

## 05. ゲノム医療研究部

部長:要 匡

## 【ミッション・目標】

ゲノム医療研究部では、さまざまな疾患や体質に関する遺伝的要因を明らかにし、個人においてはゲノム情報に基づく最適な医療が実現すること、また、疾患においてはゲノム創薬による治療薬の開発が実現されること、を目標としている。

ゲノム医療研究部では、主に、原因不明の小児希少・難病など、様々な遺伝子関連疾患のゲノム解析を中心に、それらの原因解明、分子病態解明といった基礎研究から、診断、治療、予防に繋がる臨床応用研究までを行っている。技術的には、網羅的ゲノム解析でもっとも普及しているショートリード型次世代シーケンサに加え、ロングリード型一分子シーケンサ、超ロングリード型一分子次世代シーケンサ等も活用し、解析法も含めてウェット、ドライの両面から開発研究を進めている。

基礎的研究として、遺伝子関連疾患に関する原因・病態解明に関し、未診断疾患イニシアチブを中心に、診断名不明、原因不明の患者、家系を解析し、新規原因の同定や、モデル動物（マウス、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ等）を用いた病態解明を進めている。

臨床応用を目指した研究として、ウェット系技術開発に関し、迅速診断法や遺伝子関連疾患の血液検体、唾液検体等からの迅速診断システムの構築など臨床的に有用な解析法（キット等）の開発、新たな解析法として遺伝子全長網羅的（プロモーター領域を含む遺伝子全長）解析を簡便に効率よく行えるマルチプレックス LA-PCR-NGS システムの開発等を行っている。

臨床現場において、遺伝子関連疾患の診断で最初に問題となるのは、診断そのものが出来ない、つまり診断が難しく、疾患の見当もつかないということである。当然、ゲノム解析は、有用な情報を提供できるが、まずその前に、診断や診断の候補を挙げることが可能になると、わが国における遺伝診療は確実に効率的となり、充実すると考えられる。そこで、人工知能（Artificial Intelligence[AI]）と遺伝性疾患データベースを活用し、主に既知疾患に対して現場で診断支援が可能となるシステムの構築を行い、実装化へ向け改良を進めている。

原因不明（未診断）の遺伝子関連疾患に関して、ショートリード型次世代シーケンサを用いたゲノム解析での原因到達率は、我々も含めて概ね 40%で前後あり、解明できない症例が残されていることはよく知られている。これら原因が解明できない症例については、全ゲノム解析のほか、RNAseq などの手法に加え、これまでとは異なる新たな手法による解析が必要であり、それら技術開発も進めている。

また、臨床応用を志向したゲノム解析、特にドライ解析において、基礎となる解析プラットフォームの評価や、解析パイプラインの高度化、将来的へ向けたゲノム創薬のための研究を開始している。

加えて、技術開発の一環として、ヒトゲノム配列情報の精度向上と疾患ゲノム研究の基盤構築を目指したヒトゲノム難解読領域のゲノム構造解析を進めている。これらの領域は、依然、個々の解析が困難な状況となっている。疾患によっては、これら領域に原因が存在する場合があります。解析可能となるよう、ゲノム情報の整備、解析技術の開発の両者を推進している。

そして、ゲノム医療、特に難病ゲノム医療の実現へ向けた体制整備も進めている。改正医療法の施行により、研究部分と診療部分を明確に分ける必要が生じており、問題点の洗い出しと解決へ向けた検討を行っている。

以上、研究部のミッションとして、わが国におけるゲノム医療の浸透と充実に資する研究開発を行っている。

## 【研究プロジェクト】

1. 遺伝子関連疾患の原因・病態解明
  - 1) 未診断疾患の原因解析・診断
  - 2) 遺伝子関連疾患の病態解明
2. 遺伝子関連疾患のゲノム診断および診断法の開発
  - 1) 遺伝子パネルを用いた遺伝子関連疾患診断
  - 2) 診断法の開発
  - 3) 社会実装を目指した迅速な疾患原因遺伝子解析法の開発

- 4) 罹患児を有する健常両親の性線モザイク頻度解明を目指した大規模解析
  - 5) 人工知能 (AI) を活用した診断支援システムの開発
3. 臨床応用を志向したゲノム解析に関する研究開発
    - 1) ゲノム解析プラットフォームの評価・検証
    - 2) 大規模ゲノム解析パイプラインの構築・高度化
    - 3) 大規模ゲノム解析データの探索的・検証的研究
    - 4) 疾患ゲノム解析を基盤とするゲノム創薬
  4. 難読ゲノム領域の解読
    - 1) ヒトセントロメア配列の解読 (技術開発を含む)
    - 2) ゲノム重複領域、偽遺伝子、複雑構造等の解析
  5. ゲノム医療実現に向けた検討
    - 1) 改正医療法に対応したゲノム研究とゲノム診療のあり方に関する検討

## [研究体制]

部 長：要 匡

室 長：佐藤万仁 (臨床応用ゲノム研究室)

研 究 員：柳久美子、五十嵐ありさ

共同研究員：我那覇章 (宮崎大学大学院医学研究科准教授)、柳澤昇平 (東京医科歯科大学大学院生)

研究補助員：小俣牧子、竹下芽衣子、阿部幸美、小林奈々、山口圭子、金子加奈子

## [共同研究体制]

1. 韓国 サムスン医療院 小児科 Jin Dong-Kyu 教授 (骨系統疾患の遺伝的要因に関する研究)
2. 英国 ケンブリッジ大学 Dept. Genetics Christine Farr グループリーダー (人工染色体の安定性に関する研究)
3. 国立成育医療研究センター遺伝診療科 福原康之 医員 (奇形症候群の遺伝的要因)
4. 国立成育医療研究センター ライソゾーム病センター 奥山虎之 センター長 (先天代謝異常症の次世代遺伝子解析)
5. 国立成育医療研究センター 教育研修部 石黒精 部長 (移植関連微小血管障害の遺伝的要因、先天性血小板減少症の遺伝的要因に関する研究)
6. 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 松本公一 センター長 (移植関連微小血管障害の遺伝的要因)
7. 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 脳神経腫瘍科 寺島慶太 診療部長 (小児胚細胞腫の遺伝的背景に関する研究)
8. 国立成育医療研究センター 臓器移植センター 笠原群生 センター長 (小児期肝障害をきたす疾患の遺伝的要因)
9. 国立成育医療研究センター 総合診療部 総合診療科 伊藤玲子 医員 (小児期肝障害をきたす疾患の遺伝的要因)
10. 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科 守本倫子 診療部長 (シスプラチン惹起難聴の遺伝的要因、遺伝性耳鼻科疾患の研究)
11. 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 亀井宏一 医員 (腎疾患の遺伝的要因)
12. 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 臨床研究企画室 小林徹 室長 (ワーファリン感受性遺伝子に関する研究)
13. 国立成育医療研究センター 救急診療科 植松悟子 診療部長、内田佳子 医員 (乳幼児、小児突然死の遺伝的背景に関する研究)
14. 琉球大学附属病院 耳鼻咽喉科 鈴木幹男 教授 (難聴の遺伝学的背景に関する研究)
15. 宮崎大学附属病院 耳鼻咽喉科 東野哲也 教授、我那覇章 講師 (難聴の遺伝学的背景に関する研

- 究)
16. 琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学 松下正之 教授 (精神疾患のゲノム要因の研究)
  17. 琉球大学大学院医学研究科 薬理学 筒井正人 教授 (血管・循環器系疾患のゲノム要因の研究)
  18. 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学 益崎裕章 教授 (肥満のゲノム要因に関する研究)
  19. 沖縄高等工業専門学校 生物資源工学科 池松真也 副学校長 (幹細胞のゲノム安定性に関する研究)
  20. 国立沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター 諏訪園秀吾 センター長 (神経・筋疾患の遺伝的要因に関する研究)
  21. 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子発現制御分野 佐藤正宏 教授 (モデル動物の作出技術に関する研究)
  22. 宮崎大学医学部 フロンティア科学実験総合センター 剣持直哉 教授 (ゲノム操作技術および疾患モデル解析に関する研究)
  23. 宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野 澤田浩武 講師 (眼瞼狭小疾患の遺伝的要因に関する研究)
  24. 熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野 荒木喜美 教授 (モデル動物作出および解析法に関する研究)
  25. 熊本大学遺伝子実験施設 荒木正健 准教授 (多血症を呈する疾患モデルマウスおよび遺伝子トラップマウスに関する研究)
  26. 長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野 吉浦孝一郎 教授 (地域集積された遺伝性疾患に関する研究)
  27. 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター 松浦伸也 教授 (遺伝性疾患のゲノム解析に関する研究)
  28. 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 岡本伸彦 所長 (小児遺伝子関連疾患および奇形症候群に関する研究)
  29. 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 病因病態部門 松尾勲 部長 (二分脊椎の発症要因に関する研究)
  30. 名古屋大学大学院医学研究科 生物化学講座 分子生物学 門松健治 教授 (神経発生、糖鎖機能に関する研究)
  31. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 人類遺伝学 井ノ上逸朗 教授 (難読ゲノム配列解析および遺伝性疾患解析に関する研究)
  32. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 無脊椎動物遺伝 齋藤都暁 教授 (遺伝性疾患の発症メカニズムに関する研究)
  33. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 発生遺伝学 川上浩一 教授 (遺伝性疾患の発症メカニズムに関する研究)
  34. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 発生工学研究室 相賀裕美子 教授 (遺伝性疾患の発症メカニズムに関する研究)
  35. 東京都立大学 細胞遺伝学 相垣敏郎 教授 (先天代謝異常症の病態に関する研究)
  36. 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 古庄知己 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
  37. 北里大学大学院 医療系研究科 臨床遺伝学 高田史男 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
  38. 帝京平成大学 健康メディカル学部 健康栄養学科 児玉浩子 学科長 (メンケス病の病態に関する研究)
  39. 北海道医療大学 太田亨 教授 (遺伝性疾患家系の要因に関する研究 (指趾異常、発達障害等))
  40. 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 清水俊明 教授 (遺伝性脾炎の原因に関する研究)
  41. 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 分子病態医科学部門 宮崎徹 教授 (トランスジェニック動物のゲノム構造に関する研究)
  42. 旭川医科大学 教育センター 蒔田芳男 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
  43. NPO 法人日本小児肝臓研究所 乾あやの 副理事長 (小児遺伝性肝障害に関する研究)
  44. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室 豊田敦 特任教授 (大規模ゲ

ノム解析における技術開発)

45. 創価大学 糖鎖生命システム融合センター 西原祥子 教授 (糖鎖異常と疾患に関する研究)
46. 東北医科薬科大学 薬学部 山口芳樹 教授 (糖鎖異常と疾患に関する研究)
47. 東北医科薬科大学 薬学部 井ノ口仁一 教授 (糖鎖異常と疾患に関する研究)
48. 北海道大学 医学研究院 古川潤一 特任准教授 (糖鎖異常と疾患に関する研究)
49. 鳥取大学 研究推進機構 難波栄二 教授、足立香織 助教 (難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に関する研究)

他、(協力病院 約200施設)

### 【研究の概要】

#### 1. 小児遺伝子関連疾患の原因・病態解明

##### 1) 未診断疾患の原因解析・診断

希少疾患(希少・難病)は、全体では人口の6-8%と推定されており、その約75%は小児疾患であり、小児の希少・難病は、約80%が遺伝性疾患(遺伝子関連疾患)とされている。遺伝子関連疾患の種類は多く、OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)には約9,000種類(うち、原因遺伝子が判明しているのは、約5,300)の登録がある。一方、個々の疾患については患者が少ない(希少)ことが多いため、診療経験のある医師に遭遇することも少なく、診断までたどりつくのに多大な時間を要することも多い。そこで、わが国においても、次世代シーケンサを活用した網羅的ゲノム解析を中心として、これら未診断の希少・難病の原因解明や診断を目的とした大規模なプロジェクト(IRUD-P/第一期IRUD)が開始され、第二期IRUDが進められている。本研究部では、小児の拠点としての本センターにおいて、現在、IRUD解析センターおよびIRUD拠点病院の実務を担当している。本プロジェクトは、全国体制で、希少・診断困難な患児とその家族の臨床情報を収集し、ゲノム解析データと合わせて診断(または原因特定)を行うが、本研究部では、検体受付、情報収集、DNA抽出等、WES(whole exome sequencing)解析およびデータの産出、その後の絞り込み等を行っている。ゲノム医療研究部には、2020年9月までに、約4,500検体(1,300家系)が収集されている。WES解析後の絞り込みが終了した1,111家系のうち、435家系で診断あるいは原因が特定された。診断到達率は、39.2%であった。それらには、症状等が非典型で、長年気づかれなかったが、本解析により、全く異なる疾患であったことが判明した例、診断に到達できず数十年不明であったがIRUDにより疾患が明らかとなった例、新規の原因が判明した例(スライド参照)などがあり、一部は論文等で発表を行った(業績参照)。

全解析症例のうち、成育医療研究センター病院内症例は全体の18.4%(189症例)を占め、成果に貢献している(病院臨床医による論文5報、新規臨床症状が判明した3症例については投稿準備中)。さらに、成育内の症例で新規遺伝子同定につながる研究が3遺伝子で進められている(1遺伝子は研究所および病院の合同研究チーム、2遺伝子は弊部研究チーム)。

現在、WES解析後においても原因がわからない症例、確定しない症例に対する詳細な検討として、WGS解析、モデル生物による(病態解析を含む)解析(IRUD Beyond)、ロングリード次世代シーケンサ解析などの解析等を進めている。

本IRUD研究プロジェクトについては、医療系webサイトにて紹介された(QLife 遺伝性疾患プラス：[https://genetics.qlife.jp/interviews/dr-kaname-20201030](https://genetics qlife.jp/interviews/dr-kaname-20201030))。

##### 2) 遺伝子関連疾患の分子病態解明

IRUDを含め、原因不明の遺伝子関連疾患において新規原因が判明した疾患等について、*in vitro*, *in vivo*での機能解析、発現解析等により病態解析を行っている。

例：MAP3K7遺伝子変異に起因する骨異形疾患における表現型異質性発症機序の解明

脊椎手根骨顔症候群(CSCF)と前頭・骨幹端異形形成症(FMD)疾患はMAP3K7遺伝子が原因遺伝子として報告されているが、両疾患の表現型(とりわけ顔貌)は全く異なる。両疾患とも症例数が少なく、その発症機序は未解明である。ゲノム医療研究部では網羅的な遺伝学的解析に人工知能(AI)を導入し、CSCFの表現型を示す1症例にMAP3K7の新規遺伝子変異を見出した。さらに、CSCF類似の表現型を示す別の1例に新規原因と考えられる遺伝子Xを見出している。*In silico*解析により、これらの変異はFMDで報告された変異とは異なる分子動態を示すこと、両遺伝子が同じシグナルカスケードに位置することから、細胞

およびモデル動物(ゼブラフィッシュ)を用いて、CSCF の表現型発現機序を包括的に検証し、MAP3K7 が関連して生じる表現型異質性について遺伝学的背景に基づいた説明を試みている。

## 2. 遺伝子関連疾患のゲノム診断および診断法の開発

### 1) 遺伝子パネルを用いた遺伝子関連疾患診断

成育希少・難病の多くが遺伝子関連疾患であり、診断には遺伝子診断が非常に有用である。しかしながら、欧米では、4,500 を越える多くの遺伝学的検査が民間を含む保険等で実施されているのに対し、わが国においては、保険診療へ向け、急速に対応がなされつつあるものの、遺伝学的検査の保険収載は未だ十分でなく、また、それら項目の全ては提供される施設がないなど、遺伝子診断を安定的に提供できる状況とはなっていない。そこで、疾患あるいは症状に応じた遺伝子解析による診断が可能な系、即ち遺伝子パネルによる診断システムを構築している。

加えて、2018 年のいわゆる改正医療法の施行により、診療として検体検査を行うには、臨床検査としての精度管理が必要となっており、研究との切り分けとも含め解析法を検討、整理、構築している（後述）。

研究解析においては、難聴、多発関節拘縮、結合織疾患、頭蓋骨早期癒合症、先天代謝異常症、先天性肝障害に関わる遺伝子パネルをそれぞれ作製し、その解析精度の検証と遺伝子診断を行っている。難聴に関しては、46%に *SLC26A4*, *CDH23*, *EYAI*, *SOX10*, *OTOG*, *CDH7*, *SCTG1*, *GJB2*, *GJB3* などの病的バリエーションが確認され、診断が確定した。先天代謝異常症に関しては、219 疾患（309 遺伝子）をカバーした遺伝子パネルを作製し、ムコリポドーシス II 型、ムコ多糖症 I 型、IV A 型、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症などの診断確定を行っている。先天性肝障害についても、*ABC4*, *ATP7B*, *DCDC2*, *LARS* や *NBAS* の病的バリエーションの発見など、実践と研究を合わせて行っている。

### 2) 診断法の開発

疾患によっては、特定の病的バリエーションが高頻度で認められるものがあり、このような疾患に対して、そのバリエーションに特化した簡便な診断システムの開発を行っており、Pendred 症候群など、血液または唾液検体から、約 2 時間で判定の行える診断系を構築している。

加えて、出生時等に迅速性を有する診断のための網羅的迅速スクリーニング系の開発も行っている。これは、上記、血液からの迅速 DNA 抽出に加え、次世代シーケンス後のドライ解析（マッピング）を、チップ状にプログラムを直接書き込む field-programmable gate array (FPGA) を使用した超高速解析装置を用いて、3 日以内で解析できる系を構築している。

また、特定の遺伝子をイントロン領域も含めて網羅的に解析できる系の構築も行っている。プロモーター領域、イントロン領域などを含めた遺伝子全長を multiplex long-PCR により増幅し、解析を行うシステムを構築している。Aarskog-Scott 症候群の原因 *FGDI* 遺伝子、CHARGE 症候群の原因 *CHD7* 遺伝子、嚢胞線維症の原因および小児特発性膝炎の関連遺伝子である *CFTR* 遺伝子、新規疾患である再発性肝障害の原因の一つ *NBAS* 遺伝子などについて multiplex long-PCR 診断系を構築し解析を行っている。

### 3) 社会実装を目指した迅速な疾患原因遺伝子解析法の開発

わが国では確定診断のために数個の遺伝子だけに標的を絞って DNA 配列の解析を行いたいといった症例の解析を引き受ける機関を見つけることが困難な状況が続いている。一方で、未診断症例に対する網羅的遺伝子解析は研究ベースで浸透しつつあり、臨床症状等から疾患原因遺伝子をしぼりこむことが可能な症例であっても、確定診断を目的として網羅的な解析に提出される症例が後を絶たず、解析現場では困惑する場合が少なくない。そこで、過去 5 年間に成育医療研究センター病院の各診療科から遺伝性希少疾患を疑う症例のうち、網羅的な遺伝学的解析された症例を詳細に分析し、確定診断目的症例が網羅的な遺伝学的解析に相当数混在していること、小児慢性特定疾患に含まれる遺伝子でさえも検査会社を含め解析されていないことなどの問題点を明らかにした。

これらの問題点を踏まえ、従来の遺伝子解析における技術的な問題を抜本的に見直し、調べたい遺伝子を必要な領域のみ確実に迅速により安価に解析する遺伝子解析方法の開発に取り組んだ。Long-PCR とベンチトップ型次世代シーケンサーを組み合わせた本手法では、1 度に最大 96 検体、かつ 1 検体あたり複数の領域を解析することが可能である。精度は従来のサンガーシーケンス法と同等、データ量は飛躍的に大

量に得ることができた。解析所要時間は、実質的なハンズオンタイムとして 9 時間程度である。市販のパネル解析では解析に自由度はまったくないが、開発したプロコールでは解析したい遺伝子領域を自由に設定できることが示された。解析費用については数遺伝子以上をまとめて解析する場合は Sanger シーケンスより対費用効果が高く、解析領域が増えるほどその効果は大きくなることが明らかになった。

#### 4) 低レベルアレル検出法の開発と臨床応用

同一バリエーションを有する罹患次子が出生する確率は、同じ遺伝子の同じ場所に、独立に生じる突然変異率に比べて起こり得ないほど高いという DNA 複製のエラー率に基づき、健常両親に遺伝性疾患罹患児が生まれた場合、親を含めて先祖に罹患者がいない時の次子の再発率は「極めて 0 に近くなるが、極稀に健常両親に性腺モザイクが存在するため完全に 0 とはいえない」と説明される。臨床現場では罹患次子出生という場面に遭遇して初めて両親の性腺でのモザイクの可能性を強く疑うことになるが、もし罹患第一子出生時点で両親の性腺でのモザイクが推定されれば、遺伝カウンセリングはクライアント家族にとって、より意味のある内容になる。

しかし、ヒトでは性腺でのモザイクを直接検出することは事実上不可能であり、体細胞モザイクを検出することで性腺でもモザイクが生じている可能性を推定せざるを得ない。従って、低レベルアレルを高精度で検出する解析系が求められる。全エクソーム解析の低レベルアレル検出精度は 7~25%程度、サンガーシーケンスでは 5%以上である。ゲノム医療研究部では、Target Deep Sequence を改良し、精度 0.7% で簡便に検出する解析方法を開発した。現在、*de novo* と考えられた病的バリエーション (200 バリエーション以上) について、両親での体細胞モザイクの検出を試み、遺伝カウンセリングの向上に資する情報を収集したいと考えている。なお、本手法は体細胞モザイクを原因とする単一遺伝子病の検出にも成功しており、診断に貢献している。

#### 5) 人工知能 (AI) を活用した診断支援システムの開発

遺伝子関連疾患は、メンデル遺伝カタログ (OMIM) の登録項目だけでも 9,000 以上あり、また、希少疾患が多数を占め、その診断は困難なことも少なくない。特に、初診で診断することは難しく、また、診断の検討もつかない、といった状況も多々見受けられる。これら遺伝性疾患に関して、琉球大学名誉教授の成富研二博士は、OMIM 等を基にデータベース (UR-DBMS) を構築し、公開している (現在、ゲノム医療研究部により web 公開中: <http://syndromefinder.ncchd.go.jp/>)。ただ本データベースを十分活用するには遺伝に関する専門的知識を必要とする。

一方、近年、ビッグデータを利用した様々な解析、深層学習を行える人工知能 (AI) が医療にも活用されるようになり、がんの診断支援などで注目されている。

我々は、両者を組み合わせることで、より汎用性や精度の高い診断補助システムの構築が可能と考えており、自然言語処理、深層学習を得意とする IBM の AI 等を用いて遺伝子関連疾患診断支援システムの構築と試用を行っている。プロトタイプとして約 4 万以上の症例データを取り込み、症状入力を中心とした診断支援システムを以下のように、設計した。1) 自然言語処理による症状抽出、2) 症状からの候補疾患の合致スコアとヒートマップによる視覚的表示、3) 他、情報 (疾患鑑別、確認用) 等の付加、指定難病、小児慢性特定疾病の表示、リンクも搭載した。

構築後、指定難病である ATR-X 症候群、Marfan 症候群、Kabuki make-up 症候群、結節性硬化症、Rett 症候群など診断が確定した症例の症状等を用いて検証、改良を続けており、当初約 70% であった精度が現在約 80% となっている。数人の臨床遺伝専門医による試用を行っており、更なる修正および、他専門医でも使いやすい改良について検討を行なっている。加えて、画像データの取り込みも開始している。本取り組みは、AI ホスピタル研究開発事業の一環として、紹介された (NHK BS1 プレミアム 2021 年 1 月 2 日 22:00-23:50)。

### 3. 臨床応用を志向したゲノム解析 (ドライ解析) に関する研究開発

#### 1) ゲノム解析プラットフォームの評価・検証

ヒトゲノム解読終了後に急速に普及した次世代シーケンサ (ショートリード型シーケンサ) は、大量のゲノムデータを産出可能である反面、ゲノム配列上の高 GC 領域や反復配列領域等の配列決定に課題が残っている。また、近年では、第 3 世代とも呼称されるロングリード型シーケンサーが広く普及しつつある。

ロングリード型シーケンサは、読み取り精度においては現在のところショートリード型シーケンサに及ばない（～90% vs. ～99%）が、読み取り長においてはこれをはるかに凌駕する性能を有する（>200kbp vs. ～200bp）。一方、ゲノム配列上の挿入・欠失・重複・転座・逆位・伸長といった構造多型は多くの疾患、特に単一遺伝子疾患との関連性が報告されている。ショートリード型シーケンサは<50bp 程度の小規模多型の検出には極めて有用であるが、それ以上の構造多型（総塩基数では<50bp の多型の 2 倍相当）の検出にはロングリード型シーケンサの利用が必須である。さらに最近では、1Mbp を越えるような構造多型の検出が可能な次世代ゲノムマッピングシステム等も登場している。本課題においては、これまで未開拓であった中規模・大規模構造多型の検出やそれらと疾患との関連性の解明を目的とし、各種ゲノム解析プラットフォームの評価・検証や具体的なデータ解析を進めている。

## 2) 大規模ゲノム解析パイプラインの構築・高度化

ヒトゲノムにおけるエクソンの占有率は高々1.5%に過ぎないが、タンパク質に翻訳される領域であることから機能的に重要である。一方、単一遺伝子疾患の病因となる病的変異の 85%はエクソン領域に存在すると推定されている。そのため、エクソン領域のみを網羅的に解析する全エクソーム解析は、ヒトゲノムの全領域を包括的に解析する全ゲノム解析と比較して價格的・時間的に低コストでありながら、効率よく疾患関連遺伝子およびその病的変異を探索・同定できる手法として、近年、臨床ゲノム解析における主流ともなっている。未診断疾患イニシアチブ（IRUD）の解析センターとしては、北海道から沖縄まで全国各地域の 10 の拠点病院および 5 の高度協力病院と連携し、症例・検体を集積するなど、IRUD を含め当研究部で 1,600 家系（4,800 検体）を超える全エクソーム解析データを保有している。これら症例のうち 40% 程度については原因遺伝子およびその病的バリエーションが同定されている。現在、この同定率をさらに上昇させるため、全エクソーム解析に加えて全ゲノム解析や全トランスクリプトーム解析等の基盤の構築を進めている。このような大規模ゲノム解析の実現には柔軟で効率的な計算環境が必要であり、他研究部とも協力しつつ解析パイプラインの構築・高度化に取り組んでいる。

## 3) 大規模ゲノム解析データの探索的・検証的研究

前述の大規模ゲノム解析の主目的は疾患関連遺伝子およびその病的多型の同定である。本課題においては、同パイプラインから産出される多量の遺伝情報をさらに有効活用するため、症例の臨床情報や家系情報、多型の頻度情報等を統合的に情報解析し、個人や集団と遺伝性疾患との関連性についての新たな知見の獲得を目指している。

例えば、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）については、その重症度や死亡率が国により大きく異なることが知られている。我々は遺伝的要因の一つとして、ウイルスの感染時に重要な役割を果たす、*ACE2*、*TMPRSS2*、*FURIN* 等の宿主側遺伝子に着目し、その変異の発症における役割や各集団における頻度等の解析を行っている。

## 4) 疾患ゲノム解析を基盤とするゲノム創薬

疾患関連遺伝子およびその病的多型は、多くの場合、対応するタンパク質における構造的変化あるいはタンパク質（-タンパク質、-ペプチド、-核酸、-低分子化合物）相互作用ネットワークの異常等という形で機能障害をもたらす、疾患を引き起こす。本課題においては疾患ゲノム解析を出発点として、特にタンパク質の制御によって解決が図られるような創薬の研究を展開している。

例えば、遺伝性ジストニアの原因遺伝子である *KMT2B* において、我々の見出した新規新生非同義変異について、タンパク質の立体構造に基づいた機能の推定（業績参照）や、創薬へ向けた取り組みを行っている。

## 4. 難読ゲノム領域の解読

### 1) ヒトセントロメア配列の解読

ヒトセントロメアは、アルフォイド DNA と呼ばれる 171bp の繰り返し配列を基本とするが、セントロメア全領域の正確な配列や構造は未だ不明である。現在までの解析の結果、染色体ごとに繰り返し配列が複数個セットになった構造が存在し、同一染色体内のセット間の相同性 95%以上、染色体間のセントロメア配列の相同性 90%～の配列が存在しているというコンセンサスが得られている。ただ、非常に相同性の

高い配列がおそらく続いているため、現在のショートリード型の次世代シーケンサの通常の解析では全く配列解読ができない。リファレンスも無く、*de novo* アセンブリが必要な現時点においては、一層解読が困難な状況となっている。

そこで、当研究室では、以前より行っているヒト人工染色体の技術を活用したヒトセントロメア領域の濃縮、BAC 等を用いた contig 作成などの中規模構造解析、一分子シーケンサ（超ロングリード型とロングリード型）、ショートリード型次世代シーケンサを組み合わせた解読を行っている。本解析において、重要な項目として超高分子 DNA の抽出とロングリード型における解読精度の向上が挙げられるが、それらの開発、改良を行いつつ、構築しているヒトX染色体由来ミニ人工染色体を用いて、本ミニ染色体のゲノム改変、染色体分離等によりセントロメア DNA の濃縮を行い、前述の手法による、アリルごとのフェージングも含めた解読を目指している。

## 2) ゲノム重複領域、偽遺伝子、複雑構造等の解析

ヒトゲノムには、繰り返し配列の他、偽遺伝子など相同性の高い配列が複数存在し、現在のショートリード型次世代シーケンサ（SR-NGS）では、たとえ全ゲノム解析であっても解読精度が落ちる領域が存在している。また、複雑な構造異常に関して、SR-NGS では解析に見解がある。そこで、これらの領域について、正確な解読が可能となるよう、開発を行っている。

例えば、血小板機能異常である von Willebrand 病の原因である VWD 遺伝子は、95%以上の相同性を持つ偽遺伝子領域が数十 kb にわたり存在し、バリエーションの正確な検出が困難な状況となっている。これらを解決するために、long-PCR 等を併用した正確な解読法の開発を行っており、VWD 遺伝子、偽遺伝子それぞれに正確なバリエーションの検出が可能となった（投稿準備中）。

## 5. ゲノム医療実現に向けた検討

### 1) 改正医療法に対応したゲノム研究とゲノム診療のあり方に関する検討

2018 年 12 月に医療法等の一部を改正する法律（改正医療法）が施行され、国内のゲノム医療実現には、改正医療法に適合した医療（診療）としての遺伝学的検査等の管理や精度確保の基準、方向性への対応が必要となった。しかしながら、特に希少・難病等を対象とした解析（検査）において、わが国においては、保険診療（臨床検査）としての実施が困難であったため、研究等により研究解析が多く行われてきた実情がある。ゲノム医療の実装化において、研究とは区別された、希少疾患等の臨床検査体制・検査精度を整え、医療として実施できる体制を構築するため、課題を明らかにし、それらを解決する必要が生じている。

ゲノム医療の実現に向け、研究と診療が切れ目なく行えることを目指し、その体制整備を検討している。特に、ゲノム医療研究部が関わっている、最もゲノム医療に近い IRUD といった大型研究プロジェクトの遺伝学的解析と医療への接点および研究から医療への体制（受け皿など）、ゲノム医療実現へ向けた精度管理のあり方等について検討を行い、研究と診療の切り分け基準、その難病研究医療体制について 2021 年に提言を行う予定である（スライド参照）。

### 【令和元年研究業績】

#### 1. 誌上発表

##### (1)英文原著

1. Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. A novel mutation in the *GATAD2B* gene associated with severe intellectual disability. (2019) *Brain Dev*, 41(3):276-279. doi: 10.1016/j.braindev.2018.10.003.
2. Iwasawa S, Yanagi K, Kikuchi A, Kobayashi Y, Haginoya K, Matsumoto H, Kurosawa K, Ochiai M, Sakai Y, Fujita A, Miyake N, Niihori T, Shirota M, Funayama R, Nonoyama S, Ohga S, Kawame H, Nakayama K, Aoki Y, Matsumoto N, Kaname T, Matsubara Y, Shoji W, Kure S. Recurrent *de novo* *MAPK8IP3* variants cause neurological phenotypes. (2019). *Ann Neurol*. 85(6):927-933. doi: 10.1002/ana.25481.
3. Nakashima M, Tohyama J, Nakagawa E, Watanabe Y, Siew CG, Kwong CS, Yamoto K, Hiraide T, Fukuda T, Kaname T, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Saito H, Matsumoto N. Identification of *de novo* *CSNK2A1* and *CSNK2B* variants in cases of global developmental delay with seizures. (2019) *J Hum Genet*, 64(4):313-322. doi: 10.1038/s10038-018-0559-z.



4. Chinen Y, Nakamura S, Kaneshi T, Nakayashiro M, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel nonsense *SMC1A* mutation in a patient with intractable epilepsy and cardiac malformation. (2019). *Hum Genome Var*, 6:23. doi: 10.1038/s41439-019-0053-y. eCollection 2019.
5. Suzuki R, Satou K, Teruya K, Shiroma A, Shimoji M, Matsumoto T, Akada J, Hirano T, Yamaoka Y. Genome wide mutation analysis of *Helicobacter pylori* by inoculation to Mongolian gerbils. *Gut Pathog*. 11:45. 2019.
6. Nakamura Y, Okuno Y, Muramatsu H, Kawai T, Satou K, Ieda D, Hori I, Ohashi K, Negishi Y, Hattori A, Takahashi Y, Kojima S, Saitoh S. A novel *CUL4B* splice site variant in a young male exhibiting less pronounced features. *Hum Genome Var*. 6:43. 2019.
7. Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T. Elucidation of the pathogenic mechanism and treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single nucleotide deletion in *PLP1*. (2019). *J Hum Genet*, 64(7):665-671. doi: 10.1038/s10038-019-0600-x.
8. Ushijima K, Narumi S, Ogata T, okota I, Sugihara S, Kaname T, Horiwaka, Matsubara Y, Fukami M\*, Kawamura T, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. *KLF11* variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. (2019). *Pediatr Diabetes*, 20(6):712-719. doi: 10.1111/pedi.12868.
9. Oda Y, Uchiyama Y, Motomura A, Fujita A, Azuma Y, Harita Y, Mizuguchi T, Yanagi K, Ogata H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Wakui K, Matsumoto N. Entire *FGF12* duplication by complex chromosomal rearrangements associated with West syndrome. (2019). *J Hum Genet*, 64(19):1005-1014. doi: 10.1038/s10038-019-0641-1.
10. Ganaha A<sup>1\*</sup>, Kaname T, Yanagi K, Tono T, Higa T, Suzuki M. Clinical characteristics with long-term follow-up of 1 four Okinawan families with moderate hearing loss caused by an *OTOG* variant. (2019). *Hum Genome Var*, 6:37. doi.org/10.1038/s41439-019-0068-4.

## (2)英文総説・著書

## (3)和文総説

1. 要 匡：2019年、【人工知能(AI)と小児医療】希少疾患(遺伝子関連疾患)、小児内科、51(1) 88-90.
2. 要 匡、秦健一郎、松原洋一：2019年、IRUD. 別冊・医学のあゆみ「遺伝子解析研究の新時代」、83-87.
3. 岸本洋子、要 匡、松原洋一：2019年、【未診断疾患イニシアチブ:使命・成果・展望】IRUD 希少遺伝性疾患の研究への展望、遺伝子医学、9(3) 76-81.
4. 要 匡：2019年、未診断疾患イニシアチブ (IRUD) におけるゲノム解析. Medical Science Digest, 45(14) 846-849.

## 2. 学会発表

## (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

## (2) 国際学会一般演題発表

1. Yanagi K, Satou K, Kishimoto Y, Nakabayashi K, Okamura K, Hata K, Matsubara Y, Kaname T.: Efficacy of variant prediction tools on large-scale analysis using whole exome sequence in rare diseases. VEPTC 2019. Moscow, Russia. 29-31 May 2019.
2. Kaname T, Saito K, Yanagi K, Takeshita M, Kobayashi N, Tohma T, Inoue I, Matsubara Y.: A novel missense variant of *MAP3K7* causes cardiospondylocarpofacial syndrome by dominant negative effect. The European Society of Human Genetics (ESHG) 2019. Gothenburg, Sweden. 15-18 June 2019.
3. Yanagi K, Minatogawa M, Takeshita M, Satou K, Okamoto N, Matsubara Y, Kaname T.: Entire structure of *MECP2* cDNA expressed in a patient with Rett syndrome bearing a large deletion between the exon 4 of *MECP2* and the upstream region of *IRAK*. The European Society of Human Genetics (ESHG) 2019. Gothenburg, Sweden. 15-18 June 2019.
4. Sakai H, Naito K, Satou K, Teruya K, Shibata T, Shigenobu S, Nishiyama T, Hasebe M, Itoh T, Hirano T, Tomooka N, Comparative Genome Analysis of the Abiotic and Biotic Stress Tolerant Legume Genus *Vigna*, The 6th Quest for Orthologs Consortium Meeting (Jul. 2019, Okazaki).
5. Yanagi K, Saito K, Ishitani T, Takeshita M, Kobayashi N, Satou K, Tohma T, Inoue I, Matsubara Y, Kaname T, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases Beyond, A patient with cardiospondylocarpofacial syndrome caused by dominant negative effect of a novel variant in *MAP3K7*, American Society of Human Genetics 2019 Annual

Meeting (Oct. 2019, Houston).

6. Kaname T, Yanagi, K Takeshita M, Naritomi K, Matsubara Y: Biallelic frameshift variants in *CNKSRI* and a novel deletion in *ZEB2* identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome. The American Society of Human Genetics 2019 Annual Meeting, Houston, USA, Oct. 2019..

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 要 匡 : NGS, AI (artificial intelligence) を用いた遺伝子関連疾患へのアプローチ 第16回生命資源研究・支援センターシンポジウム (シンポジウム・発表) 熊本 2月5日 2019.
2. 要 匡 : 遺伝学的検査の提供体制に関して 難病領域の検体検査の精度管理 情報提供と相談会 (シンポジウム・座長) 東京 2月11日 2019
3. 要 匡: 人工知能と遺伝性疾患データベース (UR-DBMS) を活用した希少疾患診断支援システムの構築 第1回希少疾患インフォマティクス (招待講演) 東京 2月17日 2019.
4. 要 匡 : IRUD の概要と成果さらに今後の展望 2019年度 徳島大学 IRUD 講演会 (特別講演) 徳島 6月8日 2019.
5. 要 匡 : 未診断疾患に対する取組み 旭川医科大学病院 IRUD 事務局講演会 (招待講演) 旭川 10月30日 2019.
6. 要 匡 : IRUD の現状と将来の展望 第26回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム (基調講演) 福岡 10月27日 2019.

(4) 国内学会一般演題発表

1. 要 匡, 柳 久美子, 佐藤 万仁, 阿部 幸美, 小林 奈々, 松原 洋一, 成富 研二, 遺伝性疾患データベースと人工知能を用いた希少・難病を中心とした遺伝子関連疾患診断支援システムの改良, 日本人類遺伝学会第64回大会 (2019年11月、長崎)
2. 柳 久美子, 佐藤 万仁, 竹下 芽衣子, 阿部 幸美, 小林 奈々, 小俣 牧子, 松原 洋一, 要 匡, 未診断希少疾患の大規模遺伝学的解析, 第42回日本分子生物学会年会 (2019年12月、福岡)

他、43題

(5) 特許

なし

3. 研究費

公的研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「新生児マス・スクリーニングを超える新生児超高速ゲノムスクリーニング法の開発」 要 匡 (研究代表者) 1,200千円
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 基盤研究 (B) 「iPS細胞の分化パターンによる頭蓋縫合早期治癒の分類と病態メカニズム解明 (研究代表者: 井関祥子)」 要 匡 (研究分担者) 300千円
3. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「Nager 症候群における顎顔面形態異常の発生的成因の解明 (研究代表者: 武智正樹)」 要 匡 (研究分担者) 300千円
4. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「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 (研究代表者: 難波栄二)」 要 匡 (研究分担者) 500千円
5. 内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム 「AI (人工知能) ホスpitalによる高度診断・治療システム (研究代表者: 五十嵐隆)」 要 匡 (研究分担者) 10,000千円
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「未診断疾患イニシアチブ: 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 (研究代表者: 水澤英洋)」 IRUD 解析センター、IRUD 拠点病院 要 匡 (研究協力者) 20,000千円
7. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築 (研究代表者: 松田文彦)」

- 要 匡 (研究協力者) 2,000 千円
8. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成 (研究代表者: 松原洋一)」  
要 匡 (研究分担者) 500 千円
  9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「IRUD-P で発見された希少疾患原因遺伝子のゲノム編集技術を用いた分子病態解明と治療・予防法の探索 (研究代表者: 松原洋一)」 要 匡 (研究分担者) 5,000 千円
  10. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「ヒストン修飾酵素異常にともなう DNA メチル化異常の治療薬探索と簡易診断法の開発 (研究代表者: 吉浦孝一郎)」  
要 匡 (研究分担者) 5,200 千円
  11. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立 (研究代表者: 石黒精)」  
要 匡 (研究分担者) 800 千円
  12. 国立遺伝学研究所 共同研究費 「薬剤性難聴の遺伝的要因と発症機構の解明」  
要 匡 (研究代表者) 180 千円
  13. 成育医療研究開発費 (29-6) 「新生児期に肝障害をきたす疾患の病因・病態解明と迅速ゲノム診断法の確立」 要 匡 (研究代表者) 3,450 千円
  14. 成育医療研究開発費 (29-9) 「小児固形腫瘍に対する白金製剤治療によって生じる難聴の易感受性遺伝子検索 (研究代表者: 守本倫子)」 要 匡 (研究分担者) 1,000 千円
  15. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「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 (研究代表者: 難波栄二)」佐藤万仁 (研究分担者) 500 千円
  16. 成育医療研究開発費 (29-23) 「社会実装を目指した迅速な疾患原因遺伝子解析法の開発」 柳久美子 (研究代表者)、要 匡 (研究分担者) 2,000 千円

#### 4. その他 (教育・広報等)

##### [教育活動]

##### 要 匡

1. 沖縄リハビリテーション福祉学院 非常勤講師 (言語発達障害 I)
2. 名古屋大学大学院 非常勤講師 (医学特論)
3. 北海道医療大学 非常勤講師
4. 熊本大学 客員教授

##### 佐藤万仁

1. 東京農工大学大学院工学府 ゲノム情報解析工学特論 (博士前期課程) 特別講師

##### [学会等の活動]

##### 要 匡

1. 日本人類遺伝学会 評議員、庶務幹事、理事長補佐  
遺伝学的検査検討委員会委員
2. 日本先天異常学会 評議員
3. ゲノム医療フォーラム 幹事

##### [社会貢献]

##### 要 匡

1. 東北メディカル・メガバンク 遺伝情報等回付検討委員会 副委員長
2. 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師

## 3. 群馬大学 がんゲノムプロジェクト 講師

## [審査等]

## 要 区

1. 査読員 (国際誌: J Hum Genet, Am J Med Genet, Ped Int, BMC Med Genet, Cong Anomal など)
2. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌など)
3. APLIN 査読委員
4. 日本医療研究開発機構 (AMED) 評価委員
5. 文部科学省 先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム「先進ゲノム支援」 審査員

## [研究所運営への貢献]

## 要 区

1. 成育メディカルゲノムセンター 運営委員
2. 個人情報管理委員会 委員
3. 研究企画調整委員会 委員
4. 職員採用小委員会 委員

## 【令和2年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
  1. Amari S, Tsukamoto K, Ishiguro A, Yanagi K, Kaname T, Ito Y. An extremely severe case of Aicardi-Goutières syndrome7 with a novel variant in *IFIH1*. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(2):103646. doi:10.1016/j.ejmg.2019.04.003.
  2. Yamamoto K, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Miyata K, Nakano Y, Nakayama H, Ohata Y, Yanagi K, Kaname T, Okada Y, Ozono K. Parental somatogonadal *COL2A1* mosaicism contributes to intrafamilial recurrence in a family with type 2 collagenopathy. (2020). *Am J Med Genet A*, 182(3):454-460. doi: 10.1002/ajmg.a.61422.
  3. Shibuya R, Uehara Y, Baba T, Teruya K, Satou K, Hirano T, Kirikae T, Hiramatsu K. Complete genome sequence of a methicillin-resistant *Staphylococcus lugdunensis* strain and characteristics of its staphylococcal cassette chromosome mec. *Sci Rep*. 10(1):8682. 2020.
  4. Kawaguchi M, Sassa T, Kidokoro H, Nakata T, Kato K, Muramatsu H, Okuno Y, Yamamoto H, Kaname T, Kihara A, Natsume J. Novel biallelic *FA2H* mutations in a Japanese boy with fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration. (2020). *Brain Dev*, 42(3):217-221. doi: 10.1016/j.braindev.2019.11.006.
  5. Moriwaki T, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Miyazaki O, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Nishimura G, Okuyama T, Fukuhara Y. Normal early development in siblings with novel compound heterozygous variants in *ASPM*. (2020). *Hum Genome Var*, 6:56. doi: 10.1038/s41439-019-0088-0.
  6. Yamaguchi N, Ban K, Suzuki A, Nakamura Y, Kato K, 3, Muramatsu H, Okuno Y, Hattori A, Kaname T, Takahashi Y, Saitoh S. Novel compound heterozygous *MCOLN1* mutations identified in a Japanese girl with severe developmental delay and thin corpus callosum. (2020). *Brain Dev*, 42(3):298-301. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.003.
  7. Hiraide T, Kubota K, Kono Y, Watanabe S, Matsubayashi T, Nakashima M, Kaname T, Fukao T, Shimozawa N, Ogata T, Saitsu H. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. (2020). *Brain Dev*, 42(4):363-368. doi: 10.1016/j.braindev.2019.12.012.
  8. Yonamine T, Kaname T, Chinen Y, Tamashiro K, Kosuge N, Saito S. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): A case report. (2020). *Urol Case Rep*, 30:101141. doi:10.1016/j.eucr.2020.101141.
  9. Nagara S, Fukaya S, Muramatsu Y, Kaname T, Tanaka T. A case report of *ZC4H2*-associated rare disorders associated with three large hernias. (2020). *Pediatr Int*, 62:985-986. doi: 10.1111/ped.14211.
  10. Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A novel homozygous missense *SLC25A20* mutation in three CACT-deficient patients, and autoptic data. (2020). *Hum Genome Var*, 7:11. doi: 10.1038/s41439-020-0098-y.

11. Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu XJ, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Takashima A, Toru S, Hirokawa K, Hasegawa M, Uchihara T, Tatebayashi I Y. Essential roles of plexin-B3<sup>+</sup> oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. (2020). *bioRxiv*, 15297. doi: 10.1101/2020.03.30.015297.
12. Kaname T. A commentary on germline mutations of multiple breast cancer-related genes are differentially associated with triple-negative breast cancers and prognostic factors. (2020). *J Hum Genet*, 65(7):589-590. doi: 10.1038/s10038-020-0767-1.
13. Azuma N, Uchida T, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Yanagi K, Higashita R, Yamashita A, Makita Y, Kaname T. *NT5E* gene mutation is a rare but important cause of intermittent claudication and chronic limb-threatening ischemia. (2020). *Circ J*, 84(7):1183-1188. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0153.
14. Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Yanagi K, Kawai T, Okamura K, Hata K, Kaname T, Matsubara Y. A novel *EFTUD2* mutation identified an adult male with mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type. (2020). *Clin Dysmorphol*. 29(4):186-188. doi: 10.1097/MCD.0000000000000330.
15. Murakami H, Tsurusaki Y, Enomoto K, Kuroda Y, Yokoi Y, Furuya N, Yoshihashi H, Minatogawa M, Abe-Hatano C, Ohashi I, Nishimura N, Kumaki T, Enomoto Y, Naruto T, Iwasaki F, Harada N, Ishikawa A, Kawame H, Sameshima K, Yamaguchi Y, Kobayashi M, Tominaga M, Ishikiriyama S, Tanaka T, Suzumura H, Ninomiya S, Kondo A, Kaname T, Kosaki K, Masuno M, Kuroki Y, Kurosawa K. Update of the genotype and phenotype of *KMT2D* and *KDM6A* by genetic screening of 100 patients with clinically suspected Kabuki syndrome. (2020). *Am J Med Genet A*, 182A:2333-2344. doi: 10.1002/ajmg.a.61793.
16. Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M, Takeguchi R, Suzuki N, Makita Y, Kishimoto Y, Kaname T. Biallelic *SZT2* variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy. (2020). *Epileptic Disord*, 22(4):501-505. doi: 10.1684/epd.2020.1187.
17. Nakamura S#, Chinen Y#, Satou K#, Tokashiki T, Kumada S, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. A severe case of status dystonic caused by a *de novo* *KMT2B* missense mutation. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(11):104057. #:equal contribution doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104057.
18. Takahashi Y, Kongjaimun A, Muto C, Kobayashi Y, Kumagai M, Sakai H, Satou K, Teruya K, Shiroma A, Shimoji M, Hirano T, Isemura T, Saito H, Baba-Kasai A, Kaga A, Somta P, Tomooka N, Naito K. Same Locus for Non-shattering Seed Pod in Two Independently Domesticated Legumes, *Vigna angularis* and *Vigna unguiculata*. 11:748. 2020.
19. Okano S, Miyamoto A, Makita Y, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T. Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel *DDX3X* variant. (2020). *Eur J Med Genet*, 63(12):104058. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.104058.
20. Ueda Y, Suganuma T, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Sato T. A case of severe autosomal dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance caused by a *de novo* *BICD2* mutation. (2020). *Brain Dev*, in press.
21. Nishida T, Nakano K, Inoue Y, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T, Akashi K, Tanaka Y. A Case of Stimulator of Interferon Genes associated Vasculopathy with an Onset in Infancy Diagnosed after the Development of Atypical Pulmonary Lesions During Treatment as Juvenile Idiopathic Arthritis. (2020). *Intern Med*, 2020 Nov 9. doi: 10.2169/internalmedicine.5305-20. in press.
22. Iwafuchi S, Kikuchi A, Endo W, Inui T, Aihara Y, Satou K, Kaname T, Kure S. A novel stop-gain *CUL3* mutation in a Japanese patient with autism spectrum disorder. (2020). *Brain Dev*, 2020 Oct 20:S0387-7604(20)30278-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.09.015. in press.
23. Kawano-Matsuda F, Maeda T, Kaname T, Yanagi K, Ihara K. X-linked mental retardation and severe short stature with a novel mutation of the *KDM5C* gene. (2020). *Clin Pediatr Endocrinol*, doi.org/10.1297/cpe.30.61. in press.
24. Nishio Y, Kidokoro H, Takeo T, Narita H, Sawamura F, Narita K, Kawano Y, Nakata T, Muramatsu H, Hara S, Kaname T, Natsume J. The eldest case of MICPCH with *CASK* mutation exhibiting gross motor regression. (2020). *Brain Dev*, 2020 Nov 30:S0387-7604(20)30319-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.11.007. in press.
25. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with *ATPLA3* mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. (2020). *Brain Dev*, in press.
26. Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T. A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase. (2020). *Mol Genet Metab Rep*, 2020 Dec 10;25:100692. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100692. eCollection 2020 Dec.
27. Zarate YA, Uehara T, Abe K, Oginuma M, Harako S, Ishitani S, Lehesjoki AE, Bierhals T, Kloth K, Ehmke N, Horn D, Holtgrewe M, Anderson K, Viskochil D, Edgar-Zarate CL, Guillen Sacoto MJ, Schnur RE, Morrow M, Sanchez-Valle A, Pappas J, Rabin R, Muona M, Anttonen AK, Platzer K, Luppe J, Gburek-Augustat J, Kaname T,

Okamoto N, Mizuno S, Kaido Y, Ohkuma Y, Hirose Y, Ishitani T, Kosaki K. (2020). *CDK19*-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function *de novo* missense variants. *Genet Med*, in press.

(2) 英文総説・著書

(3) 和文総説

1. 要 匡：2020 年、小児希少・未診断疾患イニシアチブの実施状況と課題. 日本新生児成育医学会雑誌、32(1) 31-35.
2. 要 匡：2020 年、IRUD(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)による希少疾患の遺伝学的解析の成果. 小児科臨床、73(5) 551-554.
3. 松原 洋一, 要 匡, 秦 健一郎：2020 年、IRUD Beyond(Beyond Diagnosis) 治療に向けて. 医学のあゆみ、273(7)：575-577.
4. 要 匡：2020 年、〔医療と人工知能の接点〕希少疾患診断と AI. JOHNS、36(12) 1602-1605.
5. 要 匡：2020 年、26.1 耳垢遺伝子 ABCC11、ヒトゲノム事典、一色出版、東京、印刷中
6. 要 匡：2020 年、26.3 ケラチン、ヒトゲノム事典、一色出版、東京、印刷中
7. 要 匡：2020 年、26.4 コラーゲン、ヒトゲノム事典、一色出版、東京、印刷中
8. 要 匡, 後藤雄一：2020 年、希少疾患のゲノム医療の社会実装；社会実装の問題点とナショナルセンターにおける取組み. 臨床病理レビュー、印刷中
9. 要 匡, 佐藤万仁, 松原洋一：2020 年、総論：ゲノム創薬 - 希少疾患のゲノム解析からの創薬開発を中心として- 菅野純夫、高木利久、辻省二、村上善則 (編) ゲノム医科学 南山堂、東京、印刷中
10. 要 匡, 柳久美子, 松原洋一：2020 年、小児の希少・難病 菅野純夫、高木利久、辻省二、村上善則 (編) ゲノム医科学 南山堂、東京、印刷中

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

(2) 国際学会一般演題発表

1. Kaname T, Yanagi K, Takeshita M, Omata M, Kobayashi N, Abe Y, Naritomi K, Matsubara Y.: A novel deletion in *ZEB2* and biallelic frameshift variants in *CNKSR1* identified in a patient dysmorphologically diagnosed with Mowat-Wilson syndrome. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.
2. Yanagi K, Toguchi S, Satou K, Inoue M, Naritomi K, Matsubara Y, Kaname T.: Japanese girl with a novel variant of *PIK3R1* showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.
3. Nishi E, Ueda K, Miya F, Yanagi K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N.: The clinical features of individuals of Menke-Hennekam syndrome. ESHG2020. Virtual Conference. 6-9 June 2020.
4. Kaname T, Azuma N, Uchida T, Igarashi A, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Higashita R, Yamashita A, Ishizawa A, Kobayashi N, Abe M, Takeshita M, Yanagi K, Makita Y, Matsubara Y: An initiation codon variant of *NT5E* affects Japanese patients with calcification of joints and arteries by loss of protein function. ASHG2020 (web) 2020.10 (USA).
5. Yanagi K, Morimoto N, Kobayashi N, Abe Y, Matsubara Y, Kaname T: A novel variant within the G4 box of *GNAI3*, one of the catalytic domains of guanine nucleotide-binding, in a Japanese patient with Auriculocondylar syndrome 1. ASHG2020 (web) 2020.10 (USA).
6. Okamoto N, Hasegawa Y, Nishi E, Shibukawa Y, Yanagi K, Kaname T: A novel *KIAA0355* variant in a patient with intellectual disability and cerebellar atrophy. ASHG2020 (web)2020.10 (USA).

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 佐藤万仁, 希少・未診断疾患イニシアチブにおける大規模エクソーム解析の俯瞰的分析, イルミナセミナー~NextSeq 1000/2000 シリーズが実現する新たな未来~ (2020 年 5 月, Web オンライン) .
2. 要 匡：希少・未診断疾患イニシアチブの進展と課題 (シンポジウム) 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (web オンライン) 2020 年 7 月 3 日-5 日
3. 要 匡：小児未診断患者における網羅的な遺伝学的検査 <全エクソーム解析> (遺伝カウンセリング・ジレンマセッション、コメンテーター) 第 44 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (web

オンライン) 2020年7月3日-5日

4. 要 匡、成富 研二、松原 洋一：AI を応用した希少・難病の診断支援システムの開発 (シンポジウム) 第123回日本小児科学会学術集会 神戸/web オンライン 2020年8月21日-23日
5. 佐藤万仁、希少・未診断疾患イニシアチブにおける臨床ゲノム解析の実際とその応用、イルミナセミナー~超高速二次解析で実現するゲノム情報の臨床応用~ (2020年9月, Web オンライン) .
6. 要 匡：臨床遺伝と AI (シンポジウム 座長) 日本人類遺伝学会 第65回大会 (web オンライン) 2020年11月19日-21日
7. 要 匡：希少疾患診断と AI (シンポジウム) 日本人類遺伝学会 第65回大会 (web オンライン) 2020年11月19日-21日

#### (4) 国内学会一般演題発表

1. 佐藤 万仁, 柳 久美子, 五十嵐 ありさ, 小俣 牧子, 阿部 幸美, 小林 奈々, 松原 洋一, 要 匡, 全エクソーム解析データから見た日本人集団における ACE2 遺伝子バリエーションの分析, 日本人類遺伝学会第65回大会 (2020年11月, Web オンライン) .
2. 要 匡, 小俣 牧子, 五十嵐 ありさ, 佐藤 万仁, 柳 久美子, 松原 洋一, IRUD 解析センターにおける診断困難症例に対する網羅的ゲノム解析の実績, 第43回日本分子生物学会年会 (2020年12月, Web オンライン) .

他 38題

#### 3. 研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「新生児マス・スクリーニングを超える新生児超高速ゲノムスクリーニング法の開発」 要 匡 (研究代表者) 2,200千円
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「Nager 症候群における顎顔面形態異常の発生学的成因の解明 (研究代表者：武智正樹)」 要 匡 (研究分担者) 300千円
3. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「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 (研究代表者：難波栄二)」 要 匡 (研究分担者) 1,300千円
4. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「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 (研究代表者：難波栄二)」 佐藤万仁 (研究分担者) 500千円
5. 内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム 「AI (人工知能) ホスpitalによる高度診断・治療システム (研究代表者：五十嵐隆)」 要 匡 (研究分担者) 5,000千円
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「糖鎖異常関連疾患のワンストップ検査体制の構築と簡易診断法の開発 (研究代表者：西原祥子)」 要 匡 (研究分担者) 4,900千円
7. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「未診断疾患イニシアチブ：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 (研究代表者：水澤英洋)」 IRUD 解析センター、IRUD 拠点病院 要 匡 (研究協力者) 20,000千円
8. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築 (研究代表者：松田文彦)」 要 匡 (研究協力者) 2,000千円
9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立 (研究代表者：石黒精)」 要 匡 (研究分担者) 1,400千円
10. 国立遺伝学研究所 共同研究費 「薬剤性難聴の遺伝的要因と発症機構の解明」 要 匡 (研究代表者) 180千円
11. 成育医療研究開発費 (2020C-11) 「罹患児を有する健常両親の性線モザイク頻度解明を目指した大規模解析と遺伝カウンセリングに資する新たな解析フローの提案」 柳 久美子 (研究代表) 1,120千円

12. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 基盤研究 (C) 20K09916 「MAP3K7 遺伝子変異に起因する骨異形疾患における表現型異質性発症機序の解明」柳 久美子 (研究代表) 4,910 千円
13. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 基盤研究 (C) 20K09743 「薬剤性難聴の感受性遺伝子検索による個人差および発症機序の解明 (研究代表者: 守本倫子)」要 匡 (研究分担者)、柳 久美子 (研究分担者) 1,600 千円

#### 4. その他

##### [教育活動]

##### 要 匡

1. 熊本大学 客員教授
2. お茶の水女子大学 臨床遺伝学特論 非常勤講師

##### 佐藤万仁

1. 東京農工大学大学院工学府 ゲノム情報解析工学特論 (博士前期課程) 特別講師

##### [学会等の活動]

##### 要 匡

1. 日本人類遺伝学会 評議員  
遺伝学的検査委員会委員
2. 日本先天異常学会 評議員
3. ゲノム医療フォーラム 幹事
4. 第42回日本小児遺伝学会学術集会 大会長 (開催中止)

##### 佐藤万仁

1. 第42回日本小児遺伝学会学術集会 事務局長 (開催中止)

##### [社会貢献]

##### 要 匡

1. 東北メディカル・メガバンク 遺伝情報等回付検討委員会 副委員長
2. 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師
3. 群馬大学 がんゲノムプロジェクト 講師

##### [審査等]

##### 要 匡

1. 編集員 (国際誌: J Hum Genet)
2. 査読員 (国際誌: J Hum Genet, Am J Med Genet, Sci Rep, Ped Res, J Ped Neurol, Ped Int, Brain Dev, Pharmacogen J, GENE, Comput Struc Biotech, JPGN, Cong Anomal など)
3. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌、ほか)
4. 日本医療研究開発機構 (AMED) 評価委員
5. 文部科学省 先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム「先進ゲノム支援」 審査員

##### [研究所運営への貢献]



要 旨

1. 成育メディカルゲノムセンター 運営委員
2. 個人情報管理委員会 委員
3. 研究企画調整委員会 委員
4. 職員採用小委員会 委員

佐藤万仁

1. 研究企画調整委員会 委員