

201331007B

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)

地域蓄積・収集した稀少疾患の系統的原因究明

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者：吉浦孝一郎

長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

平成26年(2014年)3月

# 目 次

## I. 総合研究報告書

地域蓄積・収集した稀少疾患の系統的原因究明-----3

研究代表者：吉浦孝一郎（長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学・教授）

研究分担者

木下 晃（長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学・講師）

三嶋博之（長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学・助教）

萩 朋男（長崎大学原爆後障害医療研究所分子医学・准教授）

要 匡（琉球大学大学院医学研究科遺伝医学・准教授）

成富 研二（琉球大学大学院医学研究科遺伝医学・教授）

井田 弘明（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科学・准教授）

渡邊 順子（久留米大学医学部・GC/MS医学応用研究施設・講師）

園田 徹（九州保健福祉大学保健学部臨床遺伝学・教授）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----27

III. 主な研究成果の刊行物・別冊 -----39

# I. 総合研究報告書

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（難病関係研究分野））事後評価用報告書

研究課題：地域集積・収集した稀少疾患の系統的原因究明  
情報・検体共有のフレームワークの確立

課題番号：H23-実用化(難病)-一般-007

研究代表者：所属機関 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学  
氏名 吉浦 孝一郎

研究分担者：所属機関 長崎大学原爆後障害医療研究所  
氏名 荻 朋男

所属機関 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学  
氏名 木下 晃

所属機関 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学  
氏名 三嶋 博之

所属機関 琉球大学大学院医学研究科遺伝医学  
氏名 要 匡

所属機関 琉球大学大学院医学研究科遺伝医学  
氏名 成富 研二

所属機関 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科学  
氏名 井田 弘明

所属機関 久留米大学医学部・GC/MS医学応用研究施設  
氏名 渡邊 順子

所属機関 九州保健福祉大学保健学部臨床遺伝学  
氏名 園田 徹

研究協力者：所属機関 横浜市立大学大学院医学研究科  
氏名 松本直通

### 研究要旨

本研究の目的は（1）大規模高速シーケンサーを利用し、難病・稀少疾患の原因遺伝子を明らかにすること、（2）遺伝子情報に基づき、その疾患の治療法の開発の基盤とし医療への応用をはかることである。本提案で原因遺伝子解明を目指す疾患は、Cockayne 症候群、C症候群、末端異骨症、筋線維腫症、筋萎縮性側索硬化症、歌舞伎症候群、遺伝性炎症疾患、LCM症候群等である。本年は、既収集のwhole exome解析データを収集し、原因遺伝子特定に向けて解析を進めた。

## A. 研究目的

本研究の目的は (1) 大規模高速シーケンサーを利用し、難病・稀少疾患の原因遺伝子を明らかにすること、(2) 遺伝子情報に基づき、その疾患の治療法の開発の基盤とし医療への応用をはかることである、(3) 高速シーケンサーを利用した遺伝子検査法の開発・評価である。本提案で原因遺伝子解明を目指す疾患として当初に、Cockayne症候群、C症候群、末端異骨症、筋線維腫症、筋萎縮性側索硬化症、歌舞伎症候群、遺伝性炎症疾患、LCM症候群等を掲げた。最終的には、結果の所で示す多くの疾患を解析することとなった。

### 稀少疾患解析の原因究明の必要性

稀少疾患は、発症患者が少ないが故の稀少疾患であり、稀少であるが故に臨床症状を改善させるための治療法も開発が進まない。稀少疾患でかつ遺伝子変異がその疾患の原因となっている場合には、遺伝子を修復することは、現状では不可能であるが、遺伝子機能の異常が特定出来れば、その遺伝子機能にしたがって、患者症状の緩和につながる薬剤や方針が立てられる可能性が広がる。近年は、機能が異なる多くの薬剤が臨床で使用されており、あるいは、開発途上で市場に出ていないが作用点が明確な薬剤が存在している。稀少疾患の原因遺伝子が明らかとなれば、遺伝子機能と患者症状の発現が1対1で判明するので、機能改善に向けて明瞭な指標となる。

## B. 研究方法

### 研究班体制

疾患収集をはかる専門医グループと分子遺伝学解析グループが重層的・複合的に連携して研究を展開した。本研究の基本は、これまでに収集されていた疾患について解析することであった。特に長崎と沖縄には、専門臨床遺伝医が長年収集してきた稀少疾患のDNAを保存していたため、それらを解析対象と考えて研究を開始した。しかし、新たな稀少疾患、および原因不明であるが遺伝性であろうと思われる新規疾患収集グループも組織して、試料収集にあたった。

疾患収集グループ：成富研二（沖縄担当）と園田徹（宮崎：南九州地区担当）によって小児科領域の稀少疾患診断・収集グループを組織した。研究分担者には入っていな

いが近藤達郎（障害者支援施設勤務の臨床遺伝専門に）に長崎（北九州地区担当）として加わってもらった。近藤達郎を中心に九州dysmorphology研究会を立ち上げ、試料収集および稀少疾患診察に当たった。

分子生物学的研究グループ：吉浦孝一郎、荻朋男、木下晃、三嶋博之が長崎グループを形成し、次世代型シーケンサーによる塩基配列と、引き続き情報処理による原因遺伝子特定作業を行った。また、要匡は、沖縄で次世代型シーケンサーを独自に稼働し、成富のもとで、沖縄グループを形成し、既収集試料の原因遺伝子特定を推進した。

### Whole Exome Sequence 解析 (WES) の pipeline構築と原因不明疾患の原因究明

患者Exome部位の濃縮には、illumina社 TruSeqキットまたはAgilent社SureSelectキットを用いて、次世代シーケンサーは、HiSeq2500またはSOLiDを用いてペアエンド解析により行った。得られたデータはNovoalignMPI (HiSeq2500用)あるいは、NovoalignCSMPI (SOLiD5500用)

(Novocraft社, Malaysia) を使用し既知の参照ゲノム塩基配列に整列させた。生成されたVCF fileをGenome Data Toolkit (GATK) を用いて、細かい部分を再配列、微調整させ Base-quality score を計算させた。小さな欠失(deletion)・挿入(insertion)については、Dindelプログラムを用いて検出を行った。検出された塩基置換および Insertion/Deletion, はANNOVARによって注釈付けした。dbSNP (Build 135)に登録されているrs番号は、annotation fileに含めた。1000 Genome projectに登録されている2500名の4 x (depth)ゲノム塩基配列決定によって得られているアレル頻度、NHLBI exomeプロジェクトに登録されている6500名のexomeデータによって得られているアレル頻度は、そのアレル頻度をannotation fileに含めて記述した。また、Annotation fileにはSegmental duplication 情報を記述した。最近は、本研究班が属する「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）」の拠点班による日本人1,208人の WES の変異頻度情報も加味したannotationを行っている。以上の全ての情報をもとに疾患の候補変異の選択時には、rs番号、アレル頻度、個人でのzygosityの状況を組み合わせてdeleterious (有害)な変異を候補遺伝子、候補変異として残す作業 (filtering step, prioritizing step) を行った。

## NGSを用いた奇形症候群の網羅的迅速診断法の開発・評価

NGSの塩基配列決定能力は絶大であり、これまでの遺伝子診断を大きく変化させた。exon ごとに、個々の遺伝子を変異解析する方法から、NGSのスクリーニングへと移り変わっている。これまでのキャピラリーシーケンス法は、次世代型シーケンサーによるスクリーニング結果を確定させる手段へと変化している。

NGSによる、迅速かつ安価な遺伝子診断が提供されるのは間近であると思われるが、問題は、稀少疾患の個性性・特異性である。“なるべく多くの候補となる遺伝子の塩基配列決定”、“安価”と“候補遺伝子解析の増減の自由度を大きく”の3目標を総合的に勘案しながら、候補遺伝子診断を行わなければならない。これらの、目標達成のためにハイブリダイゼーション法に技術基盤をおいたcapture-enrichment 法とmultiplex PCR法を基盤にした方法を試みその汎用性を検討した。

capture-enrichment 法による目的部位の濃縮は、沖縄の要グループが担当し、C症候群を含む頭蓋骨癒合症候群および結合織関連疾患を網羅的に診断できるよう、解析遺伝子数を拡大した濃縮系をセットアップした。まず、対象疾患をリストアップし、現在までに同定された原因遺伝子を全てリストアップした後、これら遺伝子の全エクソン領域をカバーする濃縮用プローブを製作した。実際の濃縮用プローブおよび実験方法は、Agilent社から提供されるHaloplex法を用いており、ハイブリダイゼーション法を基盤としている。

multiplex PCR法による目的部位の濃縮は、長崎の吉浦グループが担当し、LifeTechnologies社のAmpliSeq法を用いた。本法は、ウラシル入りのprimerを用いてmultiplex PCR法にて目的部位を増幅させる。その後、ウラシル挿入部位で分解しリンカープライマーを連結させ次世代シーケンサーにて塩基配列決定を行う。本法は、検査遺伝子が増加する場合、増幅用のプライマーを追加するだけであり、自由度の観点からは、優位な点を有するが、網羅的に解析出来るか否かの評価固まっておらず、今回の比較対照とした。

### DNA修復能のアッセイ法開発と変異遺伝子の機能評価

既知の疾患責任遺伝子発現ウイルスによる相補性試験を実施し、相補性群の確定と責任変異の同定をおこなった。これら相補性試験で相補しない症例は、新規疾患責任

遺伝子に変異を有する可能性が高い症例である。

### (倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の遵守：遺伝子変異解析による変異陽性例の表現型の詳細な解析はヒトの家系情報を含めた身体的、遺伝的な情報の収集と、遺伝子解析から成り立ち「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の適用範囲内であり当該ガイドラインを遵守して実施している。新規疾患に関しては、各臨床遺伝専門医療施設の遺伝外来において遺伝カウンセリングを提供している。次世代シーケンサーを用いた原因不明疾患のゲノム研究に関しては、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会（許可番号: 111116213, 「ゲノムシーケンスによる原因不明遺伝性疾患の原因探索研究 - 拠点としてのゲノムデータ収集 -」）にて承認を受け、研究実施している。

ヒト検体を採取する際には、試料等提供者の個人情報の保護、検体提供の任意性、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に十分に説明したうえで、文書により同意を得ている。個人情報の外部への持ち出し禁止、試料等の匿名化など個人情報の保護に努め、個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第59号）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第11条の趣旨を踏まえて制定される条例等を遵守している。

## C. 研究結果

### 試料収集

#### DNA修復異常症

ヌクレオチド除去修復: nucleotide excision repair (NER) や DNA損傷チェックポイントシステム DNA damage checkpoint (DDC) の破綻によって発症するDNA修復異常症の収集を行った。NER 異常症として、色素性乾皮症 xeroderma pigmentosum (XP), コケイン症候群 Cockayne syndrome (CS), 日光過敏症と軽微な皮膚症状のみを示す紫外線高感受性症候群 UV-sensitive syndrome (UVSS)とその類縁疾患の検体を収集。DDCシステムの異常として小脳症/低身長/発達異常を示すゼッケル症候群(Seckel syndrome: SS)などを発症する。国内外より

約200症例収集した。

**歌舞伎症候群**：新規15例収集，既収集例60例を収集している。このなかで，MLL2 (KMT2D) 遺伝子および KDM6A 変異がともに陰性な例は，既収集試料から13例，新規試料から5例である。これらは，新規歌舞伎症候群原因遺伝子同定のための試料とである。

**家族性乳児筋線維腫症**：常染色体優性一家系，患者5名を含む14名。

**Ohdo症候群の姉妹例**：KAT6B遺伝子およびMED12 遺伝子変異陰性

**常染色体優性遺伝性ネフローゼ症候群** CD2AP, TRPC6, ACTN4, INF4, LAMB2いずれの遺伝子も変異陰性) 一家系。宮崎からの3世代6名の患者情報，ただし未収集。今後，試料収集が行われる。

**先端異骨症**：両親と子のtrio 3例と患者5例。

**C(様)症候群**：三角頭蓋を認め，臨床的にC症候群またはC様症候群と診断された患者32名のゲノムDNA試料。

**Lenz小眼球症候群家系**：家系内において，患者患者4人および保因者（と推定される者）。

**重症破壊的関節リウマチ**：患者1名と健常同胞1名。

**沖縄型遺伝性運動感覚ニューロパチー**：沖縄20家系，滋賀1家系。常染色体優性遺伝を示す。本疾患は，鹿児島大学神経内科・老年病学の高嶋らにより，連鎖解析にて，原因が3q21の約2MBの領域にあると推定されていた。

**筋萎縮性側索硬化症**：長崎県五島列島の一集落で6名の患者収集。

**Burgada症候群**：長崎大学医歯薬学総合研究科蒔田直昌先生との共同研究にて，候補遺伝子変異解析100例以上のスクリーニング。

**LMC症候群**：trio親子1例と別の患者2例。合計3例。

**無鼻症 (arrhinia)**：trio親子1例と別の患者5例。合計6例。

**家族性白内障**：常染色体優性が疑われ特徴的な白内障表現型。特徴的な混濁から疑われる候補遺伝子BFSP2に関し変異陰性である。家系10名（うち罹患7名）。

**腎骨化症**：7人兄弟（うち3名が罹患）。患者2名，健常同胞3名および父親から末梢血液採取。患児1名は，凍結血液の提供有り。母親と健常同胞1名は死亡につき資料入手出来ず。

**習慣性不育症**：名古屋市立大学産婦人科教室より提供を受ける。不育症患者6 trio。合計18名。

**家族性肺がん**：不完全浸透と考えられるが，常染色体優性遺伝が想定される大家系症例。がんで死去するために，患者末梢蹴るが得られたのは2例，非罹患末梢血が3例から得られている。1例は，肺がん組織標本からDNA抽出して，候補変異の確認に用いる。

**汎下垂体低形成**：2トリオ（6名）。

**Zimmermann-Laband 症候群**：トリオ1家族（3名）。新生突然変異を想定。

**家族性脳動静脈奇形**：9名，うち3名発症。ただし，1名の発症者のみ血液試料で，残りは全て爪試料である。常染色体優性遺伝を想定。

**WHIM-Like 症候群**：イボ，低ガンマグロブリン血症，白血球減少を示すが，CXCR4 変異陰性例。母親と罹患児のみの試料。

**中條西村症候群 like syndrome**：中條西村症候群類似の症状を呈するが，PSMB8 遺伝子変異陰性例3トリオ（合計9名）。

**小児原因不明免疫不全症**：両親と子3人（全て罹患）の5名。現時までに知られている同様の病態をしめす遺伝子に関して変異陰性である。

**疾患遺伝子同定（原因特定ができたもの）**  
これまで，SOLiD5500にてdata取得を行ってきたが，本教室においてHiSeq2500の導入が予定されていたため，data取得を一部先延ばしとしていた。現在は，HiSeq2500が導入され，data取得中の疾患が残っている。

### (1) UV<sup>S</sup>SA 患者細胞の原因遺伝子同定

Ksp3 と KP24KO の2名の日光過敏症と軽微な皮膚症状のみを示す紫外線高感受性症候群(UV-sensitive syndrome: UVSS)の患者をWESで解析した。KIAA1530遺伝子に疾患責任変異を同定した。HUGO遺伝子命名委員会との協議によりUVSSAと命名した。セルバンクの調査等により、以前にXPと診断されていたいくつかの軽症日光過敏症についてもUVSSAに疾患責任変異が同定された。UVSSA遺伝子の機能解析により、UVSSA蛋白質はDNA損傷後に停止したRNAポリメラーゼのエピキチン化修飾に関わっており、この修飾がRNAポリメラーゼのその後の運命(分解・バックトラッキング・滞留)を決定していることを示した。そして、RNAポリメラーゼのDNA損傷個所での挙動が紫外線高感受性症候群とコケイン症候群の病態を決定しているという新しい説を提唱した (*Nature Genetics*, 44: 586-592, 2012)。

### (2) CS (コケイン症候群) 症例約120例から新規相補群分離とERCC1/XPF エンドヌクレアーゼ遺伝子変異の同定

本邦及び欧州のCS (コケイン症候群) 症例約120例を解析し、既知の相補性群に属さない症例3例を解析した。これらの症例では、NER (ヌクレオチド除去修復) のDNA損傷 5'側の切出し反応を行う ERCC1/XPF エンドヌクレアーゼに欠損を有することが確認された。コケイン症候群としては、はじめての報告となった。さらにこのうちの1症例は XP, CSとあわせてファンコーニ貧血(Fanconi anemia: FA)を発症し、XPF遺伝子の変異で XP/CS/FA の複合的な病態を呈することを確認した。また、XPF遺伝子に生じた責任変異により、DNA損傷の切出し反応に必要なエンドヌクレアーゼ活性が激減していることを生化学的に確認した(*American Journal of Human Genetics*, 92:807-819, 2013)。

### (3) 既知の相補性群に属さないSS症例の新規責任遺伝子同定

既知の相補性群に属さないSS症例の一部の責任遺伝子が、ATRIPであることを同定した。SSは極めて稀な劣性遺伝性疾患であり、これまでに世界で1家系2症例しか報告が無かった。今回、ATRIPの機能欠損によるSSの症例と併せて、既知の責任遺伝子であるATRに2種類の新たな責任変異を同定した。これらの変異の分子機能解析から、SS発症と病態に関して新たな知見が得られた (*PLoS Genetics*, 8: e1002945,

2012)。

### (4) Lenz小眼球症候群家系

患児プールDNAのwhole exome解析の結果、BCOR遺伝子exon 4のSNP (c.254C>T, p.P85>L) が原因である可能性が最も高いと考えられた。家系内において、患児、保因者、健常者のgenotype (PCR-RFLPとHRMの結果は一致していた) は、全て矛盾なく、また、コントロール検体には本変異を認めず、原因であると結論づけた。

### (5) 先端異骨症

臨床的に典型的な先端異骨症患児家族におけるexome解析、de novo変異検出、およびde novo変異を認める遺伝子の一致性を検討した結果、ホルモン感受性典型的先端異骨症の多くに、PDE4D遺伝子に変異が認められた。また、現在までに、5種類のde novo変異を同定した。

ホルモン抵抗性先端異骨症においては、PRKARIA遺伝子変異を認め、非典型的先端異骨症において、新たに新規遺伝子(遺伝子X: 現在論文作成中) のde novo変異を確認した。

### (6) C(様)症候群

Exome解析およびSangerシーケンスの結果、C様症候群では、ASXLI遺伝子変異は、exon 12, 13に集中していることが判明した。

CD96, ASXLI遺伝子変異を認めないC様症候群患児で、新規遺伝子(遺伝子Z: 現在論文作成中) のde novo変異を同定した。

### (7) 沖縄型遺伝性運動感覚ニューロパチー

Exome解析結果中、原因候補領域、3q12.1 -q12.2約2.2Mbの範囲での有意な変異を2カ所認め、内TFG c.854 (p.285L)が原因として妥当と思われた。

### (8) Ohdo症候群 (オリジナル症例)

新規症例において、Sangerシーケンス解析とExome解析により、KAT6B遺伝子とMED12遺伝子に変異は認めず、Exome解析遺伝子変異の抽出を行ったところ、1つの候補遺伝子変異(遺伝子: 現在他症例を加えて検討中) が抽出された。

### (9) 筋萎縮性側索硬化症

長崎県五島列島の一集落で6名の患者の解析結果。  
sample2: SETX: chr9:135139786, rs番号無し, allele freq.=0.005  
sample3: ALS2CL: chr3:46729160, rs番号無し, allele freq.=0.002



sample4: ALS2: chr2:202625577: rs41308814, allele freq.=0.002

sample6: ALS2: chr2:202622425: rs41308166, allele freq.=0.004

本研究班が属する「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）」の拠点班による日本人1,208人のWESの変異頻度情報を記載している。一般集団に存在するvariant 以外には、見つからず、共有される変異は見つかっていない。

#### (10) Burgada症候群

候補遺伝子変異解析100例以上の症例に対して、AmpliSeq library (multiplex PCR法) で増幅して既知の不整脈原因遺伝子とExome解析にて家族性不整脈の新規原因遺伝子候補のスクリーニングを行った。新規候補遺伝子にも変異が見つかっており、現在、病因変異として確定作業確認中である。

#### (11) LMC症候群

trio親子1例と別の患者2例。Trio解析でも有力な候補変異は、見つかっていない。また、患者3名の重なる抽出でも有力な候補は、見つかっていない。SOLiD5500xlのデータに加えて、現在、HiSeq2500にて、data再取得中である。

#### (12) 無鼻症 (arrhinia)

trio親子1例と別の患者5例。現在、HiSeq2500にて、data取得中である。

#### (13) 家族性白内障

現在、HiSeq2500にて、data取得中である。本症例は、連鎖解析にて、染色体3番、6番、10番、11番、16番が候補遺伝子座として抽出されている。

(14) 腎骨化症：7人兄弟（うち3名が罹患）。患者2名、健常同胞3名および父親から末梢血液採取。患児1名は、凍結血液の提供有り。患者に共通して、かつ健常人にないホモ接合変異は、3箇所である。弘前大学泌尿器科から、腎臓が骨化する同症状の例が過去に報告されており、弘前大学からその症例の病理標本の提供を受けることが可能となったので、今後原因遺伝子の確定を目指す。

#### (15) 習慣性不育症

不育症患者6 trio。合計18名。本例は、HiSeq2500導入を待っていたため、現在data取得中である。極めて、稀な6トリオと考えている。不育症自体が特殊な表現型であり、均一な症例群であると考えて、原

因遺伝子単離に期待している。

#### (15) 家族性肺がん

患者末梢血が得られた2例と肺がん組織標本からDNA抽出して1例に共通した変異で、かつ非罹患にない変異が70個抽出された。これ以上の確定法はないので、一般の肺がん192例（がん病理組織）と非肺がん192例において、既知のがん遺伝子およびがん抑制遺伝子と共に、本家系で候補遺伝子として残った70遺伝子を含めてtarget resequence を行っている。70候補の中に、原因遺伝子があれば、がん組織で非がん症例より有意に変異頻度が高くなると期待している。

#### (16) 汎下垂体低形成

2トリオ（6名）。1トリオは、IonProton sequencerにて新生突然変異スクリーニングを行った。2箇所新生突然変異が見つかるが、遺伝子の機能から類推して確定的ではない。現在、2トリオともに、HiSeq2500にて、data再取得中である。

#### (17) Zimmermann-Laband 症候群

トリオ1家族（3名）。新生突然変異を想定。現在、HiSeq2500にて、data取得中である。

#### (18) 家族性脳動静脈奇形

9名、うち3名発症。ただし、1名の発端者のみ血液試料で、残りは全て爪試料である。爪試料からDNA抽出は十分可能で、Agilentの濃縮キットによる濃縮が可能であったので、現在、HiSeq2500にてdata取得中である。

#### (19) WHIM-Like 症候群

イボ、低ガンマグロブリン血症、白血球減少を示すが、CXCR4変異陰性例。罹患児において、LIG4遺伝子のstop gain変異とnonsynonymous変異の複合ヘテロ接合であった。検査時はさほど重篤な疾患と考えていなかったが、LIG4の変異であるので、今後は複合型免疫不全症になると考えられた。本結果を持って、骨髄移植の適応と考えられ、現在移植待ちの状態である。LIG4欠損は、相補試験にて生物学的に実験で証明した。

#### (20) 中條西村症候群 like syndrome

中條西村症候群類似の症状を呈するが、PSMB8遺伝子変異陰性例3トリオ（合計9名）。SOLiD5500のデータからは、共通なホモ接合変異、複合ヘテロ接合変異は抽

出されなかった。しかし, dilocus性 (double locus heterozygous), すなわち2遺伝子が共にヘテロ接合である可能性があつて, 現在, HiSeq2500にて, data取得中である。我々が, 取得しているアルゼンチンの中條西村症候群 like syndrome は PSMB8 の構造変化をもたらすであろうと推測される悪性の変異のヘテロ接合であるが, 片方のアレルには変異が無い。この, アルゼンチン例も含めて, dilocus性変異の仮説をもって解析を進める。Dilocus 性遺伝の良いモデルとなりそうである。

### (21) 小児原因不明免疫不全症

両親と子3人(全て罹患)の5名。最初は, 患児1名の試料提供であつた。候補のホモ接合変異が50以上残り, 確定困難例であつた。現在, 患児3人全ての試料が揃つたので, HiSeq2500にて, data再取得中である。

### NGSを用いた奇形症候群(C症候群を含む結合織遺伝子関連疾患群)の網羅的迅速診断法の開発(Capture法による)

C症候群は, 頭蓋骨癒合の一つである三角頭蓋を特徴とする。また, その他の類似疾患で頭蓋骨癒合と合併することも多く, これらを包括的に診断可能にするため, 頭蓋骨癒合を呈する疾患を全てリストアップし, 結合織の異常に関連する疾患群とともに, 網羅的遺伝子診断の対象とした。

対象とした症候群は212疾患, 総遺伝子数96, 総エクソン数2321, 総アンプリコン数19997, 総解析長1.07Mbの濃縮系(遺伝子パネル)をセットアップした。頭蓋骨早期癒合呈する患児で, 本遺伝子パネルにより網羅的な遺伝子診断(検証)が可能であつた。

### 歌舞伎症候群の multiplex PCR 濃縮法を用いた迅速診断法の改良

目的 DNA 濃縮法として, target を増減させる柔軟性は, あとから primer set を加えるだけで target を増やせるという意味で大きい。AmpliSeq 法という primer デザイン法と特殊なDNAポリメラーゼを組み合わせた方法が利用可能である。ただし, 検体当たりの費用を考えると, 割高であり, 商用のkit だけを使ったのでは, 遺伝子検査としての利用には不利である。そこで, 商用kit の AmpliSeq 法とその他のDNA酵素を使って multiplex PCR 法にて増幅したDNA断片の塩基配列決定を行い, 検査法としての検証を行った。Target 領域は, MLL2 (KMT2D) 遺伝子および KDM6A 遺伝子として, 既知の変異が判明している

歌舞伎症候群症例(陽性コントロール)と変異陰性例としていた症例とした。また, 使用機器は Ion Proton シーケンサーを使った。使用機器に, Illumina HiSeq2500 を使用できるように両端のアダプターを Illumina用にも変更するプロトコールも開発した。

商用 AmpliSeq 法は, 確かに簡単ではあるが2万円/検体の調整料が必要となる。しかし, 別のDNAポリメラーゼ(X社)を使用しても同等カバーレージで塩基配列情報が得られた。商用 AmpliSeq 法と X社 DNAポリメラーゼ は, カバーレージの弱い部分が異なっており, multiplex PCR 法にての増幅は, DNAポリメラーゼに依存するところが多いこと, 実は長いPCR産物も産生されていてDNAライブラリー作成法によっては, primerが作られていない部分の塩基配列も決定されてくること, primer 設定は, 長い産物を増幅するデザインでも大丈夫なこと, Illumina社のアダプター付加も可能なことなど, multiplex PCR 法を使った target resequence 法は検査に使用できるに十分の特性を有していた。

変異陽性と変異未確認の歌舞伎症候群試料をPCRプライマー200ペアにて増幅後塩基配列した結果, 変異陽性の試料では, 増幅部位にある変異については, 全て確認出来た。

### D. 考察

明確に, 原因遺伝子と確定できた疾患と新規原因遺伝子

| 疾患名                         | 遺伝子名                  |
|-----------------------------|-----------------------|
| UVSSA-----                  | UVSSA (KIAA1530)      |
| Cockayne Syndrome----       | ERCC1/XPF             |
| Seckel Syndrome-----        | ATRIP                 |
| Lentz syndrome-----         | BCOR1                 |
| Acrodysostosis-----         | PDE4D, PRKAR1A, geneA |
| C syndrome -----            | geneB                 |
| Neuropathy (Okinawa type)-- | TFG                   |
| Brugada syndrome----        | geneC                 |
| WHIM-like syndrome---       | LIG4                  |

確定的でないが, 可能性がある疾患と遺伝子(確認中もふくめて)

Ohdo syndrome  
Calcified kidney  
Familial lung cancer  
汎下垂体低形成

未だ原因不明の疾患と遺伝子

ALS-----一般集団にある既知原因遺

伝子内の rare variantのみ検出（しかし、原因の可能性も残る）  
 LCM syndrome----- 3名間で共通の変異遺伝子が見つからない  
 Arhinia ----- HiSeq2500 data再解析中  
 Familial cataract - HiSeq2500 data再解析中（連鎖解析データあり）  
 習慣性不育症 ----- HiSeq2500 data再解析中  
 Zimmermann-Laband syndrome ----- HiSeq2500 data再解析中  
 Familial arterial venous malformation----- HiSeq2500 data再解析中（連鎖解析データあり）  
 Nakajo-Nishimura syndrome ---- HiSeq2500 data再解析中  
 Combined immunodeficiency -- HiSeq2500 data再解析中  
 歌舞伎症候群 ---- MLL2, KDM6A 以外は、全く不明

原因不明稀少疾患症例は、臨床現場からの解析要望は、多い。しかし、稀少であるから1例だけの解析になり、基本は原因不明のままである。新生突然変異であり、極めて有害変異と推測可能で、かつ変異遺伝子とその病態を説明出来ると合理的に説明出来る場合に、原因変異であろうと推察できる。それ以外の場合には、1例解析では、新規原因遺伝子の同定は、不可能である。しかしながら、WHIM-like 症候群では、1例症例で片親だけの解析であったが、LIG4 の変異であるとほぼ確定でき、骨髄移植の適応まで進めることが出来た。理由は、遺伝子機能が判明していて、変異が極めて有害であると推察できたことによる。

以上からいえることは、NGSを利用した原因不明稀少疾患解析は、一部の患者には絶大な恩恵をもたらす、予後改善、医療に直結する。遺伝子変異から診断可能で、薬あるいは治療方針が決定出来る。しかし、多くの1例稀少疾患は、既知の遺伝子上の変異でなければ、治療に確実に結びつけられない。やはり、稀少疾患であっても臨床的に均一な症候群集団として試料を整理し、系統的に解析して行かなければならない。

NGSを用いての疾患名がある程度推測される様な場合の迅速遺伝子解析（ほぼ、確定診断を求める場合）は、精度高く、効率のよい解析法であることが示された。ベンチトップ型のNGSを使用した解析でも、従来のSangerシーケンス解析に比較して、解析コスト、解析時間、解析可能検体数は、いずれもSanger型を凌駕するものである。また、ハイブリダイゼーションを基盤にし

た濃縮法も、Multiplex PCR 法を基盤にした濃縮法もどちらの方法も十分に正確に診断ツールとして使えることが明らかとなった。今後は、ベンチトップ型の次世代シーケンサーを用いた、臨床でのシーケンス検査が一般に普及していくと考えられる。今回の結果およびNGSの性能から考えると、さらに多検体あるいは、多数の疾患遺伝子を対象とした、NGS解析による迅速な遺伝子解析（診断）が可能と考えられた。

本研究班が属する「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）」の拠点班による日本人1,208人の WES の変異頻度情報は、1例稀少疾患解析時に、有害遺伝子であるか否かの判断時に重要な変異頻度情報を提供できるので、貴重な日本の資源であるが、個人毎の変異の多さのために、「ゲノム変異⇔症状」と単純に結び付けられる場合は限られると認識すべきである。

ALSの解析から比較的頻度のあるそれなりにマレな疾患解析に関して示唆を与えてくれる。exome解析⇒一般集団との頻度比較でも、原因変異なのか rare variant なのかは判断がつけられない。sample2: SETX: freq.=0.005, sample3: ALS2CL: allele freq.=0.002, sample4: ALS2: allele freq.=0.002, sample6: ALS2: allele freq.=0.004 とALSの原因遺伝子と報告のある遺伝子に rare variant を認める。しかし、本 variant が原因となっているのか尚不明である。そもそもこれらの症例は、密集地域に発生したALSとして、常染色体劣性疾患の仮説のもとで解析をスタートしたが、その仮説を満たす変異は見つかっていない。

医療経済的には、難病・稀少疾患患者について exome解析を行うべきであるのか、目的を絞った遺伝子の解析を行うべきなのか、あるいは行わなくても良いのかという問題は議論の分かれるところである。確かに、一部の患者には絶大な恩恵をもたらす、予後改善、医療に直結する。しかし、現状のゲノム情報・遺伝子情報では、その他の患者においては、短期的な患者個人への恩恵はほぼない。

原因が明確になった場合、治療方針は遺伝子変異によって決定づけられるから、稀少疾患のゲノム解析を通じて「ゲノム変異⇔症状」の対応を明らかにすることは重要である。臨床症状の詳細な記載とexome data, 全ゲノムdataを集めて解析するセンターが必要であろう。特に稀少であれば稀少であるほど、疾患レジストリーを一元化して抽出DNA および 細胞 (fibroblast & 末梢白血球が望ましい) をバンク化してお

けば、稀少疾患においても疾患共通の変異を抜き出すことが可能となる。その意味で、バンク化&拠点収集は国の事業として重要である。

## E. 結論

### 1) 達成度について

Exome解析によって以下の疾患群の原因遺伝子同定を行った。

明確に、原因遺伝子と確定できた疾患と新規原因遺伝子

| 疾患名                       | 遺伝子名                  |
|---------------------------|-----------------------|
| UVSSA                     | UVSSA (KIAA1530)      |
| Cockayne Syndrome         | ERCC1/XPF             |
| Seckel Syndrome           | ATRIP                 |
| Lentz syndrome            | BCOR1                 |
| Acrodysostosis            | PDE4D, PRKAR1A, geneA |
| C syndrome                | geneB, ASXL1          |
| Neuropathy (Okinawa type) | TFG                   |
| Brugada syndrome          | geneC                 |
| WHIM-like syndrome        | LIG4                  |

確定的でないが、可能性がある疾患と遺伝子 (確認中もふくめて)

Ohdo syndrome  
Calcified kidney  
Familial lung cancer  
汎下垂体低形成

未だ原因不明の疾患と遺伝子

ALS-----一般集団にある既知原因遺伝子内の rare variantのみ検出 (しかし、原因の可能性も残る)

LCM syndrome----- 3名間で共通の変異遺伝子が見つからない

Arhinia ----- HiSeq2500 data再解析中

Familial cataract - HiSeq2500 data再解析中 (連鎖解析データあり)

習慣性不育症 ----- HiSeq2500 data再解析中

Zimmermann-Laband syndrome -----

HiSeq2500 data再解析中

Familial arterial venous malformation----- HiSeq2500 data再解析中 (連鎖解析データあり)

Nakajo-Nishimura syndrome ----- HiSeq2500 data再解析中

Combined immunodeficiency -- HiSeq2500 data再解析中

歌舞伎症候群 ----- MLL2, KDM6A 以外は、全く不明研究開始時の解析目標とした症例群は、全て解析し、目標が達成したと判断している。しかし、稀少疾患新規原因遺伝

子は単離数が少ない。

① 8疾患の新規原因遺伝子を確定した。

VSSA, Cockayne Syndrome, Seckel Syndrome, Lentz syndrome, Acrodysostosis, C syndrome, Neuropathy (Okinawa type), Brugada syndrome

② 4疾患について、原因の可能性のある遺伝子変異を見出した (現在、機能解析も含めて確定作業中)。

Ohdo syndrome, Calcified kidney, Familial lung cancer, 汎下垂体低形成

③ NGS機器を使った、迅速診断法の開発改良を行った。

遺伝子変異⇔症状の1対1対応がはっきりしている分に関しては、十分に安価で診断ツールとして使用できることを示した。

④ 長崎 dysmorphology 研究会および、九州内の臨床遺伝学、小児遺伝学の専門医を中心に稀少疾患情報の提供集中がなされるようなシステムを構築した。

次世代型シーケンサを利用した原因不明の遺伝性疾患の解析、とりわけwhole exome解析法は、単一家系例や孤発例の多い奇形症候群の原因同定に非常に有用で、本研究課題である地域集積・収集した稀少疾患の解析には多大な威力をもつことが示された。

原因遺伝子が判明した奇形症候群の臨床では、迅速で効率のよい遺伝子診断の実現が望まれる。今後は、NGSを用いた候補遺伝子パネル (hybridizationを基盤にした濃縮法, multiplex PCR 法を用いた濃縮法) によるターゲットリシーケンス解析も非常に有効であることが示された。

今後は、これら手法をさらに発展・システム化させ、地域における、原因不明の疾患を含む多数の稀少疾患を対象とした、原因特定および網羅的迅速遺伝子診断法の拠点化が重要であると思われる。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

原因不明病態において、原因遺伝子が特定出来た疾患が、9例である。これらは、論文に既に報告したものから現在論文投稿中、論文作成段階までである。また、原因か否か遺伝的には確定できず遺伝子機能解析中の疾患群もあって、最終的には12~13の疾患病態について新規疾患原因遺伝子を報告できる見込みとなっている。

DNA修復異常症において、転写共役修復は、がん、老化と密接に関連しており、

このDNA修復の開始に必須の因子であるUVSSA遺伝子を同定し、分子生物学的機能解析に成功したことで、国際的にも高い評価が得られた。また、多くの類似疾患を集めて解析を行い、臨床的に区別されていた〇〇症候群において、同じ遺伝子の変異で明らかに異なる病態を示すことが示された。また、DNA修復異常症および中條-西村症候群様病態において複合して遺伝子群が関連する病態において *dilocus* 性の遺伝学的証拠が得られていることは大きな進展であり、学術的にも興味を持たれる新規概念の証明である。

先端異骨症など疾患分類が明確になっていない稀少疾患の遺伝学的差異を明確にできたことは、疾患概念および病態メカニズムの解明において学術的・国際的にもイニシアチブをとることができるため重要である。また、稀少疾患群も実際には、一遺伝子で説明出来る群と複数遺伝子変異の関与によって説明される群を明らかにしたことは、学術的・国際的にはアピールできる。

稀少疾患は、これまでは小規模に研究されてきた分野であるが、複数収集して現在のテクノロジーで解析を進めることで、これまでに確証が得られなかった遺伝学的現象の証拠が得られてきた。また、稀少疾患の臨床において、遺伝的検査は治療方針を大きく変える場合があることを知らしめたという点においては、社会的にアピールでき、今後の難病疾患患者様達の協力が得やすくなったのではなかろうか。

### 3) 今後の展望について

本研究を含めて、NGSを有効に活用した疾患解析は、稀少疾患の原因解明や迅速遺伝子診断への有用性が示された。しかし、一方では、現在のNGS解析技術および現在のゲノム情報・知識では、原因同定に至らない疾患（患児）も多数存在することが明らかになってきた。

今後は、稀少疾患収集の集約化（本研究班には琉球大学遺伝性疾患データベースと九州 *dysmorphology* 研究会）をはかって、稀少疾患収集を進める必要があるし、進める。これら稀少疾患の収集・解析拠点・診断拠点としての役割をめざす。

現在も、未だ原因同定に至っていない疾患（患児）について、新規に長崎大学原爆後障害医療研究所に導入されたHiSeq2500を使ってゲノムdata収集を進めており、いくつかの新規疾患原因遺伝子が明らかに出来るものと期待している。

今回の研究では、特に「新規原因遺伝子発見」ということに重きをおいたが、今後は遺伝子診断拠点としての責務を担うこと

も可能である。稀少疾患は少ないから稀少であるのだが、類似症状を呈する各種の通常頻度の疾患の治療の方向性を示唆する重要なゲノム情報を与えてくれるので、今後可能であるなら、web上での稀少疾患解析受託等を考える必要があるのかもしれない。また、原因が明らかになった疾患に関しては、患者症状の緩和を目指した、薬物スクリーニング研究へと進めて行かなければならない。中條-西村症候群は、炎症疾患ではあるがプロテアソームアゴニスト、アンタゴニストの開発に進めるし、歌舞伎症候群に関しては、Histone Deacetylase inhibitor (HDAC inhibitor) が有効であるのとの動物実験が報告され、遺伝子機能から推測される今後の治療薬開発、あるいは、かなりの薬剤は開発済みの所もあって治療薬のスクリーニングを行う方向で考えている。先端異骨症の原因遺伝子・新規変異を同定、ホルモン抵抗性先端異骨症の *PRKARIA* 遺伝子変異、非典型的先端異骨症の新規原因遺伝子を同定など、ホルモン補充療法やホルモン療法抵抗性群は、GNASシグナル系統の活性化等が必要であり、今後の薬剤スクリーニングの方向性が示されている。

### 4) 研究内容の効率性について

本研究では、基本的にはこれまで収集されてきた稀少疾患（1例～数例）を対象として原因遺伝子探索を行うことを提案して研究推進した。また、比較的症例の多い歌舞伎症候群は、*MLL2*, *KDM6A* 以外の遺伝子単離を目指した。研究提案時に提示した症例は全て解析終了した。半数弱には原因変異を見出した。特に、DNA repair 異常症は、劣性変異が想定できるので効率よく原因変異を単離出来た。提案した分の変異解析は十分効率良く研究できたと考える。現在は、HiSeq2500が利用可能となってdata排出量が格段に増加したが、おおむねSOLiD5500を利用したところで、シーケンスdataが不足していたために、多少とも原因特定作業が時間的に遅れた感はある。しかし、情報処理pipelineの構築を含めてdry作業部分（情報処理部門）は、設備・人員共に他施設よりも効率良く回転している。

新規稀少疾患の収集に関しては、効率的には出来ていない。確かに九州内の稀少疾患は捉えることが可能でも、全国的に収集拠点とはなれなかった。この意味でも、本当に稀少な疾患群の収集には、ナショナルセンター（新規でも既存でも）の役割は大きいと考える。

全体として、研究班全体のラボ規模から考えれば、分子遺伝学的解析は、効率良く順調に行えたと言えるが、やはり新規の疾

患解析という面で非効率的であった。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1) 国内

|                |     |
|----------------|-----|
| 口頭発表           | 70件 |
| ポスター発表         | 22件 |
| 原著論文による発表      | 4件  |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 19件 |

そのうち主なもの

### 国内論文発表

- Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y. [Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome]. *Seikagaku*. 2013. Mar;85(3):133-144. Review. Japanese. No abstract available.
- Kawakami A, Migita K, Ida H, Yoshiura K, Arima K, Eguchi K. [109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: educational lecture: 14. Autoinflammatory syndrome]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 101(9): 2733-2739, 2012 Sep.
- Ikewaki N, Sonoda T, Nakamura M, Ishizuki T, Higuchi G, Sugimoto S. Action of *Taimatsu* fermented rice germ solution on human immune responses. *J. of Kyushu Univ. of Health and Welfare* 14: 177-182, 2013, Mar.
- Ikewaki N, Sonoda T, Sato K, Inoko H. Identification of CD93 expression on hematopoietic stem cells in human neonatal umbilical cord blood cells. *J. of Kyushu Univ. of Health and Welfare* 2012 Mar;13: 101-110.
- 要 匡, 柳久美子: 常染色体優性遺伝のエクソーム解析. *医学のあゆみ* 245(5):381-385, 2013
- 吉浦孝一郎: 遺伝性疾患におけるエクソーム解析の有用性と近将来. *医学のあゆみ*, 245(5):363-368, 2013
- 三嶋博之: 全エクソーム解析における情報処理. *医学のあゆみ*, 245(5):345-351, 2013
- 黒滝直弘, 小野慎二, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎: 発作性運動誘発性舞踏アトーゼの分子メカニズム. *神経内科* 79(6):718-725, 2013.
- 要 匡: オピッツC症候群 症候群ハン

ドブック. 井村裕夫, 辻省次, 福井次矢 (編). 中山書店: 666, 2011

- 川上純, 右田清志, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 有馬和彦, 江口勝美: 自己炎症症候群 *日本内科学会雑誌* 101:2733-9, 2012.
- 右田清志, 野中文陽, 和泉泰衛, 江口勝美, 中村正, 井田弘明, 上松一永: 家族性地中海熱の臨床 炎症と免疫 21: 40-6, 2013.
- 川上純, 右田清志, 井田弘明: 自己炎症疾患 *medicina* 50:458-62, 2013.
- 井田弘明 遺伝性発熱性疾患の遺伝子診断ガイドライン *リウマチ科*50:507-511, 2013
- 井田弘明 自己炎症症候群 最新医学社 68:2561-2569, 2013
- 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. 中條-西村症候群の原因遺伝子とプロテアソーム機能異常 *リウマチ科*, 47(6): 654-660, 2012.
- 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎. プロテアソーム病 炎症と免疫, 20(6): 609-614, 2012.
- 井田弘明, 福田孝昭. 自己炎症症候群の定義と分類 *九州リウマチ* 32(2): 75-78, 2012.
- 井田弘明, 福田孝昭. 自己炎症症候群 *日本臨床* 70(suppl 8):561-568, 2012
- 井田弘明. 自己炎症症候群 *日本医事新報* 4615:78-83, 2012
- 井田弘明, 吉浦孝一郎, 金澤伸雄 特集II 自己炎症症候群 中條-西村症候群の臨床と病態 炎症と免疫 2011:19(153-157)
- 井田弘明 自己炎症症候群の遺伝子異常 *内科* 2011:107(645-652)
- 井田弘明 医学用語解説 プロテアソーム 炎症と免疫 2011: 19(297-299)
- 井田弘明 自己炎症症候群と自然免疫 *リウマチ科* 2011:46(149-154)
- 金澤伸雄, 有馬和彦, 井田弘明, 吉浦孝一郎, 古川福実: 中條-西村症候群 *日本臨床免疫学会誌* 2011:34(388-400)

### 学会発表

- 第9回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス - 放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業 - 2013年6月1日(土), 場所: 広島大学霞キャンパス, 広島  
地域集積して認められた筋萎縮性側索硬化症6名の exome 解析. 吉浦孝一郎, 木下晃, 三嶋博之, 佐々木健作, 辻野彰, 川上純

2. 公開シンポジウム一次世代遺伝子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ー平成25年7月13日13時~17時, 場所: 都市センターホテル コスモスホール 3  
個別疾患に対するアプローチ及び地域での取り組みについて 地域蓄積・収集した稀少難病の遺伝子原因究明と遺伝性疾患診断システムの構築. 吉浦孝一郎
3. 第58回日本人類遺伝学会 2013年11月20日(水)~23日(土), 江陽グランドホテル, 仙台  
O19: Ion AmpliSeq™ Custom Panel を用いたKabuki症候群の変異解析. 渡辺 聡, 三嶋博之, 朝重耕一, 木下晃, 吉浦孝一郎  
O32: シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 大塚康史, 佐々木健作, 城崎幸介, 東元 健, 岡本伸彦, 高間勇一, 窪田昭男, 松本富美, 中山雅弘, 吉浦孝一郎, 副島英伸  
O44: TogoWS REST サービスによるUCSCゲノムデータベースの利用. 三嶋博之, 西澤達也, 吉浦孝一郎, 片山俊明  
O67: PRRT2の変異は発作性運動誘発性ジスキネジアだけでなく良性家族性乳児けいれんの原因でもある. 黒滝直弘, 小野慎治, 木下 晃, 新川詔夫, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎  
P-75: ベンチトップ型次世代シーケンサを用いた遺伝子領域解析ーAarskog-Scott症候群原因関連遺伝子解析ー. 柳久美子, 要 匡, 比嘉真紀, 知念安紹, 泉川良範, 當間隆也, 岡本伸彦, 黒澤健司, 福嶋義光, 蒔田芳男, 水野誠司, 平木洋子, 田島敏広, 成富研二  
P156: Craniosynostosis, collagenopathy 220疾患を対象とした可変追加型遺伝子診断パネルの作成と実践. 要 匡, 柳 久美子, 比嘉真紀, 知念安紹, 當間隆也, 泉川良範, 新川詔夫, 吉浦孝一郎, 成富研二  
LS-11-2: ターゲットリシーケンス再びーfrom bench to clinic-. 要 匡
4. 生命医薬情報学連合大会, 2013年10月29日, 東京都江戸川区タワーホール深堀  
三嶋博之: Gene Hunting: できること・できないこと (フォーカストセッション・オミックス解析における実務者意見交換会)
5. NGS現場の会第三回研究会, 2013年9月4-5日, 神戸市神戸国際会議場, 神戸  
2-47-B: 三嶋博之, 西澤達也, 片山俊明: TogoWS RESTサービスによるUCSCゲノムデータベースの利用.
6. 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日(金)~21日(日), 広島国際会議場, 広島市文化交流会館; 広島  
O-116: FGD1遺伝子変異を認める Aarskog-Scott症候群の特徴. 要 匡, 岡本伸彦, 黒澤健司, 泉川良範, 福嶋義光, 水野誠司, 成富研二  
DIS3L2のエクソン9の欠失変異を認めた Perlman症候群の本邦第一例. 岡田純一郎, 廣瀬彰子, 神田 洋, 岩田欧介, 福澤龍二, 高柳 俊光, 渡邊順子, 松石豊次郎.  
乳糖除去MCTミルク(ML-3)を用いたシトリン欠損症(NICCD)の1例. 横地賢興, 柳忠宏, 関祥孝, 渡邊順子, 松石豊次郎, 水落建輝, 猪口隆洋, 早坂清, 呉繁夫
7. 第53回日本先天異常学会学術集会 2013年7月21日(日)~23日(火), 千里ライフサイエンスセンター, 大阪  
S1-2: 硬組織先天異常の遺伝学. 要匡
8. 第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日~6日 福岡  
井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎 プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態
9. 第57回日本リウマチ学会総会 2013. 4. 18 京都  
井田弘明, 海江田信二郎, 井手元晶子, 吉田直実, 本多靖洋, 福田孝昭. プロテアソーム機能不全症における慢性炎症の解析  
藤川敬太, 塚田敏昭, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 山崎聡士, 中村英樹, 川上純, 岩永希, 植木幸孝, 右田清志, 井田弘明. 原発性肥大性骨関節症患者の疾患遺伝子解析とMEFV変異の検討  
吉田直実, 井田弘明, 海江田信二郎, 井手元晶子, 本多靖洋, 右田清志, 福田孝昭. 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索
10. 第34回日本炎症・再生医学会 2013. 7. 3 京都  
井田弘明, 藤川敬太, 海江田信二郎, 三嶋博之, 吉浦孝一郎, 右田清志, 川上純, 福田孝昭. 自己炎症性骨疾患である肥大性骨関節症の遺伝子検索

- 山下文也, 井田弘明, 吉田直実, 井手元晶子, 海江田信二郎, 右田清志, 福田孝昭. 不明熱患者における自己炎症症候群の遺伝子検索
11. 第115回日本小児科学会学術集会  
2012年4月20日(金)~22日(日), 福岡国際会議場; 福岡
- O-334: 次世代シーケンサによるレンズ小眼球症候群の変異同定と診断システムの確立. 要 匡, 當間隆也, 村松友佳子, 板垣裕輔, 水野誠司, 黒澤健司, 成富研二
- O-235: 骨髄移植を受けたI-cell病の長期予後. 渡邊順子, 矢部晋正, 加藤俊一, 大友孝信, 酒 井則夫, 賀佐伸省, 松石豊次郎, 芳野 信
- O-059: 高度肺気腫に対し肺容量減少術が著効したFLNA1遺伝子変異を持つ女兒の術語経過報告. 十亀由喜子, 岡松由記, 木村光一, 渡邊順子, 芳野信, 松石豊次郎
- O-233: SNPに基づくハプロタイプ解析による差異OTCアレルの特定. 芳野信, 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 神田芳郎, 澤田 智, 岡野善
- P-523: Hunter症候群患児に対するIdursulfatase補充は心室中隔, 左室後壁肥厚を改善する. 高瀬隆太, 大平智子, 渡邊順子, 須田憲治, 松石豊次郎, 芳野 信
- P-533: Zellweger症候群の点状石灰化の形態は鑑別診断上価値がある. 芳野裕子, 牛嶋規久美, 下村 豪, 松岡尚久, 岡田純一郎, 久野 正, 浦部大策, 芳野 信, 下澤伸行
12. 第35回日本小児遺伝学会学術集会 2012年4月18日(水)~19日(木), 久留米大学筑水会館, 久留米.  
11:40~12:30: 次世代シーケンスを中心とした最近の話題. 吉浦孝一郎  
1-2-4: 家村素史, 渡邊順子, 高瀬隆太, 吉本裕良, 工藤嘉公, 芳野 信, 松石豊次郎, 吉田晶子, 森崎裕子, 森崎隆幸, 須田憲治. 複数弁置換術および冠動脈拡大を伴い成人期まで経過観察し得ている Shprintzen-Goldberg症候群の一例.
13. 第8回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業-  
2012年6月2日(土), 場所: 長崎大学医学部良順会館ボードインホール, 長崎  
3-7: 次世代シーケンサーSOLiD5500による塩基配列決定の問題点とプロトコルの改良. 吉浦孝一郎, 林田知佐, 川道麻衣子, 佐々木健作, 木下晃, 三嶋博之
14. 第33回日本炎症再生医学会 H24年7月5日~6日 福岡  
プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の炎症病態. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 吉浦孝一郎
15. 第52回日本先天異常学会学術集会  
2012年7月6日(金)~8日(日), 東京女子医科大学弥生記念講堂; 東京  
PA2-4: Bohring-Opitz症候群およびOpitz C症候群における遺伝子変異. 要 匡, 柳久美子, 福嶋義光, 蒔田芳男, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
16. 第19回日本遺伝子診療学会 2012年7月27日(金)~28日(土), 三井ガーデンホテル千葉; 千葉  
O-7: Aarskog-Scott症候群におけるFGD1遺伝子変異解析. 要 匡, 柳久美子, 岡本伸彦, 黒澤健司, 泉川良範, 福嶋義光, 蒔田芳男, 近藤郁子, 塚原正人, Ayca Altincik, 水野誠司, 伊藤靖典, 成富 研二
17. 第63日本皮膚科学会中部支部学術大会  
2012年10月13日(土)~14日(日), 場所: 大阪国際会議場, 大阪  
シンポジウム1【自己炎症疾患研究の目指すもの】SY1-4: 遺伝子ハンティングの実際.
18. 第57回日本人類遺伝学会2012年10月24日(水)~27日(土), 京王プラザホテル, 東京  
シンポジウム5(英語セッション)  
【次世代シーケンサーと疾患ゲノム解析】S5-2: 次世代シーケンサー解析対象疾患の選択.  
LS-11-2: ターゲットリシーケンス再び-from bench to clinic-. 要 匡  
O-69: BCOR遺伝子変異(c.254C>T)を認めた胎児Lenz無眼球症の1例. 鈴森伸宏, 要 匡, 柳久美子, 村松友佳子, 谷合弘子, 水谷栄太, 大林伸太郎, 齋藤伸治, 杉浦真弓  
O-110: Perlman症候群におけるDIS3L2のエクソン9の欠失はLINE-1間の非相同組み換えによって生じる. 東元 健, 前田寿幸, 八木ひとみ, 岡田純一郎, 佐々木健作, 吉浦孝一郎, 渡邊順子, 副島英伸  
P-5: G-band染色により核型46,XY,der(3)der(7),inv ins(3;7)(q21;q32q21.1)とされた裂手裂足患児の転座点解析. 柳 久美子, 要



- 匡, 小口良子, 當間隆也, 泉川良範, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
- P-12: 全胞状奇胎特異的microRNAの同定とその臨床応用に関する検討. 長谷川ゆり, 三浦清徳, 東嶋 愛, 城 大空, 阿部修平, 三浦生子, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- P-130: ホルモン非抵抗性先端異骨症のエクソーム解析. 要 匡, 柳 久美子, 小口良子, 成富研二, 當間隆也, 近藤達郎, 二井英二, 外木秀文, 西村 玄, 吉浦孝一郎, 太田 亨, 新川詔夫, 松浦信夫, Dong-Kyu Jin
- P-82: 22q11.2欠失症候群の2家系の経験 Experience with 2 families carrying 22q11.2 Deletion Syndrome. 原田なをみ, 沼田早苗, 前野泰樹, 須田憲治, 芳野 信, 松石豊次郎, 橋本 隆, 渡邊順子
19. 第24回日本小児口腔外科学会総会・学術大会, 2012年11月24日(土), 名古屋市愛知学院大学  
教育講演 6: 次世代シーケンサーを用いたDisease Gene Hunting. 三嶋博之
20. 第54回日本先天代謝異常学会 2012.11.15-17 じゅうろくプラザ(岐阜市)
- O-49: Ornithine transcarbamylase (OTC) 欠損症に潜在する凝固異常. 井原健二, 吉野 信, 保科隆之, 原田なをみ, 石井加奈子, 長谷川有紀, 渡邊順子, 山口清次, 原 寿郎
- O-69: 膝蓋骨の異常石灰化を契機に Zellweger症候群の診断に至った一例. 芳野裕子, 牛嶋規久美, 下村 豪, 松岡尚久, 岡田純一郎, 久野 正, 浦部大策, 渡邊順子, 芳野 信, 下澤伸行
21. 第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月11日(火)~14日(金), 福岡市福岡国際会議場・マリンメッセ福岡, 福岡
- 3W2III-6(口演): ヒトゲノム変異解析ワークフローにおける公共データベース活用. 三嶋博之, 吉浦孝一郎
- 3P-0053(ポスター): ヒトゲノム変異解析ワークフローにおける公共データベース活用. 三嶋博之, 吉浦孝一郎
- 4P-0017: Re-sequencing and refinement of genomic structure of six susceptibility regions to diabetes mellitus in a mice strain (*Mus musculus molossinus*). Kaname T, Yanagi K., Song S., Li Z., Yamamura K-i.
- 4P-0513: Expression and cellular localization of the Trk-fused gene (TFG). Yanagi K., Kaname T., Sakiyama Y., Takashima H., Naritomi K.
22. 2012年10月 バイオジャパン(横浜) 荻 朋男.
23. 2012年7月 東京医科歯科大学難治疾患研究所シンポジウム(東京) 荻 朋男.
24. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日(火)~16日(金), パシフィコ横浜, 横浜.  
2P-0182: The Ruby UCSC SPI: accessing the UCSC Genoe Database using Ruby. Hiroyuki Mishima, Jan Aerts, Koh-ichiro Yoshiura  
2S17-I-2: The practice of whole exome sequencing in two genetic diseases, X-linked recessive and autosomal dominant disorders. T. Kaname  
2P-0831: Screening of mutations in the *FGDI* gene in Japanese patients with Aarskog-Scott syndrome. K. Yanagi, T. Kaname, K. Naritomi
25. 第56回日本人類遺伝学会2011年11月9日(水)~12日(土), 幕張メッセ, 千葉
- O-010: 免疫プロテアソームの形成以上と活性低下により自己炎症疾患中條-西村症候群が発症する. 木下 晃, 三嶋博之, 有馬和彦, 金澤伸雄, 村田茂穂, 井田弘明, 吉浦孝一郎
- O-070: SNPマイクロアレイを用いたホモザイゴシティーマッピング. 三嶋博之, 黒滝直弘, 木下 晃, 金澤伸雄, 井田弘明, 吉浦孝一郎
- O-085: SNPを用いたハプロタイプ分析による変異OTCアレルの同定. 芳野信, 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 神田芳郎, 澤田 智, 長谷 豊, 岡野善行
- O-103: 子宮体癌特異的microRNAの同定とその有用性に関する検討. 城大空, 三浦清徳, 平木宏一, 東嶋愛, 阿部修平, 長谷川ゆり, 三浦生子, 嶋田貴子, 山崎健太郎, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- O-104: HPV-DNA型別による持続感染と子宮頸部細胞診の変化. 山崎健太郎, 三浦清徳, 池本理恵, 三浦生子, 嶋田貴子, 小寺宏平, 藤下 晃, 鮫島哲郎, 村上 誠, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 増崎英明
- O-113: SMOCは眼球・四肢発症に重要である. 浜之上はるか, 岡田一平, 寺田晃士, 當間隆也, Megarbane

- Andre, Cogulu Ozgur, 堀江恭二, 竹田潤二, 古市達哉, 池川志郎, 新川詔夫, 平原史樹, 要 匡, 吉浦孝一郎, 鶴崎美徳, 土井 宏, 三宅紀子, 古川貴久, 松本直通, 才津浩智
- O-131: 沖縄県における前庭水管拡大症の遺伝学的検討. 我那覇章, 鈴木幹男, 成富研二, 要 匡, 柳久美子, 宇佐美真一
- O-148: 重篤な呼吸障害を合併した異所性灰白質症 (PNH) 乳児例におけるFLNA遺伝子変異解析. 渡邊順子, 岡田純一郎, 大矢 崇, 岡松由記, 木村光一, 芳野 信, 松石豊次郎
- P-008: アレイ染色体検査で同定したJoubert症候群の一例. 松井 健, 齋藤和正, 近藤達郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎, 原田直樹
- P-023: ホモ接合マッピングによる統合失調症の感受性遺伝子の同定. 黒滝直弘, 田崎真也, 三嶋博之, 小野慎治, 今村 明, 菊池妙子, 西田奈央, 徳永勝士, 吉浦孝一郎, 小澤寛樹
- P-067: Aarskog-Scott症候群におけるFGDI遺伝子変異. 柳久美子, 要 匡, 岡本伸彦, 塚原正人, 黒澤健司, 泉川良範, 福嶋義光, 蒔田芳男, 近藤郁子, Ayca Altincik, 水野誠司, 伊藤靖典, 成富 研二
- P-070: OpitzC様症候群 (Bohring-Opitz症候群) におけるASXL1遺伝子変異. 要 匡, 柳 久美子, 福嶋義光, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 新川詔夫, 成富研二
- P-148: Fabry病の遺伝カウンセリング 11家系の経験. 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 芳野 信, 齊藤伸道
26. 第18回出生前診断研究会2011年10月1日 (土), 佐賀大学医学部臨床大講堂, 佐賀
- O-6: Lenz小眼球症候群を呈する一家系の原因遺伝子解析. 要 匡, 柳久美子, 當間隆也, 村松友佳子, 森田この美, 池松真也, 板垣裕輔, 水野誠司, 吉浦孝一郎, 成富研二
27. 第7回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2011年6月4日 (土), 場所: 広島大学霞キャンパス, 広島
- 2-4: microarray CGH 解析によるヒパクシャ乳癌におけるゲノム不安定性の同定. 及川将弘, 吉浦孝一郎, 近藤久義, 三浦史郎, 永安 武, 中島正洋
28. 第84回日本生化学会大会 2011年9月21日 (水) ~24日 (土), 京都国際会議場; 京都
- 3P-0554: 免疫グロブリンスーパーファミリー CD96の細胞外マトリックスタンパク質との反応性の検討. 要 匡, 柳久美子, 森田この美, 池松真也, 成富研二
29. 第51回日本先天異常学会学術集会 2011年7月22日 (金) ~24日 (日), シェーンバツハ・サボー; 東京
- P-065: Opitz三角頭蓋症候群原因遺伝子CD96のPCR-HRM法による変異スクリーニングシステム. 要 匡, 森田この美, 柳久美子, 花房宏昭, 吉浦孝一郎, 池松真也, 成富研二
30. 第464回日本小児科学会福岡地方会例会 2011年4月9日 (土), 福大メディカルホール, 福岡.
- 11:  $p57^{KIP2}$  (KIP2)の遺伝子変異を認めたBeckwith-Wiedemann症候群(BWS)の一例. 岡田純一郎, 芳野 信, 渡邊順子
- 18: 亜鉛欠乏による難治性濃痂疹の一例. 坂西信平, 伊藤沙織, 今城 透, 倉田 毅, 竹廣敏史, 石堂雄毅, 河野 剛, 秋田幸大, 大部敬三, 渡邊順子
31. 第34回日本小児遺伝学会学術集会2011年8月11日 (木), パシフィコ横浜会議センター, 横浜
- $p57^{KIP2}$  (KIP2)の遺伝子変異を認めたBeckwith-Wiedemann症候群(BWS)の一例. 岡田純一郎, 東元 健, 八木ひとみ, 芳野 信, 副島英伸, 渡邊順子
32. 第114回日本小児科学会学術集会 2011年8月12日 (金) ~14日 (日), グランドプリンスホテル新高輪, 東京
- 芳野 信, 大平智子, 渡邊順子, 岡田純一郎, 大矢崇志, 松石豊次郎: メチルマロン酸血症患者におけるneuroprotection
33. 第53回日本先天代謝異常学会 2011年11月24日 (木) ~26日 (土), ホテルニューオオタニ幕張, 千葉
- SNPに基づくハプロタイプ解析による変異OTCアレルの特定. 芳野 信, 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 神田芳郎, 澤田 智, 長谷 豊, 岡野善行
- 骨髄移植を受けたI-cell病患者の長期予後. 渡邊順子, 矢部普正, 加藤俊一, 大友孝信, 酒井規夫, 賀佐伸省, 祐川 (早川) 和子, 芳野 信
- 高分解能融点分析によるOTC遺伝子の

- 変異部分の検出. 原田なをみ, 沼田早苗, 渡邊順子, 芳野 信
- シトリン欠損症患者の倦怠感とQOLの実態と関連に関する研究. 小林京子, 岡野義行, 井原健二, 伊藤哲也, 芳野 信, 渡邊順子, 梶 俊策, 大浦敏博, 長尾雅悦, 野口篤子, 虫明聡太郎, 法橋尚宏
34. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.7.17-7.20 神戸市シンポジウム  
井田弘明 成人の自己炎症性疾患の炎症病態.  
口演  
野中文陽, 江口勝美, 右田清志, 井田弘明, 川上純 MEFV R202Q 変異を認めた IMAM (inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages) の1例  
吉田つかさ, 本多靖洋, 海江田信二郎, 丸岡浩誌, 福田孝昭, 井田弘明 SLE に合併した蛋白漏出胃腸症の一例  
荒牧俊幸, 中島宗敏, 古賀智裕, 川尻真也, 山崎聡士, 中村英樹, 本多靖洋, 井田弘明, 折口智樹, 福田孝昭, 江口勝美, 川上純  
タクロリムスのループス腎炎に対する有用性の検討 —前向き試験—  
藤秀人, 井田弘明, 曾根本恵美, 佐々木均, 植木幸孝, 江口勝美 関節リウマチ治療におけるメトトレキサートの時間薬物療法  
上田尚靖, 塚本浩, 石ヶ坪良明, 楠原浩一, 武井修治, 蓑田清次, 鷺尾昌一, 井田弘明, 高橋裕樹, 藤井隆夫, 田平知子, 大田俊一郎, 田中淳, 藤健太郎, 古川牧緒, 井上靖, 有信洋二郎, 新納宏昭, 赤司浩一, 堀内孝彦 TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の全国実態調査  
金澤伸雄, 古川福実, 井田弘明 中條—西村症候群: 新規幼児例の報告と類似疾患の外国報告例との比較  
有馬和彦, 井田弘明, 折口智樹, 金澤伸雄, 江口勝美 全身性炎症を呈する遺伝性プロテアソーム機能不全症の発見  
田尻守祐, 井田弘明, 海江田信二郎, 本多靖洋, 福田孝昭 膠原病関連間質性肺炎と特発性間質性肺炎との差異; 気管支肺胞洗浄分析から
35. 第 41 回九州・沖縄支部学術集会 (九州リウマチ学会) 2011.3.19-20 宮崎市  
本多靖洋, 勝目菜紗子, 井田弘明, 海江田信二郎, 吉田つかさ, 矢野真弓, 竹尾正影, 松岡昌信, 日高由紀子, 弓削健太郎, 福田孝昭 猛暑の真夏に発症したリベドを伴う有通性皮膚潰瘍  
本多靖洋, 海江田信二郎, 井田弘明, 矢野真弓, 竹尾正影, 松岡昌信, 日高由紀子, 福田孝昭, 弓削健太郎 挙児希望関節リウマチ患者へエタネルセプトの継続投与を行い, 妊娠・出産・授乳した3症例
36. 第 32 回日本炎症・再生医学会 2011.06.02-03 京都市  
井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美 プロテアソーム機能不全症(中條-西村症候群)の病態解析  
金澤伸雄, 井田弘明 中條-西村症候群(家族性日本熱)と脂肪萎縮を伴う自己炎症疾患
37. 44<sup>th</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists (cosponsor: the Asia-Pacific Developmental Biology Network) kinawa Convention Center, Okinawa, May 18-21, 2011  
P-1189: Analysis of interaction between CD96 and extracellular matrix proteins. T. Kaname, K. Yanagi, K. Naritomi
- 2) 海外  
口頭発表 8件  
ポスター発表 14件  
原著論文による発表 79件  
それ以外 (レビュー等) の発表 2件  
そのうち主なもの
- 論文発表
1. Kaname T, Yanagi K, Naritomi K. A commentary on the promise of whole exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*, (2014) in press.
  2. Suzumori N, Kaname T, Muramatsu Y, Yanagi K, Kumagai K, Mizuno S, Naritomi K, Saitho S, Sugiura M. Prenatal diagnosis of X-linked recessive Lenz microphthalmia syndrome. *J Obstetr Gynaecol Res*, (2013) 39:1541-547.
  3. Altuncik A, Kaname T, Demir K, Böber E. A novel mutation in a mother and a son with Aarskog-Scott syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, (2013) doi: 10.1515/jpem-2012-0233. [Epub ahead of print].
  4. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Naritomi K, Tono T, Usami S, Suzuki

- M. Pathogenic substitution of IVS15+5G>A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome. *J BMC Med Genet*, (2013) 14 :56.
5. 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, Saito 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. 161A(6): 1221-1237.
  6. Woodbine L, Neal JA, Sasi NK, Shimada M, Deem K, Coleman H, Dobyns WB, Ogi T, §Meek K, §Davies EG, §Jeggo PA. PRKDC mutations in a SCID patient with profound neurological abnormalities. *The Journal of Clinical Investigation*, 123: 2969-2980 (2013).
  7. Kaname T, Yanagi K, Naritomi K. A commentary on the promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*, (2014) in press.
  8. Kaname T, Yanagi K, Naritomi K. A commentary on the diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome and related disorders. *J Hum Genet*, 58(2): 57, 2013.
  9. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassih H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T. Malfunction of Nuclease ERCC1-XPF Results in Diverse Clinical Manifestations and Causes Cockayne Syndrome, Xeroderma Pigmentosum, and Fanconi Anemia. *The American Journal of Human Genetics*, 92: 807-819 (2013).
  10. Matsuse M, §Mitsutake N, Tanimura S, Ogi T, Nishihara E, Hirokawa M, Fuziwara CS, Saenko VA, Suzuki K, Miyauchi A, Yamashita S. Functional characterization of the novel BRAF complex mutation, BRAF(V600delinsYM), identified in papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Cancer*, 132: 738-743 (2013).
  11. Ogi T, Walker S, Stiff T, Hobson E, Limsirichaikul S, Carpenter G, Prescott K, Suri M, Byrd P, Matsuse M, Mitsutake N, Nakazawa Y, Vasudevan P, Barrow M, Stewart G, Taylor M, O'Driscoll M, and Jeggo P. Identification of the first ATRIP-deficient patient and novel mutations in ATR define a clinical spectrum for ATR-ATRIP Seckel syndrome. *PLoS Genetics*, 8: e1002945 (2012).
  12. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann A, Yoshiura K, and Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nature Genetics*, 44 : 586-592 (2012).
  13. Migita K, Agematsu K, Masumoto J, Ida H, Honda S, Jiuchi Y, Izumi Y, Maeda Y, Uehara R, Nakamura Y, Koga T, Kawakami A, Nakashima M, Fujieda Y, Nonaka F, Eguchi K, Furukawa H, Nakamura T, Nakamura M, Yasunami M. The contribution of SAA1 polymorphisms to Familial Mediterranean fever susceptibility in the Japanese population. *PLoS One* 2013;8(2):e55227.
  14. Ikewaki N, Sonoda T, Nakamura M, Ishizuki T, Higuchi G, Sugimoto S. Action of *Taimatsu* fermented rice germ solution on human immune responses. *J. of Kyushu Univ. of Health and Welfare* 2013 Mar;14: 177-182.
  15. Ihara K, Yoshino M, Hoshina T, Harada N, Kojima-Ishii K, Makimura M, Hasegawa Y, Watanabe Y, Yamaguchi S, Hara T. Coagulopathy in Patients With Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Remission State: A Previously Unrecognized Complication. *Pediatrics*. 131(1):e327-330, 2013.
  16. Miyake N, Yano S, Sakai C, Hatakeyama H, Matsushima Y, Shiina