の原因を明らかにし、診断法、治療法、予防法の開発に結びつけることである。現在、個人々のゲノム情報を、各人の健康増進、疾病予防、および発症した場合には最適な治療・ケアの提供に役

立てるために、パーソナルゲノム解析が進められようとしているが、パーソナルゲノム解析を実際に、保健・医療サービスの一つとして導入するためには、下記の課題について検討しておく必要がある。

パーソナルゲノム解析研究の進展は、人間一人一人の疾病罹患リスクを明らかにするが、これは生まれながらにして、将来の健康状態には格差が存在することを示すことであり、「人類皆平等」という誰もが信じて疑わない道徳感にどのような影響を与えるか、また新たな差別が生まれぬか、について生命倫理の観点から検討を開始しておく必要がある。

さまざまな遺伝情報について、臨床的に有用であるのかについての評価法を確立しておく必要がある。ある遺伝子多型が、疾病の罹患性に関係しているという科学的事実と、その遺伝子多型情報が、健康増進、疾病予防、適切な治療・ケアの提供に有用であることとは異なっていることを常に考えておかなければならない。

パーソナルゲノム解析研究の成果を臨床応用するためには検査の精度管理が前提となるので、各検査機関に要求される設備、検査手順書、人材育成のあり方などを検討しておく必要がある。

パーソナルゲノム解析研究は社会の理解を得つつ進めていく必要があり、パーソナルゲノム解析について常に社会に情報発信をすることは必須である。その際、研究の意義とともに研究の進展に付随して起こりうるリスクについても示し、それを防ぐための対応方法についての理解を得ておく必要がある。

次世代シーケンサーを用いた研究における課題の一つとして、偶発的所見が得られたときの対応があるが、新 3 省指針に、明確な記載がなされたので、今後それに従って実施することになる。

ゲノム研究において、匿名性が破られる事態が生じかねないという報告がなされた。ゲノム研究で得られた成果は、匿名性を確保し、プライバシーを守った上で、得られた成果は幅広く公表し、さまざまな研究に役立てることを原則に、今まで行われてきた。しかし、公的データベースに個人のゲノム情報を掲載することには、新たなリスクを伴うことを再認識する必要がある。今後、次世代シーケンサーを

用いた研究にサンプルを提供する被検者へのインフォームド・コンセントの内容を再検討し、一般社会のゲノム研究への理解を深化させていく必要がある。

ACMG ガイドラインが公表されて以降、偶発的所見の開示方法について、活発な議論が行われている。ここで注意しなければならないのは、米国での議論は、臨床の場で診療目的に行われたエクソーム解析において、予期しない変異が見つかったときにどうするかについて議論がなされているということである。

わが国では、エクソーム解析のほとんどが研究目的で行われており、ACMG ガイドラインをそのまま運用することはできない。しかし、研究目的ではあっても、エクソーム解析を行う場合には、常に偶発的所見が得られる可能性があり、ACMG ガイドラインを初めとする国際的な議論を注視しておかなければならない。

ACMG ガイドラインでは、当初の目的以外の 56 遺伝子の分析を要求しているが、研究目的で行う場合、研究対象以外の遺伝子解析にかかる費用、解析に費やす時間、検査精度の確保などについて十分検討しておく必要がある。

さらに、目的外の遺伝子変異が明らかにされた場合、その時点では発症していない人を罹患者と診断することの問題点、すなわち無用なサーベイランス検査やそのことによる医原性の障害、あるいはその逆の間違った安心を与えてしまうなど、ネガティブな側面が生じる可能性があることについても留意しておかなければならない。

わが国において、研究目的でおこなわれる Whole Exome Sequence のあり方について、議論を進めておく必要があるが、その前提となるのは、被験者に対する十分なインフォームド・コンセントを可能とする体制整備と必要な際にはしっかりと対応できる遺伝カウンセリング体制の整備であることは論を待たない。

原因不明の既知の先天奇形症候群あるいは診断未確定の MCA/MR 症例に対してマイクロアレイ染色体解析を実施すると、約 20% に pCNVs が検出されることが報告されているが、本研究でもほぼ同率の

pCNVs が検出された。

一方、健常者について 50bp 以上の DNA 断片のゲノム変異を登録・公開しているカナダのデータベースである Database of Genomic Variants (DGV) によると、現時点で 22300 を超えるゲノムから 250 万以上登録されたゲノム変異の断片の大きさは 50bp から 3Mb におよび、44% は数十 kb 以上の CNVs 検出を目的とするマイクロアレイ解析による結果であることが示されている。

これらの結果は、特に小児の原因不明の遺伝性難治疾患の原因遺伝子探索に際しては、網羅的エクソーム解析の前にマイクロアレイ染色体解析によりゲノムコピー数異常を除外しておくことが現時点では有用であることを示している。

また今回、無症状の親に検出された 185 領域の bCNVs を検討したところ、評価時点で DGV に登録のない CNVs が 4 割以上あることが判明した。2013 年 11 月に The Human Genetic Variation Database (HGVD) に追加・公表された 1,208 の健常な日本人のエクソームシーケンス結果により、日本人特有な SNPs が多数あることが示されたように、CNVs でも同様のことを考慮する必要がある、日本人健常人 CNVs のデータベース構築が求められる。

さらに、上記で検出した 185 領域の bCNVs の 70% 以上が既知の遺伝子とオーバーラップしており、そのうち 23 領域（全体の 12.4%）は疾患との関連について報告のある遺伝子を含む領域であった。

個々の患者の解析では、疾患や症状との関連が明らかにできない CNVs や SNPs (Variants of Unknown Clinical Significance; VUS) も多く検出されている。これまでにマイクロアレイ染色体解析および網羅的エクソーム解析を実施したものの VUS という評価で原因の特定に至らなかった症例については、さらなる症例の蓄積と症状の再評価が求められる。各患者の臨床データと CNVs/SNPs データを融合させたデータベースがますます重要となると考えられる。

マイクロアレイ染色体解析により得られる CNVs 情報は、遠くない将来の次世代シーケンサーのさらなる技術革新により検出できるようになると期待されている。そうなった際には、網羅的エクソーム解

析の結果解釈に CNVs 情報も必須となる。欧米の全エクソームシーケンスを臨床検査として実施した検査室においては、従来からの Sanger 法による特定の遺伝子を対象とした分子遺伝学的検査のみならず、マイクロアレイ染色体解析を含む細胞遺伝学的検査や遺伝生化学的検査などを含む様々な遺伝学的検査の一項目として実施する体制を構築している。わが国においても網羅的エクソーム解析拠点の構築に際して、マイクロアレイ染色体解析も組み合わせた実施体制の整備、人材育成、そして CNVs/SNPs データおよび臨床データを融合させたデータベースの構築が必要である。

E. 結論

網羅的エクソーム解析の対象となる症例を集積するとともに、パーソナルゲノム時代における網羅的エクソーム解析の倫理的課題について検討した。偶発的所見 (incidental findings) の取扱いについては、臨床検査の一環として行っている欧米での議論を参考にしつつ、わが国でのあり方を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

福嶋義光：遺伝医療の基盤整備・均てん化。(遺伝医療と社会 Vol.4). 医学のあゆみ. 237(7):803-805, 2011

福嶋義光：遺伝子研究・診断・治療の倫理 (特集：糖尿病と遺伝子). 月刊糖尿病 3(4):114-119, 2011

福嶋義光：臨床遺伝医療. BIO Clinica 26:271-275, 2011

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 A. 2012 Apr;

158A(4):861-8.

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. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Nat Genet. 2012 Mar 18;44(4):376-8.

Tsurusaki Y, Kosho T, Hatasaki K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Doi H, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Exome sequencing in a family with an X-linked lethal malformation syndrome: clinical consequences of hemizygous truncating OFD1 mutations in male patients. Clin Genet. 2013 Feb;83(2):135-44.

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

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. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

涌井敬子, 古庄知己, 高田史男, 福嶋義光. 染色体端部欠失患者の両親のメタフェーズ解析の必要性 -染色体端部欠失パターンを示す患者の親に認めた均衡型構造異常からの考察-. 第34回日本小児遺伝学会学術集会, 2011年8月11日, 横浜

嶋海洋子, 古庄知己, 福山哲広, 西村貴文, 松浦宏樹, 涌井敬子, 福嶋義光. 13番長腕中間部欠失症候群の1例. 第34回日本小児遺伝学会学術集会, 2011年8月11日, 横浜

涌井敬子, 古庄知己, 鳴海洋子, 清水健司, 大橋博文, 福嶋義光. Cytogetic Array 解析により検出された一般成人のゲノムコピー数変化. 遺伝医学合同学術集会 2011 (第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 第 18 回日本遺伝子診療学会大会, 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会), 2011 年 6 月 11 - 19 日, 京都

涌井敬子, 古庄知己, 鳴海洋子, 大橋博文, 清水健司, 岡本伸彦, 水野誠司, 黒澤健司, 高田史男, 川目裕, 福嶋義光. 染色体構造異常および MCA/MR 患者を対象としたマイクロアレイ染色体検査と metaphase FISH 法による臨床細胞遺伝学的解析結果, 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011 年 11 月 9 - 12 日, 千葉

清水健司, 黒田友紀子, 糸見和也, 服部重人, 西尾公男, 水野誠司, 岡本伸彦, 川目裕, 鳴海洋子, 古庄知己, 涌井敬子, 大橋博文, 福嶋義光. マイクロアレイ染色体検査による Wolf-Hirschhorn 症候群 22 例の遺伝型-表現型相関解析, 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011 年 11 月 9 - 12 日, 千葉

古庄 知己, 水本 秀二, 小林 身哉, 藤田 芳和, 中山 淳, 三宅 紀子, 野村 義宏, 旗持 淳, 福嶋 義光, 菅原 一幸, 松本 直通. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST1) 欠損による Ehlers-Danlos 症候群 (DD-EDS) の病態探索. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012 年 10 月 25-27 日, 東京

涌井 敬子, 古庄 知己, 鳴海 洋子, 大橋 博文, 清水 健司, 岡本 伸彦, 水野 誠司, 黒澤 健司, 高田 史男, 川目 裕, 佐村 修, 服部 重人, 福嶋 義光. ゲノムコピー数異常の情報のみでは正確な染色体再構成の確認はできない -核型分析技術を含む細胞遺伝学的視点の必要性-. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012 年 10 月 25-27 日, 東京

鳴海 洋子, 清水 健司, 鮫島 希代子, 數川 逸郎, 中村 恒一, Yumie Rhee, Yoon-Sok Chung, 古庄 知己, Ok-Hwa Kim, 福嶋 義光, Woong-Yang Park, 西村 玄. NOTCH2 遺伝子エキソン 34 変異における臨床像の検討. 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012 年 10 月 25-27 日, 東京

涌井敬子, 古庄知己, 鳴海洋子, 福嶋義光. CGH アレイ解析のピットフォール -稀な benign CNV の影響で正確な欠失/重複範囲の特定ができない場合がある-. 日本小児遺伝学会学術集会, 2013 年 4 月 17-18 日, 川崎

古庄知己, 三宅紀子, 福嶋義光, 松本直通. D4S T

1 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群の遺伝子解析状況. 日本小児遺伝学会学術集会, 2013 年 4 月 17-18 日, 川崎

清水健司, 古庄知己, 涌井敬子, 鳴海洋子, 糸見和也, 佐村修, 服部重人, 西尾公男, 加古結子, 川目裕, 水野誠司, 岡本伸彦, 大橋博文, 福嶋義光. Wolf-Hirschhorn 症候群 21 例におけるけいれんと遺伝型との関連検討. 日本小児遺伝学会学術集会, 2013 年 4 月 17-18 日, 川崎

涌井敬子, 山口智美, 古庄知己, 福嶋義光. マイクロアレイ染色体解析により検出された日本人成人のゲノムコピー数変化 (CNVs). 次世代シーケンサー現場の会第三回研究会, 2013 年 9 月 4-5 日, 神戸

Kosho T, Yue F, Saka S, Tsumita N, Kasahara Y, Okada T, Mizumoto S, Kobayashi M, Nakayama J, Miyake N, Nomura Y, Era T, Hatamochi A, Fukushima F, Matsumoto N, Sugahara K, Sasaki K, Takeda S. Establishment and validation of iPS cells and knockout mice for dermatan 4-O-sulfotransferase 1 (D4ST1)-deficient Ehlers-Danlos syndrome (DDEDS). American Society of Human Genetics, 2013 年 10 月 22-26 日, Boston

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsurusaki Y, et al., Matsumoto N.	Exome sequencing identifies an <i>OFD1</i> 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
Tsurusaki Y, et al., Matsumoto N.	The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders.	J Hum Genet	58(2)	113-115	2013
Kondo Y, et al., Matsumoto N.	Whole-exome sequencing identified a homozygous <i>FNBP4</i> mutation in a family with a condition microphthalmia with limb anomalies-like	Am J Med Genet Part A	161A	1543-1546	2013
Miyake N, et al., Matsumoto N.	Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous <i>UQCRC2</i> mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation.	Hum Mut	34(3)	446-452	2013
Saitu H, et al., Matsumoto N.	<i>De novo</i> mutations in the autophagy gene <i>WDR45</i> cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood.	Nat Genet	45(4)	445-449	2013

Kondo Y, et al., Matsumoto N.	Pathogenic mutations in two families with congenital cataract identified by whole-exome sequencing.	Mol Vis	19	384-389	2013
Nakamura K, et al., Matsumoto N, Saitsu H.	Clinical spectrum of <i>SCN2A</i> mutations expanding to Ohtahara syndrome.	Neurology	81(11)	992-998	2013
Koshimizu E, et al., Matsumoto N.	Exome sequencing identifies an <i>OFDI</i> mutation in a family of X-linked lethal congenital malformation syndrome: delineation of male Oral-facial-digital syndrome type 1.	Plos One	8(9)	e74167	2013
Nakajima M, et al., Matsumoto N, et al..	Mutations in <i>B3GALT6</i> , 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
Iida A, et al., Naomichi Matsumoto, Ikegawa S.	Exome sequencing identifies a novel <i>INPPL1</i> mutation in opsismodysplasia.	J Hum Genet	58(6)	391-394	2013
Nishiguchi KM, et al., Matsumoto N, et al.	Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and <i>NEK2</i> as a new disease gene.	Proc Natl Acad Sci USA	110(40)	16139-16144	2013
Kodera H, et al., 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, et al., Matsumoto N*, Laing N (*: co-correspondence and last authros)	Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy.	Am J Hum Genet	93(1)	6-18	2013
Miyake N, et al., 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
Nakamura K, et al., Matsumoto N, Saitsu H.	De novo mutations in GNAO1 encoding a Gα subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy.	Am J Hum Genet	93(3)	496-505	2013
Kodera H, et al., 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, et al., Matsumoto N, Saitsu H.	Diagnostic utility of whole exome sequencing in cerebellar atrophy in childhood.	Neurogenet	14 (3-4)	225-232	2013
Gupta VA, et al., Matsumoto N, et al.	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
Nakajima J, et al., 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