厚生労働行政推進調査事業費補助金

（難治性疾患政策研究事業）

難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

令和４年度　総括・分担研究報告書

令和５（2023）年３月

研究代表者　水澤英洋

国立研究開発法人　国立精神・神経医療研究センター

Researches on rare and intractable diseases
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

The summary report of the integrative research on genomic medicine of rare diseases in FY2022, Summary/Shared Research Report

March, 2023

Chairperson：Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.
National Center of Neurology and Psychiatry

目　　次

I.　総括研究報告
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究 **1**
水澤　英洋　（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター）

II.　分担研究報告
1.　難病ゲノム医療における協力医療機関の体制に関する検討 **15**
竹内　勤　（慶應義塾大学 医学部）
2.　同意書の検討・国民への普及啓発について **19**
武藤　香織　（国立大学法人 東京大学 医科学研究所）
3.　臨床情報収集項目の検討 **23**
山野　嘉久　（聖マリアンナ医科大学　医学部）
4.　ゲノム基盤の運営・管理方法の在り方の検討及び運用手順書の作成 **27**
徳永　勝士　（国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所
ゲノム医科学プロジェクト）
5.　医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方についての研究 . . **29**
縄野　雅夫　（日本製薬工業協会　研究開発委員会）
6.　国際的な希少疾病データベースと指定難病の相関関係の整理 **31**
鎌谷　洋一郎　（国立大学法人 東京大学大学院 新領域創成科学研究科）
7.　二次的所見の検討 **37**
小杉　眞司　（国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科）

III.　研究成果の刊行に関する一覧表 **41**

IV.　特筆業績 **67**

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度 総括研究報告書

研究課題名：難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

研究代表者：水澤　英洋　　国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

研究分担者：竹内　　勤　　慶應義塾大学 医学部
研究分担者：武藤　香織　　国立大学法人 東京大学 医科学研究所
研究分担者：山野　嘉久　　聖マリアンナ医科大学 医学部
研究分担者：徳永　勝士　　国立研究開発法人 国立国際医療研究センター　研究所 ゲノム医科学プロジェクト
研究分担者：縄野　雅夫　　日本製薬工業協会 研究開発委員会
研究分担者：鎌谷洋一郎　　国立大学法人 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
研究分担者：小杉　眞司　　国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科
研究協力者：三宅　紀子　　国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所 疾患ゲノム研究部

研究要旨

国の全ゲノム解析等実行計画（第１版）にもとづき、「オミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究」と「希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究」拠点の検体を活用した「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発（先行解析）」を遅滞なく円滑に開始し、「難病プラットフォーム」、「難病ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの実態調査と教育システムの構築に関する研究」及び「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」などと充分な連携を図りつつ、全ゲノム解析等実行計画の着実な遂行に向け、難病ゲノム医療に関する各種研究班とも連携して、先行解析の円滑な実施及び本格解析ための体制整備を戦略的に進める。

2022 年度は 4 月、6 月、7 月、10 月、12 月、2 月、3 月に班会議を、7 月と 2023 年 2 月に患者会との意見交換会を全てオンラインで開催した。

計画通り①協力医療機関、②同意書の検討・国民への普及啓発、③臨床情報の検討、④ゲノム基盤の運営・管理、⑤医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方、⑥国際連携、⑦人材育成等についての体制整備に関して、各研究分担者が担当して検討しその成果を公開した。2020 年度発足した先行解析研究、2021 年度発足した「難病の全ゲノム解析等に関するゲノム基盤実証研究」は順調に進捗し、予定の成果を達成して完了した。全ゲノム解析等の推進に関する専門員会とも連携してゲノム医療全体の推進に貢献すると共に、難病の患者・家族との勉強会や意見交換会を開催し市民参画も推進した。

A.研究目的

難病のゲノム医療の推進にあたり、2019年6月に閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針2019」を受け、厚生労働省では、同年10月に「難病に関するゲノム医療の推進に関する検討会」（以下、「検討会」）を設置した。検討会等での議論を基に、同年12月に全ゲノム解析等実行計画（第１版）が策定され、難病の全ゲノム解析等は、難病の早期診断、新たな治療法開発など、難病患者のより良い医療の推進のために実施し、全ゲノム解析等により、難病の本態解明、効果的な治療・診断方法の開発促進を進めていくこととされた。具体的な進め方として、難病のゲノム解析拠点 [日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業において運営されているオミックス解析を通じて希少難治性疾患の医療に貢献する基盤研究（以下「オミックス解析研究」）の拠点及び希少未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究（以下「IRUD」）解析拠点]の検体及び今後提供される新たな検体を対象に先行解析を行い、本格解

析の方針決定と体制整備を進めることとされた。

本研究では、全ゲノム解析等実行計画の着実な遂行に向け、難病ゲノム医療に関する各種研究班との連携の下、先行解析の円滑な実施及び本格解析ための体制整備を戦略的に進めることを目的とする。

初年度は、①協力医療機関、②同意書の検討・国民への普及啓発、③臨床情報の検討、④ゲノム基盤の運営・管理、⑤医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方、⑥国際連携、⑦人材育成等についての体制整備に関する検討を行い、各種同意書・症例報告書等のひな形を作成し、「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（先行解析研究）の円滑な発足に貢献した。２年目以降は、先行解析の実施状況を確認しながら、ゲノム医療実現に向けた難病ゲノム医療の拠点となる病院・運営主体等の体制整備、人材育成等、引き続き検討を進め本格解析に向けた提言を行う。

なお、本研究は、AMEDのオミックス研究班及びIRUDの他、「難病プラットフォーム」、また、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の「難病ゲノム医療に対応した遺伝カウンセリングの実態調査と教育システムの構築に関する研究」、「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究」などと充分な連携を図りつつ実施する。

B.研究方法

３年目にあたる2022年度は、初年度から引き続いて各分担に分かれ、①協力医療機関、②同意書の検討・国民への普及啓発、③臨床情報の検討、④ゲノム基盤の運営・管理、⑤医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方、⑥国際連携、⑦人材育成や二次的所見等についての体制整備に関する検討を行う。全体としても引き続き難病ゲノム医療に関する各種研究班や全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会とも緊密な連携のもとに議論を進め、実行計画2022の策定に協力する。患者・家族会と協議して意見交換会を開催する。

① 難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性を踏まえた上で、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討する（竹内研究分担者）。

② 2021年から継続して難病の患者・家族との意見交換会を実施し、最新の法令・指針の改正状況を踏まえ、産業界による利活用や海外の機関のデータの二次利用を前提として、本事業で難病の患者・代諾者・血縁者のインフォームド・コンセントに用いるICF（説明同意文書）モデル文書素案を策定し、公募で選ばれた患者・家族による査読を実施する。患者や国民への普及啓発に関して、全ゲノム解析ならびに難病ゲノム医療に関する説明補助資料や説明動画について患者・家族と専門家が意見交換を行う場を設ける。PPI（患者・市民参画、Patient and Public Involvement）の取り組みを重視しながら本事業に関わるステークホルダーの意向や懸念の把握に努める（武藤研究分担者）。

③ 難病に関する臨床情報について、必要な収集項目を抽出・分類する。エクセルファイルで収集項目の暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関から臨床情報を収集し、項目についての検討を重ねる。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成する（山野研究分担者）。

④ AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」(全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」について、以下(1)～(3)の内容を検討する。(1)臨床情報データベースの仕様 (2)データ利活用システムのあり方と仕様 (3)ゲノム解析データの共有方針。その他の運営・管理に必要な事項を検討して取りまとめる（徳永研究分担者）。

⑤ 先行研究の実施状況や、厚労省での「実行計画2022」策定に向けた検討内容を踏まえ、産業界の視点から利活用が促進されるためのポイントを整理し、意見交換を行う。利活用のトライアルを実施し産業界も一緒に検討を行うことで、課題を洗い出して制度設計につなげる（縄野研究分担者）。

⑥ 前年度に作成した指定難病-ICD11-Orphanet-OMIM対応表の更新を行う（鎌谷研究分担者）。

⑦ 全国遺伝子医療部門連絡会議の134施設と日本小児総合医療施設評議会の38施設に対し、我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の二次的所見の開示の状況を把握するためのプレ調査と無記名式アンケートを実施する（小杉研究分担者）。

（倫理面への配慮）

本研究は難病のゲノム医療推進のために様々な観点から検討することが本務であり、本研究そのものに倫理的な問題はない。

C.研究結果

2022 年度は、4 月、6 月、7 月、10 月、12 月、2 月、3 月にオンラインによる班会議を開催し、7 月と 2023 年 2 月に患者会との意見交換会を行い、以下の①～⑦の様な成果が得られた。

① 難病医療提供体制の中の難病ゲノム体制の位置付けについて、診療施設がカバーする疾患の特性や地域性などについて検討した。難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性を踏まえ、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討した（竹内研究分担者）。

② ICF 素案の策定に先駆け、2022 年 6 月~7 月に本事業に必要な倫理的配慮の基本方針を検討する意見交換会を実施した。難病の患者・家族会から参加者を募集し、7 月に 2 回に渡って倫理的配慮の論点を議論する検討会を開催した。まとめた論点に基づいて 7 月末に患者・家族と研究班員が ELSI（倫理的法的社会的課題）について議論する場を設けた。また、患者・家族の知見を取り入れながら 2022 年 8 月～9 月に難病の ICF モデル文書を策定し、公募で選ばれた患者・家族による査読を実施し、意見を反映した素案を厚生労働省に提出した。2023 年 2 月には、諸外国や国内の既存のゲノム解析関連説明動画について、専門家と患者・家族が一緒に視聴し対話するイベントを開催し、全ゲノム解析等実行計画の説明補助資料や説明動画にどのような要素や配慮が求められるかについて、意見を聴取した。また、これまで十分に議論されていなかった未成年の参加者への配慮について倫理的な課題が明らかになった（武藤研究分担者）。

③ 難病に関する臨床情報の収集項目の見直しを行い、電子システムを用いて構造化データを収集する方針および ID 体系を協議した（山野研究分担者）。

④ 難病のゲノム医療に向けた全ゲノム解析プロジェクトにおける「ゲノム基盤」のあり方を検討し、以下(1)～(3)について基本構想ならびに方針案をまとめた。(1)臨床情報のデータベース、(2)データ利活用システム、(3)ゲノム解析データの共有。さらに AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の進捗状況について報告した（徳永研究分担者）。

⑤ 産業界の視点から利活用が促進されるためのポイントを整理し、意見交換を行った（縄野研究分担者）。

⑥ 前年度に作成した指定難病-ICD11-Orphanet-OMIM 対応表について、Orphanet、OMIM とも 2022 年度版を取得し、対応表の更新を行った。英国 Genomics England（GEL）、仏国 Plan France Médecin Génomique 2025（PFMG2025）を訪問し、難病ゲノム診療体制について意見交換を行い、全ゲノム解析対象疾患名リストを取得し、新たに対応表に組み入れることを検討した（鎌谷研究分担者）。

⑦ 全国遺伝子医療部門連絡会議と日本小児総合医療施設評議会の構成施設を対象に行ったプレ調査と無記名式アンケートにより、二次的所見の開示に対して本邦では海外よりも消極的であると考えられた。開示対象の決定において、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、方針を定めたガイドライン、また開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載が重要であることが示唆された（小杉研究分担者）。

先行解析研究および実証事業には、水澤研究代表者、徳永研究分担者、山野研究分担者が参加するとともに、班会議では毎回、徳永研究分担者と実証事業責任者の三宅紀子部長から報告を受け、詳細な情報が共有され、非常に緊密な連携が保たれた。

D.考察

本研究は、難病のゲノム医療推進のために様々な観点から総合的に検討するという大変広範囲に亘る項目を担当した。年7回の班会議と年2回の患者会との意見交換会をオンラインで行い、全ゲノム解析等実行計画の着実な遂行に向け、その改訂に貢献した。また、難病ゲノム医療に関する各種研究班との連携の下、先行解析と実証事業の順調な進捗と目標達成に大きく寄与した。さらに、2023年度からの「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践」（全ゲノム本格解析）発足のための体制整備に協力した。

E.結論

全ゲノム解析等実行計画の体制整備を確実に進め、難病のゲノム医療推進に貢献することができた。緊密に連携する先行解析研究、実証事業、IRUDも極めて順調に発展し、次年度以降の本格解析の発足にも貢献した。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1.論文発表

【雑誌】

1. Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, Nakajima K, Ishida T, Ishiguro Y, Kanke K, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Mizusawa H, Kishida S, Miura Y, Ohta A, Kajioka T, Hibi T, on behalf of the AJM300 Study Group*: AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of α4-integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 7(7): 648-657, 2022
2. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H: Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet. 67(9): 505-513, 2022
3. Matsumoto K, Suzuki K, Yoshida H, Magi M, Matsumoto Y, Noguchi-Sasaki M, Yoshimoto K, Takeuchi T, Kaneko Y. Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis. Arthritis Res Ther. 25(1): 1, 2022
4. Akiyama M, Yoshimoto K, Ishigaki S, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y: Disease specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signaling pathways in spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 62(3): 1296-1305, 2022
5. Tanemura S, Tsujimoto H, Seki N, Kojima S, Miyoshi F, Sugahara K, Yoshimoto K, Suzuki K, Kaneko Y, Chiba K, Takeuchi T: Role of interferons (IFNs) in differentiation of T peripheral helper cells (Tph) cells 2: IFNαand IFNλcooperatively contribute to the expansion of Tph cells in systemic lupus erythematosus. Int Immunol. 34(10): 519-532, 2022
6. Bae S-C, Bang S-Y, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng R-X, Otomo N, Kwon Y-C, Sheng Y, Sugano N, Hwang M Y, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung W T, Huang H, Takahashi D, Lee S-S, Wang M, Karino K, Zheng X, Miyamura T, Kang Y M, Ye D, Nakamura J, Suh C-H, Tang Y, Motomura G, Park Y-B, Ding H, Kuroda T, Choe J-Y, Li C, Niiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn G-Y, Fei W, Takeuchi T, Shin J-M, Li K, Kawaguchi Y, Lee Y-K, Wang Y, Amano K, Park D J, yanggwl, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Tomizuka K, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Amasaki Y, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Yamamoto K, Ohmura K, Kim T-H, Yang S, Yamamoto T, Kim B-J, Shen N, Ikegawa S, Lee H-S,hang X: Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study. Ann Rheum Dis. 81(9): 1273-1280, 2022
7. Suematsu H, Kim K, Yamamoto T, Bang S-Y, Sakamoto Y, Shin J-M, Sugano N, Kim JS, Mukai M, Lee Y-K, Ohmura K, Park DJ, Takahashi D, Ahn G-Y, Karino K, Kwon Y-C, Miyamura T, Kim J, Nakamura J, Motomura G, Kuroda T, Niiro H, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Kajino T, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Tomizuka K, Koido M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kin B-J, Kochi Y, Lee H-Y, Ikegawa S, Bae S-C, Terao C: Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. Hum Mol Genet. 31(7): 1082-1095, 2022
8. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T: IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. Rheumatology (Oxford). 61(2): 490-501, 2022
9. Nozuma S, Matsuura E, Tashiro Y, Nagata R, Ando M, Hiramatsu Y, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Higashi K, Matsuzaki T, Kodama D, Tanaka M, Yamano Y, Moritoyo T, Kubota R, Takashima H: Efficacy of l-Arginine Treatment in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease. Ann Clin Transl Neurol. 10(2): 237-245, 2023
10. Sasaki N, Sato T, Yamatoku M, Yamano Y: Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait disturbance in HTLV-1 associated myelopathy. NeuroRehabilitation. 51(3): 519-526, 2022
11. Puccioni-Sohler M, Poton AD, Cabral-Castro MJ, Yamano Y, Taylor G, Casseb J: Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: overview of HTLV-1/2 tests and potential biomarkers. AIDS Res Hum Retroviruses. 38(12): 924-932, 2022
12. Kikuchi T, Takao N, Sato T, Isahaya K, Hino S, Kaburagi M, Tachikawa K, Ko R, Shibata S, Kaburagi K, Iijima N, Mizukami H, Sakurai K, Yamauchi J, Kimura A, Shimohata T, Yamano Y: The level of CSF CXCL10 is highly elevated and decreased after steroid therapy in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. Clin Exp Neuroimmunol. 14(1): 61-68, 2022
13. Tanaka Y, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Aratani S, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Kanda Y, Uchimaru K, Morio T, Yamano Y: Potential Role of HTLV-1 Tax-Specific Cytotoxic T Lymphocytes expressing a Unique T-cell Receptor to Promote

Inflammation of the Central Nervous System in Myelopathy Associated with HTLV-1. Front Immunol. 13: 993025, 2022
14. Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Momose H, Tanio M, Kuramitsu M, Sasaki D, Matsumoto N, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Tanabe K, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Miyazak Y, Konnai S, Yanagihara K, Morishita K, Watanabe T, Yamano Y, Saito M: RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. Commun Biol. 5(1): 535, 2022
15. Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y: Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. Front Med (Lausanne). 9: 879379, 2022
16. Takao N, Yamano Y: Forefront studies on human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Clin Exp Neuroimmunol. 13: 34-41, 2022
17. Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K, Okayama A, Seiko K, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Zong Yuan, Yamano Y, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K: Updates on HTLV-1 Uveitis. Viruses. 14(4): 794, 2022
18. Sakamoto Y, Miyake S, Oka M, Kanai A, Kawai Y, Nagasawa S, Shiraishi Y, Tokunaga K, Kohno T, Seki M, Suzuki Y, Suzuki A: Phasing analysis of lung cancer. Nat Commun. 13(1): 3464, 2022
19. Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S,Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, WalterK, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D,Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M,Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, ShangN, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK,Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I,Martinón-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G,Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, NakanishiT, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, SchiaborBarrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, NeveuxI, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, AlmutairiMS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S,Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A;COVID-19 Host Genetics Initiative; DeCOI Host Genetics Group; GEN-COVIDMulticenter Study (Italy); Mount Sinai Clinical Intelligence Center; GEN-COVIDconsortium (Spain); GenOMICC Consortium; Japan COVID-19 Task Force; RegeneronGenetics Center; Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC,Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A,Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S,Bochud PY, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P,Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C,Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, NamkoongH, Edahiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, MiyanoS, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymski JJ, Washington NL, Ossowski S,Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI,Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB: Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. PLoS Genet. 18(11): e1010367, 2022
20. Hachiya T, Ishii M, Kawai Y, Khor SS, Kawashima M, Toyo-Oka L, Mitsuhashi N, Fukuda A, Kodama Y, Fujisawa T, Tokunaga K, and Takagi T: The NBDC-DDBJ imputation. Hum Genome Var. 9(1): 48, 2022
21. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J,Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M,Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W,Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, ChaumetteB, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, CohenD, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C,Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S,

GoldsteinJI, González Peñas J, González-Pinto A, GopalS, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, GutiérrezB, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, KhruninA, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE,Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D,Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ,Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, SimK, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmann E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T,van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, XuZ, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR,Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, HougaardDM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG,Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S, Adolfsson R,Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH,Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J,Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A,Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, MowryBJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature. 604(7906):502-508, 2022

22. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM,Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, Nano J, Guo X, Lamri A, Nakatochi M, Scott RA, Lee JJ, Huerta-Chagoya A, Graff M, Chai JF, Parra EJ,Yao J, Bielak LF, Tabara Y, Hai Y, Steinthorsdottir V, Cook JP, Kals M, Grarup N, SchmidtEM, Pan I, Sofer T, Wuttke M, Sarnowski C, Gieger C, Nousome D, Trompet S, Long J, Sun M, Tong L, Chen WM, Ahmad M, Noordam R, Lim VJY, Tam CHT, Joo YY, Chen CH, Raffield LM, Lecoeur C, Prins BP, NicolasA, Yanek LR, Chen G, Jensen RA, Tajuddin S, Kabagambe EK, An P, Xiang AH, Choi HS,Cade BE, Tan J, Flanagan J, Abaitua F, AdairLS, Adeyemo A, Aguilar-Salinas CA, AkiyamaM, Anand SS, Bertoni A, Bian Z, Bork-JensenJ, Brandslund I, Brody JA, Brummett CM, Buchanan TA, Canouil M, Chan JCN, Chang LC,Chee ML, Chen J, Chen SH, Chen YT, Chen Z, Chuang LM, Cushman M, Das SK, de Silva HJ, Dedoussis G, Dimitrov L, Doumatey AP,Du S, Duan Q, Eckardt KU, Emery LS, EvansDS, Evans MK, Fischer K, Floyd JS, Ford I, Fornage M, Franco OH, Frayling TM, Freedman BI, Fuchsberger C, Genter P, Gerstein HC, Giedraitis V, González-Villalpando C, González-Villalpando

ME, Goodarzi MO, Gordon-LarsenP, Gorkin D, Gross M, Guo Y, Hackinger S, Han S, Hattersley AT, Herder C, Howard AG,Hsueh W, Huang M, Huang W, Hung YJ, Hwang MY, Hwu CM, Ichihara S, Ikram MA, Ingelsson M, Islam MT, Isono M, Jang HM, Jasmine F, Jiang G, Jonas JB, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kamatani Y, Kandeel FR, Kasturiratne A, Katsuya T, Kaur V, Kawaguchi T, Keaton JM, Kho AN, Khor CC, Kibriya MG, KimDH, Kohara K, Kriebel J, Kronenberg F, Kuusisto J, Läll K, Lange LA, Lee MS, Lee NR, Leong A, Li L, Li Y, Li-Gao R, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Locke AE, Louie T, Luan J, Luk AO, Luo X, LvJ, Lyssenko V, Mamakou V, Mani KR, Meitinger T, Metspalu A, Morris AD, Nadkarni GN,Nadler JL, Nalls MA, Nayak U, Nongmaithem SS, Ntalla I, Okada Y, Orozco L, Patel SR, Pereira MA, Peters A, Pirie FJ, Porneala B, Prasad G, Preissl S, Rasmussen-Torvik LJ, Reiner AP, Roden M, Rohde R, Roll K, Sabanayagam C, Sander M, Sandow K, Sattar N, Schönherr S, Schurmann C, Shahriar M, Shi J, Shin DM, Shriner D, Smith JA, So WY, Stančáková A, Stilp AM, Strauch K, Suzuki K, Takahashi A, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tomlinson B, Torres JM, Tsai FJ, Tuomilehto J, Tusie-Luna T, Udler MS,Valladares-Salgado A, van Dam RM, van Klinken JB, Varma R, Vujkovic M, Wacher-Rodarte N, Wheeler E, Whitsel EA, WickremasingheAR, van Dijk KW, Witte DR, Yajnik CS, Yamamoto K, Yamauchi T, Yengo L, Yoon K, Yu C, Yuan JM, Yusuf S, Zhang L, Zheng W,Raffel LJ, Igase M, Ipp E, Redline S, Cho YS,Lind L, Province MA, Hanis CL, Peyser PA, Ingelsson E, Zonderman AB, Psaty BM, Wang YX, Rotimi CN, Becker DM, Matsuda F, Liu Y, Zeggini E, Yokota M, Rich SS, KooperbergC, Pankow JS, Engert JC, Chen YI, Froguel P,Wilson JG, Sheu WHH, Kardia SLR, Wu JY, Hayes MG, Ma RCW, Wong TY, Groop L, Mook-Kanamori DO, Chandak GR, Collins FS, Bharadwaj D, Paré G, Sale MM, Ahsan H, Motala AA, Shu XO, Park KS, Jukema JW, Cruz M, McKean-Cowdin R, Grallert H, Cheng CY, Bottinger EP, Dehghan A, Tai ES, Dupuis J, Kato N, Laakso M, Köttgen A, Koh WP, Palmer CNA, Liu S, Abecasis G, Kooner JS, Loos RJF, North KE, Haiman CA, Florez JC, Saleheen D, Hansen T, Pedersen O, Mägi R, Langenberg C, Wareham NJ, Maeda S, KadowakiT, Lee J, Millwood IY, Walters RG, Stefansson K, Myers SR, Ferrer J, Gaulton KJ, Meigs JB, Mohlke KL, Gloyn AL, Bowden DW, Below JE, Chambers JC, Sim X, Boehnke M, Rotter JI, McCarthy MI, Morris AP. Multi-ancestrygenetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery andtranslation. Nat Genet. 54(5):560-572, 2022

23. Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I, Jurgens SJ, Benjamin EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT. Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people. Nat Genet. 54(6):792-803, 2022

24. Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL,Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R,Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, LangeLA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebbring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA, Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations Nat Med. 28(8):1679-1692, 2022

25. Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, Kamanu FK, Koido M,Le Grand Q, Shi M, He Y, Georgakis MK, Caro I, Krebs K, Liaw YC, Vaura FC, Lin K, Winsvold BS, Srinivasasainagendra V, Parodi L,Bae HJ, Chauhan G, Chong MR, Tomppo L, Akinyemi R, Roshchupkin GV, Habib N, Jee YH, Thomassen JQ, Abedi V, Cárcel-Márquez J, Nygaard M, Leonard HL, Yang C, Yonova-Doing E, Knol MJ, Lewis AJ, Judy RL, Ago T, Amouyel P, Armstrong ND, Bakker MK, Bartz TM, Bennett DA, Bis JC, Bordes C, Børte S, Cain A, Ridker PM, Cho K, Chen Z, Cruchaga C, Cole JW, de Jager PL, de Cid R, Endres M, Ferreira LE, Geerlings MI, Gasca NC, Gudnason V, Hata J, He J, Heath AK, Ho YL, Havulinna AS, Hopewell JC, Hyacinth HI,Inouye M, Jacob MA, Jeon CE, Jern C, Kamouchi M, Keene KL, Kitazono T, Kittner SJ, Konuma T, Kumar A, Lacaze P, Launer LJ, LeeKJ, Lepik K, Li J, Li L, Manichaikul A, Markus HS, Marston NA, Meitinger T, Mitchell BD, Montellano FA, Morisaki T, Mosley TH, Nalls MA, Nordestgaard BG, O'Donnell MJ, Okada Y, Onland-Moret NC, Ovbiagele B, Peters A, Psaty BM, Rich SS, Rosand J, Sabatine MS, Sacco RL, Saleheen D, Sandset EC, Salomaa V, Sargurupremraj M, Sasaki M, Satizabal CL, Schmidt CO, Shimizu A,

Smith NL, SloaneKL, Sutoh Y, Sun YV, Tanno K, Tiedt S, Tatlisumak T, Torres-Aguila NP, Tiwari HK, Trégouët DA, Trompet S, Tuladhar AM, Tybjærg-Hansen A, van Vugt M, Vibo R, Verma SS, Wiggins KL, Wennberg P, Woo D, Wilson PWF,Xu H, Yang Q, Yoon K, Millwood IY, GiegerC, Ninomiya T, Grabe HJ, Jukema JW, Rissanen IL, Strbian D, Kim YJ, Chen PH, Mayerhofer E, Howson JMM, Irvin MR, Adams H, Wassertheil-Smoller S, Christensen K, Ikram MA,Rundek T, Worrall BB, Lathrop GM, Riaz M,Simonsick EM, Kõrv J, França PHC, Zand R, Prasad K, Frikke-Schmidt R, de Leeuw FE, Liman T, Haeusler KG, Ruigrok YM, Heuschmann PU, Longstreth WT, Jung KJ, Bastarache L,Paré G, Damrauer SM, Chasman DI, Rotter JI,Anderson CD, Zwart JA, Niiranen TJ, FornageM, Liaw YP, Seshadri S, Fernández-Cadenas IWalters RG, Ruff CT, Owolabi MO, Huffman JE, Milani L, Kamatani Y, Dichgans M, Debette S. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. Nature. 611(7934):115-123, 2022

26. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, Amariuta T, Too CL, Laufer VA, Scott IC, Viatte S, Takahashi M, Ohmura K, Murasawa A, Hashimoto M, Ito H, Hammoudeh M, Emadi SA, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Wu X, Lin L, Li T, Plant D, Barton A, Orozco G, Verstappen SMM, Bowes J, MacGregor AJ, Honda S, Koido M, Tomizuka K, Kamatani Y, Tanaka H, Tanaka E, Suzuki A, Maeda Y, Yamamoto K, Miyawaki S, Xie G, Zhang J, Amos CI, Keystone E, Wolbink G, van der Horst-Bruinsma I, Cui J, Liao KP, Carroll RJ, Lee HS, Bang SY, Siminovitch KA, de Vries N, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Karlson EW, Bae SC, Kimberly RP, Edberg JC, Mariette X, Huizinga T, Dieudé P, Schneider M, Kerick M, Denny JC,Matsuda K, Matsuo K, Mimori T, Matsuda F, Fujio K, Tanaka Y, Kumanogoh A, Traylor M,Lewis CM, Eyre S, Xu H, Saxena R, Arayssi T, Kochi Y, Ikari K, Harigai M, Gregersen PK, Yamamoto K, Louis Bridges S Jr, Padyukov L, Martin J, Klareskog L, Okada Y, Raychaudhuri S. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. Nat Genet. 54(11):1640-1651, 2022
27. Aragam KG, Jiang T, Goel A, Kanoni S, Wolford BN, Atri DS, Weeks EM, Wang M, Hindy G, Zhou W, Grace C, Roselli C, Marston NA, Kamanu FK, Surakka I, Venegas LM, Sherliker P, Koyama S, Ishigaki K, Åsvold BO, Brown MR, Brumpton B, de Vries PS, Giannakopoulou O, Giardoglou P, Gudbjartsson DF, Güldener U, Haider SMI, Helgadottir A, Ibrahim M, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Konopka T, Li L, Ma L, Meitinger T, Mucha S, Munz M, Murgia F, Nielsen JB, Nöthen MM, Pang S, Reinberger T, Schnitzler G, Smedley D, Thorleifsson G, von Scheidt M, Ulirsch JC, Arnar DO, Burtt NP, Costanzo MC, Flannick J, Ito K, Jang DK, Kamatani Y, Khera AV, Komuro I, Kullo IJ, Lotta LA, Nelson CP, RobertsR, Thorgeirsson G, Thorsteinsdottir U, Webb TR, Baras A, Björkegren JLM, Boerwinkle E, Dedoussis G, Holm H, Hveem K, Melander O, Morrison AC, Orho-Melander M, Rallidis LS, Ruusalepp A, Sabatine MS, Stefansson K, Zalloua P, Ellinor PT, Farrall M, Danesh J, Ruff CT, Finucane HK, Hopewell JC, Clarke R, Gupta RM, Erdmann J, Samani NJ, Schunkert H,Watkins H, Willer CJ, Deloukas P, Kathiresan S, Butterworth AS. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. Nat Genet. 54(12):1803-1815, 2022
28. Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M,Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction. Nat Genet. 55(2):187-197, 2023
29. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, Turman C, Danning R, Law MH, Sapkota Y, Christofidou P,Skarp S, Giri A, Banasik K, Krassowski M, Lepamets M, Marciniak B, Nõukas M, Perro D,Sliz E, Sobalska- Kwapis M, Thorleifsson G, Topbas-Selcuki NF, Vitonis A, Westergaard D, Arnadottir R, Burgdorf KS, Campbell A, Cheuk CSK, Clementi C, Cook J, De Vivo I, DiVasta A, Dorien O, Donoghue JF, Edwards T, Fontanillas P, Fung JN, Geirsson RT, Girling JE,Harkki P, Harris HR, Healey M, Heikinheimo O, Holdsworth-Carson S, Hostettler IC, Houlden H, Houshdaran S, Irwin JC, Jarvelin MR, Kamatani Y, Kennedy SH, Kepka E, Kettunen J,Kubo M, Kulig B, Kurra V, Laivuori H, Laufer MR, Lindgren CM, MacGregor S, Mangino M, Martin NG, Matalliotaki C, Matalliotakis M,Murray AD, Ndungu A, Nezhat C, Olsen CM,Opoku-Anane J, Padmanabhan S, Paranjpe M, Peters M, Polak G, Porteous DJ, Rabban J, Rexrode KM, Romanowicz H, Saare M, Saavalainen L, Schork AJ, Sen S, Shafrir AL, Siewierska-Górska A, Słomka M, Smith BH, Smolarz B, Szaflik T, Szyłło K, Takahashi A, Terry KL, Tomassetti C, Treloar SA, Vanhie A, Vincent K, Vo KC, Werring DJ, Zeggini E, ZervouMI, Adachi S, Buring JE, Ridker PM, D'Hooghe T, Goulielmos GN, Hapangama DK, Hayward C, Horne AW, Low SK, Martikainen H, Chasman DI, Rogers PAW, Saunders PT, Sirota M, Spector T, Strapagiel D, Tung JY, Whiteman DC, Giudice LC, Velez-Edwards DR, Uimari O, Kraft P, Salumets A, Nyholt DR, Mägi R,

Stefansson K, Becker CM, Yurttas-Beim P, Steinthorsdottir V, Nyegaard M, Missmer SA, Montgomery GW, Morris AP, Zondervan KT. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. Nat Genet. 55(3):423-436., 2023

30. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med. 388(13):1181-1190, 2023
31. Sakai E, Yamada T, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Morimoto K, Kosugi S: Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective geneticcounseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. J Community Genet. Online ahead of print. 2023
32. Hiromoto K, Yamada T, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S: Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetictesting. J Hum Genet. 68(1): 1-9, 2023
33. Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H,Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, MizuharaT, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F. Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H, Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, MizuharaT, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F:Design and implementation of a hybrid cloud system for large-scale human genomic research. Hum Genome Var. 10(1): 6, 2023
34. Koike K, Nishigaki M, Wada T, Kosugi S: Implementation of Molecular Autopsyfor Sudden Cardiac Death in Japan - Focus Group Study of Stakeholders. Circ J. 87(1): 123-129, 2022
35. Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S: Analysis oftriptan use during pregnancy in Japan: A case series. Congenit Anom (Kyoto). 62(2): 78-81, 2022
36. Nakagawa S, Takahashi Y, Nakayama T, Muro S, Mishima M, Sekine A, Tabara Y, Matsuda F, Kosugi S: Gender Differences in Smoking Initiation and CessationAssociated with the Intergenerational Transfer of Smoking across ThreeGenerations: The Nagahama Study. Int J Environ Res Public Health. 19(3): 1511, 2022
37. Matsukawa M, Torishima M, Satoh C, Honda S, Kosugi S: Japanese women'sreasons for accompaniment status to hereditary breast and ovarian cancer-focusedgenetic counseling. J Genet Couns. 31(2): 497-509, 2022
38. Inaba A, Yoshida A, Maeda A, Kawai K, Kosugi S, Takahashi M: Perception ofgenetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits andchallenges in a Japanese population. J Genet Couns. 31(4): 860-867, 2022
39. Kondo T, Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy PN, Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M: Germlinesequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor-onlycomprehensive genomic profiling. Int J Clin Oncol. 27(8): 1256-1263, 2022
40. Minamoto A, Yamada T, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S: Current status and issues related to secondaryfindings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. J Hum Genet. 67(10): 557-563, 2022
41. Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M: Prevalence of pathogenicgermline variants in the circulating tumor DNA testing. Int J Clin Oncol. 27(10): 1554-1561, 2022
42. Kawasaki H, Yamada T, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S; NeonatalResearch Network of Japan: Mortality and morbidity of infants with trisomy 21,weighing 1500 grams or less, in Japan. J Hum Genet. 67(11): 623-628, 2022
43. 髙橋祐二，水澤英洋: 精神・神経トピックス(10-6)運動失調症の全貌解明をめざす患者登録研究 J-CAT. 医療の広場 62(2): 4-9, 2022
44. 髙橋祐二，水澤英洋: 未診断疾患－IRUD の成果. Clinical Neuroscience. 40(9): 1095-1099, 2022
45. 濱由香，髙橋祐二，水澤英洋: 脊髄小脳変性症. Clinical Neuroscience. 40(9): 1130-1133, 2022
46. 石川欽也，水澤英洋: SCA6,SCA31－臨床・原因究明の歴史 わが国の遺伝性皮質性小脳萎縮症の解明をめざして. Clinical Neuroscience. 41(1): 44-48, 2023
47. 水澤英洋: GNE ミオパチー－臨床の歴史. Clinical Neuroscience. 41(1): 110-111, 2023
48. 濱由香，髙橋祐二，水澤英洋: 難病のゲノム医療に向けた現状と展望. 医学のあゆみ. 285 (1) 4-10, 2023
49. 渡部沙織，武藤香織，李怡然: 全ゲノム解析等実行計画における ELSI（倫理的法的社会的課題）・PPI（患者・市民参画）の取り組みと課題. 40(9): 1161-1165, 2022
50. 山野嘉久: HTLV-1 関連脊髄症（HAM）. Clinical Neuroscience. 40(11): 1406-1408, 2022
51. 鷹尾直誠，山野嘉久: HTLV-1 関連脊髄症

（HAM）. Clinical Neuroscience. 40(6): 798-800, 2022

52. 山野嘉久: HTLV-1-associated myelopathy（HAM）. 日本臨牀. 80(suppl5): 340-346, 2022
53. 鷹尾直誠, 山野嘉久: HTLV-1 関連脊髄症（HAM）. Clinical Neuroscience. 41(1): 122-125, 2023
54. 徳永勝士: 難病等の全ゲノム解析を中心とする体制. ［メインテーマ］神経疾患とゲノム医療. Clinical Neuroscience. 40(9): 1068-1071, 2022
55. 十川麗美, 和田敬仁, 榎朗兆, 岩本結香子, 黒飛恵子, 金井雅史, 近藤知大, 本田明夏, 山田崇弘, 平沢晃, 武藤学, 小杉眞司: がんゲノム医療に対する一般市民のリテラシー向上を目的とした教材の開発と評価. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 43(1): 15-27, 2022

【書籍】

1. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史（日本神経学会マニュアル作成委員会）: 白質脳症. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）. 東京. 27-50, 2023
2. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史（日本神経学会マニュアル作成委員会）:横紋筋融解症. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）. 東京. 51-89, 2023
3. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正（日本神経学会マニュアル作成委員会）: 末梢神経障害. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）. 東京. 91-122, 2023
4. 水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正（日本神経学会マニュアル作成委員会）: 痙攣・てんかん. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）. 東京. 184-210, 2023
5. 水澤英洋, 宇川義一,大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正, 清水利彦（日本神経学会マニュアル作成委員会）: 運動失調. 改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 5 集. 一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）. 東京. 211-230, 2023

2.学会発表

1. Mizusawa H: N of 1' therapy, IRUD and IRUD Beyond. Symposium 10: Personalized medicine for ultra-rare disease by nucleic acid drug. 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. Tokyo　2022.5.19
2. 水澤英洋: 未診断疾患イニシャチブ（IRUD）と単一遺伝子病. 大会長校企画シンポジウム 05: 神経難病のゲノム医療－実現に向けてー. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京 2022.5.21
3. 水澤英洋: 免疫とゲノム. Opening Lecture. 第 22 回東京神経免疫研究会. Hybrid/東京 2022.6.17
4. 水澤英洋: 変性疾患における prion 現象：プリオン病からの教え. シンポジウム 4　神経変性疾患における病態機構ー伝播機構についてー. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都 2022.6.25
5. 水澤英洋: 人生 100 年時代を迎えて－生きるということー. 医療法人 知命堂病院 創立 150 周年記念式. 知命堂病院. 新潟　2022. 7. 2
6. 濱 由香, 伊達英俊, 水澤英洋, 高橋祐二: Molecular epidemiology of degenerative ataxias in Japan based on J-CAT study. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京 2022.5.18-21（ポスター）
7. 髙橋祐二, 伊達英俊, 濵 由香, 小居秀紀, 小杉眞司, 松本直通, 小崎健次郎, 松原洋一, IRUD Consortium, 水澤英洋: Significance of ataxias in Initiative on Rare and Undiagnosed diseases（IRUD）. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京 2022.5.18-21（ポスター）
8. 水澤英洋: わが国における希少・未診断疾患イニシアチブ IRUD の現状. 第 40 回日本神経治療学会学術集会. シンポジウム 15 希少疾病の核酸医薬による超個別化（N of 1）の展開. 福島, 2022.11.3
9. Mizusawa H: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases. Session 1: Presentation of Established Clinical Research Networks. International Conference on Clinical Research Networks for Rare Diseases. IRDiRC, Paris, France 2022.12.1
10. 加藤太郎, 板東杏太, 近藤夕騎, 吉田純一朗, 勝田若奈, 水野勝広, 髙橋祐二, 中元ふみ子, 武田克彦, 水澤英洋. Cerebellar cognitive affective syndrome scale 日本語版（CCAS－J）の信頼性検証. 第 20 回日本神経理学療法学会学術大会. 大阪 2022.10.15(口頭)
11. 栗原　董, 山本敏之, 三土修一朗, 向井洋平, 水澤英洋, 髙橋祐二：L-dopa 内服で嚥下障害が改善した Fahr 病の 47 歳男性例. A-4. 第 243 回日本神経学会関東・甲信越地方会. Hybrid/東京 2022.12.3(口頭)
12. 水澤英洋: 希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）の現状と展望. 第 9 回ゲノム医療推進研究会. 一般財団法人 勁草日本イニシアティブ主催. 東京 2022.12.13
13. 水澤英洋: 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム　医療・創薬データサイ

エンスコンソーシアム. Web/東京 2023.2.13
14. 髙橋祐二, 水澤英洋: 脊髄小脳変性症の分子遺伝学. 特別講演. 日本小脳学会 第13回学術集会・総会. 国立精神・神経医療研究センター,東京, 2023.3.25
15. 武藤香織: 医学研究への患者・市民参画（PPI/E）. 第48回日本保健医療社会学会大会 RTD 医学研究の ELSI（倫理的法的社会的課題）を考える.松山. 2022.5.29
16. 武藤香織. 難病患者・家族の未来のために～難病対策の課題と今後の展望. 東京難病団体連絡協議会総会. 特別講演. 2022.5.29
17. Muto K. Concerns against genetic discrimination – A perspective from Japan. European Human Genetics Conference. Vienna, Austria. 2022.6.13.
18. 武藤香織. 解析結果の説明に関する倫理的課題と支援. 第7回クリニカルバイオバンク学会パネルディスカッション 2 全ゲノム解析の臨床実装. 岡山. 2022.7.9
19. 武藤香織. 全ゲノム解析を行う研究について、患者・市民はどのように考えている？. 認定NPO 法人難病のこども支援全国ネットワーク・親の会連絡会. 講演. 2022.7.23
20. Muto K. Fears and concerns of genetic discrimination in Japan. 5th McGill -RIKEN IMS Symposium 2022. online. 2022.9.20.
21. 武藤香織. 遺伝的特徴・遺伝情報に基づく差別禁止法の必要性. 第 12 回日本遺伝子診療学会 遺伝子診断・検査技術推進フォーラム「ゲノム医療の新たな局面」. 東京. 2022.12.2
22. 武藤香織. 遺伝的特徴・遺伝情報に基づく差別禁止法の必要性. 日本難病・疾病団体協議会理事会. 講演. 2022.12.3
23. 武藤香織. インフォームド・コンセントと産学でのデータ利活用. 日本人類遺伝学会第67回大会. シンポジウム11 ゲノム情報の産学での利活用と本人への不利益の防止を目指して. 横浜. 2022.12.16
24. 武藤香織. ゲノム研究・医療における 倫理的・法的・社会的課題. 日本人類遺伝学会第67 回大会. 教育セッション 14. 横浜. 2022. 12.17
25. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. A randomized controlled trial on corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Japan (HAMLET-P trial). 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses（HTLV22）, Melbourne, Australia, 2022. 5.8-11
26. Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Takahashi K, Kunitomo Y, Hasegawa Y, Higashikuse Y, Miyachi K, Yamano Y. Evaluation of quantification method of HTLV-1 proviral load in white blood cells using whole blood. 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses（HTLV22）, Melbourne, Australia, 2022.5.8-11
27. 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の病態形成機構. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.19
28. 伊佐早健司, 柴田宗一郎, 飯島直樹, 平川経晃, 伊藤歩, 西村直, 福田隆浩, 佐々木諒, 藤井伸治, 佐藤知雄, 山野嘉久. 成人 T 細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討. 第63回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.19（ポスター）
29. 山野嘉久. 難病の全ゲノム解析等実証事業の現状と展望. 第 7 回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム. 岡山, ハイブリッド開催, 2022.7.9
30. 山野嘉久. HAM病態研究の最近の知見と今後の展望. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.21
31. 山野嘉久. 難病領域におけるリアルワールドデータ活用の動向～難病プラットフォームを例に～. 第 40 回日本神経治療学会学術集会. 福島, 2022.11.4
32. 伊佐早健司, 柴田宗一郎, 飯島直樹, 平川経晃, 伊藤歩, 福田隆浩, 佐々木諒, 藤井伸治, 佐藤知雄, 山野嘉久. 成人 T 細胞白血病移植後の神経障害例 2 例の検討. 第 8 回日本HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4（ポスター）
33. 鷹尾直誠, 佐藤知雄, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 山野嘉久. HAM の排尿障害における臨床症状評価と治療効果判定の標準化スケールの確立. 第 8 回日本HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4（ポスター）
34. 菅田謙治, タン ベンジージェックヤン, ホサイン ベラル, ラジブ サミウルラジ, レダ オムニア, 徳永雅仁, 野村隼也, 増田曜章, 佐藤知雄, 植田光晴, 宇都宮與, 山野嘉久, 佐藤賢文. HAM 患者末梢血および脳脊髄液のシングルセル解析による HAM 病態解明と疾患サロゲートマーカーの探索研究. 第 8 回日本HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4
35. 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 鷹尾直誠, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の神経障害機構の解析. 第8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4（ポスター）
36. 倉光球, 石塚賢治, 久保田龍二, 佐藤知雄, 山野嘉久, 橋倉悠輝, 梅北邦彦, 野坂生郷, 長谷川寛雄, 三浦清徳, 宇都宮與, 高起良, 相良康子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 浜口功. イムノクロマト法による新規 HTLV-1 抗体検査

法の性能評価―多施設共同研究. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4

37. 相良康子, 中村仁美, 堀部恵梨佳, 入田和男, 山野嘉久, 渡邉俊樹. ウェブサイト・トラフィック -HTLV-1 ウェブサイトの検証と解析-. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4（ポスター）
38. 堀部恵梨佳, 相良康子, 山野嘉久, 内丸薫, 浜口功, 渡邊俊樹. JSPFAD アンケート調査による HTLV- 1 水平感染の現状. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.4（ポスター）
39. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の病態生理に基づく治療. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.5（ポスター）
40. 松浦英治, 野妻智嗣, 田代雄一, 安藤匡宏, 平松有, 樋口雄二郎, 﨑山雄介, 橋口昭大, 道園久美子, 東桂子, 松﨑敏男, 兒玉大介, 田中正和, 山野嘉久, 久保田龍二, 高嶋博. HAM/TSP の運動障害に対する L-アルギニンの効果を評価する第 2 相臨床試験（特定臨床研究）. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.5
41. 佐藤知雄, 斎藤益満, 和田悠作, 長谷川寛雄, 松平崇弘, 今泉芳孝, 内丸薫, 渡邉俊樹, 山野嘉久. HTLV-1 クロナリティ定量検査 RAISING-CLOVA を用いた ATL 発症リスク評価法の開発. 第 8 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 東京, 2022.11.5
42. 山野嘉久. 難病領域におけるレジストリ活用の動向 ～難病プラットフォームについて～. 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会. 横浜, 2022.11.30
43. 山野嘉久. 患者レジストリを活用した医療イノベーションへの挑戦～治療そして予防まで～, 令和 4 年度第 3 回聖マリア病院特別講演会. 福岡, 2023.3.20
44. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. 第 1 回神経免疫疾患診療医育成セミナー. 東京, 2022.6.18
45. 山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援. 令和 4 年度山梨県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会. Web /山梨, 2022.7.6.
46. 山野嘉久. HTLV-1 基礎知識と相談支援について. 令和 4 年度北海道 HTLV-1 母子感染予防対策研修会（北海道主催）. Web/北海道, 2023.1.28
47. 山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 令和 4 年度性と健康の相談支援者研修（神奈川県主催）. Web/神奈川, 2023.2.8
48. 山野嘉久. これからの難病医療と産学連携. RDD medU-net フォーラム（世界希少・難治性疾患の日）, 東京医科歯科大学湯島キャンパス, Web/東京, 2023.3.19
49. 徳永勝士, 河合洋介, 大前陽輔: ゲノム医学・医療の基盤となる大規模全ゲノム解析とデータベース構築. シンポジウム 2「ゲノム情報のもたらす消化器病学へのインパクト」. 第 108 回日本消化器病学会. 東京. 2022.4.23
50. 徳永勝士. 全ゲノム解析基盤の構築―先行解析と実証事業―. 大会長校企画シンポジウム 05『神経難病のゲノム医療―実現に向けてー』.第 63 回日本神経学会学術大会. 東京. 2022. 5.21
51. 徳永勝士. 難病の全ゲノム解析基盤の現状. 第 2 回分科会「疾患全ゲノム解析の最前線」. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会. 東京. 2022.11.16
52. 鎌谷洋一郎. Genome-wide association study in stroke. 日本精神神経学会学術大会. 東京. 2022.5.19
53. 鎌谷洋一郎. 多因子疾患の多遺伝子性の解明と今後の可能性. 第18回日本病理学会カンファレンス. 2022.7.29
54. 鎌谷洋一郎. 単一遺伝子疾患と多因子疾患が接するところ. 第 81 回日本癌学会学術総会. 2022.10.1
55. 鎌谷洋一郎. 脳卒中・脳動脈瘤の GWAS 解析. STROKE 2023. 2023.3.18 佐藤史顕, 辻なつき, 古田希, 鳥嶋雅子, 河本泉, 小杉眞司, 今村正之. Mahvash 病の 1 例.第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022. 6.17-18（ポスター）
56. 山田敦, 土井ゆかり, 南口早智子, 近藤知大, 浮田真沙世, 濱西潤三, 瀬尾智, 増井俊彦, 田浦康二朗, 小林恭, 河田健二, 小濱和貴, 鳥嶋雅子, 村上裕美, 中島健, 山田崇弘, 小杉眞司, 菅野康吉. 若年発症非大腸リンチ症候群関連癌を対象としたリンチ症候群スクリーニング. 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022.6.17
57. 服部響子, 川口展子, 仙田典子, 稲垣有希子, 岩野由季, 高田正泰, 鳥井雅恵, 川島雅央, 河口浩介, 松本純明, 山口絢音, 村上裕美, 本田明夏, 山田崇弘, 高原祥子, 鈴木栄治, 小杉眞司, 小川誠司, 戸井雅和.1995 例の乳癌症例の生殖細胞系列の解析において CHEK2 または ATM に病的バリアントを認めた 6 例の臨床像.第 30 回日本乳癌学会総会. 横浜 2022.6.30（ポスター）
58. 乾智恵, 和田敬仁, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 高谷明秀, 中島健, 山田崇弘, 稲葉慧, 本田明夏, 村上裕美, 小杉眞司. ゲノム医療に必要な専門的人材養成のための教材開発認定遺伝カウンセラー養成課程の学生を対象とした学習支援教材. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
59. 宇都笑李, 和田敬仁, 春山瑳依子, 高塚美衣, 森本佳奈, 小杉眞司. 教員免許取得を目指す

大学生を対象としたワークショップ実践ヒト遺伝リテラシー向上のプログラム開発のための質的探索的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 22022.7.1-3（ポスター）
60. 佐々木元子, 川目裕, 松尾真理, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 松川愛未, 大住理沙, 神原容子, 三宅秀彦. 難病医療における遺伝カウンセリングに関する動画教材の作成. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
61. 安部東子, 大高理生, 吉田晶子, 和田敬仁, 小杉眞司. 家系内で初めて常染色体優性遺伝性疾患と診断された患者が抱く遺伝性疾患への認識と課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
62. 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 川崎秀徳, 中島健, 高谷明秀, 乾智恵, 飯尾智美, 山口園美, 入駒麻希, 山田崇弘, 稲葉慧, 村上裕美, 本田明夏, 和田敬仁, 大内憲明, 小杉眞司. 婦人科検診時に家族歴から遺伝性腫瘍のリスクを示唆されたクライエントにおける遠隔遺伝カウンセリングの後方視的研究.(会議録)。第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
63. 仙田典子, 山田崇弘, 川口展子, 村上裕美, 戸井雅和, 小杉眞司. 高-中等度リスク乳癌関連遺伝子 GPV の保有とその臨床情報の特性について.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
64. 大高理生, 中島健, 山田崇弘, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 小杉眞司. 遺伝性乳癌卵巣癌患者の血縁者を遺伝カウンセリングに導くために克服すべき課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
65. 酒井恵利, 山田崇弘, 舟木友美, 岩限美穂, 大澤春萌, 森本佳奈, 小杉眞司. 義務教育で伝達されるクライエントの基盤知識教科書における記述の質的探索的研究(会議録)。第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
66. 藤本康二, 小松原隆司, 結縁幸子, 山神和彦, 小杉眞司. 女性膵癌患者における HBOC 診療の課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.2
67. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 菅野摂子, 池袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 関沢明彦, 小杉眞司, 白土なほ子. ドイツの妊娠葛藤相談法を参考にした出生前遺伝学的検査に関連した支援体制. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
68. 松川愛未, 鳥嶋雅子, 佐藤智佳, 本田明夏, 小杉眞司. 遺伝カウンセリング初回来談時、同伴者有無の理由遺伝性乳癌卵巣癌疑いで来談した人を対象とした質的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
69. 洪本加奈, 山田崇弘, 土屋実央, 川目裕, 難波栄二, 後藤雄一, 小杉眞司. 難病領域における次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析出検施設の二次的所見開示の現状と困難アンケート調査. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
70. 小杉眞司. ゲノム医療と遺伝カウンセリング. 第 24 回日本医療マネジメント学会学術集会. 神戸. 2022.7.8
71. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 菅野摂子, 清野仁美, 田中慶子, 拓殖あづみ, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子.出生前検査の情報提供において、市町村母子保健担当保健師等に求められる支援. 第29回日本遺伝子診療学会大会. 金沢. 2022.7.15
72. 村田彩音, 山田崇弘, 蝦名康彦, 小杉眞司. わが国の生殖医療における倫理的問題についての歴史的背景の検討. 第 24 回北海道出生前診断研究会. 札幌. 2022.10.8（口演）
73. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩﨑惇, 櫻田麻希, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠司, 小杉眞司, 髙折晃史.血液腫瘍の網羅的遺伝子解析で検出された二次的所見開示の取り組み.第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡. 2022.10.16
74. 森本佳奈, 山田崇弘, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 清野仁美, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 出生前検査の新たな提供体制において、行政機関に期待すること. 第 8 回産科婦人科遺伝診療学会学術講演会. 新潟. 2022.10.30
75. 山本佳宏, 福山啓太, 金井雅史, 近藤知大, 吉岡正博, 高忠之, グェン･クィーファム, 木村礼子, 山田崇弘, 松本繁巳, 小杉眞司, 武藤学.腫瘍組織検査とリキッドバイオプシーにおける生殖細胞系列バリアントの検証シーケンス.第 60 回日本癌治療学会学術集会. 2022.10.22
76. 小杉眞司. 遺伝学的検査の二次的所見開示における現状と課題. シンポジウム. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15
77. 森本佳奈, 山田崇弘, 菅野摂子, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 佐村修, 清野仁美, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 妊産婦へのアンケート調査とドイツの取り組みから検討した、出生前検査に関する行政機関の支援

体制. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.16. (口演)

78. 四本由郁, 原田敦子, 中田有紀, 立花久嗣, 村越誉, 稲葉慧, 和田敬仁, 小杉眞司, 小崎健次郎, 玉置知子. 軽度の大動脈弁狭窄および肺動脈弁狭窄と三角頭蓋を契機に SHORT 症候群と診断された一例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
79. 堀江理恵, 本田明夏, 中川奈保子, 稲葉慧, 井口福一郎, 藤本康子, 神田智子, 小島憲, 伊藤壽一, 大森孝一, 和田敬仁, 小崎健次郎, 小杉眞司. 混合性難聴から IRUD 研究解析を経て VerheijSyndrome の確定診断に至った症例. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
80. 高塚美衣, 稲葉慧, 中川奈保子, 和田敬仁, 小杉眞司. 網羅的遺伝学的検査を受けた未診断児の親は何を経験したか?:システマティックレビュー. 人類遺伝学会第67回大会. 横浜.2022.12.15-17 (ポスター)
81. 大澤春萌, 松川愛未, 和田敬仁, 小杉眞司. ハンチントン病の発症前診断を受検した陰性者の結果開示後の影響についての文献調査. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
82. 稲葉慧, 吉田晶子, 河合加奈子, 前田亜希子, 小杉眞司, 高橋政代.遺伝性網膜変性疾患患者における遺伝子診断の認識: ベネフィットと課題. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
83. 三宅秀彦, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 川目裕, 松尾真理, 佐々木元子, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 神原容子, 松川愛未, 大住理沙. 難病診療の遺伝カウンセリングに関する現状認識と解決策の提案.人類遺伝学会第67回大会. 横浜. 2022.12.15-17 (ポスター)
84. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩﨑惇, 竹田淳恵, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠, 小杉眞司, 髙折晃史. Germlinepathogenicvariant を持つ患者の血縁ドナー選択における当科の取り込み. 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会. 名古屋 2023.2.11

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

   なし
2. 実用新案登録

   なし
3. その他

   なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

難病ゲノム医療における協力医療機関の体制に関する検討

研究分担者：竹内　勤　　　慶應義塾大学　医学部

研究要旨
ゲノム医療を提供する医療機関に求められる要件は、基本診療科16、特定専門領域基本診療科４+特定専門領域の診療科が必要と考えられ、ゲノム医療に特化した拠点病院、中核拠点病院を整備することが望ましい。難病医療提供体制の中の難病ゲノム体制の位置付けについて、診療施設がカバーする疾患の特性や地域性などについて、さらに個々の疾患を対象として、具体的に検討を重ね、課題を抽出する必要がある。難病ゲノム医療とがんゲノム医療は、専門性の高い領域でありその貴重なリソースを活動できると効率の良い医療が展開できる。一方、難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性はがんゲノム医療と大きく異なる。この特性を踏まえた上で、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討した。

A.　研究目的　難病ゲノム医療提供体制とがんゲノム医療提供体制の異同を検討し、難病ゲノム医療拠点病院の役割とそこに設置されるエキスパートパネルの要件を検討する。

B.　研究方法　入手可能な難病医療提供体制、がんゲノム医療提供体制や各種がんゲノム医療拠点病院、がんゲノムエキスパートパネルなどの資料をもとに、がんゲノム医療と難病診療提供体制の異同や、難病ゲノム医療拠点に求められる役割を検討。

C.　研究結果

１．難病医療提供体制：

１−a）現場の体制　新難病法が制定されて以降、我が国の難病診療提供体制は、図１に示すように、難病支援機関（難病診療連携拠点病院、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院）の３層構造からなり、難病医療連絡協議会を設置して連携している。この中で、紹介、指導、助言を求める場合には、その上位に国立高度研究センター、IRUD拠点病院、学会･研究会、難病診療連携拠点病院、難病情報センターなどが位置付けられている（図１）。

１−b）　難病診療連携拠点病院　２０２１年５月末日段階で、情報が入手できた４７都道府県の難病診療連携拠点病院の設置状況を見ると、ほぼすべての都道府県で設置済みであるが、この時点で５都道府県が未設置であることがわかった。分野別の偏り、小児と成人のかたよりなどはあるものの、概ね全国的に難病診療提供体制は整備されている状況になる（表１）。

図１　難病の医療提供体制

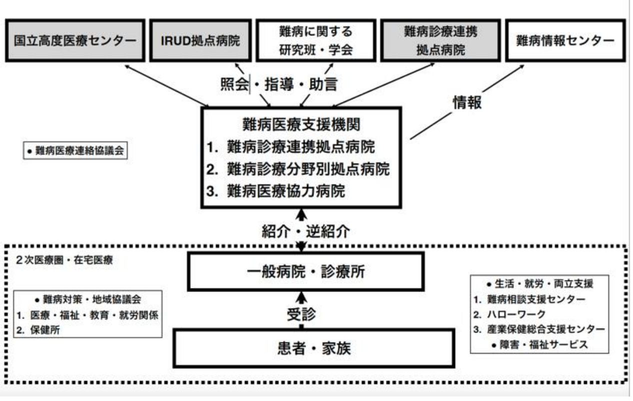
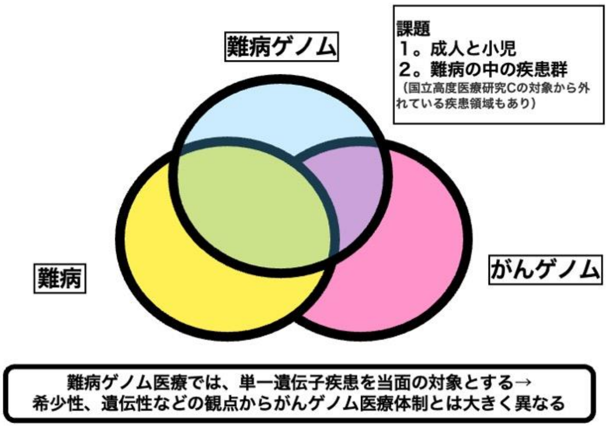


表１　難病診療連携病院 (https://www.nanbyou.or.jp/entry/5215):全国77施設が都道府県で認定

都道府県	診療連携拠点病院	分野別拠点病院	医療拠点病院
北海道	国病北海道医療C	札幌医科大学病院（消化器内科）	
青森	青森県立中央病院	弘前大学医学部病院（全分野）	
岩手	岩手医科大学病院		
宮城	東北大学病院		
秋田	秋田大学医学部病院	秋田赤十字病院（神経・筋）	
		国病あきた病院（神経・筋）	
山形	山形大学病院	国病山形病院（神経・筋）	
福島	未認定		福島県立医科大学病院
茨城	筑波大学病院		
	茨城県立中央病院		
栃木	獨協医科大学病院		
	自治医科大学病院		
	国際医療福祉大学病院		
群馬	群馬大学病院		
埼玉	埼玉医科大学病院	国病東埼玉病院（神経・筋）	
	埼玉医科大学総合医療C		
	自治医大さいたま医療C		
	獨協医科大学埼玉医療C		
千葉	千葉大学医学部病院	国病千葉東病院（神経・筋）	
		東邦大学医療C佐倉病院（消化器系）	
東京都	聖路加国際病院		
	慈恵医大病院		
	東京女子医大病院		
	日本医大病院		
	順天堂大学医院		
	東京医科歯科大学病院		
	日本大学医学部病院		
	帝京大学医学部病院		
	杏林大学医学部病院		
	東京都立多摩総合医療C		
滋賀		彦根市立病院（複数）	
		市立長浜病院（複数）	
		長浜赤十字病院（複数）	
		高島市民病院（骨関節、内分泌、消化器）	
		済生会滋賀病院（複数）	
		公立甲賀病院（複数）	
		国病紫香楽病院（神経・筋）	
		近江八幡市立総合医療センター（複数）	
		国病東近江医療センター（複数）	
		湖東記念病院（神経・筋、循環器）	
京都	未認定		国立病院機構宇多野病院
大阪	大阪市立大学医学部病院	大阪刀根山医療センター（神経・筋）	
	大阪急性期・総合医療センター	国立循環器研究センター（循環器、呼吸器）	
	国病大阪南医療センター		
	堺市立総合医療センター		
	大阪赤十字病院		
	北野病院		
	市立東大阪医療センター		
	近畿大学病院		
	岸和田市民病院		
	大阪大学医学部病院		
	大阪医科大学病院		
	関西医科大学病院		
兵庫	兵庫医大病院		
	兵庫県立尼崎医療センター		
	国病兵庫中央病院		
奈良	奈良県立医大病院	国病奈良県立総合医療センター（複数）	
		市立奈良病院（複数）	
		天理よろず相談所病院（複数）	
		奈良県西和医療センター（複数）	

がんゲノム医療提供体制は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院の３層構造からなり、全国的に広く病院群が配置され、治療の最適化に向けた体制が構築されている。一方、難病ゲノム医療では、当面単一遺伝子疾患を対象として、ホールゲノム、エキソームシークエンスを行い、未診断疾患などの診断を目的とするもので、がんゲノム医療提供体制とは、その目的などが大きく異なる。疾患の希少性や遺伝性などを考慮すると、難病ゲノム医療機関に求められる要件は、がんゲノム医療機関と、一部重複する部分があるものの、その内容は異なる（図２）。

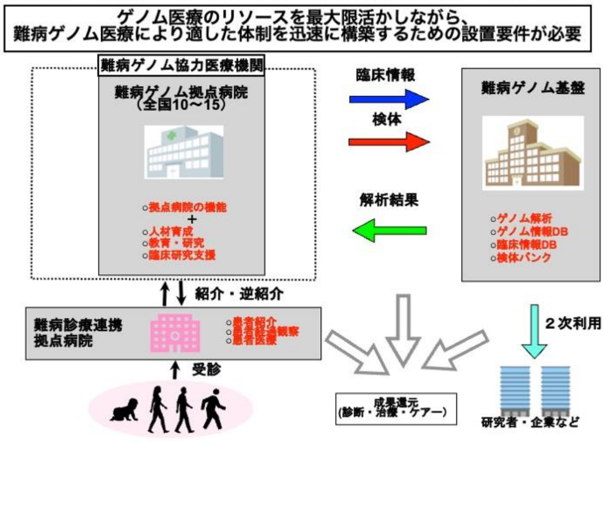
図２　難病ゲノム医療提供体制



２）　難病ゲノム医療拠点病院に求められる役割

難病ゲノム医療拠点は、連携医療施設から紹介された患者さんで、難病ゲノム医療検査の的確性を判断し、赤核と判断された患者では、臨床情報をとりまとめと検体をゲノム解析に送付する。その結果を多職種からなるエキスパートパネルで検討し、結果を患者、連携施設に伝える役割を担う（図３）。

図３ゲノム医療の体制：難病ゲノム医療拠点病院とゲノム基盤（案）



がんゲノム医療拠点に求められる役割を参考に、難病ゲノム医療拠点病院に求められる機能として、（１）エキスパートパネルの体制・実績、（２）遺伝カウンセリング等の体制・実績、（３）臨床情報やゲノム情報の収集・管理・登録に関する体制・実績、（４）治験・先進医療・患者申出療養、その他臨床研究等の体制・実績、（5）患者・家族への情報提供体制、（6）難病ゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制・実績、（7）難病ゲノム医療における連携体制、（8）小児症例への対応、（9）地域性への対応、（１0）その他の特記事項（優れた点や特徴）、などが考えられた（表2）。

表２　難病ゲノム医療を行う病院の役割（案）

① エキスパートパネルの体制・実績
② 遺伝カウンセリング等の体制・実績
③ 臨床情報やゲノム情報の収集・管理・登録に関する体制・実績
④治験・先進医療・患者申出療、その他臨床研究等の体制・実績
⑤ 患者・家族への情報提供体制
⑥ 難病ゲノム医療に関する人材育成や教育等の体制・実績
⑦ 難病ゲノム医療における連携体制
⑧ 小児症例への対応
⑨ 地域性への対応
⑩ その他の特記事項（優れた点や特徴）

３）　エキスパートパネルの設置要件

がんゲノム拠点病院におけるエキスパートパネル設置要件を参考に、難病ゲノム医療拠点病院に設置させるエキスパートパネルの設置要件について検討した。難病ゲノム拠点病院が難病ゲノム検査を実施する際は、当該検査の効果を最大化するために、当該検査の妥当性を確認した上で、臨床的有用性について多面的な検討を行うエキスパートパネルの実施が求められる。その項目を表３に示す。

表３難病ゲノム医療エキスパートパネル設置要件（案）

1．エキスパートパネルは、局長通知に基づき、難病ゲノム拠点病院として指定を受けている保険医療機関で開催する。
2．エキスパートパネルの構成員については、以下の要件を満たしている。
　1）構成員の中に、稀少難病の診断・治療に関する専門的知識および技能を有する診療領域の異なる常勤の医師が、複数含まれていること。各種臓器に症状が及ぶ場合があるという稀少難病の特性に鑑み、必要に応じて異なる診療領域の専門家に参加を求めることが可能であること。
　2）構成員の中に、遺伝医学に関する専門的な知識及び技能を有する医師（臨床遺伝専門医等）が、１名以上含まれていること。
　3）構成員の中に、認定遺伝カウンセラーまたは、難病領域における臨床遺伝に係る看護に5年以上従事している看護師が、１名以上いること。
　4）構成員の中に、分子遺伝学や難病ゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家が、１名以上含まれていること。
　5）シークエンスの実施について、自施設で行う場合は、構成員の中に、次世代シークエンサーに関する十分な知識を有する専門家が、１名以上含まれていること。
　6）エキスパートパネルにおいて検討を行う対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師は、エキスパートパネルに参加すること。
　7）　ゲノム解析の結果により、社会資源を受けることができる場合があるという稀少難病の特性に鑑み、必要に応じてソーシャルワーカーが、必要に応じてエキスパートパネルに参加可能であること。
3．エキスパートパネルの開催にあたっては、2の1）から7）までに該当する者がそれぞれ１名以上出席することとし、出席者がリアルタイムで協議可能な方法とすること。その際、セキュリティーが担保されている場合に限り、遠隔通信技術を用いた双方向性の協議が可能なオンライン参加も可能とする。なお、エキスパートパネルの全ての出席者が、セキュリティーが担保されたファイル共有サービスや電子メール等を介してそれぞれ評価（以下「持ち回り協議」という。）を行い、対象症例において遺伝子異常が検出されない場合や、検出された全ての遺伝子異常について診断・治療に関するエビデンスが既に確立されていると考えられる等、当該対象症例に対する全ての出席者の見解が一致した場合においては、出席者がリアルタイムで協議可能な方法でのエキスパートパネルの開催は必要としない。この場合においてもエキスパートパネルは開催したものとする。ただし、持ち回り協議の全ての出席者の見解が一致しない場合は、リアルタイムで協議可能な方法でのエキスパートパネルを開催する必要がある。
4．　難病ゲノム解析センターへのデータの提出に同意を得た患者について検討する際には、難病ゲノム解析センターが作成した当該患者に係る調査結果を用いてエキスパートパネルを開催する。

D. 考察
難病医療提供体制の中の難病ゲノム体制の位置付けについて、診療施設がカバーする疾患の特性や地域性などについて、検討した。難病ゲノム医療とがんゲノム医療は、専門性の高い領域でありその貴重なリソースを活動できると効率の良い医療が展開できる。一方、難病ゲノム医療の対象疾患は当面単一遺伝子疾患とすることから、その希少性、遺伝性はがんゲノム医療と大きく異なる。この特性を踏まえた上で、難病ゲノム拠点病院に求められる役割とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの要件について検討する必要がある。

E.結論
原ゲノム医療提供体制を参考に、難病ゲノム医療提供体制との異同を認識し、両者に共通するリソースを最大限活用した上で、難病ゲノム医療拠点病院とそこに設置される難病ゲノム医療エキスパートパネルの設置要件について原案を作成した。

F.健康危険情報
なし

G.研究発表
1.論文発表

1. Matsumoto K, Suzuki K, Yoshida H, Magi M, Matsumoto Y, Noguchi-Sasaki M, Yoshimoto K, Takeuchi T, Kaneko Y. Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis. Arthritis Research and Therapy, 25:1, 2023
2. Akiyama M, Yoshimoto K, Ishigaki S, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y. Disease specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signaling pathways in spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford), 62:1296-1305, 2022
3. Tanemura S, Tsujimoto H, Seki N, Kojima S, Miyoshi F, Sugahara K, Yoshimoto K, Suzuki K, Kaneko Y, Chiba K, Takeuchi T. Role of interferons (IFNs) in differentiation of T peripheral helper cells (Tph) cells. 2: IFN α and IFN λ cooperatively contribute to the expansion of Tph cells in systemic lupus erythematosus. Int Immunol, 34:533-44, 2022
4. Bae S-C, Bang S-Y, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng R-X, Otomo N, Kwon Y-C, Sheng Y, Sugano N, Hwang M Y, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung W T, Huang H, Takahashi D, Lee S-S, Wang M, Karino K, Zheng X, Miyamura T, Kang Y M, Ye D, Nakamura J, Suh C-H, Tang Y, Motomura G, Park Y-B, Ding H, Kuroda T, Choe J-Y, Li C, Niiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn G-Y, Fei W, Takeuchi T, Shin J-M, Li K, Kawaguchi Y, Lee Y-K, Wang Y, Amano K, Park D J, yanggwl, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Tomizuka K, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Amasaki Y, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Yamamoto K, Ohmura K, Kim T-H, Yang S, Yamamoto T, Kim B-J, Shen N, Ikegawa S, Lee H-S, Zhang X. Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study. Ann Rheum Dis, 81:1273-80, 2022
5. Suematsu H, Kim K, Yamamoto T, Bang S-Y, Sakamoto Y, Shin J-M, Sugano N, Kim JS, Mukai M, Lee Y-K, Ohmura K, Park DJ, Takahashi D, Ahn G-Y, Karino K, Kwon Y-C, Miyamura T, Kim J, Nakamura J, Motomura G, Kuroda T, Niiro H, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Kajino T, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Tomizuka K, Koido M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kin B-J, Kochi Y, Lee H-Y, Ikegawa S, Bae S-C, Terao C. Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. Human Mol Genetics, 31:1082-95, 2022
6. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. Rheumatology (Oxford), 61:490-501, 2022

H.知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

同意書の検討・国民への普及啓発について

研究分担者：武藤 香織　　国立大学法人東京大学　医科学研究所
研究協力者：李　怡然　　国立大学法人東京大学　医科学研究所
研究協力者：渡部 沙織　　国立大学法人東京大学　医科学研究所

研究要旨
本研究では、全ゲノム解析等実行計画の実施を見据え、適切なインフォームド・コンセントを実現するための方針を検討するとともに、難病の患者・家族を主な対象とした普及啓発及び、PPI（患者・市民参画、Patient and Public Involvement）の実践を通じて、当事者の視点を倫理的配慮のあり方に反映させながら倫理的法的社会的課題の論点の検討を行うことを目的とした。前年度までの検討で、患者への結果返却、産業界の二次利用、外国にある機関の二次利用などについて最新の法令・指針との適合性を確認してきたが、本年度はこれらの検討に基づいて難病の患者・代諾者・血縁者向け ICF（説明同意文書）のモデル文書案の素案を作成した。難病の患者・家族の協力を得て、本事業に必要な倫理的配慮の基本的な方針を検討した上で、患者・家族の視点から見た期待や懸念・リスクに配慮したインフォームド・コンセントのあり方について厚生労働省・研究班構成員とともに意見交換の機会を設けた。今後も PPI の促進に多様な方法で努め、当事者の視点を取り入れた計画の実践を継続する事が重要である。

A.研究目的

難病領域における全ゲノム解析等の実施における ELSI（倫理的法的社会的課題）に適切に対応するために、法令・指針改正の状況を把握しつつ、産業界におけるデータ利活用や結果返却のあり方をはじめ、本事業の方針策定における倫理的法的社会的面の課題を整理検討する。がんに関する実施体制の整備も把握しつつ、また、本事業の本格的な運用にあたって、患者や家族・市民の理解を深め、継続的に PPI（患者・市民参画）を実装していくための体制整備を支援する。

B.研究方法

（１）研究倫理指針改正への対応とICFの検討

全ゲノム解析等に関連する法令･指針の適合性と必要な対応について検証を行い、新たな ICF（説明同意文書）のモデル文書案の素案を作成した。策定に先立って、難病の患者・家族から全ゲノム解析等に参加する際に想定されるリスクや懸念について聴取し、難病の方向けの ICF に必要な倫理的配慮の基本的な方針を策定した。患者・家族の視点から見えるリスク・懸念に配慮したインフォームド・コンセントのあり方を検証した。

（２）国民への普及啓発と PPI

医学研究・臨床試験プロセスの一環として、研究者が患者･市民の知見を参考にする PPI の取り組みが重要とされている。難病の患者・家族会を通じて、本事業の倫理的配慮の方針の検討や、モデル文書案の査読に参画する患者・家族の立場の参加者を募集し、ICF 策定のプロセスを中心に PPI の実践を試みた。

（倫理面への配慮）

難病患者･家族との意見交換会の参加者募集にあたっては、事前に開催の趣旨や目的、参加しないことでいかなる不利益も生じることはない旨を説明した。許可を得たうえで録画録音をし、当日の会議録やアンケートの調査結果等は、個人を特定できない形でとりまとめ、研究班の成果報告等に使用することを説明した。

C.研究結果

（１）研究倫理指針改正への対応とICFの検討

「全ゲノム解析等実行計画 2022（仮称）（案）」に基づき、産業界による利活用や海外の機関のデータの二次利用を前提とした、難病の患者・代諾者・血縁者のインフォームド・コンセント取得に用いる ICF のモデル文書案の素案を検討・

策定した。
モデル文書案の策定にあたっては、PPI を重視しながら本事業に関わるステークホルダーの意向や懸念の把握に努めた。具体的には、前年度から継続して難病の患者・家族との意見交換会を実施し、全ゲノム解析等実行計画に関する情報提供の場を設置した。ICF モデル文書案策定の前段階として本事業への参加によって想定される懸念について患者・家族の意見を聴取する場を設け、全ゲノム解析等の ICF に必要な倫理的配慮の基本的な方針を策定した。

（２）国民への普及啓発と PPI
ICFのモデル文書案の策定に先駆け、2022年6月-7月に難病のICFに必要な倫理的配慮の基本的な方針を検討する、意見交換会を実施した。実施にあたっては、一般社団法人日本難病・疾病団体協議会（JPA）と認定NPO法人難病のこども支援全国ネットワークから協力を得て傘下の団体を通じて参加者を募集した。6月に参加者の募集を行い、7月に2回に渡ってICFの倫理的配慮の論点を議論する検討会を開催した。検討会には12名の患者・家族が参加し、当事者の視点から期待・懸念やリスクに関する主要な論点を検討した。
その後、検討会でまとめた論点に基づいて、7月末に開催された水澤班会議において、全ゲノム解析等に参加する事で想定されるリスクや懸念について患者・家族、厚生労働省と研究班員が対話する場を設けた。検討会と班会議での議論に基づいて、難病の全ゲノム解析等のICFに必要な倫理的配慮の基本方針を策定した。
患者・家族の知見を取り入れて策定した倫理的配慮の基本方針の内容に沿って、2022年8月-9月にかけて難病の患者向けICFのモデル文書の素案を作成した。
モデル文書案の素案の改訂の際には、一般社団法人日本難病・疾病団体協議会（JPA）と認定NPO法人難病のこども支援全国ネットワークを通じて、モデル文書案のレビューを担う患者・家族レビュアーを募集した。8名の患者・家族レビュアーがモデル文書案に助言を行い、それに加えて厚生労働省や本事業に関わる研究者や関係者からも意見を聴取した上で、モデル文書案の改訂を支援した。
また、2023年2月には、「ゲノム動画上映ナイト」と題し、諸外国の全ゲノム解析プロジェクトの説明動画や国内の難病ゲノムイニシアチブやC-CAT（国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター）などの既存のゲノム解析関連説明動画について、専門家と患者・家族が一緒に視聴し対話するイベントを開催した。参加者は難病の患者・家族会の関係者限定で、オンライン参加で8名が出席した。動画は国内外のゲノム解析を行う研究プロジェクトが一般に公表しているものから日本における説明補助動画の作成に参考となり得るものを選定した。海外のゲノム研究プロジェクトでは、英国・Genomics England、米国・All of USとカナダ・Genomics Canadaの普及啓発動画の内容を日本語に翻訳し、参加者が理解しやすいように日本語字幕を付けた。国内からは難病ゲノムイニシアチブ、C-CATがん遺伝子パネル検査などが公表している動画、厚生労働科研小杉班にて制作中の全エクソーム検査に関する動画を参加者で視聴し、動画を製作した研究者２名（国立国際医療研究センター　徳永勝士先生、東京慈恵会医科大学付属病院　川目裕先生）が意見交換を行なった。この取り組みを通じて、今後全ゲノム解析等の説明補助資料や説明動画にどのような要素や配慮が求められるかについて意見を聴取した。

D.考察
倫理的配慮の基本方針の策定を通じて、子どもの研究参加者が16歳以上に達した際の同意取得の望ましいあり方、子どもへの継続的な情報提供の必要性など、これまで十分に議論されていなかった未成年の参加者への配慮について倫理的な課題が明らかになった。また、従来から懸念されてきた遺伝学的情報に基づく差別や不当な取り扱いへの不安に加えて、難病の患者と医師の関係性による研究参加を依頼された際の患者の複雑な心情や、自らが提供したデータの利活用のトレーサビリティの重要性など、患者・家族の視点から全ゲノム解析等への信頼と理解を得るための多くの重要な示唆を得ている。

E.結論
難病の患者・代諾者・血縁者を対象としたICFに関して、患者・家族の視点からリスクや懸念を再評価し、新たな倫理的な課題への配慮を考慮しながらモデル文書案の策定を支援した。また、全ゲノム解析等実行計画におけるPPI推進の望ましいあり方について、PPIの実践を行いながら検討してきた。恒常的なPPI推進体制の実現が検討される中で、今後一層の支援策の整備が求められる。

謝辞
本分担課題でのPPI実践に協力して下さった難病の患者・家族の皆様に心から感謝いたします。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

【論文（雑誌）】

1. 渡部沙織, 武藤香織, 李怡然. 全ゲノム解析等実行計画における ELSI（倫理的法的社会的課題）・PPI（患者・市民参画）の取り組みと課題. Clinical Neuroscience. 40(9): 1161-1165. 2022.

2.学会発表

1. 武藤香織: 医学研究への患者・市民参画（PPI/E）. 第 48 回日本保健医療社会学会大会 RTD 医学研究の ELSI（倫理的法的社会的課題）を考える. 松山. 2022.5.29
2. 武藤香織. 難病患者・家族の未来のために～難病対策の課題と今後の展望. 東京難病団体連絡協議会総会. 特別講演. 2022.5.29
3. Muto K. Concerns against genetic discrimination – A perspective from Japan. European Human Genetics Conference. Vienna, Austria. 2022.6.13.
4. 武藤香織. 解析結果の説明に関する倫理的課題と支援. 第 7 回クリニカルバイオバンク学会パネルディスカッション 2 全ゲノム解析の臨床実装. 岡山. 2022.7.9
5. 武藤香織. 全ゲノム解析を行う研究について、患者・市民はどのように考えている？. 認定 NPO 法人難病のこども支援全国ネットワーク・親の会連絡会. 講演. 2022.7.23
6. Muto K. Fears and concerns of genetic discrimination in Japan. 5th McGill -RIKEN IMS Symposium 2022. online. 2022.9.20
7. 武藤香織. 遺伝的特徴・遺伝情報に基づく差別禁止法の必要性. 第 12 回日本遺伝子診療学会遺伝子診断・検査技術推進フォーラム「ゲノム医療の新たな局面」. 東京. 2022.12.2
8. 武藤香織. 遺伝的特徴・遺伝情報に基づく差別禁止法の必要性. 日本難病・疾病団体協議会理事会. 講演. 2022.12.3
9. 武藤香織. インフォームド・コンセントと産学でのデータ利活用. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. シンポジウム 11 ゲノム情報の産学での利活用と本人への不利益の防止を目指して. 横浜. 2022.12.16
10. 武藤香織. ゲノム研究・医療における 倫理的・法的・社会的課題. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 教育セッション 14. 横浜. 2022. 12.17

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

臨床情報収集項目の検討

研究分担者：山野　嘉久　　　聖マリアンナ医科大学　医学部

研究要旨

全ゲノム解析等実行計画（第１版）により、難病の全ゲノム解析等が進められこととなったが、このゲノム解析等により得られたデータを用いて、難病の病態解明や治療法の開発を推進させるためには、いかに、それぞれのゲノムデータに紐づく臨床情報が収集できるかが重要となる。

そこで本研究では、データの利活用に適した難病に関する臨床情報項目および収集方法、また、その収集した臨床情報の保管方法を検討することを目的とした。

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目を決定した。この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として試料とともに臨床情報を収集し、収集項目の妥当性を検証した。各共同研究機関より得られた意見をもとに収集項目の見直しを行い、未診断・既診断共通項目、臨床調査個人票の項目、疾患ごとの追加項目として分類した。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成した。さらにサンプルデータや構造定義書などを用いて電子システムを用いて構造化データを収集する方針、検体管理のあり方を検討した。

この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、集約した臨床情報の二次利用が促進するものと期待される。

A.研究目的

令和元年 12 月に策定された全ゲノム解析等実行計画（第１版）では、難病の全ゲノム解析等は、難病の早期診断、新たな治療法開発など、難病患者のより良い医療の推進のために実施し、全ゲノム解析等により、難病の病態解明、効果的な治療・診断方法の開発促進を進めていくこととされた。

このゲノム解析等により得られたデータを用いて、難病の病態解明や治療法の開発を推進させるためには、いかに、それぞれのゲノムデータに紐づく臨床情報が収集できるかが重要となる。

そこで本研究では、データの利活用に適した難病に関する臨床情報項目および収集方法、また、その収集した臨床情報の保管方法を検討することを目的とした。

B.研究方法

難病に関する臨床情報について、IRUD 収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目を作成する。また、収集項目の妥当性を検討するために、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より実際に臨床情報を収集するとともに項目について意見を聴取し、収集項目の見直しを行い、最終的な収集項目（案）を作成する。

さらに、臨床情報を電子システムで構造化して保管する方法について検討する。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき臨床情報の収集方法、収集項目を検討する。

C.研究結果

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、疾患共通で収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目という観点で収集項目を抽出した。さらに抽出

した項目について、登録時調査に必要な項目、追跡調査時に必要な項目に分けた。

この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として臨床情報を収集するとともに項目について意見を聴取した。各共同研究機関からは項目が多い、診断には直接関係のない項目が多いといった意見があったため、収集する臨床情報項目を検討し、未診断・既診断共通項目、臨床調査個人票の項目、疾患ごとの追加項目として分類した。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成した。

収集項目（案）は以下のとおり。下線は必須項目。

1. 患者背景
   性別、生年月日、民族／集団（ethnicity／population）、出生地、身長（登録時）、体重（登録時）、頭囲（登録時）、身長体重測定時期、身長（出生時）、体重（出生時）、頭囲（出生時）、出生時の母親の年齢、出生時の父親の年齢、生殖補助医療の有無、生殖補助医療の種類、喫煙歴（成人）、飲酒歴（成人）、血縁者の研究参加の有無、就労の有無（成人）、職業分類（成人）、妊娠の有無と回数（成人）、出産の有無と回数（成人）、死産・流産の有無と回数（成人）、出生前異常の有無、出生時の異常の有無、出産時医療介助の有無、死亡日、死因
2. 病名・症状
   【診断済の場合】
   診断名、指定難病認定の有無と申請した難病の病名、小児反省特定疾病認定の有無と申請した病名、遺伝性疾患への該当、遺伝性疾患と考える根拠、多系統疾患への該当と疾患領域、発症年月、診断年月、主訴、経過、症状
   【未診断の場合】
   発症年月、主訴、経過、疑い病名、症状、遺伝性疾患の疑い、家族性への該当、家系内に関連する症状、多系統疾患への該当と疾患領域
3. 既往歴
   病名
4. 合併症（併発疾患）
   病名
5. 家族歴
   家族内発症の有無、家系ID、家系図作成日、家系図、家系図における世代番号（本人）、近親婚（本人）、近親婚（患者両親）、死産・流産の有無（母親）、流産（自然）回数（母親）、流産（人工）回数（母親）、親族名称、親族の統合ID、家系図における世代番号（親族）、遺伝性がん検査実施の有無（親族）、遺伝性がん検査結果（親族）、がん罹患歴の有無とがん種・罹患年齢（親族）、生活習慣病罹患歴の有無とその詳細（親族）
6. 検体情報
   検体採取時年月日、検体ID、採取時の治療薬の有無、検体種別、検体採取時の処方内容
7. 検査情報（遺伝学的検査）
   遺伝学的検査実施の有無、遺伝学的検査での異常の有無、検査実施日、検査会社・施設名、検査種別（G-band法、サブテロメアFISH、マイクロアレイ、その他）検査結果、検査結果ファイル
8. 検査情報（その他）
   検査値
9. 同意取得情報
   同意の有無、同意書のバージョン

さらにサンプルデータや構造定義書などを用いて電子システムを用いて構造化データを収集する方針、検体管理のあり方を検討した。

D.考察

難病に関する臨床情報は、これまでにIRUDや臨床調査個人票、オミックス解析班、各難病研究班などにより、様々な情報が収集されている。本格解析では、すでに収集されている臨床情報を活用することで、効率よくかつ迅速に臨床情報を集約させることが可能となる。

しかしながら、ただ情報を集めたとしても、それらの臨床情報が整理されていなければ、二次利用の促進は期待できない。本研究では、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目比較検討し、共通して収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し収集項目とした。この収集項目について、エクセルファイルでの暫定的な入力フォーマットを作成し、難病の全ゲノム解析実証事業の共同研究機関より、実証事業の一環として試料とともに臨床情報を収集し、収集項目の妥当性を検証した。各共同研究機関より得られた意見をもとに収集項目の見直しを行い、最終的な収集項目（案）を決定した。

今後は、この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、企業や研究者、社会にとって魅力あるプ

ラットフォームとなり、二次利用が促進されるものと期待される。

E.結論

難病に関する臨床情報について、IRUD収集項目、臨床調査個人票収集項目、オミックス解析研究班、難病プラットフォームの収集する項目を比較し、共通して収集すべき項目、ゲノム解析に必要となる項目を抽出し、収集項目を作成し、実証事業により項目の見直しを行った。この収集項目を構造化し、共通の構造定義のもと格納できるデータ入力システムを構築することで、集約した臨床情報の二次利用が促進するものと期待される。

F.健康危険情報

該当せず

G.研究発表

1.論文発表

【論文（雑誌）】

1. Okayama A, Seiko K, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Zong Yuan, Yamano Y, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K. Updates on HTLV-1 Uveitis, Viruses, 14(4):794, 2022
2. Takao N, Yamano Y. Forefront studies on human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Clin Exp Neuroimmunol, 13: 34-41, 2022
3. Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y*. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. Front. Med(Lausanne), 9: 879379, 2022 (*corresponding author)
4. Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Momose H, Tanio M, Kuramitsu M, Sasaki D, Matsumoto N, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Tanabe K, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Miyazak Y, Konnai S, Yanagihara K, Morishita K, Watanabe T, Yamano Y, Saito M. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. Commun Biol, 5(1): 535, 2022
5. Tanaka Y, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Aratani S, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Kanda Y, Uchimaru K, Morio T, Yamano Y*. Potential Role of HTLV-1 Tax-Specific Cytotoxic T Lymphocytes expressing a Unique T-cell Receptor to Promote Inflammation of the Central Nervous System in Myelopathy Associated with HTLV-1. Front. Immunol, 13: 993025, 2022.(*corresponding author)
6. Kikuchi T, Takao N, Sato T, Isahaya K, Hino S, Kaburagi M, Tachikawa K, Ko R, Shibata S, Kaburagi K, Iijima N, Mizukami H, Sakurai K, Yamauchi J, Kimura A, Shimohata T, Yamano Y*. The level of CSF CXCL10 is highly elevated and decreased after steroid therapy in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy. Clin Exp Neuroimmunol, 14(1):61-68, 2022 (*corresponding author)
7. Puccioni-Sohler M, Poton AD, Cabral-Castro MJ, Yamano Y, Taylor G, Casseb J. Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: overview of HTLV-1/2 tests and potential biomarkers. AIDS Res Hum Retroviruses, 38(12):924-932, 2022
8. Sasaki N, Sato T, Yamatoku M, Yamano Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait disturbance in HTLV-1 associated myelopathy. NeuroRehabilitation, 51(3): 519-526, 2022
9. Nozuma S, Matsuura E, Tashiro Y, Nagata R, Ando M, Hiramatsu Y, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Higashi K, Matsuzaki T, Kodama D, Tanaka M, Yamano Y, Moritoyo T, Kubota R, Takashima H. Efficacy of l-Arginine Treatment in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease. Ann Clin Transl Neurol, 10(2): 237-245, 2023
10. 山野嘉久. HTLV-1-associated myelopathy(HAM). 日本臨牀, 80(suppl5), 340-346, 2022
11. 鷹尾直誠, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）. Clinical Neuroscience, 40(6): 798-800, 2022
12. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）. Clinical Neuroscience, 40(11):1406-1408, 2022
13. 鷹尾直誠, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）. Clinical Neuroscience, 41(1): 122-125, 2023

2.学会発表

1. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. A randomized controlled trial on corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Japan (HAMLET-P trial). 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses(HTLV22), Melbourne, Australia, 2022. 5.8-11.
2. Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Takahashi K, Kunitomo Y, Hasegawa Y, Higashikuse Y, Miyachi K, Yamano Y. Evaluation of quantification method of HTLV-1 proviral load in white blood cells using whole blood. 20th

International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses(HTLV22), Melbourne, Australia, 2022.5.8-11.
3. 新谷奈津美，荒谷聡子，八木下尚子，山内淳司，佐藤知雄，山野嘉久．HTLV-1関連脊髄症（HAM）の病態形成機構．第63回日本神経学会学術大会．東京，2022.5.19.
4. 伊佐早健司，柴田宗一郎，飯島直樹，平川経晃，伊藤歩，西村直，福田隆浩，佐々木諒，藤井伸治，佐藤知雄，山野嘉久．成人T細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討．第63回日本神経学会学術大会．東京，2022.5.19（ポスター）
5. 山野嘉久．難病の全ゲノム解析等実証事業の現状と展望．第7回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム．岡山，ハイブリッド開催，2022.7.9.
6. 山野嘉久．HAM病態研究の最近の知見と今後の展望．第34回日本神経免疫学会学術集会．長崎，2022.10.21.
7. 山野嘉久．難病領域におけるリアルワールドデータ活用の動向～難病プラットフォームを例に～．第40回日本神経治療学会学術集会．福島，2022.11.4.
8. 伊佐早健司，柴田宗一郎，飯島直樹，平川経晃，伊藤歩，福田隆浩，佐々木諒，藤井伸治，佐藤知雄，山野嘉久．成人T細胞白血病移植後の神経障害例2例の検討．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4（ポスター）
9. 鷹尾直誠，佐藤知雄，山内淳司，八木下尚子，新谷奈津美，荒谷聡子，山野嘉久．HAMの排尿障害における臨床症状評価と治療効果判定の標準化スケールの確立．第８回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4（ポスター）
10. 菅田謙治，タン ベンジージェックヤン，ホサイン ベラル，ラジブ サミウルラジ，レダ オムニア，徳永雅仁，野村隼也，増田曜章，佐藤知雄，植田光晴，宇都宮與，山野嘉久，佐藤賢文．HAM 患者末梢血および脳脊髄液のシングルセル解析による HAM 病態解明と疾患サロゲートマーカーの探索研究．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4
11. 新谷奈津美，荒谷聡子，八木下尚子，山内淳司，鷹尾直誠，佐藤知雄，山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の神経障害機構の解析．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4（ポスター）
12. 倉光球，石塚賢治，久保田龍二，佐藤知雄，山野嘉久， 橋倉悠輝，梅北邦彦，野坂生郷，長谷川寛雄，三浦清徳，宇都宮與，高起良，相良康子，蕎麦田理英子，佐竹正博，浜口功．イムノクロマト法による新規 HTLV-1 抗体検査法の性能評価―多施設共同研究．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4
13. 相良康子，中村仁美，堀部恵梨佳，入田和男，山野嘉久，渡邉俊樹．ウェブサイト・トラフィック -HTLV-1　ウェブサイトの検証と解析-．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4（ポスター）
14. 堀部恵梨佳，相良康子，山野嘉久，内丸薫，浜口功，渡邊俊樹．JSPFADアンケート調査によるHTLV-１水平感染の現状．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.4（ポスター）
15. 山野嘉久．HTLV-1関連脊髄症（HAM）の病態生理に基づく治療．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.5（ポスター）
16. 松浦英治，野妻智嗣，田代雄一，安藤匡宏，平松有，樋口雄二郎，﨑山雄介，橋口昭大，道園久美子，東桂子，松﨑敏男，兒玉大介，田中正和，山野嘉久，久保田龍二，髙嶋博．HAM/TSPの運動障害に対するL-アルギニンの効果を評価する第2相臨床試験（特定臨床研究）．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.5
17. 佐藤知雄，斎藤益満，和田悠作，長谷川寛雄，松平崇弘，今泉芳孝，内丸薫，渡邉俊樹，山野嘉久．HTLV-1 クロナリティ定量検査 RAISING-CLOVA を用いた ATL 発症リスク評価法の開発．第8回日本HTLV-1学会学術集会．東京，2022.11.5
18. 山野嘉久．難病領域におけるレジストリ活用の動向　～難病プラットフォームについて～．第43回日本臨床薬理学会学術総会．横浜，2022.11.30
19. 山野嘉久．患者レジストリを活用した医療イノベーションへの挑戦～治療そして予防まで～，令和4年度第3回聖マリア病院特別講演会．福岡，2023.3.20

【その他講演会】

1. 山野嘉久．HTLV-1関連脊髄症．第１回神経免疫疾患診療医育成セミナー．東京，2022.6.18
2. 山野嘉久．HTLV-1の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援．令和4年度山梨県HTLV-1母子感染予防対策研修会．Web開催/山梨，2022.7.6.
3. 山野嘉久．HTLV-1基礎知識と相談支援について．令和4年度北海道HTLV-1母子感染予防対策研修会（北海道主催）．Web開催/北海道，2023.1.28
4. 山野嘉久．HTLV-1母子感染の予防と対策．令和4年度性と健康の相談支援者研修（神奈川県主催）． Web開催/神奈川，2023.2.8
5. 山野嘉久．これからの難病医療と産学連携．RDD medU-netフォーラム（世界希少・難治性疾患の日），東京医科歯科大学湯島キャンパス，Web開催/東京，2023.3.1

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得　　なし
2.実用新案登録　なし
3.その他　　なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

ゲノム基盤の運営・管理方法の在り方の検討及び運用手順書の作成

**研究分担者：徳永 勝士　国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所
ゲノム医科学プロジェクト**

研究要旨
難病のゲノム医療に向けた全ゲノム解析プロジェクトにおけるゲノム基盤の運営・管理方法の在り方を検討した。特に AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の活動方針について、(1)臨床情報データベースの仕様、(2)データ利活用システムのあり方と仕様、(3)ゲノム解析データの共有方針について検討し、班会議での議論を踏まえて結論を得た。併せて、「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」プロジェクトの進捗状況についても報告した。

A.研究目的
難病のゲノム医療に向けた全ゲノム解析プロジェクトにおけるゲノム基盤の運営・管理方法の在り方を検討し、併せて運用手順書を作成する。令和 3 年度は特に AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の方針について具体的に検討し、その進捗報告も行う。

B.研究方法
AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の活動方針について、(1)臨床情報データベースの仕様、(2)データ利活用システムのあり方と仕様、(3)ゲノム解析データの共有方針の面から検討を加えた結果を班会議において報告し、班員からの意見を聴取した。併せて、難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」プロジェクトの進捗状況を班会議において報告した。

（倫理面への配慮）
ヒトゲノム解析研究については、所属機関の倫理審査委員会の承認を得ている。

C.研究結果
AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の方針を検討し、その進捗状況を報告した。主な検討事項は、(1)臨床情報データベースの仕様について山野分担研究者と連携して検討し、ゲノムデータベースと同様にオンプレミスサーバーを基本とする構想を取りまとめ、班会議において報告し、班員の意見を聴取した。(2)データ利活用システムのあり方と仕様について、特にデータ保護の安全性とデータ利用の利便性の両面から検討し、クラウド環境を基本とする構想を班会議において報告し、班員の意見を聴取した。(3)ゲノム解析データの共有方針について検討し、AMEDの方針を基本とする案を班会議において報告し、班員の意見を聴取した。

D.考察
本研究の令和 4 年度までの成果に基づいて、AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）における「ゲノム基盤」の活動が順調に進捗した。

E.結論
本研究の令和 4 年度までの成果および AMED「難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム解析基盤に関する研究開発」（全ゲノム先行解析）の成果を土台として、令和 5 年度からは、AMED「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践」（全ゲノム本格解析）が開始される。

F.健康危険情報
該当なし

G.研究発表
1.論文発表
【論文（雑誌）】
1. Sakamoto Y, Miyake S, Oka M, Kanai A, Kawai Y, Nagasawa S, Shiraishi Y, Tokunaga K, Kohno T,

Seki M, Suzuki Y, and Suzuki A: Phasing analysis of lung cancer genomes using a long read sequencer. Nat. Commun. 13(1): 3464, 2022
2. Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S, Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, Walter K, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D, Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M, Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, Shang N, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK, Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, Martinón-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G, Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, Nakanishi T, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, Schiabor Barrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, Neveux I, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, Almutairi MS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S, Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A; COVID-19 Host Genetics Initiative; DeCOI Host Genetics Group; GEN-COVID Multicenter Study (Italy); Mount Sinai Clinical Intelligence Center; GEN-COVID consortium (Spain); GenOMICC Consortium; Japan COVID-19 Task Force; Regeneron Genetics Center, Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC, Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A, Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S, Bochud PY, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P, Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C, Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, Namkoong H, Edahiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, Miyano S, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymski JJ, Washington NL, Ossowski S, Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI, Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB: Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. PLoS Genet. 18(11): e1010367, 2022
3. Hachiya T, Ishii M, Kawai Y, Khor SS, Kawashima M, Toyo-Oka L, Mitsuhashi N, Fukuda A, Kodama Y, Fujisawa T, Tokunaga K, Takagi T: The NBDC-DDBJ imputation server facilitates the use of controlled access reference panel datasets in Japan. Hum. Genome Var. 9(1): 48, 2022
4. Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H, Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, Mizuhara T, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F. Design and implementation of a hybrid cloud system for large-scale human genomic research. Hum. Genome. Var. 10(1): 6, 2023
5. 徳永勝士: 難病等の全ゲノム解析を中心とする体制、［メインテーマ］神経疾患とゲノム医療. Clinical Neuroscience 40(9): 1068-1071, 2022

2. 学会発表

1. 徳永勝士, 河合洋介, 大前陽輔: ゲノム医学･医療の基盤となる大規模全ゲノム解析とデータベース構築. シンポジウム2「ゲノム情報のもたらす消化器病学へのインパクト」. 第108回日本消化器病学会. 東京. 2022.4.23
2. 徳永勝士: 全ゲノム解析基盤の構築―先行解析と実証事業―. 大会長校企画シンポジウム05『神経難病のゲノム医療―実現に向けて一』. 第63回日本神経学会学術大会. 東京. 2022. 5.21
3. 徳永勝士: 難病の全ゲノム解析基盤の現状. 第2回分科会「疾患全ゲノム解析の最前線」.一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会. 東京. 2022.11.16

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得
　該当なし
2.実用新案登録
　該当なし
3.その他
　該当なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和４年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方についての研究

研究分担者：縄野 雅夫　　　日本製薬工業協会　研究開発委員会

研究要旨
「全ゲノム解析等実行計画」の実行に向け、本分担研究では、「医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤のあり方についての研究」を行った。先行研究の実施状況や、厚労省での「実行計画 2022」策定に向けた検討内容を踏まえ、あらためて産業界の視点から利活用が促進されるためのポイントを整理し、班会議にて意見交換を行った。先行する Genomics England を参考に利便性の高い利活用の仕組みと充実した情報の格納がカギになると考察。利活用のトライアルを実施して産業界も一緒に検討を行うことで､課題を洗い出して制度設計につなげることを提案した。本研究の成果が政府の「全ゲノム解析等実行計画」に反映され、医薬品開発に利活用できる基盤が構築されることを期待したい。

A.研究目的
医薬品開発の促進のために必要なゲノムデータ基盤の機能等を検証し、本格解析の開始に向けた提案を行う。

B.研究方法
先行研究の実施状況や、厚労省での「実行計画 2022」策定に向けた検討内容を踏まえ、あらためて産業界の視点から利活用が促進されるためのポイントを整理し、意見交換を行った。

（倫理面への配慮）
倫理面の問題はない。
（調査研究のみであり、人そのもの、ヒトゲノム・遺伝子そのもの、動物などを研究対象とはしていないため)。

C.研究結果
産業界の利活用を推進するためには、先行する Genomics England を参考に利便性の高い利活用の仕組みと充実した情報の格納がカギになると考察。利活用のトライアルを実施し、産業界も一緒に検討を行うことで課題を洗い出し、制度設計につなげることを提案した。

D.考察
民間企業が医薬品開発を行う際にゲノムデータ基盤に求めるポイントについて議論を深めることができた。本研究の成果を政府の全ゲノム事業の設計に反映していくことで、利活用者にとって魅力的な「ゲノムデータ基盤」の構築が期待される。

E.結論
日本でゲノムデータ基盤が構築され、医薬品開発に利活用が促進されることにより、新しい診断法、治療法が生み出されることが期待される。その結果、日本および世界の医療の向上に貢献できるものと考えている。

F.健康危険情報
なし

G.研究発表
1.論文発表
なし
2.学会発表
なし

H.知的財産権の出願・登録状況
1.**特許取得**
なし
2.**実用新案登録**
なし
3.**その他**
なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和 4 年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

国際的な希少疾病データベースと指定難病の相関関係の整理

研究分担者：鎌谷　洋一郎　　　国立大学法人 東京大学大学院 新領域創成科学研究科

研究要旨
難病ゲノム医療に関する各種データベースの全体像を整理した上で、代表的な OMIM、Orphanet、ICD-11 について、作成した対応表の更新を進めた。また、日本と同様の国民皆保険のもとで全ゲノムシークエンス検査によるゲノム診療を進めているイギリスとフランスの制度を調査し、病名の取り扱い、並びに実際のゲノム診療の運営について取りまとめを行った。

A.研究目的
難病ゲノム医療に関する各種データベースの全体像を整理した上で、代表的な OMIM、Orphanet、ICD-11 について、指定難病の告示病名・局長通知病名との相関関係を整理して対応表を作成し、各指定難病の遺伝子関与度について整理する。また、Genomics England との連携について具体的な方法を検討する。

B.研究方法
前年度に作成した対応表の更新作業を継続した。また、日本と同様の国民皆保険制度をとるイギリスとフランスの Genomics England（GEL）、Plan France Médecine Génomique 2025（PFMG2025）における難病ゲノム診療の実際の運用と、病名の取り扱いについて調査した。

（倫理面への配慮）
特になし

C.研究結果
データベースが更新されたほか、GEL、PFMG2025 といった国際的な難病ゲノム医療の取り組みにおける病名データベースを取得し、今後取り入れることを検討する。
イギリス（イングランド）では、すでに難病についての全ゲノムシークエンス（WGS）について、国民健康保険システムを運営するNHSにより診療費支払いを実施している。この枠組みはWGSより広く遺伝学的検査全体を包含するものでNHS Genomic Medicine Service（GMS）と呼ばれ、そのうちWGSサービスをGELが担当している。NHS GMSによる対象疾患はNational genomic test directory（NGTD）として整備（https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/）されており、Clinical Reference Group (CRG)とtest evaluation working groupとにより毎年の見直しを行なっているとのことである。このリストに上がる618の臨床的適応（Clinical Indication）の全てにWGSによる支払いが行われるわけではなく、1遺伝子シークエンス、パネルシークエンスやSNPアレイも含むもので、そのうちWGSの適応は35項目である。ただしこれらはOrphanetやICDコードなどにより明示的に示された特定の希少疾患というわけではなく、例えば”Acute unwell children with a likely monogenic disorder”というように、IRUDが未診断疾患としているような患者にもWGSを行いやすいよう、工夫された適応リストとなっている。診療レベルで提供される検査レポート（Summary of Findings, SoF）ではHPO termsのコード研究用に整備するデータセットでは個別データにICDコード等が付与されている。これを統合研究班に報告した。
PFMG2025では、まだ保険診療に組み込んだわけではないが、国のプロジェクトとして診療におけるWGSの支払いを行なっている。PFMG2025の対象疾患は60の希少疾患、2の腫瘍遺伝学的検査、8のがんで、対象疾患はPréindicationとしてインターネット上に公開されている（https://pfmg2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/）。こちらもGELと同様に、ICDコードやOrphanetの対応コードが明示的にインターネット上に示されてはおらず、例えば「Cardiomyopathies familiales（家族性心筋症）」というように比較的広く解釈できる適応病名が挙げられている。しかしPFMGとの直接の会議での質疑によれば、個別データには診療している医師によりOrphanetの病名コードを付与しているとのことである。これを同様に統合研究班に報告した。
さらに難病患者についてどのように具体的に適応病名を考慮して WGS を行なっているかを把握する

ため、GEL への直接の問い合わせを含めて総括した。すでに述べているように、NHS GMS での遺伝的検査は NGTD に示される適応病名に対して実施される。WGS 以外の遺伝的検査は以前から行われているものであるが、現在ではイングランドに 7 箇所配置された Genomic Laboratory Hub（GLH）を介したのち、地域の遺伝学的検査施設で実施される。一方で WGS 検査の場合、同様に GLH を介したのち、検体が GEL に送られて検査されることになる。原則としてイギリスにおける WGS 検査の処方は医師であれば誰でもできるとされるものの、Requesting specialties（検査の依頼が日常的に許可される専門分野）が指定されており、その疾患の専門の医師が、その疾患についての WGS 検査を出しているかどうかを GLH において判断する。専門が一致していれば WGS 検査はそのまま実施プロセスに進むが、専門科が一致していない場合は GLH による確認を挟む。また、NHS GMS は GLH のみならず、ゲノム医療を戦略的に体系的に組み込むための 7 つの GMS Alliances（GMSA）、およびカウンセリングや長期マネジメントを担う 17 の Clinical Genomics Services（CGS）と相互に関連して組織されている。このような NHS GMS の実際の運用について、統合研究班に報告した。

D.考察

海外データベースは更新を続けるため、これに対し持続的に対応表をアップデートする取り組みが必要であると考えられる。海外での WGS 診療システムを見ると、詳細な病名コードにこだわるよりも、診療において使いやすい適応病名を作成する努力の跡が見られた。一方で、研究目的では病名コード付与の整備を進めていることも分かった。日本と同様の国民皆保険制度をとるイギリスとフランス、可能なら他の国での制度についても調査を広げ、我が国での難病ゲノム診療における病名のあり方について引き続き提案を行う。

E.結論

次年度は難病班への対応表の確認を行うほか、半自動的なシステム開発を行うことができる研究グループとの連携を検討する。
また、ゲノミクス・イングランドを訪問し、具体的に国際連携の方策を検討する。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

1. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J,Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M,Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W,Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, ChaumetteB, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, CohenD, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C,Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, GoldsteinJI, González Peñas J, González-Pinto A, GopalS, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, GutiérrezB, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, KhruninA, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE,Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D,Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J,

Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ,Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, SimK, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmann E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T,van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, XuZ, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR,Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, HougaardDM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG,Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S, Adolfsson R,Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH,Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J,Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A,Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, MowryBJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature. 604(7906):502-508, 2022

2. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM,Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, Nano J, Guo X, Lamri A, Nakatochi M, Scott RA, Lee JJ, Huerta-Chagoya A, Graff M, Chai JF, Parra EJ,Yao J, Bielak LF, Tabara Y, Hai Y, Steinthorsdottir V, Cook JP, Kals M, Grarup N, SchmidtEM, Pan I, Sofer T, Wuttke M, Sarnowski C, Gieger C, Nousome D, Trompet S, Long J, Sun M, Tong L, Chen WM, Ahmad M, Noordam R, Lim VJY, Tam CHT, Joo YY, Chen CH, Raffield LM, Lecoeur C, Prins BP, NicolasA, Yanek LR, Chen G, Jensen RA, Tajuddin S, Kabagambe EK, An P, Xiang AH, Choi HS,Cade BE, Tan J, Flanagan J, Abaitua F, AdairLS, Adeyemo A, Aguilar-Salinas CA, AkiyamaM, Anand SS, Bertoni A, Bian Z, Bork-JensenJ, Brandslund I, Brody JA, Brummett CM, Buchanan TA, Canouil M, Chan JCN, Chang LC,Chee ML, Chen J, Chen SH, Chen YT, Chen Z, Chuang LM, Cushman M, Das SK, de Silva HJ, Dedoussis G, Dimitrov L, Doumatey AP,Du S, Duan Q, Eckardt KU, Emery LS, EvansDS, Evans MK, Fischer K, Floyd JS, Ford I, Fornage M, Franco OH, Frayling TM, Freedman BI, Fuchsberger C, Genter P, Gerstein HC, Giedraitis V, González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Goodarzi MO, Gordon-LarsenP, Gorkin D, Gross M, Guo Y, Hackinger S, Han S, Hattersley AT, Herder C, Howard AG,Hsueh W, Huang M, Huang W, Hung YJ, Hwang MY, Hwu CM, Ichihara S, Ikram MA, Ingelsson M, Islam MT, Isono M, Jang HM, Jasmine F, Jiang G, Jonas JB, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kamatani Y, Kandeel FR, Kasturiratne A, Katsuya T, Kaur V, Kawaguchi T, Keaton JM, Kho AN, Khor CC, Kibriya MG, KimDH, Kohara K, Kriebel J, Kronenberg F, Kuusisto J, Läll K, Lange LA, Lee MS, Lee NR, Leong A, Li L, Li Y, Li-Gao R, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Locke AE, Louie T, Luan J, Luk AO, Luo X, LvJ, Lyssenko V, Mamakou V, Mani KR, Meitinger T, Metspalu A, Morris AD, Nadkarni GN,Nadler JL, Nalls MA, Nayak U, Nongmaithem SS, Ntalla I, Okada Y, Orozco L, Patel SR, Pereira MA, Peters A, Pirie FJ, Porneala B, Prasad G, Preissl S, Rasmussen-Torvik LJ, Reiner AP, Roden M, Rohde R, Roll K, Sabanayagam C, Sander M, Sandow K, Sattar N, Schönherr S, Schurmann C, Shahriar M, Shi J, Shin DM, Shriner D, Smith JA, So WY, Stančáková A, Stilp AM, Strauch K, Suzuki K, Takahashi A, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tomlinson B, Torres JM, Tsai FJ, Tuomilehto J, Tusie-Luna T, Udler MS,Valladares-Salgado A, van Dam RM, van Klinken JB, Varma R, Vujkovic M, Wacher-Rodarte N, Wheeler E, Whitsel EA, WickremasingheAR, van Dijk KW, Witte DR, Yajnik CS, Yamamoto K, Yamauchi T, Yengo L, Yoon K, Yu C, Yuan JM, Yusuf S, Zhang L, Zheng W,Raffel LJ, Igase M, Ipp E, Redline S, Cho YS,Lind L, Province MA, Hanis CL, Peyser PA, Ingelsson E, Zonderman AB, Psaty BM, Wang YX, Rotimi CN, Becker DM, Matsuda F, Liu Y, Zeggini E, Yokota M, Rich SS, KooperbergC, Pankow JS, Engert JC, Chen YI, Froguel P,Wilson JG, Sheu

WHH, Kardia SLR, Wu JY, Hayes MG, Ma RCW, Wong TY, Groop L, Mook-Kanamori DO, Chandak GR, Collins FS, Bharadwaj D, Paré G, Sale MM, Ahsan H, Motala AA, Shu XO, Park KS, Jukema JW, Cruz M, McKean-Cowdin R, Grallert H, Cheng CY, Bottinger EP, Dehghan A, Tai ES, Dupuis J, Kato N, Laakso M, Köttgen A, Koh WP, Palmer CNA, Liu S, Abecasis G, Kooner JS, Loos RJF, North KE, Haiman CA, Florez JC, Saleheen D, Hansen T, Pedersen O, Mägi R, Langenberg C, Wareham NJ, Maeda S, KadowakiT, Lee J, Millwood IY, Walters RG, Stefansson K, Myers SR, Ferrer J, Gaulton KJ, Meigs JB, Mohlke KL, Gloyn AL, Bowden DW, Below JE, Chambers JC, Sim X, Boehnke M, Rotter JI, McCarthy MI, Morris AP. Multi-ancestrygenetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery andtranslation. Nat Genet. 54(5):560-572, 2022

3. Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I, Jurgens SJ, Benjamin EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT. Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people. Nat Genet. 54(6):792-803, 2022
4. Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL,Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R,Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, LangeLA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebbring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA, Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations Nat Med. 28(8):1679-1692, 2022
5. Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, Kamanu FK, Koido M,Le Grand Q, Shi M, He Y, Georgakis MK, Caro I, Krebs K, Liaw YC, Vaura FC, Lin K, Winsvold BS, Srinivasasainagendra V, Parodi L,Bae HJ, Chauhan G, Chong MR, Tomppo L, Akinyemi R, Roshchupkin GV, Habib N, Jee YH, Thomassen JQ, Abedi V, Cárcel-Márquez J, Nygaard M, Leonard HL, Yang C, Yonova-Doing E, Knol MJ, Lewis AJ, Judy RL, Ago T, Amouyel P, Armstrong ND, Bakker MK, Bartz TM, Bennett DA, Bis JC, Bordes C, Børte S, Cain A, Ridker PM, Cho K, Chen Z, Cruchaga C, Cole JW, de Jager PL, de Cid R, Endres M, Ferreira LE, Geerlings MI, Gasca NC, Gudnason V, Hata J, He J, Heath AK, Ho YL, Havulinna AS, Hopewell JC, Hyacinth HI,Inouye M, Jacob MA, Jeon CE, Jern C, Kamouchi M, Keene KL, Kitazono T, Kittner SJ, Konuma T, Kumar A, Lacaze P, Launer LJ, LeeKJ, Lepik K, Li J, Li L, Manichaikul A, Markus HS, Marston NA, Meitinger T, Mitchell BD, Montellano FA, Morisaki T, Mosley TH, Nalls MA, Nordestgaard BG, O'Donnell MJ, Okada Y, Onland-Moret NC, Ovbiagele B, Peters A, Psaty BM, Rich SS, Rosand J, Sabatine MS, Sacco RL, Saleheen D, Sandset EC, Salomaa V, Sargurupremraj M, Sasaki M, Satizabal CL, Schmidt CO, Shimizu A, Smith NL, SloaneKL, Sutoh Y, Sun YV, Tanno K, Tiedt S, Tatlisumak T, Torres-Aguila NP, Tiwari HK, Trégouët DA, Trompet S, Tuladhar AM, Tybjærg-Hansen A, van Vugt M, Vibo R, Verma SS, Wiggins KL, Wennberg P, Woo D, Wilson PWF,Xu H, Yang Q, Yoon K, Millwood IY, GiegerC, Ninomiya T, Grabe HJ, Jukema JW, Rissanen IL, Strbian D, Kim YJ, Chen PH, Mayerhofer E, Howson JMM, Irvin MR, Adams H, Wassertheil-Smoller S, Christensen K, Ikram MA,Rundek T, Worrall BB, Lathrop GM, Riaz M,Simonsick EM, Kõrv J, França PHC, Zand R, Prasad K, Frikke-Schmidt R, de Leeuw FE, Liman T, Haeusler KG, Ruigrok YM, Heuschmann PU, Longstreth WT, Jung KJ, Bastarache L,Paré G, Damrauer SM, Chasman DI, Rotter JI,Anderson CD, Zwart JA, Niiranen TJ, FornageM, Liaw YP, Seshadri S, Fernández-Cadenas IWalters RG, Ruff CT, Owolabi MO, Huffman JE, Milani L, Kamatani Y, Dichgans M, Debette S. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. Nature. 611(7934):115-123, 2022
6. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, Amariuta T, Too CL, Laufer VA, Scott IC, Viatte S, Takahashi M, Ohmura K, Murasawa A, Hashimoto M, Ito H, Hammoudeh M, Emadi SA, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Wu X, Lin L, Li T, Plant D, Barton A, Orozco G, Verstappen SMM, Bowes J, MacGregor AJ, Honda S, Koido M, Tomizuka K, Kamatani Y, Tanaka H, Tanaka E, Suzuki A, Maeda Y, Yamamoto K, Miyawaki S, Xie G, Zhang J, Amos CI, Keystone E, Wolbink G, van der Horst-Bruinsma I, Cui J, Liao KP, Carroll RJ, Lee HS, Bang SY, Siminovitch KA, de Vries N, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Karlson EW, Bae SC, Kimberly RP, Edberg JC, Mariette X, Huizinga T, Dieudé P, Schneider M, Kerick M, Denny JC,Matsuda K, Matsuo K, Mimori T, Matsuda F, Fujio K, Tanaka Y, Kumanogoh A, Traylor M,Lewis CM, Eyre S, Xu H, Saxena R, Arayssi T, Kochi Y, Ikari K, Harigai M, Gregersen PK, Yamamoto K, Louis Bridges S Jr, Padyukov L,

Martin J, Klareskog L, Okada Y, Raychaudhuri S. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. Nat Genet. 54(11):1640-1651, 2022

7. Aragam KG, Jiang T, Goel A, Kanoni S, Wolford BN, Atri DS, Weeks EM, Wang M, Hindy G, Zhou W, Grace C, Roselli C, Marston NA, Kamanu FK, Surakka I, Venegas LM, Sherliker P, Koyama S, Ishigaki K, Åsvold BO, Brown MR, Brumpton B, de Vries PS, Giannakopoulou O, Giardoglou P, Gudbjartsson DF, Güldener U, Haider SMI, Helgadottir A, Ibrahim M, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Konopka T, Li L, Ma L, Meitinger T, Mucha S, Munz M, Murgia F, Nielsen JB, Nöthen MM, Pang S, Reinberger T, Schnitzler G, Smedley D, Thorleifsson G, von Scheidt M, Ulirsch JC, Arnar DO, Burtt NP, Costanzo MC, Flannick J, Ito K, Jang DK, Kamatani Y, Khera AV, Komuro I, Kullo IJ, Lotta LA, Nelson CP, RobertsR, Thorgeirsson G, Thorsteinsdottir U, Webb TR, Baras A, Björkegren JLM, Boerwinkle E, Dedoussis G, Holm H, Hveem K, Melander O, Morrison AC, Orho-Melander M, Rallidis LS, Ruusalepp A, Sabatine MS, Stefansson K, Zalloua P, Ellinor PT, Farrall M, Danesh J, Ruff CT, Finucane HK, Hopewell JC, Clarke R, Gupta RM, Erdmann J, Samani NJ, Schunkert H,Watkins H, Willer CJ, Deloukas P, Kathiresan S, Butterworth AS. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. Nat Genet. 54(12):1803-1815, 2022
8. Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M,Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction. Nat Genet. 55(2):187-197, 2023
9. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, Turman C, Danning R, Law MH, Sapkota Y, Christofidou P,Skarp S, Giri A, Banasik K, Krassowski M, Lepamets M, Marciniak B, Nõukas M, Perro D,Sliz E, Sobalska-Kwapis M, Thorleifsson G, Topbas-Selcuki NF, Vitonis A, Westergaard D, Arnadottir R, Burgdorf KS, Campbell A, Cheuk CSK, Clementi C, Cook J, De Vivo I, DiVasta A, Dorien O, Donoghue JF, Edwards T, Fontanillas P, Fung JN, Geirsson RT, Girling JE,Harkki P, Harris HR, Healey M, Heikinheimo O, Holdsworth-Carson S, Hostettler IC, Houlden H, Houshdaran S, Irwin JC, Jarvelin MR, Kamatani Y, Kennedy SH, Kepka E, Kettunen J,Kubo M, Kulig B, Kurra V, Laivuori H, Laufer MR, Lindgren CM, MacGregor S, Mangino M, Martin NG, Matalliotaki C, Matalliotakis M,Murray AD, Ndungu A, Nezhat C, Olsen CM,Opoku-Anane J, Padmanabhan S, Paranjpe M, Peters M, Polak G, Porteous DJ, Rabban J, Rexrode KM, Romanowicz H, Saare M, Saavalainen L, Schork AJ, Sen S, Shafrir AL, Siewierska-Górska A, Słomka M, Smith BH, Smolarz B, Szaflik T, Szyłło K, Takahashi A, Terry KL, Tomassetti C, Treloar SA, Vanhie A, Vincent K, Vo KC, Werring DJ, Zeggini E, ZervouMI, Adachi S, Buring JE, Ridker PM, D'Hooghe T, Goulielmos GN, Hapangama DK, Hayward C, Horne AW, Low SK, Martikainen H, Chasman DI, Rogers PAW, Saunders PT, Sirota M, Spector T, Strapagiel D, Tung JY, Whiteman DC, Giudice LC, Velez-Edwards DR, Uimari O, Kraft P, Salumets A, Nyholt DR, Mägi R, Stefansson K, Becker CM, Yurttas-Beim P, Steinthorsdottir V, Nyegaard M, Missmer SA, Montgomery GW, Morris AP, Zondervan KT. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. Nat Genet. 55(3):423-436., 2023
10. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. N Engl J Med. 388(13):1181-1190, 2023

2.学会発表

1. 鎌谷洋一郎. Genome-wide association study in stroke. 日本精神神経学会学術大会. 東京. 2022.5.19
2. 鎌谷洋一郎. 多因子疾患の多遺伝子性の解明と今後の可能性. 第18回日本病理学会カンファレンス. 2022.7.29
3. 鎌谷洋一郎. 単一遺伝子疾患と多因子疾患が接するところ. 第 81 回日本癌学会学術総会. 2022.10.1
4. 鎌谷洋一郎. 脳卒中・脳動脈瘤のGWAS解析. STROKE 2023. 2023.3.18

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和 4 年度　分担研究報告書
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

二次的所見の検討

研究分担者：小杉　眞司　　　国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科

研究要旨
我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の二次的所見開示の状況の把握するため、全国遺伝子医療部門連絡会議構成施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設を対象に無記名式アンケートを実施した。回答したうちの 45％の施設が二次的所見の取り扱い経験があった。二次的所見に関する取扱いの方針としては、臨床的有用性のある二次的所見については開示とすると回答した施設が半数を超えていたが、すべて開示の施設やすべて非開示の施設もあった。開示対象決定の具体的な困難の内容と解消法についての自由記載の内容分析を行ったところ、困難の内容としては、開示基準が定まっていないことからくる困難などが挙げられ、その解消法としては、エキスパートへの相談体制やガイドラインの策定などが挙げられた。また、開示する際の遺伝カウンセリングでの困難としては、クライエントの心理的、経済的負担などが挙げられ、その解消法としては、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載も挙げられた。

A.研究目的
我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の二次的所見（SF）開示の状況の把握。

B.研究方法
全国遺伝子医療部門連絡会議構成施設134施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設38施設に対し、本調査に協力いただけるかどうかのプレ調査を実施し、89施設より回答を得た。うち、網羅的遺伝子解析を依頼したことがないなどの施設を除外し、最終的に60施設を対象に無記名式アンケートを実施し、40施設より回答を得た。

（倫理面への配慮）
本調査に協力いただけるかどうかのプレ調査を実施。無記名式アンケートでの実施。

C.研究結果
依頼している遺伝子解析の内容としては、研究でのエクソーム解析が一番多く、疾患横断的パネル解析や全ゲノム解析に関しても、基本的に研究での実施だった。　回答したうちの45％の施設が二次的所見の取り扱い経験があった。二次的所見に関する取扱いの方針としては、臨床的有用性のある二次的所見については開示とすると回答した施設が半数を超えていたが、すべて開示の施設やすべて非開示の施設もあった。

小児を対象とした場合には、浸透率が高く、小児期発症であり、対応法があるものを有意に開示していた。成人を対象とした場合には、浸透率が高く、対応法のあるものを有意に開示対象と考えていた点は同じだが、発症時期による開示率には有意差が認められなかった。

二次的所見開示への医療従事者の考えを海外対日本で比較したところ、Actionableな疾患に関して開示すべきと考える割合は、86％対65％、Actionableでない疾患に関しては62％対16％と、本邦では二次的所見開示に対して海外よりも消極的であると考えられた。

二次的所見に関わる困難の有無としては、開示対象決定については51％が、開示の遺伝カウンセリングでは38％の施設が困難を感じていた。開示対象を決定する際に、困難を感じている群と、感じていない群で決定方法を比較した。困難あり群では有意に他施設とのカンファレンスで検討し、小杉班のガイドラインを参考にしていた。このことから、開示対象決定に困難を感じている施設にとって、自施設のみでの決定は困難であり、他施設との連携や開示対象決定の方針を定めたガイドラインが重要であることが示唆された。一方、困難なし群では所属施設の方針や担当者間での検討のみを重視している傾向があり、他施設とのカンファレンスやガイドラインを参考にすることが少なく、客観性に乏しい判断

をしている可能性もあった。

開示対象決定の具体的な困難の内容と解消法についての自由記載の内容分析を行ったところ、困難の内容としては、開示基準が定まっていないことからくる困難などが挙げられ、その解消法としては、エキスパートへの相談体制やガイドラインの策定などが挙げられた。また、開示する際の遺伝カウンセリングでの困難としては、クライエントの心理的、経済的負担などが挙げられ、その解消法としては、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載も挙げられた。

D.考察

遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載など実現によって、二次的所見の開示対象の決定と実際の遺伝カウンセリングの両方の場面での困難感を減少させられると期待される。

がん領域と比較した。がん遺伝子パネル検査は保険収載されており、結果返却までの期間が定まっている。しかし、難病領域では、研究での実施が多いため、結果返却までの期間が定まっていなかったり、長いことが多い。その為、結果開示までに開示希望が変化していたり、情報提供の内容を忘れている可能性があり、クライエントの理解度や開示の意向に関与すると考えられる。がん領域では、施設を超えたエキスパートパネルで遺伝性腫瘍の可能性についても議論する。そのため、施設ごとの困難は比較的少ないと考えられる。しかし、難病領域では、それぞれの疾患毎のエキスパートは限られており、相談体制整備も十分とは言えない。そのため、バリアントの評価や二次的所見の開示対象決定に関する施設ごとの困難が大きい可能性がある。そのため、施設や地域を超えた相談体制整備の必要性がある。

E.結論

難病領域の網羅的解析の医療実装に向けて、未発症者に対する医療の保険収載などのサーベイランス体制や遺伝医療専門職配置の拡充を行い、施設を超えたエキスパートへの相談体制やガイドラインの整備を進めていくことで、二次的所見開示に関わる困難が減少することが期待される。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

【論文（雑誌）】

1. Matsukawa M, Torishima M, Satoh C, Honda S, Kosugi S. Japanese women's reasons for accompaniment status to hereditary breast and ovarian cancer-focused genetic counseling. Journal of genetic counseling. 31(2): 497-509, 2022
2. Inaba A, Yoshida A, Maeda A, Kawai K, Kosugi S, Takahashi M. Perception of genetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits and challenges in a Japanese population. J Genet Couns. 31(4): 860-867, 2022
3. Kondo T, Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy PN, Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Germline sequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor-only comprehensive genomic profiling. Int J Clin Oncol. 27(8): 1256-1263, 2022
4. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. J Hum Genet. 67(9): 505-513, 2022
5. Minamoto A, Yamada T, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A, Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M, Kanai M, Muto M, Kosugi S. Current status and issues related to secondary findings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan: multi-site questionnaire survey. J Hum Genet. 67(10): 557-563, 2022
6. Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M. Prevalence of pathogenic germline variants in the circulating tumor DNA testing. Int J Clin Oncol. 27(10): 1554-1561, 2022
7. Kawasaki H, Yamada T, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S; NeonatalResearch Network of Japan. Mortality and morbidity of infants with trisomy 21, weighing 1500 grams or less, in Japan. Neonatal Research Network of Japan. J Hum Genet . 67(11): 623-628, 2022
8. Koike K, Nishigaki M, Wada T, Kosugi S. Implementation of Molecular Autopsy for Sudden Cardiac Death in Japan - Focus Group Study of Stakeholders. Circulation Journal. 23;87(1): 123-129, 2022
9. Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S. Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. Congenital Anomalies. Congenital Anomalies. 62(2): 78-81, 2022
10. Nakagawa S, Takahashi Y, Nakayama T, Muro S,

Mishima M, Sekine A, Tabara Y, Matsuda F, Kosugi S. Gender Differences in Smoking Initiation and Cessation Associated with the Intergenerational Transfer of Smoking across Three Generations: The Nagahama Study. Int J Environ Res Public Health. 19(3): 1511, 2022
11. Hiromoto K, Yamada T, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S. Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases: A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetic testing. Hum Genet. 68: 1-9, 2023
12. Sakai E, Yamada T, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Morimoto K, Kosugi S. Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective genetic counseling: a qualitative study of descriptions in textbooks. J Community Genet. 2023 Feb 28. doi: 10.1007/s12687-023-00641-3. Online ahead of print.
13. 十川麗美, 和田敬仁 ,榎朗兆, 岩本結香子, 黒飛恵子, 金井雅史, 近藤知大, 本田明夏, 山田崇弘, 平沢晃, 武藤学, 小杉眞司. がんゲノム医療に対する一般市民のリテラシー向上を目的とした教材の開発と評価. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 43(1):15-27, 2022

2.学会発表

1. 服部響子, 川口展子, 仙田典子, 稲垣有希子, 岩野由季, 高田正泰, 鳥井雅恵, 川島雅央, 河口浩介, 松本純明, 山口絢音, 村上裕美, 本田明夏, 山田崇弘, 高原祥子, 鈴木栄治, 小杉眞司, 小川誠司, 戸井雅和.1995 例の乳癌症例の生殖細胞系列の解析において CHEK2 または ATM に病的バリアントを認めた 6 例の臨床像. 第 30 回日本乳癌学会総会.横浜 2022.6.30（ポスター）
2. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩﨑惇, 櫻田麻希, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠司, 小杉眞司, 髙折晃史.血液腫瘍の網羅的遺伝子解析で検出された二次的所見開示の取り組み.第 84 回日本血液学会学術集会. 福岡. 2022.10.16
3. 佐藤史顕, 辻なつき, 古田希, 鳥嶋雅子, 河本泉, 小杉眞司, 今村正之. Mahvash 病の 1 例.第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022. 6.17-18（ポスター）
4. 山田敦, 土井ゆかり, 南口早智子, 近藤知大, 浮田真沙世, 濱西潤三, 瀬尾智, 増井俊彦, 田浦康二朗, 小林恭, 河田健二, 小濱和貴, 鳥嶋雅子, 村上裕美, 中島健, 山田崇弘, 小杉眞司, 菅野康吉. 若年発症非大腸リンチ症候群関連癌を対象としたリンチ症候群スクリーニング. 第 28 回日本遺伝性腫瘍学会学術集会. 岡山. 2022.6.17
5. 乾智恵, 和田敬仁, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 高谷明秀, 中島健, 山田崇弘, 稲葉慧, 本田明夏, 村上裕美, 小杉眞司. ゲノム医療に必要な専門的人材養成のための教材開発認定遺伝カウンセラー養成課程の学生を対象とした学習支援教材. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
6. 宇都笑李, 和田敬仁, 春山瑳依子, 高塚美衣, 森本佳奈, 小杉眞司. 教員免許取得を目指す大学生を対象としたワークショップ実践ヒト遺伝リテラシー向上のプログラム開発のための質的探索的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 22022.7.1-3（ポスター）
7. 佐々木元子, 川目裕, 松尾真理, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 松川愛未, 大住理沙, 神原容子, 三宅秀彦. 難病医療における遺伝カウンセリングに関する動画教材の作成. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
8. 安部東子, 大高理生, 吉田晶子, 和田敬仁, 小杉眞司. 家系内で初めて常染色体優性遺伝性疾患と診断された患者が抱く遺伝性疾患への認識と課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
9. 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 川崎秀徳, 中島健, 高谷明秀, 乾智恵, 飯尾智美, 山口園美, 入駒麻希, 山田崇弘, 稲葉慧, 村上裕美, 本田明夏, 和田敬仁, 大内憲明, 小杉眞司. 婦人科検診時に家族歴から遺伝性腫瘍のリスクを示唆されたクライエントにおける遠隔遺伝カウンセリングの後方視的研究.(会議録)。第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
10. 仙田典子, 山田崇弘, 川口展子, 村上裕美, 戸井雅和, 小杉眞司. 高-中等度リスク乳癌関連遺伝子 GPV の保有とその臨床情報の特性について.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1-3（ポスター）
11. 大高理生, 中島健, 山田崇弘, 川崎秀徳, 吉田晶子, 鳥嶋雅子, 小杉眞司. 遺伝性乳癌卵巣癌患者の血縁者を遺伝カウンセリングに導くために克服すべき課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
12. 酒井恵利, 山田崇弘, 舟木友美, 岩隈美穂, 大澤春萌, 森本佳奈, 小杉眞司. 義務教育で伝達されるクライエントの基盤知識教科書における記述の質的探索的研究(会議録)。第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.3
13. 藤本康二, 小松原隆司, 結縁幸子, 山神和彦, 小杉眞司. 女性膵癌患者における HBOC 診療の課題.第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.2
14. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 菅野摂子, 池

袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 関沢明彦, 小杉眞司, 白土なほ子. ドイツの妊娠葛藤相談法を参考にした出生前遺伝学的検査に関連した支援体制. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
15. 松川愛未, 鳥嶋雅子, 佐藤智佳, 本田明夏, 小杉眞司. 遺伝カウンセリング初回来談時、同伴者有無の理由遺伝性乳癌卵巣癌疑いで来談した人を対象とした質的研究. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
16. 洪本加奈, 山田崇弘, 土屋実央, 川目裕, 難波栄二, 後藤雄一, 小杉眞司. 難病領域における次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析出検施設の二次的所見開示の現状と困難アンケート調査. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京. 2022.7.1
17. 小杉眞司. ゲノム医療と遺伝カウンセリング. 第 24 回日本医療マネジメント学会学術集会.神戸. 2022.7.8
18. 森本佳奈, 山田崇弘, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 菅野摂子, 清野仁美, 田中慶子, 拓殖あづみ, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子.出生前検査の情報提供において、市町村母子保健担当保健師等に求められる支援. 第 29 回日本遺伝子診療学会大会. 金沢. 2022.7.15
19. 村田彩音, 山田崇弘, 蝦名康彦, 小杉眞司. わが国の生殖医療における倫理的問題についての歴史的背景の検討. 第 24 回北海道出生前診断研究会. 札幌. 2022.10.8（口演）
20. 森本佳奈, 山田崇弘, 池袋真, 坂本美和, 佐村修, 清野仁美, 廣瀬達子, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 出生前検査の新たな提供体制において、行政機関に期待すること. 第 8 回産科婦人科遺伝診療学会学術講演会. 新潟. 2022.10.30
21. 山本佳宏, 福山啓太, 金井雅史, 近藤知大, 吉岡正博, 高忠之, グェン･クィーファム, 木村礼子, 山田崇弘, 松本繁巳, 小杉眞司, 武藤学.腫瘍組織検査とリキッドバイオプシーにおける生殖細胞系列バリアントの検証シーケンス.第 60 回日本癌治療学会学術集会. 2022.10.22
22. 小杉眞司. 遺伝学的検査の二次的所見開示における現状と課題. シンポジウム. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15
23. 森本佳奈, 山田崇弘, 菅野摂子, 佐野敦子, 池袋真, 坂本美和, 廣瀬達子, 佐村修, 清野仁美, 水谷あかね, 宮上景子, 吉橋博史, 小杉眞司, 関沢明彦, 白土なほ子. 妊産婦へのアンケート調査とドイツの取り組みから検討した、出生前検査に関する行政機関の支援体制. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.16. (口演)
24. 四本由郁, 原田敦子, 中田有紀, 立花久嗣, 村越誉, 稲葉慧, 和田敬仁, 小杉眞司, 小崎健次郎, 玉置知子. 軽度の大動脈弁狭窄および肺動脈弁狭窄と三角頭蓋を契機に SHORT 症候群と診断された一例. 日本人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17（ポスター）
25. 堀江理恵, 本田明夏, 中川奈保子, 稲葉慧, 井口福一郎, 藤本康子, 神田智子, 小島憲, 伊藤壽一, 大森孝一, 和田敬仁, 小崎健次郎, 小杉眞司. 混合性難聴から IRUD 研究解析を経て VerheijSyndrome の確定診断に至った症例. 人類遺伝学会第67回大会. 横浜. 2022.12.15-17（ポスター）
26. 高塚美衣, 稲葉慧, 中川奈保子, 和田敬仁, 小杉眞司. 網羅的遺伝学的検査を受けた未診断児の親は何を経験したか？：システマティックレビュー. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜.2022.12.15-17（ポスター）
27. 大澤春萌, 松川愛未, 和田敬仁, 小杉眞司. ハンチントン病の発症前診断を受検した陰性者の結果開示後の影響についての文献調査. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17（ポスター）
28. 稲葉慧, 吉田晶子, 河合加奈子, 前田亜希子, 小杉眞司, 高橋政代.遺伝性網膜変性疾患患者における遺伝子診断の認識: ベネフィットと課題. 人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17（ポスター）
29. 三宅秀彦, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 川目裕, 松尾真理, 佐々木元子, 由良敬, 高島響子, 李怡然, 神原容子, 松川愛未, 大住理沙. 難病診療の遺伝カウンセリングに関する現状認識と解決策の提案.人類遺伝学会第 67 回大会. 横浜. 2022.12.15-17（ポスター）
30. 岡知美, 諫田淳也, 渡邊瑞希, 岩﨑惇, 竹田淳恵, 山田崇弘, 南谷泰仁, 越智陽太郎, 小川誠, 小杉眞司, 髙折晃史. Germlinepathogenicvariant を持つ患者の血縁ドナー選択における当科の取り込み. 第45回日本造血･免疫細胞療法学会. 名古屋 2023.2.11

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

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
水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史(日本神経学会マニュアル作成委員会)	白質脳症		改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	東京	2023	27-50
水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史(日本神経学会マニュアル作成委員会)	横紋筋融解症		改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	東京	2023	51-89
水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正(日本神経学会マニュアル作成委員会)	末梢神経障害		改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	東京	2023	91-122
水澤英洋, 宇川義一, 水谷智彦, 大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正(日本神経学会マニュアル作成委員会)	痙攣・てんかん		改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	東京	2023	184-210
水澤英洋, 宇川義一,大越教夫, 中瀬浩史, 栗田 正, 清水利彦(日本神経学会マニュアル作成委員会)	運動失調		改訂新版 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集	一般財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）	東京	2023	211-230

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
Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, Nakajima K, Ishida T, Ishiguro Y, Kanke K, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Mizusawa H, Kishida S, Miura Y, Ohta A, Kajioka T, Hibi T, on behalf of the AJM300 Study Group*	AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of α4-integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis	Lancet Gastroenterol Hepatol.	7(7)	648-657	2022
Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y, IRUD Consortium, Mizusawa H	Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures	J Hum Genet.	67(9)	505-513	2022
Matsumoto K, Suzuki K, Yoshida H, Magi M, Matsumoto Y, Noguchi-Sasaki M, Yoshimoto K, Takeuchi T, Kaneko Y	Distinct gene signatures of monocytes and B cells in patients with giant cell arteritis: a longitudinal transcriptome analysis	Arthritis Res Ther	25(1)	1	2022
Akiyama M, Yoshimoto K, Ishigaki S, Suzuki K, Takeuchi T, Kaneko Y	Disease specific expansion of CD29+IL-17RA+ T effector cells possessing multiple signaling pathways in spondyloarthritis	Rheumatology (Oxford)	62(3)	1296-1305	2022
Tanemura S, Tsujimoto H, Seki N, Kojima S, Miyoshi F, Sugahara K, Yoshimoto K, Suzuki K, Kaneko Y, Chiba K, Takeuchi T	Role of interferons (IFNs) in differentiation of T peripheral helper cells (Tph) cells 2: IFNαand IFNλcooperatively contribute to the expansion of Tph cells in systemic lupus erythematosus	Int Immunol	34(10)	519-532	2022

Bae S-C, Bang S-Y, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng R-X, Otomo N, Kwon Y-C, Sheng Y, Sugano N, Hwang M Y, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung W T, Huang H, Takahashi D, Lee S-S, Wang M, Karino K, Zheng X, Miyamura T, Kang Y M, Ye D, Nakamura J, Suh C-H, Tang Y, Motomura G, Park Y-B, Ding H, Kuroda T, Choe J-Y, Li C, Niiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn G-Y, Fei W, Takeuchi T, Shin J-M, Li K, Kawaguchi Y, Lee Y-K, Wang Y, Amano K, Park D J, yanggwl, Tada Y, Lau YL, Yamaji K, Zhu Z, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Tomizuka K, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Amasaki Y, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Yamamoto K, Ohmura K, Kim T-H, Yang S, Yamamoto T, Kim B-J, Shen N, Ikegawa S, Lee H-S, hang X	Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study	Ann Rheum Dis	81(9)	1273-1280	2022

Suematsu H, Kim K, Yamamoto T, Bang S-Y, Sakamoto Y, Shin J-M, Sugano N, Kim JS, Mukai M, Lee Y-K, Ohmura K, Park DJ, Takahashi D, Ahn G-Y, Karino K, Kwon Y-C, Miyamura T, Kim J, Nakamura J, Motomura G, Kuroda T, Niiro H, Miyamoto T, Takeuchi T, Ikari K, Amano K, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Seki T, Tanaka Y, Kubo T, Hisada R, Yoshioka T, Yamazaki M, Kabata T, Kajino T, Ohta Y, Okawa T, Naito Y, Kaneuji A, Yasunaga Y, Ohzono K, Tomizuka K, Koido M, Matsuda K, Okada Y, Suzuki A, Kin B-J, Kochi Y, Lee H-Y, Ikegawa S, Bae S-C, Terao C	Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus	Hum Mol Genet	31(7)	1082-1095	2022
Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T	IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders	Rheumatology (Oxford)	61(2)	490-501	2022
Nozuma S, Matsuura E, Tashiro Y, Nagata R, Ando M, Hiramatsu Y, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Higashi K, Matsuzaki T, Kodama D, Tanaka M, Yamano Y, Moritoyo T, Kubota R, Takashima H	Efficacy of l-Arginine Treatment in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease	Ann Clin Transl Neurol	10(2)	237-245	2023
Puccioni-Sohler M, Poton AD, Cabral-Castro MJ, Yamano Y, Taylor G, Casseb J	Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: overview of HTLV-1/2 tests and potential biomarkers	AIDS Res Hum Retroviruses	38(12)	924-932	2022

Kikuchi T, Takao N, Sato T, Isahaya K, Hino S, Kaburagi M, Tachikawa K, Ko R, Shibata S, Kaburagi K, Iijima N, Mizukami H, Sakurai K, Yamauchi J, Kimura A, Shimohata T, Yamano Y	The level of CSF CXCL10 is highly elevated and decreased after steroid therapy in patients with autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy	Clin Exp Neuroimmunol	14(1)	61-68	2022
Tanaka Y, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Aratani S, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Kanda Y, Uchimaru K, Morio T, Yamano Y	Potential Role of HTLV-1 Tax-Specific Cytotoxic T Lymphocytes expressing a Unique T-cell Receptor to Promote Inflammation of the Central Nervous System in Myelopathy Associated with HTLV-1	Front Immunol	13	993025	2022
Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Nao N, Coler-Reilly ALG, Tasaka T, Yamauchi S, Okagawa T, Momose H, Tanio M, Kuramitsu M, Sasaki D, Matsumoto N, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Tanabe K, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Miyazak Y, Konnai S, Yanagihara K, Morishita K, Watanabe T, Yamano Y, Saito M	RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites	Commun Biol	5(1)	535	2022
Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y	Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy	Front Med （Lausanne）	9	879379	2022
Takao N, Yamano Y	Forefront studies on human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)	Clin Exp Neuroimmunol	13	34-41	2022

Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K, Okayama A, Seiko K, Kawamata T, Kurozumi-Karube H, Horiguchi N, Zong Yuan, <u>Yamano Y</u>, Hamaguchi I, Nannya Y, Tojo A, Ohno-Matsui K	Updates on HTLV-1 Uveitis	Viruses	14(4)	794	2022
Sakamoto Y, Miyake S, Oka M, Kanai A, Kawai Y, Nagasawa S, Shiraishi Y, <u>Tokunaga K</u>, Kohno T, Seki M, Suzuki Y, Suzuki A.	Phasing analysis of lung cancer	Nat Commun.	13(1)	3464	2022
Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S,Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, WalterK, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D,Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M,Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, ShangN, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK,Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I,Martinón-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G,Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, NakanishiT, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, SchiaborBarrett KM, Lee	Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative.	PLoS Genet.	18(11)	e1010367	2022

W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, NeveuxI, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, AlmutairiMS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S,Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A;COVID-19 Host Genetics Initiative; DeCOI Host Genetics Group; GEN-COVIDMulticenter Study (Italy); Mount Sinai Clinical Intelligence Center; GEN-COVIDconsortium (Spain); GenOMICC Consortium; Japan COVID-19 Task Force; RegeneronGenetics Center; Geschwind DH, Arteaga S, Stephens A, Butte MJ, Boutros PC,Yamaguchi TN, Tao S, Eng S, Sanders T, Tung PJ, Broudy ME, Pan Y, Gonzalez A,Chavan N, Johnson R, Pasaniuc B, Yaspan B, Smieszek S, Rivolta C, Bibert S,Bochud PY, Dabrowski M, Zawadzki P, Sypniewski M, Kaja E, Chariyavilaskul P,Nilaratanakul V, Hirankarn N, Shotelersuk V, Pongpanich M, Phokaew C,Chetruengchai W, Tokunaga K, Sugiyama M, Kawai Y, Hasegawa T, Naito T, NamkoongH, Edahiro R, Kimura A, Ogawa S, Kanai T,					

Fukunaga K, Okada Y, Imoto S, MiyanoS, Mangul S, Abedalthagafi MS, Zeberg H, Grzymski JJ, Washington NL, Ossowski S,Ludwig KU, Schulte EC, Riess O, Moniuszko M, Kwasniewski M, Mbarek H, Ismail SI,Verma A, Goldstein DB, Kiryluk K, Renieri A, Ferreira MAR, Richards JB.					
Hachiya T, Ishii M, Kawai Y, Khor SS, Kawashima M, Toyo-Oka L, Mitsuhashi N, Fukuda A, Kodama Y, Fujisawa T, Tokunaga K, and Takagi T	The NBDC-DDBJ imputation	Hum Genome Var.	9(1)	48	2022
Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H,Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, MizuharaT, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F. Nagasaki M, Sekiya Y, Asakura A, Teraoka R, Otokozawa R, Hashimoto H,Kawaguchi T, Fukazawa K, Inadomi Y, Murata KT, Ohkawa Y, Yamaguchi I, MizuharaT, Tokunaga K, Sekiya Y, Hanawa T, Yamada R, Matsuda F.	Design and implementation of a hybrid cloud system for large-scale human genomic research.	Hum Genome Var.	10(1)	6	2023
Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J,Wu Y,	Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia	Nature	604(7906)	502-508	2022

Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M,Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W,Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, ChaumetteB, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, CohenD, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C,Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, GoldsteinJI, González Peñas J, González-Pinto A, GopalS, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, GutiérrezB, Hahn E,					

Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, KhruninA, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE,Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D,Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C,					

Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ,Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, SimK, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmann E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T,van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, XuZ, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ,					

Cloninger CR,Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, HougaardDM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG,Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S, Adolfsson R,Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH,Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J,Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A,Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, MowryBJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG,					

Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC					
Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H, Yu GZ, Rüeger S, Speidel L, Kim YJ, Horikoshi M, Mercader JM,Taliun D, Moon S, Kwak SH, Robertson NR, Rayner NW, Loh M, Kim BJ, Chiou J, Miguel-Escalada I, Della Briotta Parolo P, Lin K, Bragg F, Preuss MH, Takeuchi F, Nano J, Guo X, Lamri A, Nakatochi M, Scott RA, Lee JJ, Huerta-Chagoya A, Graff M, Chai JF, Parra EJ,Yao J, Bielak LF, Tabara Y, Hai Y, Steinthorsdottir V, Cook JP, Kals M, Grarup N, SchmidtEM, Pan I, Sofer T, Wuttke M, Sarnowski C, Gieger C, Nousome D, Trompet S, Long J, Sun M, Tong L, Chen WM, Ahmad M, Noordam R, Lim VJY, Tam CHT, Joo YY, Chen CH, Raffield LM, Lecoeur C, Prins BP, NicolasA, Yanek LR, Chen G, Jensen RA, Tajuddin S, Kabagambe	Multi-ancestrygenetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery andtranslation	Nat Genet	54(5)	560-572	2022

EK, An P, Xiang AH, Choi HS,Cade BE, Tan J, Flanagan J, Abaitua F, AdairLS, Adeyemo A, Aguilar-Salinas CA, AkiyamaM, Anand SS, Bertoni A, Bian Z, Bork-JensenJ, Brandslund I, Brody JA, Brummett CM, Buchanan TA, Canouil M, Chan JCN, Chang LC,Chee ML, Chen J, Chen SH, Chen YT, Chen Z, Chuang LM, Cushman M, Das SK, de Silva HJ, Dedoussis G, Dimitrov L, Doumatey AP,Du S, Duan Q, Eckardt KU, Emery LS, EvansDS, Evans MK, Fischer K, Floyd JS, Ford I, Fornage M, Franco OH, Frayling TM, Freedman BI, Fuchsberger C, Genter P, Gerstein HC, Giedraitis V, González-Villalpando C, González-Villalpando ME, Goodarzi MO, Gordon-LarsenP, Gorkin D, Gross M, Guo Y, Hackinger S, Han S, Hattersley AT, Herder C, Howard AG,Hsueh W, Huang M, Huang W, Hung YJ, Hwang MY, Hwu CM, Ichihara S, Ikram MA, Ingelsson M, Islam MT, Isono M, Jang HM, Jasmine F, Jiang G, Jonas JB, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kamatani Y, Kandeel FR, Kasturiratne A, Katsuya T, Kaur V, Kawaguchi T, Keaton JM, Kho AN, Khor CC, Kibriya MG, KimDH, Kohara K, Kriebel J, Kronenberg F, Kuusisto J, Läll K, Lange LA, Lee MS, Lee NR, Leong A, Li					

L, Li Y, Li-Gao R, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Liu CT, Liu J, Locke AE, Louie T, Luan J, Luk AO, Luo X, LvJ, Lyssenko V, Mamakou V, Mani KR, Meitinger T, Metspalu A, Morris AD, Nadkarni GN,Nadler JL, Nalls MA, Nayak U, Nongmaithem SS, Ntalla I, Okada Y, Orozco L, Patel SR, Pereira MA, Peters A, Pirie FJ, Porneala B, Prasad G, Preissl S, Rasmussen-Torvik LJ, Reiner AP, Roden M, Rohde R, Roll K, Sabanayagam C, Sander M, Sandow K, Sattar N, Schönherr S, Schurmann C, Shahriar M, Shi J, Shin DM, Shriner D, Smith JA, So WY, Stančáková A, Stilp AM, Strauch K, Suzuki K, Takahashi A, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tomlinson B, Torres JM, Tsai FJ, Tuomilehto J, Tusie-Luna T, Udler MS,Valladares-Salgado A, van Dam RM, van Klinken JB, Varma R, Vujkovic M, Wacher-Rodarte N, Wheeler E, Whitsel EA, WickremasingheAR, van Dijk KW, Witte DR, Yajnik CS, Yamamoto K, Yamauchi T, Yengo L, Yoon K, Yu C, Yuan JM, Yusuf S, Zhang L, Zheng W,Raffel LJ, Igase M, Ipp E, Redline S, Cho YS,Lind L, Province MA, Hanis CL, Peyser PA, Ingelsson E, Zonderman					

AB, Psaty BM, Wang YX, Rotimi CN, Becker DM, Matsuda F, Liu Y, Zeggini E, Yokota M, Rich SS, KooperbergC, Pankow JS, Engert JC, Chen YI, Froguel P,Wilson JG, Sheu WHH, Kardia SLR, Wu JY, Hayes MG, Ma RCW, Wong TY, Groop L, Mook-Kanamori DO, Chandak GR, Collins FS, Bharadwaj D, Paré G, Sale MM, Ahsan H, Motala AA, Shu XO, Park KS, Jukema JW, Cruz M, McKean-Cowdin R, Grallert H, Cheng CY, Bottinger EP, Dehghan A, Tai ES, Dupuis J, Kato N, Laakso M, Köttgen A, Koh WP, Palmer CNA, Liu S, Abecasis G, Kooner JS, Loos RJF, North KE, Haiman CA, Florez JC, Saleheen D, Hansen T, Pedersen O, Mägi R, Langenberg C, Wareham NJ, Maeda S, KadowakiT, Lee J, Millwood IY, Walters RG, Stefansson K, Myers SR, Ferrer J, Gaulton KJ, Meigs JB, Mohlke KL, Gloyn AL, Bowden DW, Below JE, Chambers JC, Sim X, Boehnke M, Rotter JI, McCarthy MI, Morris AP.					
Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I, Jurgens SJ, Benjamin	Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people	Nat Genet	54(6)	792-803	2022

EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT					
Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL,Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R,Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, LangeLA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebbring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA, Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL	Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations	Nat Med	28(8)	1679-1692	2022

Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, Kamanu FK, Koido M,Le Grand Q, Shi M, He Y, Georgakis MK, Caro I, Krebs K, Liaw YC, Vaura FC, Lin K, Winsvold BS, Srinivasasainagendra V, Parodi L,Bae HJ, Chauhan G, Chong MR, Tomppo L, Akinyemi R, Roshchupkin GV, Habib N, Jee YH, Thomassen JQ, Abedi V, Cárcel-Márquez J, Nygaard M, Leonard HL, Yang C, Yonova-Doing E, Knol MJ, Lewis AJ, Judy RL, Ago T, Amouyel P, Armstrong ND, Bakker MK, Bartz TM, Bennett DA, Bis JC, Bordes C, Børte S, Cain A, Ridker PM, Cho K, Chen Z, Cruchaga C, Cole JW, de Jager PL, de Cid R, Endres M, Ferreira LE, Geerlings MI, Gasca NC, Gudnason V, Hata J, He J, Heath AK, Ho YL, Havulinna AS, Hopewell JC, Hyacinth HI,Inouye M, Jacob MA, Jeon CE, Jern C, Kamouchi M, Keene KL, Kitazono T, Kittner SJ, Konuma T, Kumar A, Lacaze P, Launer LJ, LeeKJ, Lepik K, Li J, Li L, Manichaikul A, Markus HS, Marston NA, Meitinger T, Mitchell BD, Montellano FA, Morisaki T, Mosley TH, Nalls MA, Nordestgaard BG, O'Donnell MJ, Okada Y, Onland-Moret NC, Ovbiagele B, Peters A, Psaty BM, Rich SS,	Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries	Nature	611(7934)	115-123	2022

Rosand J, Sabatine MS, Sacco RL, Saleheen D, Sandset EC, Salomaa V, Sargurupremraj M, Sasaki M, Satizabal CL, Schmidt CO, Shimizu A, Smith NL, SloaneKL, Sutoh Y, Sun YV, Tanno K, Tiedt S, Tatlisumak T, Torres-Aguila NP, Tiwari HK, Trégouët DA, Trompet S, Tuladhar AM, Tybjærg-Hansen A, van Vugt M, Vibo R, Verma SS, Wiggins KL, Wennberg P, Woo D, Wilson PWF,Xu H, Yang Q, Yoon K, Millwood IY, GiegerC, Ninomiya T, Grabe HJ, Jukema JW, Rissanen IL, Strbian D, Kim YJ, Chen PH, Mayerhofer E, Howson JMM, Irvin MR, Adams H, Wassertheil-Smoller S, Christensen K, Ikram MA,Rundek T, Worrall BB, Lathrop GM, Riaz M,Simonsick EM, Kõrv J, França PHC, Zand R, Prasad K, Frikke-Schmidt R, de Leeuw FE, Liman T, Haeusler KG, Ruigrok YM, Heuschmann PU, Longstreth WT, Jung KJ, Bastarache L,Paré G, Damrauer SM, Chasman DI, Rotter JI,Anderson CD, Zwart JA, Niiranen TJ, FornageM, Liaw YP, Seshadri S, Fernández-Cadenas IWalters RG, Ruff CT, Owolabi MO, Huffman JE, Milani L, Kamatani Y, Dichgans M, Debette S					
Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, Amariuta T, Too CL,	Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis	Nat Genet	54(11)	1640-1651	2022

Laufer VA, Scott IC, Viatte S, Takahashi M, Ohmura K, Murasawa A, Hashimoto M, Ito H, Hammoudeh M, Emadi SA, Masri BK, Halabi H, Badsha H, Uthman IW, Wu X, Lin L, Li T, Plant D, Barton A, Orozco G, Verstappen SMM, Bowes J, MacGregor AJ, Honda S, Koido M, Tomizuka K, Kamatani Y, Tanaka H, Tanaka E, Suzuki A, Maeda Y, Yamamoto K, Miyawaki S, Xie G, Zhang J, Amos CI, Keystone E, Wolbink G, van der Horst-Bruinsma I, Cui J, Liao KP, Carroll RJ, Lee HS, Bang SY, Siminovitch KA, de Vries N, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Karlson EW, Bae SC, Kimberly RP, Edberg JC, Mariette X, Huizinga T, Dieudé P, Schneider M, Kerick M, Denny JC,Matsuda K, Matsuo K, Mimori T, Matsuda F, Fujio K, Tanaka Y, Kumanogoh A, Traylor M,Lewis CM, Eyre S, Xu H, Saxena R, Arayssi T, Kochi Y, Ikari K, Harigai M, Gregersen PK, Yamamoto K, Louis Bridges S Jr, Padyukov L, Martin J, Klareskog L, Okada Y, Raychaudhuri					

Aragam KG, Jiang T, Goel A, Kanoni S, Wolford BN, Atri DS, Weeks EM, Wang M, Hindy G, Zhou W, Grace C, Roselli C, Marston NA, Kamanu FK, Surakka I, Venegas LM, Sherliker P, Koyama S, Ishigaki K, Åsvold BO, Brown MR, Brumpton B, de Vries PS, Giannakopoulou O, Giardoglou P, Gudbjartsson DF, Güldener U, Haider SMI, Helgadottir A, Ibrahim M, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Konopka T, Li L, Ma L, Meitinger T, Mucha S, Munz M, Murgia F, Nielsen JB, Nöthen MM, Pang S, Reinberger T, Schnitzler G, Smedley D, Thorleifsson G, von Scheidt M, Ulirsch JC, Arnar DO, Burtt NP, Costanzo MC, Flannick J, Ito K, Jang DK, Kamatani Y, Khera AV, Komuro I, Kullo IJ, Lotta LA, Nelson CP, RobertsR, Thorgeirsson G, Thorsteinsdottir U, Webb TR, Baras A, Björkegren JLM, Boerwinkle E, Dedoussis G, Holm H, Hveem K, Melander O, Morrison AC, Orho-Melander M, Rallidis LS, Ruusalepp A, Sabatine MS, Stefansson K, Zalloua P, Ellinor PT, Farrall M, Danesh J, Ruff CT, Finucane HK, Hopewell JC, Clarke R, Gupta RM, Erdmann J, Samani NJ, Schunkert H,Watkins H, Willer CJ,	Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants	Nat Genet	54(12)	1803-1815	2022

Deloukas P, Kathiresan S, Butterworth AS					
Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M,Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I.	Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction	Nat Genet	55(2)	187-197	2023
Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, Turman C, Danning R, Law MH, Sapkota Y, Christofidou P,Skarp S, Giri A, Banasik K, Krassowski M, Lepamets M, Marciniak B, Nõukas M, Perro D,Sliz E, Sobalska-Kwapis M, Thorleifsson G, Topbas-Selcuki NF, Vitonis A, Westergaard D, Arnadottir R, Burgdorf KS, Campbell A, Cheuk CSK, Clementi C, Cook J, De Vivo I, DiVasta A, Dorien O, Donoghue JF, Edwards T, Fontanillas P, Fung JN, Geirsson RT, Girling JE,Harkki P, Harris HR, Healey M, Heikinheimo O, Holdsworth-Carson S, Hostettler IC, Houlden H, Houshdaran S, Irwin JC, Jarvelin MR, Kamatani Y, Kennedy SH, Kepka E, Kettunen J,Kubo M, Kulig B, Kurra V, Laivuori H, Laufer MR, Lindgren CM, MacGregor S, Mangino	The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions	Nat Genet	55(3)	423-436	2023

M, Martin NG, Matalliotaki C, Matalliotakis M,Murray AD, Ndungu A, Nezhat C, Olsen CM,Opoku-Anane J, Padmanabhan S, Paranjpe M, Peters M, Polak G, Porteous DJ, Rabban J, Rexrode KM, Romanowicz H, Saare M, Saavalainen L, Schork AJ, Sen S, Shafrir AL, Siewierska-Górska A, Słomka M, Smith BH, Smolarz B, Szaflik T, Szyłło K, Takahashi A, Terry KL, Tomassetti C, Treloar SA, Vanhie A, Vincent K, Vo KC, Werring DJ, Zeggini E, ZervouMI, Adachi S, Buring JE, Ridker PM, D'Hooghe T, Goulielmos GN, Hapangama DK, Hayward C, Horne AW, Low SK, Martikainen H, Chasman DI, Rogers PAW, Saunders PT, Sirota M, Spector T, Strapagiel D, Tung JY, Whiteman DC, Giudice LC, Velez-Edwards DR, Uimari O, Kraft P, Salumets A, Nyholt DR, Mägi R, Stefansson K, Becker CM, Yurttas-Beim P, Steinthorsdottir V, Nyegaard M, Missmer SA, Montgomery GW, Morris AP, Zondervan KT					
Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K,	Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer	N Engl J Med	388(13)	1181-1190	2023

Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y					
Sakai E, Yamada T, Funaki T, Iwakuma M, Osawa H, Morimoto K, Kosugi S	Fundamental knowledge taught in compulsory education for effective geneticcounseling: a qualitative study of descriptions in textbooks	J Community Genet			2023
Hiromoto K, Yamada T, Tsuchiya M, Kawame H, Nanba E, Goto Y, Kosugi S	Challenges of secondary finding disclosure in genomic medicine in rare diseases:A nation-wide survey of Japanese facilities outsourcing comprehensive genetictesting	J Hum Genet	68(1)	1-9	2023
Kawasaki H, Yamada T, Takahashi Y, Nakayama T, Wada T, Kosugi S; NeonatalResearch Network of Japan	Mortality and morbidity of infants with trisomy 21,weighing 1500 grams or less, in Japan	J Hum Genet	67(11)	623-628	2022
Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Kondo T, Yoshioka M, Kou T, Quy PN, Kimura-Tsuchiya R, Yamada T, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M	Prevalence of pathogenicgermline variants in the circulating tumor DNA testing	Int J Clin Oncol	27(10)	1554-1561	2022
Minamoto A, Yamada T, Shimada S, Kinoshita I, Aoki Y, Oda K, Ueki A,Higashigawa S, Morikawa M, Sato Y, Hirasawa A, Ogawa M, Kondo T, Yoshioka M,Kanai M, Muto M, Kosugi S	Current status and issues related to secondaryfindings in the first public insurance covered tumor genomic profiling in Japan:multi-site questionnaire survey	J Hum Genet	67(10)	557-563	2022
Kondo T, Yamamoto Y, Fukuyama K, Kanai M, Yamada A, Matsubara J, Quy PN,Yoshioka M, Yamada T, Minamiguchi S, Matsumoto S, Kosugi S, Muto M	Germlinesequencing for presumed germline pathogenic variants via tumor-onlycomprehensive genomic profiling	Int J Clin Oncol	27(8)	1256-1263	2022
Inaba A, Yoshida A, Maeda A, Kawai K, Kosugi S, Takahashi M	Perception ofgenetic testing among patients with inherited retinal disease: Benefits andchallenges in a Japanese population	J Genet Couns	31(4)	860-867	2022

Matsukawa M, Torishima M, Satoh C, Honda S, Kosugi S	Japanese women'sreasons for accompaniment status to hereditary breast and ovarian cancer-focusedgenetic counseling	J Genet Couns	31(2)	497-509	2022
Nakagawa S, Takahashi Y, Nakayama T, Muro S, Mishima M, Sekine A, Tabara Y,Matsuda F, Kosugi S	Gender Differences in Smoking Initiation and CessationAssociated with the Intergenerational Transfer of Smoking across ThreeGenerations: The Nagahama Study	Int J Environ Res Public Health	19(3)	1511	2022
Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y,Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S	Analysis oftriptan use during pregnancy in Japan: A case series	Congenit Anom (Kyoto)	62(2)	78-81	2022
Koike K, Nishigaki M, Wada T, Kosugi S	Implementation of Molecular Autopsyfor Sudden Cardiac Death in Japan- Focus Group Study of Stakeholders	Circ J	87(1)	123-129	2022
髙橋祐二，水澤英洋	未診断疾患―IRUD の成果	Clinical Neuroscience	40(9)	1095-1099	2022
濵 由香，髙橋祐二，水澤英洋	脊髄小脳変性症	Clinical Neuroscience	40(9)	1130-1133	2022
石川欽也，水澤英洋	SCA6,SCA31－臨床・原因究明の歴史 わが国の遺伝性皮質性小脳萎縮症の解明をめざして	Clinical Neuroscience	41(1)	44-48	2023
水澤英洋	GNE ミオパチー－臨床の歴史	Clinical Neuroscience	41(1)	110-111	2023
渡部沙織，武藤香織，李怡然.	全ゲノム解析等実行計画における ELSI（倫理的法的社会的課題）・PPI（患者・市民参画）の取り組みと課題	Clinical Neuroscience	40(9)	1161-1165	2022
鷹尾直誠，山野嘉久	HTLV-1 関連脊髄症（HAM）	Clinical Neuroscience	41(1)	122-125	2023
山野嘉久	HTLV-1 関連脊髄症（HAM）	Clinical Neuroscience	40(11)	1406-1408	2022
鷹尾直誠，山野嘉久	HTLV-1 関連脊髄症（HAM）	Clinical Neuroscience	40(6)	798-800	2022
山野嘉久	HTLV-1-associated myelopathy(HAM)	日本臨牀	80(suppl 5)	340-346	2022
徳永勝士	難病等の全ゲノム解析を中心とする体制，［メインテーマ］神経疾患とゲノム医療	Clinical Neuroscience	40(9)	1068-1071	2022

十川麗美, 和田敬仁, 榎朗兆, 岩本結香子, 黒飛恵子, 金井雅史, 近藤知大, 本田明夏, 山田崇弘, 平沢晃, 武藤学, 小杉眞司	がんゲノム医療に対する一般市民のリテラシー向上を目的とした教材の開発と評価	日本遺伝カウンセリング学会誌	43(1)	15-27	2022

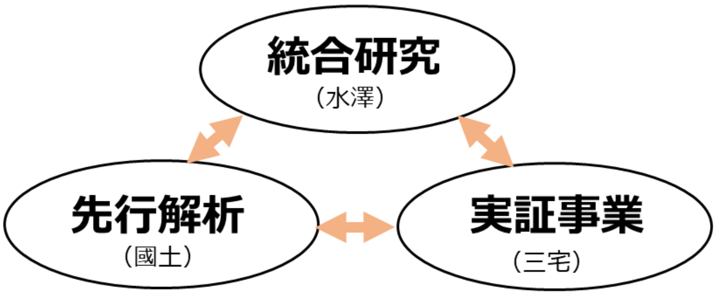
厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

全ゲノム解析に対応可能なゲノム基盤の整備

水澤　英洋
国立研究開発法人　国立精神・神経医療研究センター

難病のゲノム医療の推進

本研究班の課題
①協力医療機関
②同意書、普及啓発
③臨床情報
④ゲノム基盤の管理・運営
⑤創薬の促進
⑥国際連携
⑦人材育成、二次所見



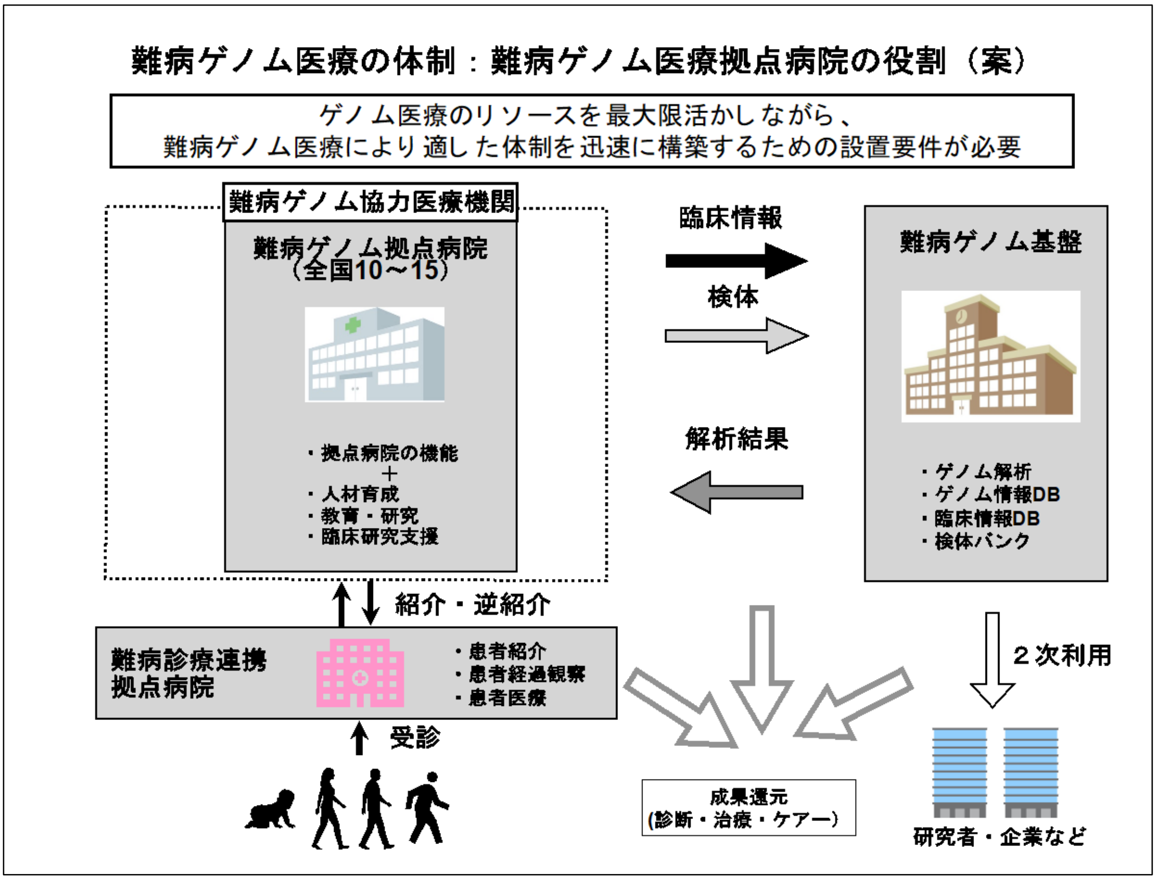
1. 難病に関するゲノム医療推進に当たっての**統合研究**
2. 難病のゲノム医療推進に向けた全ゲノム**解析基盤に関する研究**開発
3. 難病の全ゲノム解析等**実証事業**

1. 難病のゲノム医療推進のため、わが国に最適な全ゲノム解析・データ活用体制の確立をめざし①～⑦のテーマについて７回の班会議を行い方向を示した。
2. 全ゲノム解析等実行計画の改訂に貢献して実行計画 2022 が開始された。
3. 先行解析研究(2020 年～)、実証事業（2021 年～)も順調に発展し目標を達成、2023 年度から本格解析が発足した。
4. 先行する英国とフランスを視察して意見交換を行い、対象となる難病の疾病リストを取得した。
5. 2023 年 1-2 月の第 1 回難病ゲノム医療専門職養成研修会に協力した。
6. 難病の患者・家族会と意見交換を行い、同意文書などに反映した。

厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

難病ゲノム医療における協力医療機関の体制に関する検討

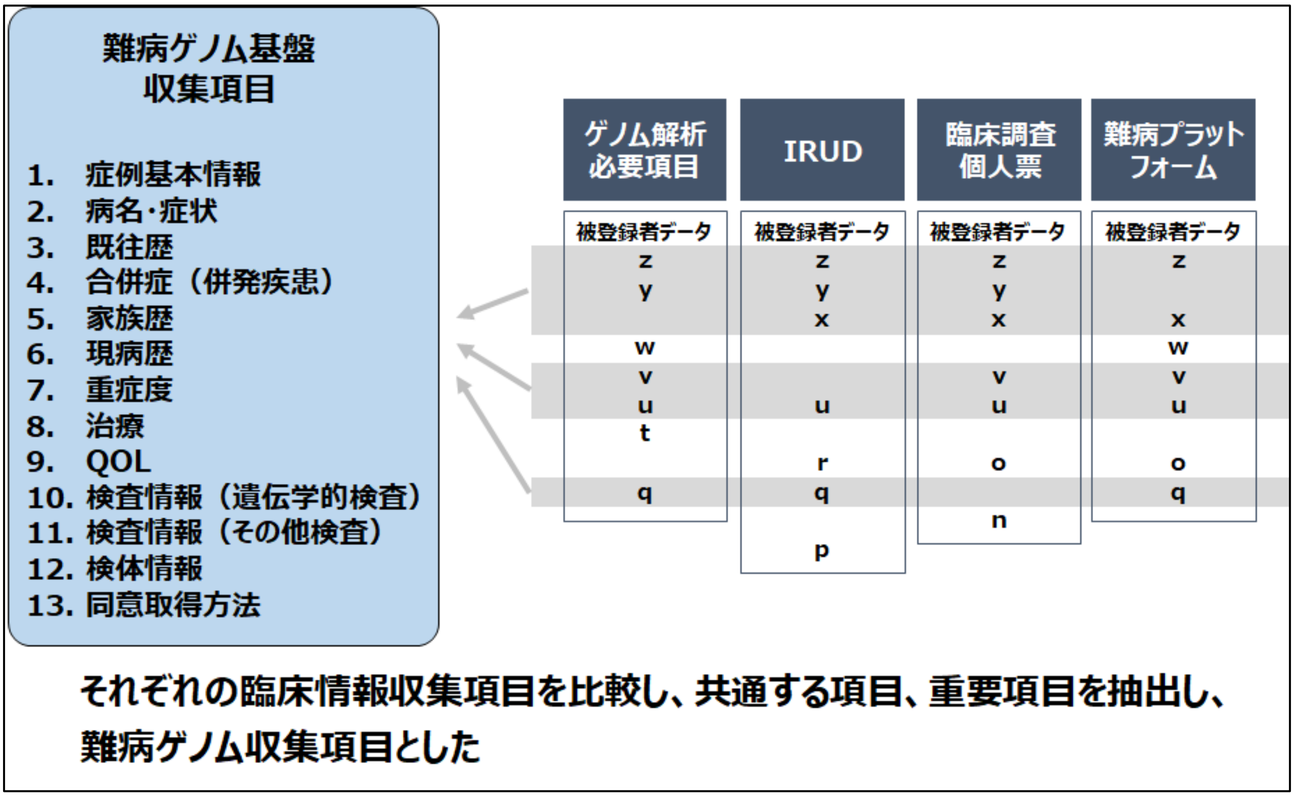
竹内　勤
慶應義塾大学 医学部



1. 難病のゲノム医療提供体制とがんゲノム医療提供体制の異動について検討し、難病ゲノム医療では、単一遺伝子疾患を当面の対象とすること、この場合には、希少性、遺伝性の観点で、がんゲノム医療とは大きく異なる事をとりまとめた。
2. ゲノム医療のリソースを最大限活用しながら、難病ゲノムより適した体制を迅速に構築する必要がある事を提言した。
3. 難病ゲノム拠点病院の役割と、そこに設置されるエキスパートパネルの設置要件（案）をとりまとめた。

本格解析を見据えた臨床情報収集項目の検討

山野　嘉久
聖マリアンナ医科大学 医学部

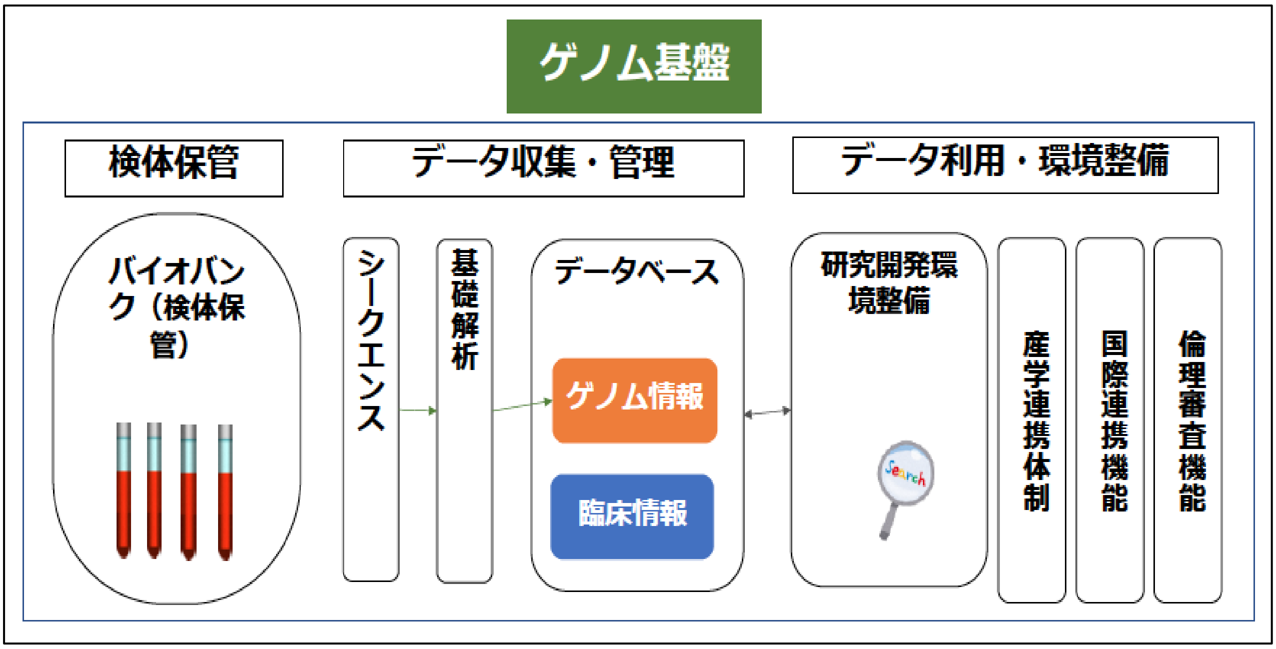


1. 収集する臨床情報項目を検討し、未診断・既診断共通項目、臨床調査個人票の項目、疾患ごとの追加項として分類した。未診断・既診断共通項目については、項目を確定し症例報告書のひな形を作成した。さらにサンプルデータや構造定義書などを用いて電子システムを用いて構造化データを収集する方針、検体管理のあり方を検討した。

厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

ゲノム基盤の運営・管理方法の在り方の検討及び運用手順書の作成

徳永　勝士
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 研究所
ゲノム医科学プロジェクト



1. 「ゲノム基盤」が担う役割のうち、「臨床情報データベースの仕様」、「データ利活用システムのあり方と仕様」、「ゲノム解析データの共有方針」を取り上げて検討した。
2. 「臨床情報データベースの仕様」については、山野分担研究者と連携して、ゲノムデータベースと同様にオンプレミスサーバーを基本とする構想を取りまとめた。
3. 「データ利活用システムのあり方と仕様」については、特にデータ保護の安全性とデータ利用の利便性の両面から検討し、クラウド環境を基本とする構想を取りまとめた。
4. 「ゲノム解析データの共有方針」については、AMED のゲノムデータ共有方針を基本とする案を取りまとめた。

厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

全ゲノム解析に対応可能なゲノム基盤の整備

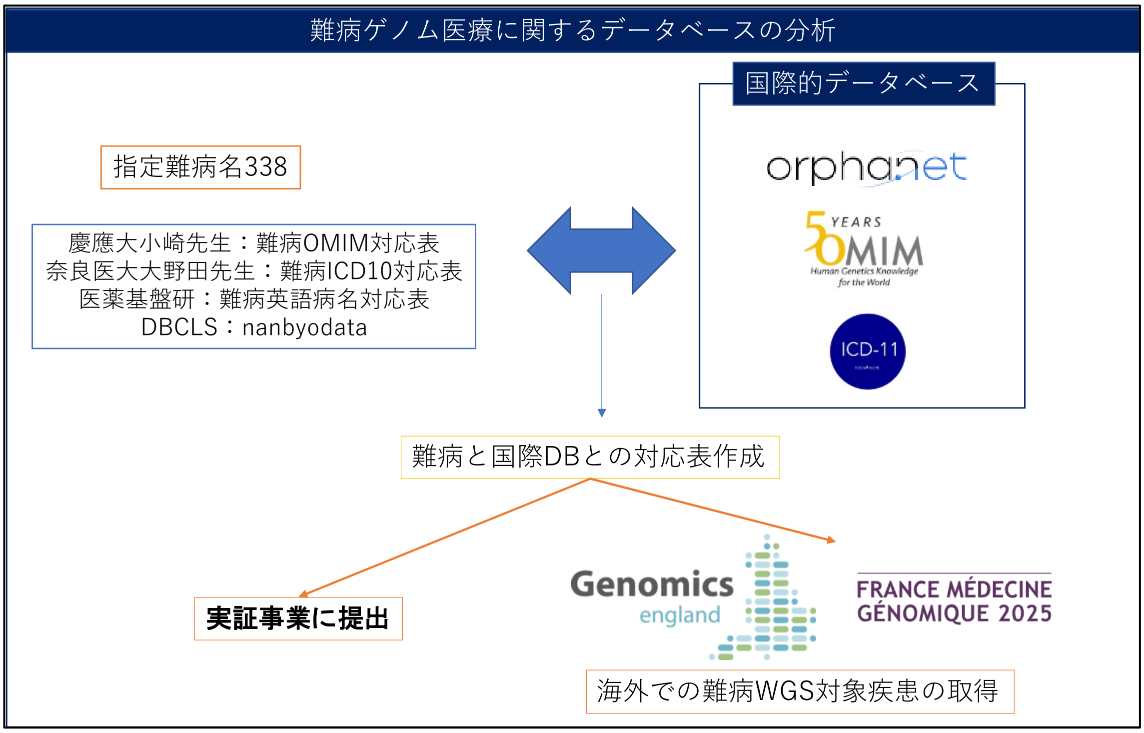
縄野　雅夫
日本製薬工業協会 研究開発委員会

1. 「医薬品開発の促進に向けたゲノムデータ基盤の在り方」として、製薬企業の視点から利活用が促進されるためのポイントを整理し、紹介した。
2. 先行する英国 Genomics England を参考に、利便性の高い利活用の仕組みと充実した情報の格納がカギになることを説明。
3. 利活用のトライアルを行い、産業界も一緒に検討を行うことで課題を洗い出して制度設計につなげていくことを提案。

厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

難病ゲノム医療に関するデータベースの分析

鎌谷　洋一郎
国立大学法人 東京大学大学院 新領域創成科学研究科



1. 338 の告示病名について、概要・診断基準、臨床調査個人票を精査しつつ、代表的な OMIM、Orphanet、ICD-11 について、相関関係を整理して対応表を更新した。
2. 本年度はさらにこの対応表を実証事業グループに提出した。
3. また、イギリスで難病 WGS 事業を進める Genomics England と、フランスの同様な組織 Plan France Médecine Génomique 2025 を訪問し、海外で実施中の事業で WGS 対象となっている難病のリストを取得した。
4. 次年度は、引き続き国際連携の検討を行う。また、英仏での WGS 対象疾患と指定難病との対応関係を整理する。

厚生労働行政推進調査事業補助金（難治性疾患政策研究事業）
難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

二次的所見への対応

小杉　眞司
国立大学法人 京都大学大学院 医学研究科

1. 我が国における難病領域の網羅的遺伝子解析依頼施設の　二次的所見開示の状況の把握するため、全国遺伝子医療部門連絡会議構成施設と日本小児総合医療施設評議会構成施設を対象に無記名式アンケートを実施した。
2. 回答したうちの 45%の施設が二次的所見の取り扱い経験があった。二次的所見に関する取扱いの方針としては、臨床的有用性のある二次的所見については開示とすると回答した施設が半数を超えていたが、すべて開示の施設やすべて非開示の施設もあった。
3. 開示対象決定の具体的な困難の内容と解消法についての自由記載の内容分析を行ったところ、上図のように、遺伝医療専門職配置の拡充や、十分な遺伝カウンセリング、また、開示後のサーベイランス体制の整備および未発症者に対する医療の保険収載も挙げられた。

令和5年4月3日

厚生労働大臣　　　殿

機関名　国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　中込　和幸

次の職員の令和４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・理事長特任補佐・名誉理事長

（氏名・フリガナ）　水澤　英洋・ミズサワ　ヒデヒロ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	☑	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □(無の場合は委託先機関:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ☑　無 □（有の場合はその内容：製薬企業の製薬本部長が当該研究に関与していることを開示し、研究公正性確保の観点から、研究開始後、バイアス発生なく公正に研究を進めるようご留意すること。）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年３月３１日

厚生労働大臣 殿

機関名　慶應義塾大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　伊藤　公平

次の職員の令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医学部・特任教授

（氏名・フリガナ）竹内 勤・タケウチ ツトム

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　　）

（留意事項）・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

信濃町-5011

令和５年４月４日

厚生労働大臣　　　殿

機関名　国立大学法人東京大学

所属研究機関長　職　名　　学長

氏　名　藤井　輝夫

次の職員の令和４年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金 の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医科学研究所　・　教授・

（氏名・フリガナ）　武藤　香織　　・　ムトウ　カオリ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　　　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　　　)

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
　　　　　　　・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年４月４日

厚生労働大臣　殿

機関名　聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長　職　名　学長

氏　名　北川　博昭

次の職員の４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）医学部・主任教授

（氏名・フリガナ）山野　嘉久・ヤマノ　ヨシヒサ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無 有	該当性の有無 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1） 審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☑	□	☑	京都大学 聖マリアンナ医科大学	□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	☑	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	☑	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	☑	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☑　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ☑　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ☑　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ☑（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年　４月　１３日

厚生労働大臣　　殿

国立研究開発法人
機関名　国立国際医療研究センター

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　國土　典宏

次の職員の令和４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　難治性疾患政策研究事業

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）研究所　ゲノム医科学プロジェクト・戸山プロジェクト長

（氏名・フリガナ）徳永　勝士　（トクナガ　カツシ）

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年　4月　28日

厚生労働大臣　　殿

機関名　日本製薬工業協会

所属研究機関長　職　名　理事長

氏　名　白石　順一

次の職員の令和４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　研究開発委員会・副委員長

（氏名・フリガナ）　縄野　雅夫

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 □　無 ■（無の場合はその理由：業界団体であるため、COI 管理に関する規定は策定しておりません）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 □　無 ■（無の場合は委託先機関：国立精神・神経医療研究センター　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 ■　無 □（有の場合はその内容：製薬企業の役員が当該研究の分担者として関与していることを研究成果発表時に開示し、研究公正性確保の観点から、研究開始後、バイアス発生なく研究を進めるよう留意ください。　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年５月１０日

厚生労働大臣　　殿

機関名　東京大学

所属研究機関長　職　名　大学院新領域創成科学研究科長

氏　名　徳永　朋祥

次の職員の令和４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

（氏名・フリガナ）　鎌谷　洋一郎・カマタニ　ヨウイチロウ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □（無の場合は委託先機関：　）
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □（無の場合はその理由：　）
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和５年　　４月　　１０日

厚生労働大臣　　殿

機関名　京都大学

所属研究機関長　職　名　医学研究科長

氏　名　伊佐　正

次の職員の令和４年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

１．研究事業名　厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

２．研究課題名　難病に関するゲノム医療推進にあたっての統合研究

３．研究者名　（所属部署・職名）　医学研究科・教授

（氏名・フリガナ）　小杉　眞司・コスギ　シンジ

４．倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学･医学系研究に関する倫理指針（※3）	□	■	□		□
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	□	■	□		□
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	□	■	□		□
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：　）	□	■	□		□

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

５．厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■　　未受講 □

６．利益相反の管理

当研究機関におけるＣＯＩの管理に関する規定の策定	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究機関におけるＣＯＩ委員会設置の有無	有 ■　無 □(無の場合は委託先機関:　)
当研究に係るＣＯＩについての報告・審査の有無	有 ■　無 □(無の場合はその理由:　)
当研究に係るＣＯＩについての指導・管理の有無	有 □　無 ■（有の場合はその内容：　）

（留意事項）　・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。