

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) 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説
 - 1) ヒトセントロメア、サブテロメア配列の精密解説（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：柳久美子（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：五十嵐ありさ、榎本友美
 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（国際医療福祉大学 病院教授）、山毛利雅彦
 研究補助員：阿部幸美、小林奈々、藤井陽子、SaraSultana、金子加奈子、磯部未紀、山口圭子、塚本元子

〔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）（先天性血小板減少症・異常症の QOL を改善するための新規診断法開発とレジストリに基づく病態解明、成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤の構築）
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（小児突然死の包括的死因検索を実現するための研究）
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. 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 アレルギー研究室 森田英明 室長（アレルギー疾患の遺伝的背景に関する研究）
16. 国立成育医療研究センター 遺伝診療センター 黒澤 健司 センター長（小児希少疾患に関する診療での遺伝的要因究明に関する研究）
17. 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）
18. 国際医療福祉大学 耳鼻咽喉科 我那覇章 教授（難聴の遺伝学的背景に関する研究）
19. 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）
20. 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、沖縄型神経原性筋萎縮症の発症メカニズムと創薬シーズ発掘に関する研究）
21. 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）
22. 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）
23. 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）
24. 福岡医療短期大学 田口 智章 学長（希少難治性消化器疾患の長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築に関する研究）
25. 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）
26. 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）
27. 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）（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）
28. 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）
29. 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）
30. 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）
31. 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 稲田 絵美 講師（ヒト乳歯歯髄幹細胞の分化多能性におけるアルカリホスファターゼの機能解明に関する研究）
32. 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 窪田 直子 助教（ヒト乳歯歯髄細胞への分子生物学的介入による幹細胞誘導とそれを用いた機能解析に関する研究）
33. 朝日大学 歯学部 口腔構造機能発育学講座 小児歯科学分野 齊藤 一誠 教授（新規器官培養法による乳歯由来ヒト iPS 細胞を経由したインスリン分泌細胞形成の誘導に関する研究）
34. 富山県立大学 工学部 教養教育センター 齊藤 陽子 准教授（新規生体内ゲノム編集法による低ホスファターゼ症モデルマウス作製とその応用に関する研究）

35. 防衛省 防衛医科大学校 防衛医学研究センター 中村 伸吾 教授（バイオマス資源を活用した独自の環境負荷軽減型衛生材料による除菌システムの構築に関する研究）
36. 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）
37. 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）
38. 名古屋大学大学院医学研究科 生物化学講座 分子生物学/糖鎖生命コア研究所 門松健治 教授（神経発生、糖鎖機能に関する研究）
39. 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）
40. 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）（MAP3K シグナル伝達経路などの細胞内シグナル伝達経路が関わる希少疾患の病態解析に関する研究）
41. 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）
42. 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）
43. 情報・システム研究機構 国立情報学研究所 コンテンツ科学研究系・教授 相澤章子（統合型ヘルスケアシステムの構築における生成 AI の活用に関する研究）
44. 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋 理事長特任補佐（革新的技術を用いた難病の医療提供体制推進に関する研究）
45. 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）
46. 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要因に関する研究）
47. 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）
48. 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）
49. 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））
50. 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）
51. 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）
52. 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）
53. NP0 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）
54. 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）
55. 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）
56. 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）
57. 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）
58. 東北大学大学院 医学系研究科 田宮 元 教授（希少難病家系のゲノム解析に関する研究）
59. 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 古川潤一 特任教授（糖鎖異常と疾患に関する研究）
60. 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）
61. 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/IRUD）が開始され、現在、第四期 IRUD が進められている。本研究部では、解析および医療の拠点として、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。また、全分野に対応可能な、臨床専門分科会を取りまとめる機関としての役割も担っている。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、研究部においては、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、2024 年 12 月までに、約 9,500 検体（1,300 家系）が収集されている。2023 年 12 月までに収集され、WES 解析後の絞り込みが終了している 2,963 家系（約 8,224 検体）での診断あるいは原因が特定された診断到達率は、46.1%であった。それらには、新規疾患原因（好酸球性胃腸炎を伴う重症アトピー性皮膚炎（STAT6 異常症）として、疾患確立[Trends in Immunology 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 20 年以上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（88 報）。

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、新規臨床症状等が判明した 4 症例について投稿準備中）。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。また、厚生労働省より発表された「全ゲノム解析等実行計画 2022」に基づくナショナルプロジェクト（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）にも参画し、1,400 検体を超える解析を行なっている。解析の終了した検体のうち、約 6.2%で原因が確定した（新規疾患原因等について投稿準備中）。

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、更新されている（QLife 遺伝性疾患プラス：<https://genetics.qlife.jp/interviews/dr-kaname-20230411>）。

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 1,400）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、立体構造をもとに推定するプログラムを開発した[VarMeter：国際特許を出願（PCT/JP2022/38827）]。本プログラムは、タンパク質活性への影響度について比較的精度高く推定できたが、さらなる精度向上を目指し、機械学習等も取り入れた改良版（VarMeter2）を構築し、精度がアップしたことを確認した（国際特許出願予定）。

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)の解析にもつばら使用され、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/REVO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、株化に伴うゲノム構造変化解析や、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、ロングリード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。

加えて、全体を俯瞰できる新たな詳細ゲノム構造解析として、オプティカルマッピング、エレクトロマッピングの手法を用い、未解決症例の解析を進めている。エレクトロマッピングは、開発企業(株式会社 日立ハイテク)と共同で研究を進める予定である。

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を超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。

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* の病的バリエーションの発見など、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 MinION, PromethION による adaptive sampling での迅速診断を構築している。

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、MMIHS の原因 *ACTG2* 遺伝子、嚢胞線維症の原因遺伝子および小児特発性脾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 82% 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 86% 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を実施している。また、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を進めている。

近年、大規模言語モデルを活用した生成型 AI が発展し、汎用 AI の実現可能性が高くなりつつある。そこで、ChatGPT などの生成 AI の希少疾患の診断支援への活用の可能性について検討を加えている。相対的に頻度の高い希少疾患の代表的症状を ChatGPT へ入力し、候補疾患を回答させるプロンプトでは、約 50% で正解となる鑑別診断を上げることが判明した。他の生成 AI での検討を加えるとともに、これら生成 AI と前述の in house の診断支援システムとの融合による汎用型希少疾患診断支援システムの構築を検討している。

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（>50b）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、の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べく、効率の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ー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、サブテロメア配列の解読

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困難である。近年、リファレンスとして、ロングリードデータとショートリードデータ等からセントロメア領域も含めた配列が公開された (T2T (CHM13))。しかしながら、セントロメアおよびその周辺においても多型があると推定されており詳細な解析が必要である。実際に、傍セントロメアに構造異常が認められる患者のゲノム解析で T2T (CHM13) のみでは解読できない例を経験している。

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うとともに、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シングも含めた解読を目指している。

ヒトサブテロメア領域についてもその配列多型、疾患との関連が明確にはなっていない部分があり、サブテロメア配列の解読も進めている。

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。本解析系を利用して、正確な VWD 遺伝子のバリエーション検出、評価を行っている。他、免疫異常を伴う外胚葉形成不全症の原因である *IKBKKG* 遺伝子についてロングリードシーケンサ (MinION, PromethION) を用いた正確なバリエーション検出系の構築を行っている。

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)、ゲノム医療実現に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。本提言に基づく難病医療体制について、日本人類遺伝学会の遺伝学的検査検討委員会にて改訂等検討している。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、2023 年より日本人類遺伝学会の遺伝学的検査検討委員会での管理運営へ移行を進めている。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Wada MK, Fukuhara Y, Hayakawa I, Kaname T, Ishiguro A. KARS-related diseases with macrothrombocytes and pulmonary arterial hypertension. (2023). *Pediatr Int*, 65(1):e15428.
2. 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. (2023). *Cancer Gene Ther*, 30(1):38-50
3. Okano S, Makita Y, Miyamoto A, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T. *GRIA3* p.Met661Thr variant in a female with developmental epileptic encephalopathy. (2023). *Hum Genome Var*, 10(1):4.
4. Haga S, Takeguchi R, Tanaka R, Satake A, Makita Y, Yanagi K, Kaname T, Takahashi S. Clinical characteristics of muscle cramps in hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome associated with a novel *COL4A1* pathogenic variant: A family case study. (2023). *Brain Dev*, 45(7): 390-394

5. 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. (2023). *J Allergy Clin Immunol*, 151(5):1402-1409.e6.
6. 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. (2023). *Int J Hematol*, 117(4):622-625.
7. Suzuki E, Miyado M, Kuroki Y, Fukami M. Genetic variants of G-protein coupled receptors associated with pubertal disorders. (2023). *Reprod Med Biol*, 22(1):e12515.
8. Yanagi K, Coker J, Miyana K, Aso S, Kobayashi N, Satou K, Richman A, Indupuru S, Matsubara Y, Kaname T. Biallelic *CC2D2A* variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing. (2023). *J Hum Genet*, 68(6):431-435.
9. Imanishi R, Nakau K, Shimada S, Oka H, Takeguchi R, Tanaka R, Sugiyama T, Nii M, Okamoto T, Nagaya K, Makita Y, Yanagi K, Kaname T, Takahashi S. A novel *HECW2* variant in an infant with congenital long QT syndrome. (2023). *Hum Genome Var*, 10(1):17.
10. Sato M, Nakamura A, Sekiguchi M, Matsuwaki T, Miura H, Gurumurthy CB, Kakuta S, Ohtsuka M. Improved Genome Editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery (*i-GONAD*): Protocol Steps and Additional Notes. In: Saunders, T.L. (eds) (2023). *Transgenesis. Methods Mol Biol*, 2631: 325-340. Humana, New York, NY.
11. Tanabe Y, Nomura N, Minami M, Takaya J, Okamoto N, Yanagi K, Kaname T, Fujii Y, Kaneko K. HIST1H1E syndrome with deficiency in multiple pituitary hormones. (2023). *Clin Pediatr Endocrinol*. 2023;32(3):195-198.
12. Kouno H, Kunishima S, Takebe J, Uchiyama T, Kaname T, Ishiguro A. Measurement of immature platelet fraction is useful in the differential diagnosis of MYH9 disorders. (2023). *Int J Lab Hematol*. 45(5):700-706.
13. Kawano S, Araki K, Bai J, Furukawa I, Tateishi K, Yoshinobu K, Usuki S, Nimmo R, Kaname T, Yoshihara M, Takahashi S, Sashida G, Araki M. A gain-of-function mutation in micro-RNA-142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice. (2023). *Cancer Sci*, 114(7):2821-2834.
14. Kawai Y, Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor S-S, Noiri E, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto Y-i, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M, Tokunaga K. Exploring the genetic diversity of the Japanese Population: Insights from a Large-Scale Whole Genome Sequencing Analysis. (2023). *PLOS Genet*, 19(12):e1010625.
15. Shimoda F, Naito T, Kakuta Y, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Shimoyama Y, Moroi R, Shiga H, Nagasaki M, Kinouchi Y, Masamune A. HLA-DQA1*05 and upstream variants of *PPARGC1B* are associated with infliximab persistence in Japanese Crohn's disease patients. (2023). *Pharmacogenomics J*, 23(6):141-148.
16. Aoki E, Manabe N, Ohno S, Aoki T, Furukawa J, Togayachi A, Aoki-kinoshita K, Inokuchi J, Kurosawa K, Kaname T, Yamaguchi Y, Nishihara S. Predicting the pathogenicity of missense variants based on protein instability to support diagnosis of patients with novel variants of *ARSL*. (2023). *Mol Genet Metab Rep*, 37:101016.

(2) 和文

(3) 英文総説・著書

1. Kuroki Y, Fukami M. Y Chromosome Genomic Variations and Biological Significance in Human Diseases and Health. (2023). *Cytogenet Genome Res.* 163(1-2):5-13.

(4) 和文総説等

1. 足立香織, 佐藤万仁：特集 遺伝診療における遺伝学的検査の最前線 難病領域における遺伝学的検査の情報提供、遺伝子医学、13(2):39-47. 2023 年
2. 要 匡：特集 遺伝診療における遺伝学的検査の最前線 5. 未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の現状と今後 -研究と診療のつながり-、遺伝子医学、13(2):48-54. 2023 年
3. 要 匡：希少疾患の網羅的ゲノム解析 -全エクソーム解析/全ゲノム解析、医学のあゆみ 第1土曜特集、285(1):40-46. 2023 年
4. 佐藤正宏：教育セミナーフォーラム 2023 「新しい分子生物学技術を用いた生体機能解析」 3. ゲノム編集マウス作製を全て体内で可能な新規法 *i*-GONAD-開発から最近の動向まで-、LABIO、21:10-12. 2023 年
5. 要 匡、柳久美子：遺伝を考える (カラー口絵)6. Genome Data Viewer、日本医師会雑誌、152 (特別号(1)) :S13-S14. 2023 年
6. 要 匡：遺伝を考える 5. 個別診療分野における遺伝学的診断の進歩「未診断疾患イニシアチブ」、日本医師会雑誌、152 (特別号(1)) :S128-S131. 2023 年

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. K Yanagi, K Satou, A Igarashi, M Yamamori, Y Matsubara, T Kaname : Biallelic *CC2D2A* variants, missense variant and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing. ESHG Conference 2023. Glasgow, UK. 2023. 6.10-13. ポスター
2. T Kaname, K Yanagi, T Iida, A Igarashi, M Yamamori, K Satou, Y Matsubara : Whole genome analysis for 81 families with undiagnosed rare diseases. ESHG Conference 2023. Glasgow, UK. 2023. 6.10-13. ポスター
3. N Okamoto, E Nishi, Y Hasegawa, K Yanagi, T Kaname, F Miya, K Kosaki : Neurogenetic syndromes with cerebellar abnormalities revealed by whole-exome sequencing. ESHG Conference 2023. Glasgow, UK. 2023. 6.10-13. ポスター
4. Kaname T, Yanagi K, Iida T, Aoki T, Igarashi A, Yamamori M, Satou K, NCCHD IRUD Cooperative Hospitals, Matsubara Y.: Whole-genome sequencing analysis in 96 families with rare or undiagnosed diseases 日本人類遺伝学会 第68回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
5. Yanagi K, Satou K, Igarashi A, Hidai T, Aoki T, Iida T, Yamamori M, Matsubara Y, Kaname T.: Long-read whole-genome sequencing and phasing analyses of a patient alone revealed complex biallelic *CC2D2A* variants 日本人類遺伝学会 第68回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
6. Okamoto N, Yoshida S, Etani Y, Yanagi K, Kaname T.: Biallelic loss-of-function variants of *EZH1* cause a novel developmental disorder with central precocious puberty 日本人類遺伝学会 第68回大会 / Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
7. Iida T, Igarashi A, Fukunaga K, Aoki T, Yanagi Y, Hidai T, Kobayashi N, Abe Y, Satou K, Matsubara Y, Kosho T, Go H, Kaname T.: Functional analysis of *RRAS2* pathogenic variants presenting Noonan-like phenotype 日本人類遺伝学会 第68回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
8. Aoki T, Akaishi M, Igarashi A, Yanagi K, Iida T, Hidai T, Kobayashi N, Abe Y, Satou K, Yonemoto H, Matsubara Y, Kaname T.: A patient with Coffin-Siris syndrome caused by a novel splice-disruptive variant that appeared to be a missense variant 日本人類遺伝学会 第68回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター

9. Kosaki R, Uchida Y, Yanagi K, Tsushima S, Uematsu S, Kaname T.: Post-mortem whole exome analysis in sudden unexpected death in infancy and children 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 10. Nishi E, Yanagi K, Okamoto N, Kaname T.: Clinical features of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to *NSD2* pathogenic variant 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 11. Ogiwara Y, Hattori A, Miyado M, Kobori Y, Kuroki Y, Fukami M. Characterization of a dicentric Y chromosome due to complex rearrangements in pseudoautosomal region 1 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 12. Nishimura Y, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N.: Clinical report of Pierson syndrome with biallelic variants in *LAMB2* 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 13. Hasegawa Y, Aoki T, Kawato K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N.: A new case of Lysyl hydroxylase 3 deficiency caused by biallelic pathogenic variants in *PLOD3* 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 14. Chinen Y, Nakamura S, Nakayama N, Goya H, Yoshida T, Yanagi K, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K.: Clinical retrospective study of fat emulsion tranexamic acid, and ascorbic acid in 4 patients with *ARC* syndrome 日本人類遺伝学会 第 68 回大会/ Human Genetics Asia 2023. Tokyo. 2023.10.12-14. ポスター
 15. Kaname T, Iida T, Kimura T, Go H, Igarashi A, Fukunaga K, Aoki T, Yanagi K, Hidai T, Yamamori M, Satou K, Kosho T, Inoue I, Matsubara Y.: Identification and functional analysis of *RRAS2* variants in patients with Noonan-like phenotype ASHG 2023 Annual Meeting. Washington D.C., USA. 2023.11.1-5. ポスター
 16. Yanagi K, Yamamori M, Igarashi A, Satou K, Matsubara Y, Kaname T. HiFi read sequencing reveals causative complex structural variants in a Japanese patient with severe mental retardation and microcephaly ASHG 2023 Annual Meeting. Washington D.C., USA. 2023.11.1-5. ポスター
 17. Okamoto N, Nishi E, Hasegawa Y, Yanagi K, Kaname T, Miya F, Yamada M, Suzuki H, Takenouchi T, Kosaki K.: Neurogenetic syndromes with cerebral palsy revealed by whole-exome sequencing ASHG 2023 Annual Meeting. Washington D.C., USA. 2023.11.1-5. ポスター
 18. Nishi E, Yanagi K, Okamoto N, Kaname T.: Clinical features of individuals with Rauch-Steindl Syndrome due to *NSD2* pathogenic variant ASHG 2023 Annual Meeting. Washington D.C., USA. 2023.11.1-5. ポスター
-
- (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 旨: IRUD 研究の現在と今後の展開 旭川医科大学 IRUD 参加成果発表会 (特別講演) 旭川 2023.1.30 口頭
 2. 要 旨: 難病ゲノム医療研究の現在と今後 長崎大学大学院セミナー (招待講演) 長崎 2023.2.9 口頭
 3. 要 旨: 診断のつかない患者さんを無くすために -IRUD を中心とした網羅的アプローチ- 第 3 回せとうち臨床遺伝研究会 (招待講演) 倉敷 (岡山) 2023.3.11 口頭
 4. 要 旨: 希少遺伝性疾患に対する全エクソーム解析・全ゲノム解析の実際 e 講演 バイオインフォマティクス人材育成講座 中級コース (R05 年度 健康・医療データサイエンス人材育成事業 (沖縄県)) web 2023.10.28 口頭
 5. 要 旨: 小児科領域の診断における AI の活用と展望 特別講演 第 48 回東日本小児科学会 東京 2023.11.23 口頭
 6. 要 旨: 気づく・気づかない、見える・見えない -ゲノムと医療- 大会長講演 第 46 回日本小児遺伝学会学術集会 沖縄 2023.12.8-9 口頭
 7. Yanagi K, Takeuchi I, Takada S, Terao M, Nomura I, Arai K, Matsumoto K, Kaname T, Morita H.: A novel mechanism for developing multiple allergic symptoms including

severe atopic dermatitis, food allergy, asthma, and eosinophilic gastroenteritis, and a potential for development of molecular targeted drug シンポジウム 第97回日本薬理学会年会 神戸 2023.12.14-16 口頭

(4) 国内学会一般演題発表
計 40 題

(5) その他（メディア等）

1. 要 旨：未診断疾患イニシアチブ（IRUD）の最新情報 ～「6年間の成果」と「これから」～（QLife メディア「遺伝性疾患プラス」インタビュー記事取材）
2023. 3. 16
2. 要 旨：AI 希少疾患診断「希少疾患の患者は・診断は今」NHK ニュース LIVE ゆう 5 時 取材 2023. 5. 2 放送
3. 要 旨：第 46 回 日本小児遺伝学会学術集会開催（大会長） 沖縄 2023. 12. 8-9

(6) 特許

1. 要 旨 他：GDP-fucose 輸送体欠損患者の簡易診断法の開発（特願 2023-83053）

3. 研究費
公的研究費

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 要 旨 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：水澤英洋（2021 年度～2023 年度）
127,499 千円 間接経費含（2023 年度）
2. 要 旨 難治性疾患実用化研究事業
研究課題名「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」 研究代表者：國土典宏（2022 年度～2026 年度）
24,661 千円 間接経費含（2023 年度）

〔文部科学省科学研究費〕

1. 要 旨 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：守本倫子（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
800 千円 （2023 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：守本倫子（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
800 千円 （2023 年度）
3. 要 旨 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：荒木喜美（熊本大学）（2021～2024 年度）
200 千円 （2023 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（B） 研究課題名「新生仔マウスを介した新規生体内ゲノム編集の開発」 研究代表者：中村 伸吾（防衛医科大学校）（2023～2024 年度）
100 千円 （2023 年度）
5. 佐藤正宏 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 萌芽 研究課題名「バイオマス資源を活用した独自の環境負荷軽減型衛生材料による除菌システムの構築」 研究代表者：中村 伸吾（防衛医科大学校）（2023～2024 年度）
100 千円 （2023 年度）

6. 佐藤正宏 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「新規生体内ゲノム編集法による低ホスファターゼ症モデルマウス作製とその応用」 研究代表者：齊藤 陽子（富山県立大学）（2023 年度）
100 千円 （2023 年度）
7. 佐藤正宏 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「新規器官培養法による乳歯由来ヒト iPS 細胞を経由したインスリン分泌細胞形成の誘導」 研究代表者：齊藤 一誠（朝日大学）（2023 年度）
400 千円 （2023 年度）
8. 佐藤正宏 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「ヒト乳歯歯髄細胞への分子生物学的介入による幹細胞誘導とそれを用いた機能解析」 研究代表者 窪田 直子（鹿児島大学）（2023 年度）
150 千円 （2023 年度）
9. 佐藤正宏 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「歯の再生を目指したヒト乳歯歯髄幹細胞濃縮と機能解析」 研究代表者 稲田 絵美 0（鹿児島大学）（2023 年度）
150 千円 （2023 年度）

〔厚労科学研究費〕

1. 要 匡 難治性疾患政策研究事業
研究課題名「希少難治性消化器疾患の長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築」 研究代表 田口智章（福岡医療短期大学）（2023 年度～2025 年度）
3,000 千円 （2023 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 要 匡 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」主任（2021 年度～2023 年度）
3,780 千円 （2023 年度）
2. 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」 主任 石黒精（2021 年度～2023 年度）
200 千円 （2023 年度）
3. 要 匡 2020E-1 石黒精 研究課題名「成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤の構築」 主任 石黒精（2023 年度～2025 年度）
100 千円 （2023 年度）
4. 柳久美子 2021C-23 内田佳子 研究課題名「原因不明の小児突然死の包括的死因検索を実現するための研究」 主任 内田佳子（2023 年度）
1,920 千円 研究班全体（2023 年度）
5. 黒木陽子 2023B-4 黒木陽子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム解析の高精度化ならびに高速効率化を目指したシステム開発」 主任（2023 年度～2025 年度）
1,920 千円 研究班全体（2023 年度）

〔その他の公的研究費〕

1. 要 匡 沖縄県 沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業
研究課題名「沖縄型神経原性筋委縮症に対峙する創薬シーズの発掘」研究代表：筒井正人（琉球大学）（2023 年度～2024 年度）
725 千円（2023 年度）

〔共同研究費・寄付金〕

1. 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～2025 年度）
20,800 千円 間接経費含（2023 年）

4. その他（教育・広報等）

〔教育活動〕

要 区

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

黒木 陽子

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

〔学会等の活動〕

要 区

1. 日本人類遺伝学会 評議員、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 区

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：Am J Hum Genet, 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. 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

柳久美子

1. J Hum Ganet 査読員

黒木陽子

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 課題評価委員
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 科学技術調査員
3. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 委員
4. 第14回国際ゲノム会議 プログラム委員
5. 実験動物中央研究所 ヒトES細胞使用倫理審査委員会 委員

〔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. 教育研修委員会 委員
7. 研究所リサーチコンシェルジュ

黒木陽子

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

〔その他〕

要 区

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）

【令和6年研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文
 1. Hijikata A, Suyama M, Kikugawa S, Matoba R, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Yanagi K, Kaname T, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O. Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short read next-generation DNA sequencing. (2024). *Nucleic Acids Res*, 52(1):114-124.
 2. Handa H, Sugiyama A, Kaname T, Shigemoto Y, Sato N, Hirano S, Nakagawa Y, Uzawa A, Aotsuka A, Kuwabara S. Frontal deficits and atrophy in a patient with neuroserpinosis with single-case voxel-based morphometry. (2024). *BMC Neurology*, 24(1):9.
 3. Tokunaga S, Shimomura H, Taniguchi N, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Takeshima Y. A novel *DLG4* variant causes *DLG4*-related synaptopathy with intellectual regression. (2024). *Hum Genome Var*, 11(1):1.
 4. Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. Clinical details of individuals with Rauch-Steindl syndrome due to NSD2 truncating variants. (2024). *Mol Genet Genomic Med*, 12(2):e2396.
 5. Nakamura W, Hirata M, Oda S, Chiba K, Okada A, Mateos RN, Sugawa M, Iida N, Ushiyama M, Tanabe N, Sakamoto H, Sekine S, Hirasawa A, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Tsujimoto S-I, Shiba N, Ito S, Yoshida T, Shiraishi Y. Assessing the efficacy of target adaptive sampling long-read sequencing through hereditary cancer patient genomes. (2024). *npj Genom Med*, 9:11.
 6. Nakamura S, Morohoshi K, Inada E, Sato Y, Watanabe S, Saitoh I, Sato M. Recent Advances in *In Vivo* Somatic Cell Gene Modification in Newborn Pups. (2023). *Int. J. Mol. Sci.* 24(20):15301.
 7. Sato M, Morohoshi K, Ohtsuka M, Takabayashi S, Inada E, Saitoh I, Watanabe S, Nakamura S. Recent Advances in the Production of Genome-Edited Animals Using i-GONAD, a Novel in vivo Genome Editing System, and Its Possible Use for the Study of Female Reproductive Systems. (2023). *OBM Genet.* 7(4): 2304207.
 8. Shimabukuro W, Chinen Y, Imanaga N, Yanagi K, Kaname T, Nakanish K. Renal coloboma syndrome/dominant optic atrophy with severe retinal atrophy and de novo digenic mutations in *PAX2* and *OPA1*. (2024). *Pediatr Nephrol*, 39(8):2351-2353.

9. Iida T, Igarashi A, Fukunaga K, Aoki T, Hidai T, Yanagi K, Yamamori M, Satou K, Go H, Kosho T, Maki R, Suzuki T, Nitta Y, Sugie A, Asaoka Y, Furutani-Seiki M, Kimura T, Matsubara Y, Kaname T. Functional analysis of RRAS2 pathogenic variants with a Noonan-like phenotype. (2024). *Front Genet*, 15:1383176.
10. Sakamoto A, Uchiyama T, Kaname T, Iguchi A, Ohara O, Yada Y, Onuma M, Kunishima S, Ishiguro A. Diagnostic delay of MYH9-related disorder in Japan. (2024). *Br J Haematol*, 204(6):2400-2404.
11. Inoue M, Sebastian WA, Sonoda S, Miyahara H, Shimizu N, Shiraishi H, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Hanada R, Hanada T, Ihara K. Biallelic variants in *LARS1* induce steatosis in developing zebrafish liver via enhanced autophagy. (2024). *Orphanet J Rare Dis*, 19(1):219.
12. Nagura Y, Shimada M, Kuribayashi R, Kiyose H, Igarashi A, Kaname T, Unoki M, Fujimoto A. Long-read sequencing reveals novel isoform-specific eQTLs and regulatory mechanisms of isoform expression. (2024). *medRxiv*, 2024.02.21.24302494.
13. Nagoshi R, Sakamoto A, Imai T, Uchiyama T, Kaname T, Kunishima S, Ishiguro A. Bernard-Soulier syndrome caused by a novel *GP1BB* variant and 22q11.2 deletion. (2024). *Int J Hematol*, 120(1):142-145.
14. Inamori KI, Nakamura K, Shishido F, Hsu J-C, Nagafuku M, Nitta T, Ikeda J, Yoshimura H, Kodaira M, Tsuchida N, Matsumoto N, Uemura S, Ohno S, Manabe N, Yamaguchi Y, Togayachi A, Aoki-Kinoshita KF, Nishihara S, Furukawa JI, Kaname T, Nakamura M, Shimohata T, Tadaka S, Shiota M, Kinoshita K, Nakamura Y, Ohno I, Sekijima Y, Inokuchi JI. Functional evaluation of novel variants of *B4GALNT1* in a patient with hereditary spastic paraplegia and the general population. (2024). *Front Neurosci*, 18:1437668.
15. Imai T, Mitsuhashi S, Isahaya K, Shibata S, Kawai Y, Omae Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Yamano Y. Wilson disease (novel ATP7B variants) with concomitant FLNC-related cardiomyopathy. (2024). *Hum Genome Var*, 11(1):34.
16. Ikeda K, Tamagake A, Kubota T, Izumi R, Yamaguchi T, Yanagi K, Misu T, Aoki Y, Kaname T, Aoki M. Case Report: An Adult Case of Poretti-Boltshauser Syndrome Diagnosed by Medical Checkup. (2024). *Cerebellum*. 23(5):2205-2207.
17. Okamoto N, Yoshida S, Ogitani A, Etani Y, Yanagi K, Kaname T. Biallelic loss-of-function variants of *EZHI* cause a novel developmental disorder with central precocious puberty. (2024). *Am J Med Genet A*. 194(10):e63726.
18. Watanabe A, Wang L, Tan TK, Urayama KY, Kizuki T, Komatsu C, Kagami K, Shinohara T, Kasai S, Tamai M, Harama D, Akahane K, Goi K, Goto H, Satou K, Kaname T, Sanda T, Inukai T. Acquired copy number amplification at the *MYC* enhancer in human B-precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines. (2024). *Cancer Sci*. 115(9):3196-3199.
19. Sadamitsu K, Yanagi K, Hasegawa Y, Murakami Y, Low SE, Ooshima D, Matsubara Y, Okamoto N, Kaname T, Hirata H. A novel homozygous variant of the *PIGK* gene caused by paternal disomy in a patient with neurodevelopmental disorder, cerebellar atrophy, and seizures. (2024). *J Hum Genet*. 69(11):553-563..
20. Orimo K, Mitsui J, Matsukawa T, Tanaka M, Nomoto J, Ishiura H, Omae Y, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Toda T, Tsuji S. Association study of *GBA1* variants with MSA based on comprehensive sequence analysis -Pitfalls in short-read sequence analysis depending on the human reference genome. (2024). *J Hum Genet*. 69(12):613-621.
21. Naito T, Osaka R, Kakuta Y, Kawai Y, Khor SS, Umeno J, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Nagai H, Shimoyama Y, Moroi R, Shiga H, Nagasaki M, Kinouchi Y, Masamune A. Genetically Predicted Higher Levels of Caffeic Acid Are Protective Against Ulcerative Colitis: A Comprehensive Metabolome Analysis. (2024). *Inflamm Bowel Dis*. 30(12):2440-2448.
22. Sakamoto A, Uchiyama T, Futatsugi R, Ohara O, Iguchi A, Kaname T, Hikosaka M, Ono H, Kunishima S, Ito S, Ishiguro A. Platelet changes and bleeding symptoms in children,

- adolescents, and adults with 22q11.2 deletion syndrome. (2024). *Pediatr Blood Cancer*. 71(11):e31292.
23. Kamatani Y, Kaname T. Artificial intelligence in medical genomics. (2024). *J Hum Genet*. 69(10):475.
 24. Suga A, Mizobuchi K, Inooka T, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Kuniyoshi K, Kawai Y, Omae Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium (Kaname T); Hayashi T, Ueno S, Iwata T. A homozygous structural variant of *RPGRIP1* is frequently associated with achromatopsia in Japanese patients with IRD. (2024). *Genet Med Open*. 22:101843.
 25. Hirata Y, Mizushima S, Mitsukawa S, Kon M, Kuroki Y, Jogahara T, Shinohara N, Kuroiwa A. Identification of a new enhancer that promotes Sox9 expression by a comparative analysis of mouse and Sry-deficient Amami spiny rat. (2024). *Cytogenet Genome Res*, 163(5-6):307-316.
 26. Kiyokawa Y, Terajima M, Sato M, Inada E, Hori Y, Bando R, Iwase Y, Kubota N, Murakami T, Tsugane H, et al. Scratch-based isolation of primary cells (SCIP): A novel method to obtain a large number of human dental pulp cells through one-step cultivation. (2024). *J Clin. Med*. 13(23):7058.
 27. Ogiwara Y, Kobori Y, Suzuki E, Hattori A, Tanase-Nakao K, Osaka A, Iwahata T, Okada H, Kuroki Y, Fukami M. Isodicentric Y Chromosome with Multiple Breakpoints in the Pseudoautosomal Region 1. (2024). *Cytogenet Genome Res*, 164(3-4):133–138.
 28. Kawabe J, Kajihara K, Matsuyama Y, Mori Y, Hamano T, Mimaki M, Kitamura Y, Matsumura R, Matsuyama M, Sato M, Ohtsuka M, Node K, Akashi M. In vivo functional significance of direct physical interaction between period and cryptochrome in mammalian circadian rhythm generation. (2024). *PNAS Nexus*. 3(12):pgae516.
 29. Hamanaka S, Uchiyama T, Kaname T, Matsui M, Yoshihashi H, Makimoto A, Yuza Y, Ishiguro A. X-linked thrombocytopenia with normal Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) expression in lymphocytes and a novel *WAS* gene variant: A case report and brief review of the literature. (2024). *J Pediatr Clin Pract*. 14:200128.
 30. Nishi E, Yanagi K, Okamoto N, Kaname T. Clinical features of a Japanese girl with Radio-Tartaglia syndrome due to a *SPEN* truncating variant. (2024). *Am J Med Genet A.. in press*.
 31. Tsuda S, Sakamoto A, Kawaguchi H, Uchiyama T, Kaname T, Yanagi K, Kunishima S, Ishiguro A. Novel biallelic *GNE* variants identified in a patient with chronic thrombocytopenia without any symptoms of myopathy. (2024). *Ann Hematol. in press*.
- (2) 和文
1. 西川典子、蒔田芳男、青木大芽、柳久美子、要 匡： *AFG3L2* 遺伝子の病的バリエーションによる両眼視神経萎縮 (OPA12) の 1 例. 臨床眼科 78(3):337–342, 2024.
 2. 稲森 啓一郎, 宍戸 史, 許 家甄, 永福 正和, 新田 昂大, 中村 勝哉, 土田 奈緒美, 池田 淳司, 小平 農, 梅谷内 晶, 古川 潤一, 山口 芳樹, 木下 聖子, 要 匡, 中村 豊, 大野 勲, 中村 雅彦, 下畑 享良, 松本 直通, 古庄 知己, 関島 良樹, 木下 賢吾, 西原 祥子, 井ノ口 仁一： 神経変性症患者および一般住民に見出された新規 *B4GALNT1*(GM2 合成酵素)バリエーションの機能解析. 脂質生化学研究、66:238–240, 2024.
 3. 三浦崇徳、水本洋、阿水利沙、園田真理、遠藤耕介、要 匡： 迅速網羅的遺伝子解析により診断した ACTG2 Visceral Myopathy の 1 例. 日周産期・新生児会誌、印刷中
- (3) 英文総説・著書等
1. *STAT6* Gain-of-Function International Consortium (Yanagi K, Kaname T). Human germline gain-of-function in *STAT6*: from severe allergic diseases to lymphoma and beyond. (2024). *Trends Immunol*, 45(2):138-153.
 2. Sato M, Inada E, Saitoh I, Morohoshi K, Nakamura S. Artificial insemination as a possible convenient tool to acquire genome-edited mice via in vivo fertilization with engineered sperm. (2024). *BioTech (Basel)* 2024;13(4):45.

(4) 和文総説・著書等

1. 要 区: 希少疾患の網羅的ゲノム解析 —全エクソーム解析/全ゲノム解析 別冊・医学のあゆみ「全ゲノム解析に基づく難病のゲノム医学」 40-46, 2024.
2. 要 区: 【遺伝学的検査 Up to Date】 遺伝学的検査の応用法を知ろう! 最先端プロジェクト (その1) "未診断疾患イニシアチブ (IRUD)" を知ろう! 小児科診療 87(11):1585-1590, 2024.
3. 要 区: 小児臨床検査 2024 XV.染色体・遺伝子検査 1.総論 8)次世代シーケンサー - エクソーム解析, 全ゲノム解析. 小児内科 56(増刊): 697-700, 2024.
4. 要 区: 2-241 未診断希少疾患と糖鎖関連異常症. 未来を創るグライコサイエンス —我が国のロードマップ 2025— 日本糖鎖科学コンソーシアム 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, Iida T, Aoki T, Igarashi A, Yamamori M, Satou K, Matsubara Y: Whole genome analysis for 81 families with undiagnosed rare diseases ESHG2024. Berlin, Germany. 2024.6.1-4 ポスター
2. Yanagi K, Matsumoto H, Yamamori M, Wakamatsu H, Hidai T, Igarashi A, Matsubara Y, Kaname T: Another novel patient with pathogenic variant in *MAPK8IP3* and clinical features of the *MAPK8IP3*-related neurodevelopmental disorder ESHG2024. Berlin, Germany. 2024.6.1-4 ポスター
3. Okamoto N, Nishi E, Hasegawa Y, Yanagi K, Kaname T, Miya F, Kosaki K: Neurogenetic syndromes with cerebellar abnormalities revealed by whole-exome sequencing ESHG2024. Berlin, Germany. 2024.6.1-4 ポスター
4. Kaname T, Yanagi K, Igarashi A, Iida T, Aoki T, Yamamori M, Naritomi K, Matsubara Y: Accuracy of rare diseases inference in generative AI (ChatGPT3.5): comparison with in-house AI diagnostic supporting system. ASHG2024. Denver, CO. USA. 2024.11.6-9. ポスター
5. Yanagi K, Yamamori M, Sakamoto A, Uchiyama T, Kunishima S, Hasegawa D, Kawaba D, Kobayashi A, Tamura A, Igarashi A, Matsubara Y, Ishiguro A, Kaname T: Analysis of a novel complex structural abnormality of the *FLNA* gene in a patient with periventricular nodular heterotopia and thrombocytopenia using HiFi read sequencing. ASHG2024. Denver, CO. USA. 2024.11.6-9. ポスター
6. Nishi E, Yanagi K, Kawato K, Okamoto N, Yanagihara K, Kaname T: A novel variant in *CLN5* of Japanese girl with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. ASHG2024. Denver, CO. USA. 2024.11.6-9. ポスター
7. Enomoto Y, Yanagi K, Yamamori M, Naritomi K, Kaname T: Complex chromosome rearrangement including 7q21.3 in a patient with split hand/foot malformation. ASHG2024. Denver, CO. USA. 2024.11.6-9. ポスター
8. Okamoto N, Nishi E, Yanagi K, Kaname T: Clinical features of *HNRNP*-related disorders. ASHG2024. Denver, CO. USA. 2024.11.6-9. ポスター

(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 区: 希少疾患のゲノム解析 -原因探索と創薬のトレンド- 熊本大学大学院 (講義) 熊本 2024.7.4
2. 要 区: 網羅的ゲノム解析および関連プロジェクトがもたらすゲノム医療への貢献と今後 浜松医科大学 特別セミナー (講演) 浜松 2024.7.8
3. 要 区: 疾患と遺伝子 -名前と決まり方、表現型と遺伝型- クリフムセミナー (講演) Web 2024.9.27
4. 要 区, 柳久美子, 五十嵐ありさ, 青木大芽, 飯田貴也, 山毛利雅彦, 佐藤万仁, 知念安紹, 岡本伸彦, 松原洋一, 吉浦孝一郎, IRUD NCCHD-GM コンソー

シム： 単一施設における IRUD 等の未診断疾患 1,560 症例の網羅的ゲノム解析の統計的結果と繰り返す胎児異常症例の解析例 第 30 回出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム 佐賀 2024.10.20 口頭

5. 要 旨： 講義「細胞生物学特論 I」 東京薬科大学大学院（特別講義） 東京 2024.10.31
6. 要 旨： ゲノムでわかる周産期・新生児期の希少疾患（特別講演） 第 17 回埼玉県新生児医療懇話会 埼玉 2024.12.14

(4) 国内学会一般演題発表

1. 要 旨、内田佳子、柳久美子、小崎里華、植松悟子：小児の突然死に対する遺伝学的死因究明体制の構築（ベストポスター賞） 第 78 回 国立病院総合医学会 大阪 2024.10.18-19 ポスター

他 30 題

(5) その他（メディア等）

1. 要 旨： 「難病の日」記念イベント 2024 教えて！ゲノム博士「難病ってなあに？ゲノムってなあに？」（特別講演、パネリスト） 東京 2024. 5. 19
2. 要 旨： 希少・難病の日 RDD JAPAN 15 周年記念イベント 2024 医療者ダイアログ「多様なわたし、多様な生き方」（パネリスト） 東京 2024. 2. 29

(6) 特許

国際特許
なし

3. 研究費
公的研究費

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 要 旨 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（Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)) 希少・未診断疾患に対する診断プログラム基盤の開発と患者還元を推進する研究」 研究代表：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）
(2024 年度～2028 年度)
146,900 千円 間接経費含（2024 年度）（うち間接 33,900 千円）
2. 要 旨 難治性疾患実用化研究事業
研究課題名「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」（2023 年度～2027 年度） 研究代表：國土典宏（国立国際医療研究センター）
26,970 千円 間接経費含（2024 年度）

〔内閣府事業〕

3. 要 旨 SIP 戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）第 3 期
研究課題名 統合型ヘルスケアシステムの構築における生成 AI の活用「安全性・信頼性を持つオープンな医療 LLM の開発・社会実装」 研究責任者：相澤章子（国立情報学研究所）（2024 年度）
7,800 千円（2024 年度）

〔文部科学省科学研究費〕

4. 要 旨 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 荒木喜美（熊本大学）（2021 年度～2024 年度）
250 千円（2024 年度）
5. 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「口腔領域遺伝性疾患の新規原因発見を目指した全ゲノムシーケンスデータ解析基盤の開発」 代表 (2024年度～2026年度)
4,920千円 間接経費含 (2024年度)
6. 黒木陽子 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「新たな生物学的機能の発見を目指したY染色体ゲノムの多様性と疾患感受性に関する研究」 代表 (2024年度～2026年度)
2,080千円 研究班全体 (2024年度)
7. 榎本友美 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「新技術 WholeGenomeMapping によるヒト先天異常のゲノム構造変異解析」 代表 (2022年度～2024年度)
1,430千円 間接経費含 (2024年度)
8. 佐藤正宏 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「新生仔マウスを介した新規生体内ゲノム編集の開発」 研究代表 中村伸吾 (防衛医科大学校) (2023～2025年度)
100千円 (2024年度)
9. 佐藤正宏 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 萌芽
研究課題名「バイオマス資源を活用した独自の環境負荷軽減型衛生材料による除菌システムの構築」 研究代表 中村伸吾 (防衛医科大学校) (2023～2024年度)
50千円 (2024年度)
10. 佐藤正宏 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「新規生体内ゲノム編集法による低ホスファターゼ症モデルマウス作製とその応用」 研究代表 齊藤陽子 (富山県立大学) (2023年度～2024年度)
100千円 (2024年度)
11. 佐藤正宏 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「新規器官培養法による乳歯由来ヒト iPS 細胞を経由したインスリン分泌細胞形成の誘導」 研究代表 齊藤一誠 (朝日大学) (2023年度～2024年度)
300千円 (2024年度)
12. 佐藤正宏 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「ヒト乳歯歯髄細胞への分子生物学的介入による幹細胞誘導とそれを用いた機能解析」 研究代表 窪田直子 (鹿児島大学) (2023年度～2024年度)
150千円 (2024年度)
13. 佐藤正宏 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「ヒト乳歯歯髄幹細胞の分化多能性におけるアルカリホスファターゼの機能解明」 研究代表者 稲田絵美 (鹿児島大学) (2024年度)
150千円 (2024年度)

〔厚労科学研究費〕

14. 要 匡 難治性疾患政策研究事業
研究課題名「希少難治性消化器疾患の長期的 QOL 向上と小児期からのシームレスな医療体制構築」 研究代表 田口智章 (福岡医療短期大学) (2023年度～2025年度)
1,500千円 (2024年度)
15. 要 匡 難治性疾患政策研究事業
研究課題名「革新的技術を用いた難病の医療提供体制推進に関する研究」 研究代表 水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター) (2024年度～2026年度)
3,500千円 (2024年度)

〔成育医療研究開発費〕

16. 要 匡 2024B-18 要 匡 研究課題名「短鎖型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：スプライシング変異、メチル化異常、複雑ゲノム構造異常」 主任 (2024年度～2026年度)
3,900千円 研究班全体 (2024年度)

17. 要 匡 2024B-6 石黒精 研究課題名「先天性血小板減少症・異常症の QOL を改善するための新規診断法開発とレジストリに基づく病態解明」 主任 石黒精
(2024 年度～2026 年度)
200 千円 (2024 年度)
18. 要 匡 2024E-1 石黒精 研究課題名「成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤の構築」 主任 石黒精 (2024 年度)
50 千円 (2024 年度)
19. 柳久美子 2022C-4 内田佳子 研究課題名「小児突然死の包括的死因検索を実現するための研究」 主任 内田佳子 (2022 年度～2024 年度)
2,100 千円 研究班全体 (2024 年度)

〔成育内研究費〕

20. 柳久美子 (科学技術人材育成費補助事業 「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (女性 PI スタートアップ支援費))
研究課題「 」 主任 (2024 年度)
3,000 千円 (2024 年度)
21. 柳久美子 (科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (ダイバーシティ出張旅費支援))
研究課題「 」 主任 (2024 年度)
340 千円 (2024 年度)
22. 黒木陽子 (科学技術人材育成費補助事業 「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (女性 PI 活躍支援費))
研究課題名「難読ゲノム領域に起因する病的バリエーションの同定及び臨床的意義の解明」 主任 (2024 年度)
2,000 千円 (2024 年度)

〔その他の公的研究費〕

1. 要 匡 沖縄県 沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業
研究課題「沖縄型神経原性筋委縮症に対峙する創薬シーズの発掘」 代表：筒井正人 (琉球大学) (2023 年度～2025 年度)
725 千円 (2024 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) 共同研究「NIG-JOINT」
研究課題「MAP3K シグナル伝達経路などの細胞内シグナル伝達経路が関わる希少疾患の病態解析」 代表 (2024 年度)
95 千円 (2024 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」 代表 (2022 年度～2026 年度)
500 千円 (2024 年度)

4. その他

〔教育活動〕

要 匡

1. 東北大学大学院 客員教授
2. 熊本大学 客員教授
3. 名古屋大学大学院 非常勤講師
4. お茶の水女子大学大学院 非常勤講師
5. 長崎大学大学院 非常勤講師

黒木 陽子

1. 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 非常勤講師
2. 大阪大学 理学部 非常勤講師

〔学会等の活動〕

要 区

1. 日本人類遺伝学会 理事長補佐、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. 日本小児遺伝学会 評議員
4. 日本遺伝カウンセリング学会
5. ゲノム医療フォーラム 幹事

〔社会貢献〕

要 区

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 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

柳 久美子

1. J Hum Ganet 査読員

黒木陽子

1. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 課題評価委員
2. 一般社団法人ゲノムテクノロジー研究会 委員
3. 実験動物中央研究所 ヒト ES 細胞使用倫理審査委員会 委員

〔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. 研究所評価委員会 委員
7. 教育研修委員会 委員
8. 研究所リサーチコンシェルジュ

黒木陽子

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

[その他]

要 区

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）