

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) 糖鎖関連疾患の解析
- 3) 遺伝子関連疾患の病態解明
- 4) 解析技術開発

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
 - 5) 「全ゲノム解析等実行計画」の推進
 4. 難読ゲノム領域の解読
 - 1) ヒトセントロメア配列の精密解読 (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)

室 長：黒木陽子 (成育疾患ゲノム研究室)

研 究 員：柳久美子、五十嵐ありさ

大 学 院 生：飯田貴也 (東北大学)、青木大芽 (東北大学)

共同研究員：佐藤正宏 (鹿児島大学大学院医学研究科名誉教授)、我那覇章 (宮崎大学大学院医学研究科准教授)

研究補助員：小俣牧子、比田井朋美、阿部幸美、小林奈々、金子加奈子、磯部未紀、山口圭子

[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) (2020 年)
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. 国立成育医療研究センター 研究所 深見真紀 副所長、中林一彦 室長、宮戸健二 室長、岡村浩司 室長 他
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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) 2021 年
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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)

38. 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要因に関する研究）
39. 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）
40. 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））
41. 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 清水俊明 教授（遺伝性膵炎の原因に関する研究）
42. 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）
43. 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要因に関する研究）
44. 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）
45. 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）
46. 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）
47. 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）
48. 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）
49. 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）
50. 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）
51. 別府大学 食物栄養科学部 宮戸真美 教授

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9,500種類（うち、原因遺伝子が判明しているのは、約5,800）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、現在、第三期 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 1,703 家系のうち、733 家系で診断あるいは原因が特定された。診断到達率は、43.0%であった。それらには、新規疾患原因（重症アトピーおよび好酸球性胃腸炎（STAT6 異常, J Allergy Clin Immunol 発表、神経発達遅滞、特徴的顔貌を呈する奇形症候群（PRR12 異常, Genet Med）、発達遅滞、眼異常を伴う症候群（CDK19 異常, Genet Med）など）の他、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、診断に到達できず十数年不明であったが IRUD により疾患が明らかとなった例、新たな表現型が判明した例などがあり、一部は論文等で発表を行った。

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約20%を占め、成果に貢献している（病院臨床医による論文7報、新規臨床症状が判明した2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が、うち1遺伝子は研究所および病院の合同研究チームで J Allergy Clin Immunol に発表した（上述）。

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ス解析などの解析等を進めている。WGS に関しては、全ゲノム先行解析研究に参画し、1,100 検体の解析を行っている。うち、81 家系（243 検体）については、全ゲノムデータが返却され、解析を行ったところ、31 家系で原因が確定した（うち新規疾患原因も含まれていた[投稿準備中]）。

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（QLife 遺伝性疾患プラス：<https://genetics.qlife.jp/interviews/dr-kaname-20201030>）、追加更新が予定されている。

2) 糖鎖関連疾患の解析

希少疾患のうち、糖鎖関連疾患は未だ不明なものも多く存在すると推定されているが、その原因や機能解析は糖鎖という特殊性から他の疾患よりも困難を要することが多い。そこで、本研究部では、糖鎖研究の専門家集団と共同し、糖鎖を中心とした（特化した）疾患解析も開始している。代表的な研究手法としては、未診断疾患患者に対して糖鎖に関わる遺伝子群（約 1,200）を中心に解析し、得られた病的（と思われる）遺伝子バリエーションの糖鎖への影響の推定や、機能解析を糖鎖研究者が質量分析や活性測定により詳細に検討するといった流れで糖鎖に関連する異常症を見出すことを試みている。様々な糖鎖を一度に解析する網羅的糖鎖解析も可能となっている。現在、本共同研究によって国内で見出されていない疾患患者や、新規疾患患者が見出されている。また、糖鎖研究者の中には、立体構造解析を専門としている研究者もあり、共同で、ゲノム解析でしばしば問題となる 1 アミノ酸置換をきたす遺伝子バリエーション（ミスセンスバリエーション）の評価を、立体構造等の計算から推定するプログラムを開発したところ、タンパク質活性への影響度が比較的精度高く推定でき、また、糖鎖関連以外のタンパク質の影響度推定にも有効であったため、本手法について国際特許を出願した（PCT/JP2022/38827）。

3) 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、モデル動物コンソーシアムとの共同研究等で *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。

一例として、心脊椎手根骨顔症候群 (CSCF) と前頭・骨幹端異形成症 (FMD) 疾患は *MAP3K7* 遺伝子 (TAK1) 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* シグナル伝達経路が関連して生じる表現型について総合的説明を試みている。他、新規原因も含め、機能解析、病態解析を進めている。

3) 解析技術開発

現在主流の短鎖型 NGS は、全エクソーム解析、全ゲノム解析等で威力を発揮している。しかしながら、リード長の短さ（ほぼ 150bp）から、解読できないゲノム配列、構造があることは明確である。本課題については、長鎖型 NGS が解決できるとして注目されるが、長鎖型 NGS のシーケンス精度等により、構造多型 (SV) の解析にもっぱら使用され、SNV 解析等は一般的ではなかった。長鎖型 NGS を用いて、さまざまなバリエーションが検出できる系を、ドライ解析を含めて構築、開発している。Oxford NanoPore 社の PromethION や PacBio 社の Sequel II を用いて複雑なゲノム構造の解析や、SV, SNV, indel 同時解析等を進めている。具体例として、白血病における転座解析や、神経疾患における患者検体のみでの SV, SNV 複合ヘテロ接合の検出等を行い発表した (Cancer Gene Ther, J Hum Genet)。

現在、Sequel II での解析に関しては、全世界コンソーシアムに参画し、解析プログラム等の情報交換を行って開発、解析を進めている。

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。

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。

研究解析においては、難聴、多発関節拘縮、結合組織疾患、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*, *EYA1*, *SOX10*, *OTOG*, *CDH7*, *SCTG1*, *GJB2*, *GJB3* などの病的バリエントが確認され、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、ムコリピドーシス 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、*ABCB4*, *ATP7B*, *DCDC2*, *LARS* や *NBAS* の病的バリエントの発見など、実践と研究を合わせて行っている。以上は、継続して解析を行っている。

2) 診断法の開発

疾患によっては、特定の病的バリエント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、そのバリエント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た。

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、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、field-programmable gate array (FPGA) を使用した超高速解析装置を用いて、3 日以内に解析できる系を構築しているが、別途、ナノポアテクノロジーを用いた GridION による target resequencing での迅速診断を試みている。

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膵炎の関連遺伝子である *CFTR* 遺伝子、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ばらく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。現時点での専門医による症状入力では、診断精度は 82%であった。そこで、現在、希少疾患に対して、症例相談窓口を設定し、診断の支援を行うコンサルテーションも開始した。

加えて、日本人希少疾患の顔等画像取り込みによる、画像を中止とした AI 診断システムの構築も開始した。

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、読み取り精度が高く (>99%)、また大量のゲノムデータを産出可能である。しかしその反面、読み取り長の短さ (~150b) ゆえにゲノム配列上の高 GC/AT 領域や反復配列領域等のいわゆる難読領域や、大規模 (>50kb) な挿入・欠失・重複・転座・逆位・伸長といった構造多型の解読には課題が残っている。一方で、近年ではこのような領域が多く遺伝性疾患と関連性を有することが多数報告されている。このような中で登場したロングリード型シーケンサは桁違いの読み取り長 (10kb~1Mb) を有しており、精度 (85%~95%) で

は劣るものの難読領域や構造多型の解析には極めて有効であることが示されている。また、ここ数年でロングリード型シーケンサの読み取り精度は飛躍的に向上しており（一部リードにおいては99%）、大規模（50b）な構造多型の検出のみではなく、1塩基レベルの変異の検出にも応用が可能なことが報告されている。また、直接的な配列の解読は行わない一方で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価格的・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7,200検体（2,400家系相当）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。特に、全エクソーム解析から全ゲノム解析への移行に注力しており、データ量の増大に伴う計算量や計算複雑性の増大に対応するべく、効率的かつ効果的な解析手法や解析アルゴリズムの開発を行っている。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、共同研究先や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。

5) 「全ゲノム解析等実行計画」の推進

全ゲノム先行解析研究での、実際の全ゲノム解析研究に加え、本実行計画を推進するためのワーキンググループによる検討も行っている。

全エクソーム解析は費用対効果の点で非常に優れている手法であるが、ヒトゲノム全体の高々1.5%ほどのエクソン領域しか解析の対象としていない。近年では非エクソン領域と疾患との関連性が次々と報告されてきており、当該領域を解読する重要性・必要性が増している。また全ゲノム解析の費用は全エクソ

ム解析と同程度の水準にまで近づいている。このような中、2012年にイギリスでは「10万人ゲノムプロジェクト」が国を挙げて始動した。2018年には10万人の全ゲノム解析が達成され、現在も目標を500万人にまで上方修正し継続中である。イギリスに続き、アメリカ、フランス、中国等も10万人以上の大規模コホートの全ゲノム解析が開始されている。

日本においても2019年に厚生労働省を中心に「全ゲノム解析等実行計画」が始動し、2026年までに10万人の全ゲノム解析を実施することとなっている。現在は事業実施組織の発足に向けた準備として事業実施準備室ワーキンググループが組織され、解析や患者還元、データ利活用等の基本方針の策定が行われている。本計画は今後の日本のゲノム医療の基盤ともなるべきものである。当研究部からも2名が参加し、難病領域におけるゲノム解析についての検討や意見発信を行っている。

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性が生じている。

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。2021年には、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の提言として「難病領域の診療における遺伝学的検査の指針」を策定し公開した。また参画した厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難病領域における検体検査の精度管理の整備に資する研究班（2018～2020年度）において構築したウェブサイト（<http://www.kentaikensa.jp/>）を研究班解散後も継続して運営し、遺伝学的検査の保険収載状況や実施施設の情報を提供している。

【令和3年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. 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. (2021). *Brain Dev*, 43(1):135-139. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.006.
2. 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. (2021). *Intern Med*, 60(7):1109-1114. doi: 10.2169/internalmedicine.5305-20.
3. 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. (2021). *Brain Dev*, 43(2):303-307. doi: 10.1016/j.braindev.2020.09.015.
4. 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. (2021). *Clin Pediatr Endocrinol*, 30(1):61-64. doi.org/10.1297/cpe.30.61.
5. Nishino 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. (2021). *Brain Dev*, 43(3):459-463. doi: 10.1016/j.braindev.2020.11.007.
6. Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Ashida A. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with *ATP1A3* mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. (2021). *Brain Dev*, 43(4):566-570. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.009.
7. 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. *CDK19*-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants. (2021). *Genet Med*, 23:1050-1057. doi: 10.1038/s41436-020-01091-9.
8. Chowdhury F, Wang L, Al-Raqad M, Amor DJ, Baxová, Bendová Š, Biamino E, Brusco A, Caluseriu O, Cox NJ, Froukh T, Gunay-Aygun M, Hančárová M, Haynes D, Heide S, Hoganson G, Kaname T, Keren B, Kosaki K, Kubota K, Lemons JM, Magriña MA, Mark PR, McDonald MT, Montgomery S, Morley GM, Ohnishi H, Okamoto N, Rodriguez-Buritica D, Rump P, Sedláček Z, Schatz K, Streff H, Uehara T, Walia JS, Wheeler PG, Wiesener A, Zweier C, Kawakami K, Wentzensen IM, Lalani SR, Siu VM, Bi W, Balci TB. Haploinsufficiency of *PRR12* causes a spectrum of neurodevelopmental, eye and multi-system abnormalities. (2021). *Genet Med*, 23(7):1234-1245. doi: 10.1038/s41436-021-01129-6.
9. Ishikawa K, Uchiyama T, Kaname T, Kawai T, Ishiguro A. Autoimmune hemolytic anemia associated with Takenouchi-Kosaki syndrome. (2021). *Pediatr Int*, 63(12):1528-1530. doi: 10.1111/ped.14651.
10. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the *GNAI3* gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCDN1. (2021). *J Hum Genet*, 66(10):1029-1034. doi: 10.1038/s10038-021-00915-z.
11. Yamamoto-Shimajima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T. Deep intronic deletion in intron 3 of *PLP1* associated with severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease. (2021). *Hum Genome Var*, 8(1):14. doi: 10.1038/s41439-021-00144-y.
12. Kanamaru Y, Uchiyama T, Kaname T, Yanagi K, Ohara O, Kunishima S, Ishiguro A. *ETV6*-related thrombocytopenia associated with a transient decrease in von Willebrand factor. (2021). *Int J Hematol*, 114:297-300. doi: 10.1007/s12185-021-03136-4.
13. Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N. Blended

- phenotype of combination of *HERC2* and *AP3B2* deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15. (2021). *Am J Med Genet A*, 185A:3092-3098. DOI: 10.1002/ajmg.a.62371.
14. Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X-J, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Iwasaki Y, Akagi A, Yoshida M, Toru S, Hirokawa K, Takashima A, Hasegawa M, Uchihara T, Tatebayashi Y. Essential roles of plexin-B3+ oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. (2021). *Commun Biol*, 4(1):870. doi: 10.1038/s42003-021-02404-7.
 15. Adachi K, Satou K, Nanba E. Online questionnaire on genetic testing for intractable diseases in Japan: response to and issues associated with the revised medical care act. *J Hum Genet*. 2021 Nov;66(11):1043-1051. doi: 10.1038/s10038-021-00926-w. Epub 2021 May 31. PMID: 34059779.
 16. Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H., Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing. (2021). *Clin Genet*, Feb 28. doi: 10.1111/cge.13951.
 17. Okamoto T, Nakamura A, Hayashi A, Yamaguchi T, Ogawa Y, Natsuga K, Yanagi K, Hotta K., Successful kidney transplantation in a patient with neonatal-onset ILNEB. (2021). *Pediatr Transplant*, Jan 20:e13971. doi: 10.1111/ptr.13971.
 18. Igarashi A, Matsumoto K, Matsuda A., MicroRNA-29s suppressed both soluble ST2 release and IFNAR1 expression in human bronchial epithelial cells. (2021). *Allergy*, Jul;76(7):2264-2267. doi: 10.1111/all.14777. (五十嵐さん追加分)
 19. Tsumura H, Shindo M, Ito M, Igarashi A, Takeda K, Matsumoto K, Ohkura T, Miyado K, Sugiyama F, Umezawa A, Ito Y. Relationships between *Slc1a5* and Osteoclastogenesis. (2021). *Comp Med*, 71(4) 285-294, doi: 10.30802/AALAS-CM-21-000012.
 20. Yanagishita T, Hirade T, Yamamoto-Shimajima K, Funatsuka M, Miyamoto Y, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Nagata S, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, Kosaki K, Yamamoto T. *HECW2*-related disorder in four Japanese patients. (2021). *Am J Med Genet A*, 185A:2895-2902. DOI: 10.1002/ajmg.a.62363.
 21. Nishi E, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Kaname T, Yamamoto T, Kosaki K, Okamoto N. Clinical spectrum of individuals with de novo *EBF3* variants or deletions. (2021). *Am J Med Genet A*, 185A:2913-2921. DOI: 10.1002/ajmg.a.62369.

(2)和文

1. 平井 宏子、仲岡 英幸、伊吹 圭二郎、小澤 綾佳、本間 崇浩、橋本 郁夫、岡部 敬、市田 露子、要 匡、廣野 恵一：2021 年、*RASA1* 遺伝子の新規変異が見いだされた遺伝性出血性毛細血管拡張症。日本小児科学会雑誌、125(1)：37-41.
2. 田中亮介、黒田真実、竹口 諒、福村 忍、要 匡、高橋 悟：2021 年、*IQSEC2* 遺伝子の新規突然変異による発達性てんかん性脳症の男児例。脳と発達、53(2)：129-132.
3. 桐林和代、要 匡、川目裕：2021 年、遺伝カウンセリング・ジレンマセッション 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）。日本遺伝カウンセリング学会誌、42(3):253-263.
4. 内田佳子、小崎里華、柳久美子、植松悟子、要 匡：2021 年、当院における小児突然死に対する網羅的遺伝学的解析の有用性。日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌、21(1):38-43.

(3)英文総説・著書

(4)和文総説等

1. 要 匡、後藤雄一：2021 年、希少疾患のゲノム医療の社会実装；ナショナルセンターにおける取り組み、臨床病理レビュー、第 165 号 2-7.
2. 要 匡：2021 年、小児希少疾患における網羅的遺伝子解析法の活用。周産期医学、51(5) 715-718.
3. 要 匡：2021 年、[6.5]大量並列 DNA 塩基配列決定法（次世代塩基配列決定法）、戸田達史、井上聡、松本直通（監訳） ヒトの分子遺伝学 第 5 版、メディカルサイエンスインターナショナル、東京、208-223、Tom Strachan, Andrew Read (2018)、Human Molecular Genetics 5th ed.、Garland Science、NY.
4. 要 匡：2021 年、26.1 耳垢遺伝子 *ABCC11* 井上逸朗、今西規、河村正二、斎藤成也、颯田葉子、田嶋敦（編） ヒトゲノム事典、一色出版、東京、352.
5. 要 匡：2021 年、26.3 ケラチン 井上逸朗、今西規、河村正二、斎藤成也、颯田葉子、田嶋敦（編）

ヒトゲノム事典、一色出版、東京、353-356.

6. 要 匡：2021 年、26.4 コラーゲン 井上逸朗、今西規、河村正二、斎藤成也、颯田葉子、田嶋敦（編） ヒトゲノム事典、一色出版、東京、356-358.
7. 要 匡：2021 年、3.小児期の遺伝学的検査 B 網羅的遺伝子関連検査 臨床遺伝専門医制度委員会（監修） 臨床遺伝専門医テキスト3 各論II 臨床遺伝学 小児領域、診断と治療社、東京、33-38.
8. 要 匡：2021 年、〔小児外科疾患の家族内発生〕 希少疾患の遺伝学的解析. 小児外科、53(12): 1220-1223.

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, Nishi E, Igarashi A, Omata M, Abe Y, Kobayashi N, Satou K, Ishii K, Okamoto N, Matsubara Y, Kaname T. Clinical features and molecular characterization of three Japanese patients with autosomal dominant Robinow syndrome caused by DVL3 variants. ESHG2021 (web) 2021.28-31
2. Satou K, Yanagi K, Omata M, Igarashi A, Hidai T, Matsubara Y, Kaname T.: Analysis of genetic variants of SARS-CoV-2 host factors ACE2, NRP1, TMPRSS2, and FURIN in Japanese population from IRUD whole-exome sequencing data. ASHG2021 (online Meeting) Oct. 18-22, 2021.
3. Kumiko Yanagi, Jon Coker, Kaori Miyana, Maki Omata, Tomomi Hidai, Arisa Igarashi, Kazuhito Sato, Adam Ritchman, Suneel Indupuru, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname. An exonic LINE-1 insertion and a novel missense variant in *CC2D2A* identified in Joubert syndrome siblings using Long-Read Next-Generation Sequencing. ASHG2021 (web) 2021.10.18-22

他 3題

(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 小児遺伝が拓くゲノム医療（シンポジウム）第43回日本小児遺伝学会学術集会（Web）2021年1月8日-9日
2. 要 匡 希少・難病のゲノム医療と大型研究（IRUD等）：研究と診療の切り分け（シンポジウム）厚労研究班公開シンポジウム(web) 2021年2月27日
3. 要 匡 パネルディスカッション「課題達成に向けて ― 遺伝学的検査の体制と精度管理・難病遺伝子パネル検査と保険収載 ―」（パネリスト）厚労研究班公開シンポジウム(web) 2021年2月27日
4. 要 匡 希少疾患を対象としたゲノム解析研究と診療（シンポジウム）第45回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 web 2021年7月3日
5. 要 匡 希少疾患における網羅的ゲノム解析の有用性 東海 Craniofacial Conference（招待講演）名古屋 2021年10月1日
6. 要 匡 NGS時代のバリエーション評価とAI 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会（シンポジウム）横浜 2021年10月14日-16日
7. 佐藤万仁、柳久美子、要 匡：SARS-CoV-2 侵入に直接関わるヒト遺伝子群の日本人ゲノムバリエーションの特徴 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会（シンポジウム）横浜 2021年10月14日-16日
8. 要 匡 希少・未診断疾患の網羅的ゲノム解析―IRUDの活動と今後― 第62回日本脈管学会（シンポジウム 基調講演）札幌 2021年10月14日-16日.
9. 佐藤 万仁、柳 久美子、要 匡 遺伝性ジストニア原因遺伝子 KMT2B 新規デノボ変異のゲノム創薬的評価 Illumina Genomics Summit '21 オンライン 2021年11月10日（佐藤室長追加分）
10. 要 匡 難病等の遺伝子解析研究と診療の峻別について 第11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 公開シンポジウム 2021（シンポジウム）東京 2021年12月2日
11. 要 匡 希少疾患とこれからのゲノム医療 ―網羅的遺伝子解析とAI― 東海医学会講演会（招待講演）神奈川 2021年12月7日

(4) 国内学会一般演題発表

1. 柳 久美子、Jonathan Coker、宮奈 香、小俣 牧子、比田井 朋美、五十嵐 ありさ、佐藤 万仁、Suneel Indupuru、松原 洋一、Hemant Thapar、要 匡、遺 Long-read whole-genome sequencing with phasing analysis reveals the cause of a suspected family with Joubert syndrome, 日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会 (2021年10月、横浜)
2. 難波 栄二、足立 香織、小原 収、要 匡、指定難病遺伝子パネル検査の提案, 日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会 (2021年10月、横浜)

他、23題

(5) 特許

なし

3. 研究費

公的研究費 (研究代表者)

[文部省科学研究費]

1. 柳久美子 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)
研究課題名「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」(2020年度~2022年度)
4,160千円; 間接経費含む (研究班全体) 総額
2. 佐藤正宏 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)
研究課題名「ブタ体細胞核移植効率改善に向けたドナー細胞側のゲノム修飾効果の検討」(2021年度)
1,430千円; 間接経費含む (研究班全体) (2021年度)

[成育医療研究開発費]

1. 2021B-1 要匡 研究課題名「現在の次世代シーケンス解析での未解決領域を解決する技術開発整備: モザイクとスプライシング変異検出」(2021年度~2023年度)
5,600千円 (2021年度)

[共同研究費・寄付金]

1. 要匡 共同研究費(国立遺伝学研究所) 研究課題名「日本人本土集団と南方(琉球島嶼)集団との疾患等の遺伝的差異の検討」
276千円: 総額 (2021年度)

公的研究費 (研究分担者)

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 要匡 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「未診断疾患イニシアチブ IRUD: 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 (2021年度~2023年度)
20,000千円; 間接経費含む (2021年度)
2. 要匡 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「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」(2020年度~2022年度) 研究代表者: 西原祥子(創価大学)
5,070千円; 間接経費含 (2021年度)

[内閣府事業]

1. 要匡 SIP「AI (人工知能) ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院におけるAIホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者: 五十嵐隆
第2期 (2019年度~2023年度) 研究課題名「人工知能 (AI) を活用した身体的特徴等からの小児希少・難病診断補助システムの開発」
6,000千円 (2021年度)

[文部科学省科学研究費]

1. 要匡 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤 (C)

研究課題名「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（成育医療研究センター）（2021年度～2022年度）
800千円（2021年度）

2. 柳久美子 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤（C）
研究課題名「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（成育医療研究センター）（2021年度～2022年度）
800千円（2021年度）
3. 要匡 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤（B）
研究課題名「マイクロRNA mir-142の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明」 研究代表者：荒木喜美（熊本大学）（2022年度）
520千円 間接経費含む（2021年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 要匡 2020B-3 石黒精 研究課題名「先天性血小板減少症・異常症の新規診断法の開発とレジストリに基づく病態解明」（2021年度～2023年度）
700千円（2021年度）
2. 柳久美子 2021C-23 内田佳子（成育医療研究センター） 研究課題名「小児突然死の原因究明を目指した包括的な解析体制構築のためのパイロット研究」（2021年度）
1,288千円 研究班全体（2021年度）

〔共同研究費・寄付金〕

1. 佐藤万仁 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 公募型共同研究「ROIS-DS-JOINT」 「希少・難治性疾患のゲノム医療推進に資する情報基盤の高度化とその応用」
902千円（研究代表者一括計上）（2021年度）

民間研究費

1. 要匡 使途特定寄付金 研究課題名「小児希少・難治性疾患の研究」
160千円（2021年度）

4. その他（教育・広報等）

〔教育活動〕

要 匡

1. 熊本大学 客員教授
2. 名古屋大学大学院 非常勤講師
3. お茶の水女子大学大学院非常勤講師

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、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. 日本小児遺伝学会 評議員
4. 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

〔編集・審査等〕

要 区

1. Journal of Human Genetics (Associate editor),
2. Genes & Genetic Systems (Editor)
3. Signa Vitae (Editor)
4. Journal of Personal Medicine (Editorial Board)
5. 査読員 (国際誌: J Hum Genet, Am J Med Genet, Ped Int, BMC Med Genet, Cong Anomal など)
6. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌など)
7. APLIN 査読委員
8. 日本医療研究開発機構 (AMED) 評価委員
9. 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

佐藤万仁

1. BMC Genomics, BMC Genomics 査読員

〔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 委員長
4. 職員採用小委員会 委員
5. 倫理予備審査委員会委員
6. 研究所リサーチコンシェルジュ

佐藤万仁

1. 共同研究管理委員会 (施設整備・共同研究区域管理委員会) 委員

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文
1. Uchida T, Yamashita A, Ishizawa A, Sadahiro M, Azuma N, Kaname T. *NT5E* mutation in sisters who underwent aortic valve replacements for aortic stenosis. (2022). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 34(1):45-48. doi: 10.1093/icvts/ivab229.
2. Kirikae H, Uematsu M, Numata-Uematsu Y, Saijo N, Katata Y, Oikawa Y, Kikuchi A, Yanagi K, Kaname T, Haginoya K, Kure S. Two types of early epileptic encephalopathy in a Pitt-Hopkins syndrome patient with a novel TCF4 mutation. (2022). *Brain Dev*, 44(2):148-152. doi: 10.1016/j.braindev.2021.09.003.
3. Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N. The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome. (2022). *Am J Med Genet A*, 188A(2):446-453. doi.org/10.1002/ajmg.a.62533.
4. Akaba Y, Takeguchi R, Tanaka R, Makita Y, Kimura T, Yanagi K, Kaname T, Nishino I, Takahashi S. Wide spectrum of cardiac phenotype in myofibrillar myopathy associated with a *BAG3* mutation: a case report and

- literature review. (2022). *J Clin Neuromuscul Dis*, 24:49-54.
5. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kanemura Y, Saitoh S, Kato M, Yanagi K, Kaname T, Kosaki K. Four pedigrees with aminoacyl-tRNA synthetase abnormalities. (2022). *Neurol Sci*, 43(4):2765-2774. doi: 10.1007/s10072-021-05626-z.
 6. Ganaha A, Hishinuma E, Kaname T, Hiratsuka M, Kondo S, Tono T. Rapid Genetic Diagnosis for Okinawan Patients with Enlarged Vestibular Aqueduct Using Single-stranded Tag Hybridization Chromatographic Printed-array Strip. (2022). *J Clin Med*, 11(4):1099. doi: 10.3390/jcm11041099.
 7. Takeuchi H, Higurashi N, Kawame H, Kaname T, Yanagi K, Nonaka Y, Hirotsu T, Matsushima S, Shimizu T, Gomi T, Fukasawa N. *GFAP* variant p. Tyr366Cys demonstrated widespread brain cavitation in neonatal Alexander disease. (2022). *Radiol Case Rep*, 17:771-774. doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.066.
 8. Chinen Y, Nakamura S, Yanagi K, Kaneshi T, Goya H, Yoshida T, Satou K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K. Additional findings of tibial dysplasia in a male with orofaciocdigital syndrome type XVI. (2022). *Hum Genome Var*, 9(1):9. doi: 10.1038/s41439-022-00187-9.
 9. Takahashi Y, Date H, Oi H, Adachi T, Imanishi N, Kimura E, Takizawa H, Kosugi S, Matsumoto N, Kosaki K, Matsubara Y; IRUD Consortium (Kaname T), Mizusawa H. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. (2022). *J Hum Genet*, 67(9):505-513. doi: 10.1038/s10038-022-01025-0.
 10. Iijima H, Yanagi K, Kaname T, Kubota M. Feeding disorder in a patient with Wiedemann-Steiner syndrome. (2022). *Pediatr Int*, in press.
 11. Akamine Y, Millman JF, Uema T, Okamoto S, Yonamine M, Uehara M, Kozuka C, Kaname T, Shimabukuro M, Kinjo K, Mitsuta M, Watanabe H, Masuzaki H. Fermented brown rice beverage distinctively modulates the gut microbiota in Okinawans with Metabolic Syndrome: a randomized controlled trial. (2022). *Nutr Res*, 103:68-81. doi: 10.1016/j.nutres.2022.03.013.
 12. Fukuda Y, Kudo Y, Saito M, Kaname T, Oota T, Shoji R. Expanding the PURA syndrome phenotype in a Japanese female patient. (2022). *Hum Genome Var*, 9(1):11. doi: 10.1038/s41439-022-00189-7.
 13. Tanaka R, Takeguchi R, Kuroda M, Suzuki N, Makita Y, Yanagi K, Kaname T, Takahashi S. Novel *NARS2* variants causing Leigh syndrome with normal lactate levels. (2022). *Hum Genome Var*, 9(1):12. doi: 10.1038/s41439-022-00191-z.
 14. Yamamoto K, Ohashi K, Fujimoto M, Ieda D, Nakamura Y, Hattori A, Kaname T, Ieda K, Nishino I, Saitoh S. Long-term follow-up of a patient with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular atrophy-2 due to a *BICD2* variant. (2022). *Brain Dev*, 10.1016/j.braindev.2022.04.006.
 15. Suzuki R, Saitou N, Matsui O, Shiota S, Matsumoto T, Akada J, Kinjo N, Kinjo F, Teruya K, Shimoji M, Shiroma A, Kato M, Satou K, Hirano T, Asaka M, Kryukov K, Moodley Y, Yamaoka Y. Helicobacter pylori genomes reveal Paleolithic human migration to the east end of Asia. *iScience*. 2022 May 30;25(7):104477. doi: 10.1016/j.isci.2022.104477. PMID: 35720267; PMCID: PMC9204748. (佐藤室長追加)
 16. Sushida H, Sakai H, Moriya N, Nakano K, Ashimine N, Minami M, Tamotsu H, Nakanishi T, Ohki S, Teruya K, Hirano T, Yamasaki S, Suzuki C, Satou K, Kimoto-Nira H. Complete Genome Sequence of Lactococcus cremoris Strain 7-1, a Lactic Acid Bacterium Isolated from a Traditional Mongolian Milk Product Possessing Mucin-Adhesive Ability. *Microbiol Resour Announc*. 2022 Apr 21;11(4):e0014322. doi: 10.1128/mra.00143-22. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377186; PMCID: PMC9022581. (佐藤室長追加)
 17. Takamatsu G, Yanagi K, Koganebuchi K, Yoshida F, Lee J-S, Toyama K, Hattori K, Katagiri C, Kondo T, Kunugi H, Kimura R, Kaname T, Matsushita M. Haplotype phasing of a bipolar disorder pedigree revealed rare multiple mutations of *SPOCD1* gene in the 1p36-35 susceptibility locus. (2022). *J Affect Disord*, doi: 10.1016/j.jad.2022.04.150. in press.
 18. Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. (2022). *Sci Rep*, in press
 19. Tamai M, Fujisawa S, Nguyen TTT, Komatsu C, Kagami K, Kamimoto K, Omachi K, Kasai S, Harama D, Watanabe A, Akahane K, Goi K, Naka K, Kaname T, Teshima T, Inukai T. Creation of Philadelphia chromosome by CRISPR/Cas9-mediated double cleavages on BCR and ABL1 genes as a model for initial event in leukemogenesis. (2022). *Cancer Gene Ther*, in press
 20. Matsuura N, Kaname T, Niikawa N, Ooyama Y, Shinohara O, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Kitsuda K, Shibayama K, Takada F, Koike A, Sano H, Ito Y, Ishikura K. Acrodysostosis and pseudohypoparathyroidism (PHP): Adaptation of Japanese patients with a newly proposed classification and expanding the phenotypic

spectrum of variants. (2022). *Endocr Connect*, in press

21. Yamano S, Iguchi A, Ishikawa K, Sakamoto A, Uchiyama T, Yanagi K, Kaname T, Kunishima S, Ishiguro A. Splenectomy as an effective treatment for macrothrombocytopenia in Takenouchi-Kosaki syndrome. (2022). *Int J Hematol*. doi:10.1007/s12185-022-03491-w. in press
22. Wada MK, Fukuhara Y, Hayakawa I, Kaname T, Ishiguro A. KARS-related diseases with macrothrombocytes and pulmonary arterial hypertension. (2022). *Pediatr Int*. 2022 Nov 29:e15428. doi: 10.1111/ped.15428.
23. Takeuchi I*, Yanagi K*, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K†, Nomura I†, Kaname T†, Morita H†. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. (2022). *J Allergy Clin Immunol*, *equally contributed, †co-corresponding. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.802.

(2) 和文

1. 古金 遼也, 藤野 明浩, 内田 佳子, 狩野 元宏, 野坂 俊介, 金森 豊, 笠原 群生, 梅澤明 弘, 義岡 孝子, 要 匡: 2022 年、上腸間膜動脈起始部断裂にて発症した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 13 歳男児例. 日本小児外科学会雑誌、58(5):838-845. doi:10.11164/jjsps.58.5_838
2. 知念 安紹, 仲村 貞郎, 名嘉山 賀子, 吉田 朝秀, 高山 良野, 原 圭一, 但馬 剛, 柳久美子, 要 匡, 中西 浩一: 2022 年、沖縄県の新生児タンデムマススクリーニング開始前後の脂肪酸代謝異常症. 日本マススクリーニング学会誌、32(3):301-307.

(3) 英文総説・著書等

1. Kaname T, Aoki T. Female Carriers. Nandhini Mahendran, Rajeswari R and Mike Nicholls (Edts), *Brenner's Encyclopedia of Genetics, 3rd ed.* Elsevier Inc. UK. in press

(4) 和文総説・著書等

1. 成富研二, 要 匡 2022 年、ゲノム医療におけるデータベース-使い方とコツ 遺伝疾患ゲノム医療関連のデータベース UR-DBMS/Syndrome Finder. 遺伝子医学、39: 70-76.
2. 要 匡 2022 年、5-8 遺伝病、日本遺伝学会 (編) 遺伝学の百科事典、丸善出版、東京、206-207.
3. 要 匡 2022 年、[小児医療の最前線] AI を活用した身体的特徴等からの希少疾患の診断支援. 医学のあゆみ、282(5): 339-344.
4. 要 匡, 飯田貴也 2022 年、[近未来の小児科のあり方・これからの展望] AI による診断支援システム. 小児科、63(13):1530-1537.
5. 要 匡: 2021 年、3.小児期の遺伝学的検査 B 網羅的遺伝子関連検査 臨床遺伝専門医制度委員会 (監修) 臨床遺伝専門医テキスト 3 各論 II 臨床遺伝学 小児領域、診断と治療社、東京、33-38.
6. 要 匡: 2021 年、[6.5]大量並列 DNA 塩基配列決定法 (次世代塩基配列決定法)、戸田達史、井上聡、松本直通 (監訳) ヒトの分子遺伝学 第 5 版、メディカルサイエンスインターナショナル、東京、208-223、Tom Strachan, Andrew Read (2018), Human Molecular Genetics 5th ed., Garland Science, NY.
7. 要 匡 2022 年、Chapter 101. 希少疾患および診断未確定疾患に対する遺伝的アプローチ、ネルソン小児科学 第 21 版 エルゼビア・ジャパン、東京、William A. Gahl, David R. Adams, Thomas C. Markello, Camilo Toro, Cynthia J. Tiftt., Chapter 101 Genetic Approaches to Rare and Undiagnosed Diseases (2019), Nelson Textbook of Pediatrics, 21st ed. Elsevier,

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Kaname T: Strategy to diagnosis ultra-rare disease in Japan. Comprehensive Management of Rare Disease (Invited speaker) online (Indonesia), 6 Dec 2022.

(2) 国際学会一般演題発表

1. Kumiko Yanagi, Yasutsugu Chinen, Kazuhito Satou, Arisa Igarashi, Kenji Naritomi, Koichi Nakanishi, Yoichi Matsubara, T. Kaname: Two novel variants in POLA1 and TBC1D8B identified in a Japanese patient with failure

to thrive, mild intellectual delay, skin pigmentation and renal failure Vienna, Austria, 2022, 6.11-14 (Web)

2. Yanagi K, Nishi E, Igarashi A, Omata M, Abe Y, Kobayashi N, Satou K, Ishii K, Okamoto N, Matsubara Y, Kaname T. Clinical features and molecular characterization of three Japanese patients with autosomal dominant Robinow syndrome caused by *DVL3* variants ESHG2022. Virtual/Vienna. 11-14 Aug. 2022.

他 2題

(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 難病領域の WES 解析：アノテーション・バリエーション解釈 第 16 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー（特別講演） online 2022 年 2 月 12 日
2. 要 匡 難病領域の網羅的ゲノム解析による死因究明への貢献 第 27 回日本 SIDS・乳幼児突然死症候群予防学会（特別講演） WEB 2022 年 2 月 20 日
3. 要 匡 希少疾患に対する網羅的ゲノム解析における AI の重要性 第 4 回日本メディカル AI 学会サテライトシンポジウム（シンポジウム講演） 仙台 2022 年 6 月 9・12 日
4. 要 匡 奇形症候群と網羅的ゲノム解析 ―解析から見えてくるもの― 第 62 回日本先天異常学会学術集会（シンポジウム講演） 金沢 2022 年 7 月 29 日―31 日
5. 要 匡 IRUD を含む難病のゲノム解析研究 東北大学病院 2022 年度遺伝子診療部特別セミナー（特別講演） 仙台 WEB 2022 年 9 月 27 日
6. 佐藤 万仁：MOE で始めるゲノム創薬 ～希少難治性疾患研究における実例～ MOE フォーラム 2022（招待講演） オンライン（東京） 2022 年 10 月 13 日（佐藤室長追加）
7. 要 匡 From comprehensive genomic to functional analysis in human rare diseases: Genes to models 第 45 回日本分子生物学会年会（ワークショップ） 幕張 2022 年 11 月 30 日-12 月 2 日
8. 要 匡、太田隼人、柳久美子、花松久寿、Federico Pecori、古川潤一、山口芳樹、上原朋子、井ノ口仁一、木下聖子(Kiyoko Aoki-kinoshita)、梶谷内 晶、佐藤万仁、西原祥子 Genes to diagnosis and therapy in glycogenomic disorders：糖鎖関連ヒト希少疾患 GDP-フコース輸送体欠損症を例として 第 45 回日本分子生物学会年会（ワークショップ） 幕張 2022 年 11 月 30 日-12 月 2 日
9. 要 匡 遺伝性疾患における原因同定のための網羅的ゲノムデータのインタープリテーションと解析 第 45 回日本分子生物学会年会（バイオテクノロジーセミナー） 幕張 2022 年 11 月 30 日-12 月 2 日

(4) 国内学会一般演題発表

1. 要 匡、五十嵐ありさ、飯田貴也、青木大芽、柳久美子、成富研二、AI 診断支援システムを用いた検討による効果的な希少疾患診断体制の構築、第 29 回日本遺伝子診療学会大会（2022 年 7 月、金沢）。

他 17 題

(5) 特許

国際特許

1. PCT/JP2022/38827 疾患危険性のあるミスセンス変異の同定方法（出願）

3. 研究費

公的研究費（研究代表者）

〔文部省科学研究費〕

1. 柳久美子 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）
研究課題名「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」（2020 年度～2022 年度）
4,160 千円；間接経費含む（研究班全体）（2020 年度～2022 年度）
〔成育医療研究開発費〕

1. 2021B-1 要匡 研究課題名「現在の次世代シーケンス解析での未解決領域を解決する技術開発整備：モザイクとスプライシング変異検出」(2021 年度～2023 年度)
3,528 千円；研究班全体 (2022 年度)

〔共同研究費・寄付金〕

1. 要匡 共同研究費(国立遺伝学研究所) 研究課題名「日本人本土集団と南方（琉球島嶼）集団との疾患等の遺伝的差異の検討」
276 千円；総額 (2022 年度)
2. 要匡 共同研究費(東北大学) 研究課題名「希少難病家系のゲノム解析に関する共同研究」(2022 年度～2023 年度)
20,800 千円（間接経費含）

公的研究費（研究分担者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 要匡 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「未診断疾患イニシアチブ IRUD：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 (2020 年度～2023 年度)
20,000 千円；間接経費含む (2022 年度)
2. 要匡 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「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」(2020 年度～2022 年度) 研究代表者：西原祥子(創価大学)
5,200 千円；間接経費含 (2022 年度)

〔内閣府事業〕

1. 要匡 SIP「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者：五十嵐隆第 2 期 (2019 年度～2023 年度) 研究課題名「人工知能 (AI) を活用した身体的特徴等からの小児希少・難病診断補助システムの開発」
5,000 千円 (2022 年度)

〔文部科学省科学研究費〕

1. 要匡 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤 (C)
研究課題名「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 (成育医療研究センター) (2021 年度～2022 年度)
800 千円 (2022 年度)
2. 柳久美子 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤 (C)
研究課題名「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 (成育医療研究センター) (2021 年度～2022 年度)
800 千円 (2022 年度)
3. 要匡 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤 (B)
研究課題名「マイクロ RNA mir-142 の機能獲得型変異による白血病発症メカニズムの解明」 研究代表者：荒木喜美 (成育医療研究センター) (2021 年度～2022 年度)
205 千円 間接経費含む (2022 年度)
4. 佐藤正宏 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (C)
研究課題名「底ホスファターゼ症の遺伝子治療へ向けた分子生物学的アプローチ」(2022 年度) 研究代表者：斉藤陽子 (弘前大学)
130 千円；間接経費含む (2022 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 要匡 2020B-3 石黒精 研究課題名「先天性血小板減少症・異常症の新規診断法の開発とレジストリに基づく病態解明」(2021 年度～2023 年度)
210 千円 (2022 年度)
2. 柳久美子 2022C-13 内田佳子 (成育医療研究センター) 研究課題名「多施設において小児突然死の包括的死因検索を実現するためのパイロット研究」(2022 年度)
1,766 千円 研究班全体 (2022 年度)

- 黒木陽子 2020C-20 (成育医療研究センター) 研究課題名「妊娠・出産に適した内分泌バランスとは? : 不妊モデルからの解明、薬剤治療法の探索」(2022 年度)

民間研究費 (研究代表者)

- 要 匡 共同研究費(シスメックス社) 研究課題名「難病の遺伝子パネル検査システム(CytoSure Constitutional NGS)に関する研究」
5,000 千円 ; 総額 (2022 年度)

4. その他

[教育活動]

要 匡

- 熊本大学 客員教授
- 名古屋大学大学院 非常勤講師
- 東北大学大学院 非常勤講師
- お茶の水女子大学 大学院 臨床遺伝学特論 非常勤講師

黒木陽子

- 城西大学薬学部 非常勤講師
- 神戸大学大学院医学研究科 非常勤講師
- 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 非常勤講師

[学会等の活動]

要 匡

- 日本人類遺伝学会 評議員
遺伝学的検査委員会委員
- 日本先天異常学会 評議員
- 日本小児遺伝学会 評議員
- ゲノム医療フォーラム 幹事

佐藤万仁

-

[社会貢献]

要 匡

- 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
- 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師
- 群馬大学 がんゲノムプロジェクト 講師

[編集・審査等]

要 匡

- Journal of Human Genetics (Associate editor)
- Genes & Genetic Systems (Editor)
- Signa Vitae (Editor)

4. Journal of Personalized Medicine (Editorial Board)
5. 査読員 (国際誌: Am J Hum Genet, Eur J Hum Genet, 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)
6. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌、ほか)
7. 日本医療研究開発機構 (AMED) 評価委員
8. 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

佐藤万仁

1. BMC Genomics, BMC Genomics 査読員

黒木陽子

1. 日本医療研究開発機構 (AMED) 評価委員
2. 日本医療研究開発機構 (AMED) 調査員
3. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 委員

[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 委員長
4. 職員採用小委員会 委員
5. 倫理予備審査委員会委員
6. 研究所リサーチコンシェルジュ

佐藤万仁

1. 共同研究管理委員会 (施設整備・共同研究区域管理委員会) 委員

黒木陽子

1. 研究所共同研究管理委員
2. 研究所放射線安全管理委員
3. 麻薬・毒劇物管理委員
4. 研究所リサーチコンシェルジュ

[その他]

要 旨

1. センター病院 アレルギーセンター 遺伝情報管理室 室長 (併任)
2. センター病院 遺伝診療センター 医員 (併任)