

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、さまざまな疾患に対する遺伝的要因を明らかにし、個々のゲノム情報に基づく最適な医療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、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、従来のゲノム解析に加え、ゲノム解析の主流となっている次世代シーケンサや一分子シーケンサを用い、また、開発中の一分子シーケンサ等も活用し、開発研究を進めている。加えて、解析データの精度に関する研究や、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）の開発や遺伝子網羅的（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システムの開発も行っている。

一方、原因不明の遺伝子関連疾患に関しては、現在までの短鎖解読型次世代シーケンサを用いたゲノム解析での診断率は、約30%前後と、解明できない部分が残っていることが判明している。これら原因が解明できない疾患については、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、それら技術開発を進めている。

この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読領域のゲノム構造解析を進めている。ヒトゲノムは、その約半分が散在性反復配列などの反復配列から構成されており、さらにそれら以外に、ゲノム重複領域、個人間での配列が異なるゲノム多様性領域が存在する。これらの領域は、従来のゲノム解析手法では、十分な配列データ取得に至らなかった領域であり、最新のヒトゲノム参照配列データに配列そのものが含まれていないなど、個々の解析が困難な状況となっている。一方、ある種の疾患では、反復配列領域のゲノム構造変化が原因となっている場合などが明らかになっており、それらが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。

【研究プロジェクト】

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
 - 2) 遺伝子関連疾患の病態解明
2. 遺伝子関連疾患のゲノム診断および診断法の開発
 - 1) 遺伝子パネルを用いた遺伝子関連疾患診断
 - 2) 次世代シーケンサ解析データのバリデーションに係る研究
 - 3) 診断法の開発
3. 難読ゲノム領域の解読
 - 1) ヒトセントロメア配列の解読
 - 2) 日本人HLA領域のゲノム解析
 - 3) サブテロメア領域のゲノム構造解析

[研究体制]

部 長: 要 匡

室 長: 黒木陽子 (成育疾患ゲノム研究室)

研 究 員: 柳久美子

共同研究員: 我那覇章 (琉球大学大学院医学研究科講師)

研究補助員: 磯まなみ (順天堂大学院生)、松井有紀子、竹下芽衣子、阿部幸美、山口圭子、荻野綾子、我如古富士乃、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 小崎里華 医長 (小児遺伝性疾患の診断システムの開発)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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 医長 (小児胚細胞腫の遺伝的背景に関する研究)
9. 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)
10. 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)
11. 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科 守本倫子 医長 (シスプラチン惹起難聴の遺伝的要因)
12. 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 石倉健司 医長、亀井宏一 医員 (腎疾患の遺伝的要因)
13. 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)
14. 琉球大学附属病院 耳鼻咽喉科 鈴木幹男 教授、我那覇章 講師 (難聴の遺伝学的背景に関する研究)
15. 琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学 松下正之 医学部長 (精神疾患のゲノム要因に関する研究)
16. 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に関する研究)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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)
23. 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)
24. 熊本大学生命資源研究・支援センター 山村プロジェクト研究室 山村研一 シニア教授 (ヒト化マウスに関する研究)
25. 熊本大学遺伝子実験施設 荒木正健 准教授 (多血症を呈する疾患モデルマウスおよび遺伝子トランプマウスに関する研究)
26. 長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野 吉浦孝一郎 教授 (地域集積された遺伝性疾患に関する研究)

27. 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター 松浦伸也 教授 (遺伝性疾患のゲノム解析に関する研究)
28. 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 岡本伸彦 所長 (小児遺伝子関連疾患および奇形症候群に関する研究)
29. 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)
30. 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)
31. 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 福嶋義光 教授 (先天奇形症候群の遺伝要因に関する研究)
32. 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)
33. 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)
34. 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 清水俊明 教授 (遺伝性肺炎の原因に関する研究)
35. 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)
36. 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)
37. 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 ゲノムデータ解析支援センター 特任教授 野口英樹 (サブテロメア領域の比較ゲノム解析に関する研究)
38. 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 特任教授 豊田敦 (大規模ゲノム解析における技術開発)
39. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門 教授長崎正朗 (日本人集団におけるゲノム多様性研究)
40. 九州大学 生体防御医学研究所 トランスオミクス医学研究センター 准教授 柴田 弘紀 (ハブのゲノム構造解析)
41. 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命理工学部 教授 伊藤武彦 (性染色体のゲノム進化研究)
42. 北海道大学 大学院理学研究院 生物科学部門 教授 黒岩麻里 (トゲネズミ属の性染色体構造解析)

【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

小児の希少・難病は、遺伝性疾患 (遺伝子関連疾患) が多いとされている。一口に遺伝子関連疾患といってもその種類は多く、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) には約 8,300 種類 (うち、原因遺伝子が判明しているのは、約 4,800) の登録がある。また、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) が開始された。本研究部では、中央拠点である本センターにおいて、いくつかの実務を担当している。このプロジェクトは、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。平成 27 年 8 月から平成 28 年 11 月までに、約 2600 検体 (882 家系) が収集され、WES 解析後の絞り込みが終了した 391 家系のうち、120 家系で診断あるいは原因が特定された。診断到達率は、約 30.7%であった。うち、新規の原因遺伝子と思われるものが 5 家系あり、発現、機能などの解析を行っている。その他、症状等が被典型で、長年異なる疾患をターゲットに検査等が行われていたが、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 (原因不明先天代謝異常症と診断されていた症例が、先天奇形症候群である Cornelia de Lange 症候群 (type2) であった例など) も確認された。

この解析の流れも、構築時当初は、滞る部分もあったものの、安定してきており、引き続き、検体収集および解析を継続して行う予定である。また、解析については、自動化、省力化などを取り入れ、さらなる効率化を目指す。

2) 遺伝子関連疾患の病態解明

上記、IRUD-P 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について、*in vitro*, *in vivo* での機能解析、発現解析等により病態を解明する。現在、新生児期より繰り返す原因不明の肝障害を呈する患児の網羅的遺伝子解析により新たに特定された原因遺伝子の機能解析を予定している。本原因遺伝子により引き起こされる再発性肝障害は、未だ疾患概念として確立されていないため、疾患としての確立も目指す。新生児期、幼児、小児期に肝障害を呈する患児の中にどのくらいの頻度で原因となっているか不明であるため、肝障害患児における遺伝子変異の有無の検索を開始した。本遺伝子は、非常に大きな遺伝子（全長 400kb 以上）であるが、プロモーター領域もカバーした、multiplex long-PCR（後述）等による遺伝子全長解析により詳細なバリエーション検索を行う。遺伝子産物は、現在までに、ゴルジ装置での逆輸送に関わるタンパク質であることが判明している。この逆輸送に関し、まず培養細胞を用いて、遺伝子変異導入等による輸送への影響解析を行う予定としている。

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

成育疾希少・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、4500 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、遺伝学的検査の保健収載が 72 項目にとどまり、また、それら項目の全ては提供されていないなど、遺伝子診断を安定的に提供できていない。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。現在、難聴、多発関節拘縮、結合織疾患、頭蓋骨早期癒合症、先天代謝異常症に関わる遺伝子パネルをそれぞれ作製し、その診断精度の検証と遺伝子診断を行っている。難聴に関しては、症候群性、非症候群性、両者を含む 97 遺伝子のパネルを作製し、難聴患者に対して解析を行った。難聴 48 家系の遺伝子パネル解析では、22 家系（46%）に病的バリエーションが確認され、診断が確定した。病的バリエーションは、*SLC26A4*, *CDH23*, *NOG*, *EYAI*, *DIAPH1*, *USH2A*, *SOZ10*, *TCOF1*, *CDH7*, *SCTG1*, *GJB2*, *GJB3* など患者により多彩であった。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、その精度検証等を行い、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た。他の遺伝子パネルについても同様に、検証と実践を行っている。

2) 次世代シーケンサ解析データのバリデーションに係る研究

次世代シーケンサ解析結果を診療に用いる試みは、急速に普及しつつあるが、信頼性のある結果を得るために、次世代シーケンサ解析データの解釈や確認・検証で問題が残されている。本研究部では、原因不明の遺伝性疾患の次世代シーケンサ解析による遺伝子診断を実践しつつ、次世代シーケンサデータについて、データの解釈や確認・検証に必要な集団での遺伝子多型頻度を簡便に算出するシステムの開発、および遺伝子変異の傾向に基づいた、効率の良い確認・検証システムの構築、により信頼性の高い解析システムの確立を目指している。次世代シーケンサ解析から得られた多型データと Sanger シーケンサデータの比較を行い、指節癒合を伴うアブミ骨癒合症、Aarskog-Scott 症候群、Beals 症候群、Crouzon 症候群、Munke 症候群、Pendred 症候群、Baller-Gerold 症候群について検証したが、その中で、NGS 解析にて *TWIST1* 遺伝子の病的 variation が検出されなかったにも関わらず、ダイレクトシーケンサ解析により 21bp の挿入変異が確認された。NGS 解析 → Sanger シーケンサ検証とは逆のパターンであるが、一致しない結果が生じる例を確認した。

また、dbSNP 等に登録されていないバリエーションについて、ある地域集団では、一定頻度で認められ、病的ではないといった状況が国内では散見され、NGS データというよりはバリエーションデータの解釈に大きく影響を与えることが知られている。そこで、目的の地域集団中の頻度情報を簡便に得るための、地域集団 pooled DNA を用いたベンチトップ型次世代シーケンサによる多型検出および頻度検索系を構築した。

3) 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、特定の遺伝子が原因としてほとんどを占めるものなどがある。例えば、Pendred 症候群においては、日本人患者においては、3つの病的バリエーションが 60%以上を占める（沖縄においては、2つの病的バリエーションが 95%以上を占める）ことが、本研究部を含む研究で明らかとなっており、このような疾患に対しては、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（コンパニオン診断）が有効である。本研究部では、Pendred 症候群を代表例として、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。

また、特定の遺伝子を効率よくかつ網羅的に解析できる系の構築も行っている。現在の遺伝子解析は、NGS 解析を含め、ほとんどがエクソン特にコード領域のエクソンをターゲットに行われている。しかしながら、疾患原因としてプロモーター領域、イントロン領域などに変異がある場合も存在し、これらについては見過ごされる可能性がある。そこで、目的の遺伝子に対して、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 症候群の原因である *FGDI* 遺伝子、CHARGE 症候群の原因である *CHD7* 遺伝子など multiplex long-PCR 診断系を順次構築している。

3. 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、開発中の一分子シーケンサ（超長鎖配列解読型）と現在の一分子シーケンサ（長鎖配列解読型）、現在の次世代シーケンサ（短鎖配列解読型）を組み合わせた解析により、その解読を目指している。

一部のセントロメア領域については、アルフォイド DNA プローブを用いた BAC ライブラリスクリーニングより染色体 2, 7, 8, 10, 13, 14, 21, X 由来のクローンを複数単離しており、これらについては完全配列の解明し、構造比較を行う予定である。また、ヒト X 染色体由来ミニ人工染色体を構築しており、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 の濃縮を予定している。

2) 日本人 HLA 領域のゲノム解析

東北大学東北メディカル・メガバンク機構、ゲノム解析部門との共同研究として、日本人 1070 人の HLA 領域のゲノム多様性解析を実施している。従来の解析手法で判定できなかった HLA class I 領域の遺伝子、HLA-A, HLA-B, HLA-C の全遺伝子領域について、一分子リアルタイムシーケンシング法による配列決定を行い、得られた配列データと既存の HLA 配列データベースを用いて、健常な日本人 1000 人の型判定を行った。これらの解析から新たな HLA 型（新規アレル）が同定されており、現在、データベース構築とデータ公開の準備を進めている。

3) サブテロメア領域のゲノム構造解析

サブテロメア領域は、異なる染色体間または同一染色体の長腕と短腕の間で、類似した配列からなる構造を示すことから、個人の全ゲノム配列データを用いた、各サブテロメア領域の構造やサブテロメア領域と染色体特異的な領域との境界部分の配列決定は困難であった。そこで、ヒト染色体特異的なゲノムライブラリーから、染色体特異的なサブテロメアクローンを取得し、その配列決定を進めている。従来法であるキャピラリー型シーケンサーでの配列決定を行った結果、広範囲にわたる反復配列の存在や、塩基の偏りである GC バイアスにより、配列を決定することができなかったクローンについて、近年、開発された長鎖 DNA 配列決定法として知られる、一分子リアルタイムシーケンサーを用いたゲノム構造解析を進めている。予備的な実験から、一分子リアルタイムシーケンサーを用いた方法により、従来法では決定で

きなかった反復配列構造を決定することができた。今後、ヒトの各染色体のサブテロメア領域のゲノム構造決定を行い、ヒトゲノム配列データの精度向上に資するデータの蓄積を進めるとともに、サブテロメア領域の構造異常が原因で発症する疾患のゲノム解析を進める予定である。

【平成 27 年度研究業績】

1. 論文発表

[原著論文 (欧文)]

1. *Chinen Y, Kaneshi T, Kamiya T, Hata K, Nishimura G, Kaname T. Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 2015, 167A:2834-2838.
2. *Ganaha A, Kaname T, Akazawa Y, Higa T, Shinnjou A, Naritomi K, Suzuki M. Identification of two novel mutations in the NOG gene associated with congenital stapes ankylosis and symphalangism. *Journal of Human Genetics*, 2015, 60:27-34.
3. *Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, Nariyai N, Kojima K, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Yokozawa J, Danjoh I, Saito S, Sato Y, Mimori T, Tsuda K, Saito R, Pan X, Nishikawa S, Ito S, Kuroki Y, Tanabe O, Fuse N, Kuriyama S, Kiyomoto H, Hozawa A, Minegishi N, Douglas Engel J, Kinoshita K, Kure S, Yaegashi N; ToMMo Japanese Reference Panel Project, *Yamamoto M. Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals. *Nature Communications*. 2015; 6: 8018.
4. Murata C, Kuroki Y, Imoto I, Tsukahara M, Ikejiri N, *Kuroiwa A. Initiation of recombination suppression and PAR formation during the early stages of neo-sex chromosome differentiation in the Okinawa spiny rat, *Tokudaia muenninki*. *BMC Evolutionary Biology*. 2015; 15: 234.
5. Sato K, Kuroki Y, Kumita W, Fujiyama A, Toyoda A, Kawai J, Iriki A, Sasaki E, Okano H, *Sakakibara Y. Resequencing of the common marmoset genome improves genome assemblies and gene-coding sequence analysis. *Scientific Reports*. 2015; 5: 16894.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

1. Kaname T: Clinical application and its pitfalls of next-generation sequencing (invited), EAUHGS meeting 2015, Seoul, Korea, 2015.11.27.

(2) 国内学会講演・シンポジウム

1. 要 匡: 次世代シーケンサーでわかること、わからないこと —最近の動向— (特別講演), 第163回 染色体研究会, 東京, 2015.10.3.
2. 要 匡: Incidental findings (偶発的 所見) を考える (シンポジウム), 日本人類遺伝学会 第60回大会, 東京, 2015.10.16.
3. 要 匡: 次世代シーケンサーの最近の動向 (特別講演), 第4回 ゲノム懇話会, 東京, 2015.10.15.
4. 要 匡, 秦健一郎, 松原洋一, IRUD-P コンソーシアム: IRUD-P (小児未診断疾患イニシアチブ) の紹介 (特別講演), 第68回 九州小児科学会, 長崎, 2015.11.15.
5. 要 匡, 秦健一郎, 松原洋一, IRUD-P コンソーシアム: IRUD-P (小児未診断疾患イニシアチブ) のご紹介 (特別講演), 第62回 日本小児総合医療施設協議会, 丸亀, 2015.11.20.

(3) 国際学会一般演題発表

1. Kaname T, Ki C-S, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Nishimura G, Matsuura N, Yanagi K, Naritomi K, Houslay MD, Cho SY, Jin DK.: Mutations in PDE4D and molecular pathology of

acrodysostosis without hormone resistance. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2015, Glasgow, Scotland, UK, 6-9 June 2015.

2. Kaname T, Sameshima K, Yanagi K, Kuroki Y, Nishimura G, Naritomi K, Matsubara Y.: A novel mutation of the TWIST1 gene in a family with Baller-Gerold syndrome without poikiloderma American Society of Human Genetics Annual Meeting 2015, Baltimore, MD, USA, 2015.10.7.
3. Kuroki Y, Nariai N, Ono A, Tateno K, Inagaki N, Saito S, Nagasaki M, Yasuda J, Yamamoto M. Sequencing and typing of HLA class I genes by using a single-molecule, real-time sequencing technology. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2015 (ASHG2015), Baltimore, MD, USA, 6-10 October 2015.

3. 研究費

公的研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「頭蓋骨早期癒合疾患の次世代遺伝子一括診断システムの確立と治療標的分子の探索」
要 匡 (研究代表者) 1,800 千円。
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「次世代シーケンサーを用いた沖縄県難聴患者の網羅的遺伝子解析と臨床応用に関する研究 (研究代表者:我那覇章)」
要 匡 (研究分担者) 0 千円
3. 文部省科学研究費補助金、新学術領域「先進ゲノム支援」 「頭蓋骨早期癒合疾患の次世代遺伝子一括診断システムの確立と治療標的分子の探索」
要 匡 (研究代表者) (8,000 千円)
4. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析 (研究代表者:松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 20,000 千円
5. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備 (研究代表者:松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 15,000 千円
6. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究 (研究代表者:松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 5,000 千円
7. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「エピジェネティック希少疾患の治療に向けた研究および原因未解明な希少疾患に対する解析技術展開研究 (研究代表者:吉浦孝一郎)」
要 匡 (研究分担者) 4,500 千円
8. 沖縄県 委託研究費 医療基盤活用型クラスター形成事業 (沖縄に多く見られる疾患の分子病態解明と新規治療法の探索) 「沖縄型ゲノム関連疾患の原因解明および病態解明とモデル細胞樹立」
要 匡 (研究代表者) 5,400 千円
9. 沖縄高等工業専門学校 共同研究費 「ゲノム解析による再秒評価および臨床培養士育成支援」
要 匡 5,000 千円
10. 成育医療研究開発費 (27-14) 「次世代シーケンサーを用いた小児遺伝性疾患の診断システムの開発 (研究代表者:小崎里華)」
要 匡 (研究分担者) 2,000 千円
11. 文部省科学研究費補助金、新学術領域 (研究領域提案型) 「ゲノム科学の統合的推進に向けた大規模ゲノム情報生産・高度情報解析支援」
黒木陽子 (研究分担者) 2,500 千円

4. その他 (教育・広報等)

[教育活動]

要 匡

1. 沖縄リハビリテーション福祉学院 非常勤講師 「言語発達障害 I」

黒木陽子

1. 城西大学薬学部 非常勤講師 バイオインフォマティクスコース(講義)
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. 徳島大学医学部 非常勤講師
4. 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 客員研究員

[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
2. 日本先天異常学会 評議員
3. 出生前診断研究会 幹事

[社会貢献]

要 匡

1. 北里大学不正調査委員会 委員
2. 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師
3. 信州大学 市民公開授業 講師

黒木陽子

1. 日本学術研究会ゲノムテクノロジー第164委員会 (JSPS 産学協力研究委員会) 委員

[審査等]

要 匡

1. 査読員 (国際誌: J Hum Genet, Am J Med Genet, Ped Int, Cong Anomal など)
2. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌)

黒木陽子

1. 国際学術誌 査読 1編

[研究所運営への貢献]

要 匡

1. 遺伝子組換え実験安全委員会 委員
2. 個人情報管理委員会 委員

【平成28年度研究業績】

1. 論文発表

[原著論文 (欧文)]

1. Ganaha A, Tono T, Kaname T, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Maeda H, Suzuki M. A novel CHD7 variant and cochlear implantation via an suprameatal approach with cartilage protection in a CHARGE patient with Kallmann syndrome phenotype. *Otology & Neurotology*, 2016 in press.
2. Murata C, Kuroki Y, Imoto I, *Kuroiwa A. Ancestral Y-linked genes were maintained by translocation to the X and Y chromosomes fused to an autosomal pair in the Okinawa spiny

rat Tokudaia muenninki. Chromosome Research. 2016; 24(3): 407-419

3. Session AM, Uno Y, Kwon T, Chapman JA, Toyoda A, Takahashi S, Fukui A, Hikosaka A, Suzuki A, Kondo M, van Heeringen SJ, Quigley I, Heinz S, Ogino H, Ochi H, Hellsten U, Lyons JB, Simakov O, Putnam N, Stites J, Kuroki Y, Tanaka T, Michiue T, Watanabe M, Bogdanovic O, Lister R, Georgiou G, Paranjpe SS, van Kruijsbergen I, Shu S, Carlson J, Kinoshita T, Ohta Y, Mawaribuchi S, Jenkins J, Grimwood J, Schmutz J, Mitros T, Mozaffari SV, Suzuki Y, Haramoto Y, Yamamoto TS, Takagi C, Heald R, Miller K, Haudenschild C, Kitzman J, Nakayama T, Izutsu Y, Robert J, Fortriede J, Burns K, Lotay V, Karimi K, Yasuoka Y, Dichmann DS, Flajnik MF, Houston DW, Shendure J, DuPasquier L, Vize PD, Zorn AM, Ito M, Marcotte EM, Wallingford JB, Ito Y, Asashima M, Ueno N, Matsuda Y, Veenstra GJ, Fujiyama A, *Harland RM, *Taira M, *Rokhsar DS. Genome evolution in the allotetraploid frog *Xenopus laevis*. Nature. 2016; 538(7625): 336-343.

[総説 (和文)]

1. 要 匡: 「小児の症候群」 Holt-Oram 症候群 小児科診療 2016;79(suppl):37.
2. 要 匡: 「小児の症候群」 Opitz 症候群 小児科診療 2016;79(suppl):50.
3. 要 匡、松原洋一: わが国および欧米における遺伝学的検査の現状 血液フロンティア 2016;26(7):937-943.
4. 要 匡、黒木陽子、柳久美子: 次世代シーケンサーによる先天異常診断 小児科診療 2016;79(12):1749-1754.
5. 要 匡: 小児の IRUD (IRUD-P) 医学のあゆみ 2016;259(11):1113-1117.
- 6.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

(2) 国内学会講演・シンポジウム

1. 要 匡: ヒト疾患ゲノム解析ツールとしての次世代シーケンサー (シンポジウム) 日本遺伝学会 第88回大会. 三島(静岡). 9月7日 2016.
2. 要 匡: 医学における次世代シーケンスの現状と課題 (基調講演) JASIS 2016. 幕張. 9月9日 2016.
3. 要 匡: 疾患ゲノム解析の動向 (特別講演) 第23回 遺伝性疾患に関する出生前診断研究会. 長崎. 9月24日 2016.

(3) 国際学会一般演題発表

1. Kaname T, Yanagi K, C-S Ki, Niikawa N, Nishimura G, Mastuura N, Iso M, Kuroki Y, Mizuno S, S Y Cho, D-K Jin, Matsubara Y. Novel mutations in PDE4D and molecular pathology of acrodysostosis without hormone resistance. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), Kyoto, Japan, 3-7 April 2016.
2. Yanagi K, Iso M, Ganaha A, Kaname T. Rapid and accurate genetic testing for CHARGE syndrome based on long-range PCR and benchtop Next-Gen high-throughput sequence. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), Kyoto, Japan, 3-7 April 2016.
3. S Song, Kaname T, Sugano S. Next generation sequencing-based cancer precision medicine is on the horizon now. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), Kyoto, Japan, 3-7 April 2016.
4. Y Chinen, Nitta J, Kinjo T, Masamoto H, Aoki Y, Kaname T, Y Chinen. Three Repeated Cases of Fetal Cystic Hygroma in the First Trimester. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), Kyoto, Japan, 3-7 April 2016.
5. Kaname T, Yanagi K, Ganaha A, Higa M, Iso M, Matsui Y, Koiwa F, Kuroki Y, Suzuki M,

Matsubara Y. Three major mutations and their rapid detection of the SLC26A4 gene in East Asian patients with Pendred syndrome/enlarged vestibular aqueduct syndrome. EUROPEAN Human Genetics CONFERENCE 2016, Barcelona, Spain, 21-24 May 2016.

6. Kaname T, Y Chinen, Yanagi K, Iso M, Matsui Y, Hayashi K, Kuroki Y, Tohma T, Matsubara Y. A novel mutation in the VIPAS39 gene found in two families with atypical arthrogyriposis, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome. The American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting (ASHG2016), Vancouver, Canada, 18-22 October 2016.
7. Yanagi K, Sasaki H, Ohokubo K, Kobayashi K, Tajiri Y, Iso M, Matsui Y, Kuroki Y, Ogata H, Nakabayashi K, Okamura K, Hata K, Matsubara Y, Kaname T. A deletion mutation of the POLD1 gene in a Japanese woman with congenital partial lipodystrophy, mandibular hypoplasia, sensorineural deafness and short stature identified by whole-exome sequencing analysis. The American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting (ASHG2016), Vancouver, Canada, 18-22 October 2016.
8. Kuroki Y, Toyoda A, Noguchi H, Yanagi K, Fujiyama A, Kaname T. Analysis of the human subtelomeric regions to elucidate the real structure and pathogenesis of the related diseases. The American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting (ASHG2016), Vancouver, Canada, 18-22 October 2016.

3. 研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「頭蓋骨早期癒合疾患の次世代遺伝子一括診断システムの確立と治療標的分子の探索」
要 匡 (研究代表者) 2,200 千円.
2. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析 (研究代表者: 松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 20,000 千円
3. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点整備 (研究代表者: 松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 15,000 千円
4. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究 (研究代表者: 松原洋一)」
要 匡 (研究分担者) 5,000 千円
5. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「エピジェネティック希少疾患の治療に向けた研究および原因未解明な希少疾患に対する解析技術展開研究 (研究代表者: 吉浦孝一郎)」
要 匡 (研究分担者) 4,500 千円
6. 日本医療研究開発機構 委託研究費 「メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体制の構築と人材育成に関する研究」
要 匡 (研究分担者) 1,000 千円
7. 沖縄高等工業専門学校 共同研究費 「ゲノム解析による細胞評価および臨床培養士育成支援」
要 匡 1,300 千円
8. 国立遺伝学研究所 共同研究費 「ゲノム難読領域解読を目指した解析法の検討と実践」
要 匡 (研究代表者) 180 千円
9. 成育医療研究開発費 (27-14) 「次世代シーケンサーを用いた小児遺伝性疾患の診断システムの開発 (研究代表者: 小崎里華)」 要 匡 (研究分担者) 600 千円

4. その他

[教育活動]

要 匡

1. 沖縄リハビリテーション福祉学院 非常勤講師 (言語発達障害 I)

黒木陽子

1. 城西大学薬学部 非常勤講師 バイオインフォマティクスコース(講義)
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. 徳島大学医学部 非常勤講師
4. 神戸大学医学部 非常勤講師(講義)
5. 東京大学大学院新領域創成科 先端生命科学専攻(講義)
6. 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 客員研究員

[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
2. 日本先天異常学会 評議員
3. 出生前診断研究会 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. 信州大学 市民公開授業 講師

黒木陽子

1. 日本学術研究会ゲノムテクノロジー第164委員会 (JSPS 産学協力研究委員会) 委員

[審査等]

要 匡

1. 査読員 (国際誌: J Hum Genet, Am J Med Genet, Ped Int, Cong Anomal など)
2. 査読員 (国内誌: 日本小児科学会雑誌)
3. CITI-Japan 査読委員
4. 日本医療研究開発機構 評価委員

黒木陽子

1. 国際学術誌 査読 1編
2. テニュアトラック教員テニュアトラック審査 1件

柳久美子

1. 日本学術振興機構 審査員

[研究所運営への貢献]

要 匡

1. 成育メディカルゲノムセンター 運営委員
2. 遺伝子組換え実験安全委員会 委員

黒木陽子

1. 遺伝子組換え実験安全委員会 委員

