

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 遺伝性ミオパチーの次世代型統合的診断拠点形成
(英語) Establishment of integrated next-generation diagnostic center for hereditary myopathy
- 研究開発担当者 (日本語) 神経研究所 疾病研究第一部/メディカル・ゲノムセンター
ゲノム診療開発部 部長 西野一三
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, Director/ Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center Director Ichizo Nishino
- 実施期間： 平成26年 6月 2日 ~ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) ①全エクソーム解析・病理解析 ②国内外の連携 ③既知遺伝子のハイスループット解析と実証実験
- 開発課題名： (英語) ① Whole exome analysis /pathological analysis
② International and domestic networking
③ High-throughput analysis for known causative genes and validation study
- 研究開発分担者 (日本語) 神経研究所 疾病研究第一部 室長 野口悟
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, Section Chief, Satoru Noguchi.
- 分担研究 (日本語) 全エクソーム解析で得られた遺伝子変異の病原性証明
- 開発課題名： (英語) Proof of pathogenicity for mutations identified by whole exome analysis
- 研究開発分担者 (日本語) 神経研究所 疾病研究第一部 室長 三橋里美
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, NCNP, Section Chief, Satomi Mitsuhashi.

分担研究 (日本語) 既知遺伝子のハイスループット解析と実証実験
開発課題名: (英語) High-throughput analysis for known causative genes and validation

研究開発分担者 (日本語) メディカル・ゲノムセンター センター長 後藤雄一
所属 役職 氏名: (英語) Medical Genome Center, Director-in-General, Yu-ichi Goto

分担研究 (日本語) ミトコンドリア病を対象とする解析
開発課題名: (英語) Analysis for mitochondrial disease

研究開発分担者 (日本語) 病院 小児神経診療部 医師 石山昭彦
所属 役職 氏名: (英語) Medical staff, department of Child Neurology, National Center Hospital,
National Center of Neurology and Psychiatry, Akihiko ISHIYAMA

分担研究 (日本語) ①遺伝性ミオパチーの診断における画像登録システムの確立
②遺伝子型との相関解析
開発課題名: (英語) ①Establishment of imaging data registration system for hereditary
②Genotype-phenotype correlation analysis

II. 成果の概要 (総括研究報告)

3年間で計1362エクソームの解析を施行した。インハウスのゲノムデータベースを構築し、効率的なバリエーション検索および評価が可能となった。このシステムでは、これまでに解析した全エクソームデータを一気に検索可能であり、その結果、ADSSL1変異を有するミオパチー例が見いだされた(論文投稿中)。筋病理診断については、2014年~2016年(暦年)に827, 849, 914例と年々増加し筋疾患臨床の後方支援を行った。また、既知遺伝子変異スクリーニングについては、筋病理学的特徴に基づき遺伝性筋疾患を1)筋ジストロフィー、2)先天性ミオパチー、3)筋原線維性ミオパチー、4)代謝性ミオパチーの4つのパネルに分類した既知筋疾患原因遺伝子変異スクリーニングシステムを構築した。パネル構築後より臨床応用を開始し、2016年度末までに発端者1617例の解析を施行した。このうち診断が確定した例は377例で、診断確定率30%であった。

さらに、DMDおよびGNE遺伝子に特化した単一遺伝子パネルも構築した。DMD変異の約70%はエクソン単位の欠失または重複であり、現在MLPA法が封建収載されている。しかし点変異や小欠失・挿入などの変異を有する残り30%の例ではDMD遺伝子の全シーケンスが必要である。開発したDMDパネルは大欠失・重複と点変異などの小規模変異を合わせて検出できるものである。更に改良を進めた最終版では99%の例で変異が同定可能となると見込まれている。本技術については、今後検査会社に技術移転し、保険の枠組みで実施を目指している。GNEパネルは、これまで検出が困難であった大欠失・重複の検出を可能にした。臨床病理学的に典型的な臨床病理所見を呈しつつも、これまで片側アレルの点変異しか見いだされなかった11家系13例で対側アレルに欠失・重複変異を見いだした。

変異病原性の検証として、自己貪食空胞性ミオパチー患者細胞でのオルガネラでのpH測定を行い、

正常細胞との差異が観察されることを確認した。この系は、酸性オルガネラ機能異常の検証系として使用可能である。また、ORAI1 変異マウスを作製し解析した。肉眼的な変化は認められなかったが、筋張力に低下が見られた。同マウス由来細胞で細胞内カルシウム濃度に異常が見られた。

ミトコンドリア病については、ミトコンドリア DNA の構造変異と点変異のスクリーニングを MiSeq を用いて効率的に行う方法を確立した。核 DNA については、シトクローム c 酸化酵素欠損症患者症例 57 例のエクソーム解析を行った。新規病因遺伝子として *ESHG1* を同定し報告した。病因の可能性のある遺伝子がさらに複数見いだされており、機能解析を進めて病因確定を目指している。

骨格筋および脳画像 MRI・CT の管理、収集について、国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC; Integrative Brain Imaging Center) が開発した Web ベースのシステム (IBISS; Integrative Brain Imaging Support System) への登録システムを構築した。本システム内で登録した画像情報を用い、ゲノム解析で得られた遺伝子変異情報とあわせ、遺伝子型と画像情報における相関の解析を行った。骨格筋画像解析では遠位筋罹患を特徴とする遺伝性ミオパチーにおいて、特定の遺伝子と骨格筋画像の特徴が判明しつつある。遠位型の遺伝性ミオパチーの症例を今後更に見出し、相関関係を明らかにしていく予定である。

In the last 3 fiscal years, we performed 1362 exome analyses in total. We further established in-house genome database which allows efficient variant search and evaluation. With this system, all the data from all of our past exome analyses can be searched at one time, and we identified cases with myopathy due to ADSSL gene mutations (paper in submission). As for muscle pathology diagnosis, we have received increasing number of samples in 2014-2016: 827, 849 and 914 samples in each year respectively (calendar year), through which we backed up the clinical frontline. As for mutation screening for known causative genes, we established the system that consists of 4 panels depending on the pathological features: 1) muscular dystrophy, 2) congenital myopathy, 3) myofibrillar myopathy, and 4) metabolic myopathy. Through clinical application of the system, we have analyzed 1617 cases by the end of fiscal year 2016. Among them, we reached the final diagnosis in 377 cases, indicating that the successful diagnostic rate was 30%.

We further established two single gene panels respectively for DMD and GNE. Around 70% of DMD mutations are exonic deletions or duplications, which can be detected by the MLPA analysis that is covered by national medical insurance. Nevertheless, full sequence analysis is necessary to detect usually point mutations or small indels in the remaining 30% of cases. Newly developed DMD panel is expected to detect exonic deletions/duplications, point mutations, and other small scale mutations at one time. This technology is scheduled to be transferred to a commercial laboratory where DMD mutation analysis will be provided under the national medical insurance. As for GNE panel, it has made possible to detect large scale deletions and duplications which was hard to reveal by the usual method. We have identified deletions or duplications in 13 cases from 11 families for whom only one heterozygous point mutations had been identified albeit clinicopathologically typical GNE myopathy phenotype.

For validation of mutation pathogenicity, we confirmed the difference in the pH level in the acidic organelles in cells from patients with autophagic vacuolar myopathy as compared with control cells. This system can be used for evaluation of acidic organelle abnormality. We also produced ORAI1 mutant mice and analyzed them. Although there was no gross abnormalities, muscle contractile force was decreased. Furthermore, we confirmed abnormality in the intracellular calcium concentration in cells from the mice.

As for mitochondrial disease, we established efficient screening system to detect mitochondrial DNA structural and point mutations using MiSeq sequencer. For nuclear DNA mutations, we performed whole exome analysis in 57 cases. We identified and reported a new causative gene, ESHG1. We further identified several candidate causative genes for which we are currently doing functional assay to confirm the pathogenicity.

We developed a system to manage and collect MRI and CT data for skeletal muscle and brain using web-based Integrative Brain Imaging Support System (IBISS) which was developed by Integrative Brain Imaging Center (IBIC) at National Center of Neurology and Psychiatry. Genotype-imaging phenotype analysis was performed using registered data in the system. It appears that certain genotype and imaging features are associated in a hereditary myopathy characterized by distal muscle involvement. We are planning to clarify this association by further increasing the number of cases with distal myopathy.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 22件）

1. Inui T, Anzai M, Takezawa Y, Endo W, Kakisaka Y, Kikuchi A, Onuma A, Kure S, Nishino I, Ohba C, Saitsu H, Matsumoto N, Haginoya K: A novel mutation in the proteolytic domain of LONP1 causes atypical CODAS syndrome. *J Hum Genet.* [Epub ahead of print]
2. Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyata N, Nishino I: Targeted massively parallel sequencing and histological assessment of skeletal muscles for the molecular diagnosis of inherited muscle disorders. *J Med Genet.* 54(2): 104-110, Feb, 2017
3. Liang WC, Tian X, You CY, Chen WZ, Kan TM, Su YN, Nishino I, Wong LC, Jong YJ: Comprehensive target capture/ next-generation sequencing as a second-tier diagnostic approach for congenital muscular dystrophy in Taiwan. *PLoS One.* 12(2): e0170517, Feb, 2017
4. Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I: Biallelic Mutations

- in *MYPN*, Encoding Myopalladin, Are Associated with Childhood-Onset, Slowly Progressive Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet.* 100(1): 169-178, Jan, 2017
5. Zhu W, Mitsuhashi S, Yonekawa T, Noguchi S, Huei JC, Nalini A, Preethish-Kumar V, Yamamoto M, Murakata K, Mori-Yoshimura M, Kamada S, Yahikozawa H, Karasawa M, Kimura S, Yamashita F, Nishino I. Missing genetic variations in GNE myopathy: rearrangement hotspots encompassing 5'UTR and founder allele. *J Hum Genet.* 2017, 62, 159-166.
 6. Lee JM, Noguchi S. Calcium Dyshomeostasis in Tubular Aggregate Myopathy. *Int J Mol Sci.* 2016, 17, pii: E1952.
 7. Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I: Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1. *Brain.* 139(Pt 9): e50, Sep, 2016
 8. Termglinchan T, Hisamatsu S, Ohmori J, Suzumura H, Sumitomo N, Imataka G, Arisaka O, Murakami N, Minami N, Akihiko I, Sasaki M, Goto Y, Noguchi S, Nonaka I, Mitsuhashi S, Nishino I. Novel TK2 mutations as a cause of delayed muscle maturation in mtDNA depletion syndrome. *Neurol Genet.* 2016, 2, e95.
 9. Takayama K, Mitsuhashi S, Shin JY, Tanaka R, Fujii T, Tsuburaya R, Mukaida S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I. Japanese multiple epidermal growth factor 10 (MEGF10) myopathy with novel mutations: A phenotype-genotype correlation. *Neuromuscul Disord.* 2016, 26, 604-609.
 10. Hamanaka K, Goto K, Arai M, Nagao K, Obuse C, Noguchi S, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Nishino I. Clinical, muscle pathological, and genetic features of Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy 2 (FSHD2) patients with SMCHD1 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2016, 26, 300-308.
 11. Okubo M, Minami N, Goto K, Goto Y, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *J Hum Genet.* 2016, 61, 483-489.
 12. Matsuda C, Kiyosue K, Nishino I, Hayashi YK: Dysferlinopathy Fibroblasts Are Defective in Plasma Membrane Repair. *PLoS Curr.* Online 7, Oct, 2015
 13. Endo Y, Noguchi S, Hara Y, Hayashi YK, Motomura K, Miyatake S, Murakami N, Tanaka S, Yamashita S, Kizu R, Bamba M, Goto Y, Matsumoto N, Nonaka I, Nishino I. Dominant mutations in *ORAI1* cause tubular aggregate myopathy with hypocalcemia via constitutive activation of store-operated Ca²⁺ channels. *Hum Mol Genet* 2015, 24, 637-648.
 14. Liang WC, Zhu WH, Mitsuhashi S, Noguchi S, Sacher M, Ogawa M, Shin HH, Jong YJ, Nishino I: Congenital muscular dystrophy with fatty liver and infantile-onset cataract caused by TRAPPC11 mutations: broadening of the phenotype. *Skeletal Muscle.* 5:29,eCollection, Aug, 2015
 15. Yonekawa T, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 86(3): 280-287, Mar 2015
 16. Tanboon J, Hayashi YK, Nishino I, Sangruchi T: Kyphoscoliosis and easy fatigability in a 14-year-old boy. *Neuropathology.* 35(1): 91-93, Feb 2015
 17. Dong M, Noguchi S, Endo Y, Hayashi YK, Yoshida S, Nonaka I, Nishino I: *DAG1* mutations associated with asymptomatic hyperCKemia and hypoglycosylation of α dystroglycan. *Neurology.* 84(3): 273-279, Jan, 2015

18. Endo Y, Dong M, Noguchi S, Ogawa M, Hayashi YK, Kuru S, Sugiyama K, Nagai S, Ozasa S, Nonaka I, Nishino I. Milder forms of muscular dystrophy associated with *POMGNT2* mutations. *Neurology: Genetics*, 2015, 1, e33.
19. Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(8): 912-915, Aug, 2014
20. Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N: Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord*. 24(7): 642-647, Jul, 2014
21. Kajino S, Ishihara K, Goto K, Ishigaki K, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I, Hayashi YK: Congenital fiber type disproportion myopathy caused by LMNA mutations. *J Neurol Sci*. 340(1-2): 94-98, May, 2014
22. Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK: A nationwide survey on marinesco-sjogren syndrome in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 9(1): 58, Apr, 2014

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development of Therapy for GNE Myopathy. 口頭, Nishino I, 3rd International Rare Diseases Research Consortium Conference. Paris, France (Conference Center University Pierre et Marie Curie), 2.8, 2017(2.8-2.9)
2. Alu-mediated copy number variants in GNE myopathy. ポスター, Zhu W, Mitsuhashi S, Yonekawa T, Noguchi S, Chai Yui Huei J, Nalini A, Preethish-Kumar V, Yamamoto M, Murakata K, Mori-Yoshimura M, Kamada S, Yahikozawa H, Karasawa M, Kimura S, Yamashita F, Nishino I 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8), 国外
3. Genotype-phenotype correlation in VLCAD deficiency. ポスター, Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I 21st International Congress of the World Muscle Society, Gradana, Spain (Palacio de Congresos de Granada), 10.6, 2016 (10.4-10.8), 国外
4. GNE myopathy – mechanism and therapy. 口頭, Nishino I, 5th International Congress of Myology, Lyon, France (Lyon Convention Centre), 3.16, 2016(3.14-3.18), 国外
5. Inclusion body myositis – Current status. 口頭, Nishino I, 5th International Congress of Myology, Lyon, France (Lyon Convention Centre), 3.16, 2016(3.14-3.18), 国外
6. Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy(LSM). ポスター, Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 新宿区(京王プラザホテル), 6.4, 2016(6.3-6.5),国内
7. 先天性ミオパチーにおける既知既存原因遺伝子の検出頻度. ポスター, 西川敦子, 三橋里美, 西野一三, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸市(神戸国際展示場), 5.18, 2016(5.18-5.21),国内

8. Variant to mutation –pathology, next generation sequencing, cellular biology.ポスター, Zhu W, Ito T, Tanboon J, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nishino I, 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4), 国外
9. Severe congenital myofibrillar myopathy with intranuclear rods due to *LMNA* E383K mutation. ポスター, Nishikawa A, Mitsuhashi S, Mitsuhashi H, Noguchi S, Nishino I 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4), 国外
10. Homozygous splicing mutation in *ISPD* gene in a girl with Walker-Warburg syndrome. ポスター, Tanboon J, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I:20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.2, 2015 (9.30-10.4), 国外
11. Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy. ポスター, Takayama K, Mitsuhashi S, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I, 20th International Congress of the World Muscle Society, Brighton, UK (Brighton Dome), 10.1, 2015 (9.30-10.4), 国外
12. 次世代シーケンサーを用いた遺伝性筋疾患の遺伝子解析. ポスター, 三橋里美, 西野一三, 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟(朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)), 5.22,2015(5.20-5.23), 国内
13. Treatment of GNE myopathy. 口演,Nishino I:14th AOMC ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2015 (AOMC), Bangkok, Thailand,(Shangri-La Hotel), 3.3, 2015(3.1-3.4), 国外
14. Muscle Weakness and Fibrosis Due to Cell Autonomous and Non-cell Autonomous Events in Collagen VI Deficient Congenital Muscular Dystrophy. 口頭, Satoru Noguchi, International Conference on Collagen VI Disorders, 2017/2/24, 国外
15. ジストロフィン-結合糖タンパク質複合体研究の最近の展開. 口頭, 野口 悟, 第 2 回日本筋学会学術集会 記念講演, 小平市(国立精神・神経医療研究センター), 2016/8/5, 国内.
16. Sialic acid therapy in GNE myopathy: Lessons from other HIBMs. 口頭, Satoru Noguchi, 215th ENMC International Workshop, 2015/11/14, 国外
17. Clinical and molecular aspects: Asian cohort. 口頭, Satoru Noguchi, 215th ENMC International Workshop, 2015/11/14, 国外
18. Two events in the pathogenesis of congenital muscular dystrophy with collagen VI deficiency. 口頭, Satoru Noguchi, 10th Japanese-French Workshop, 2015/7/2, 国外
19. GNE ミオパチー: シアル酸合成低下が引き起こす遺伝性筋疾患. 口頭, 野口 悟, 第 38 回日本分子生物学会年回/第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015/12/2, 国内.
20. Sialyllactose trial on GNE myopathy mouse model. 口頭, Satoru Noguchi, GNE myopathy Consortium Workshop, Berlin, Germany, 2014/10/12, 国外
21. ミトコンドリア病に関わる基礎研究の進展, 口頭, 後藤雄一, 企画セミナー 1 : ミトコンドリア病: A reappraisal. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014/5/30, 国内
22. ミトコンドリア脳筋症: MELAS の脳卒中発作に対するタウリン療法の開発, 国内, 後藤雄一, 共同研究支援委員会主催セミナー. 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014/5/30, 国内

23. ミトコンドリア呼吸鎖異常省の診断における Blue-Native 電気泳動 (BN-PAGE) , ポスター, 水野葉子, 三牧正和, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 岩崎博之, 斎藤真木子, 岡明, 水口雅, 後藤雄一, 第 56 回日本小児神経学会学術集会, 浜松, 2014/5/30, 国内
24. Targeted exome sequencing identified a novel genetic disorder in mitochondrial fatty acid β -oxidation, ポスター, Sakai C, Matsushima Y, Sasaki M, Miyamoto Y, Goto Y, Euromit 2014, Tampere, Finland, 2014/6/14, 国外
25. Leigh-like syndrome associated with calcification of the bilateral basal ganglia caused by compound heterozygous mutations in mitochondrial poly(A) polymerase, ポスター, Matsushima Y, Hatakeyama H, Takeshita E, Kitamura T, Kobayashi K, Yoshinaga H, Goto Y, Euromit 2014, Tampere, Finland, 2014/6/14, 国外
26. Mitochondrial Disease, 口頭, Goto Y, Asian & Oceanian Epilepsy Congress 2014. Singapore, 2014/8/7, 国外
27. *ECHS1* の変異は呼吸鎖の活性低下を伴う Leigh 脳症を引き起こす, 口頭, 坂井千香, 松島雄一, 山口清次, 佐々木征行, 宮本雄策, 後藤雄一, 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 2014/12/5, 国内
28. MELAS 脳卒中発作における AQP4 の発現低下, ポスター, 金田大太, 新宅雅幸, 窪田-坂下美恵, 加藤忠史, 後藤雄一, 第 14 回日本ミトコンドリア学会年会, 福岡, 2014/12/5, 国内
29. Blue-Native PAGE (BN-PAGE) にて呼吸鎖複合体 I および IV 低下を認め、POLG 遺伝子異常が判明したミトコンドリア病の一例, ポスター, 水野葉子, 三牧正和, 太田さやか, 下田木の実, 高橋長久, 岩崎博之, 岡明, 片山菜穂子, 生井良幸, 水口雅, 後藤雄一, 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015/5/29, 国内
30. MELAS 患者における WPW 症候群の合併, ポスター, 平出拓也, 石山昭彦, 瀬川和彦, 竹下絵里, 本橋裕子, 小牧宏文, 斎藤貴志, 中川栄二, 須貝研司, 後藤雄一, 佐々木征行, 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015/5/29, 国内
31. ミトコンドリア DNA3242A>G 遺伝子変異を認めたミトコンドリア脳筋症の 1 女児例, ポスター, 伊藤昌弘, 玉木久光, 立岡祐司, 西野一三, 後藤雄一, 春日悠岐, 川口忠恭, 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016/6/3, 国内
32. Overview - mtDNA medicine, 口頭, Goto Y, The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), Tokyo, 2016/10/31, 国内
33. Mutations in iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 cause progressive cavitating leukoencephalopathy, poster, Akihiko Ishiyama, Chika Sakai, Yukari Endo, et al., 20th international congress of the world muscle society, 2015.10.1, 国外
34. Type-specific selectivity pattern of skeletal muscle images in spinal muscular atrophy, poster. Michio Inoue, Akihiko Ishiyama, Hirofumi Komaki, et al., 20th international congress of the world muscle society, 2015/10/1, 国外
35. Selectivity pattern of lower limb skeletal muscle images in Limb-Girdle muscular dystrophy 2A (LGMD 2A) with database of muscular images of patients with Limb-Girdle muscular dystrophy (IBIC-LG) in Japan, poster, Emi Iwabuchi, Michio Inoue, A. Ishiyama, et al., 21st international congress of the world muscle society, 2016/10/4-8, 国外

36. Fasciitis was demonstrated at early stage in patients with juvenile dermatomyositis, poster, Akihiko Ishiyama, Ikuhiko Shibuya, Satomi Mitsuhashi, et al., 21st international congress of the world muscle society, 2016/10/4-8, 国外
37. 脊髄性筋萎縮症における下肢骨格筋画像の筋選択性の特徴, 口演, 井上道雄、石山昭彦、小牧宏文ら, 第 57 回日本小児神経学会学術集会, 2015/5/28, 国内
38. ISPD 変異による α -dystroglycanopathy 乳児例, 口演, 石山昭彦、高橋孝治、Jantima Tanboon ら, 第 63 回日本小児神経学会関東地方会学術集会, 2015/9/3, 国内
39. 鉄硫黄アッセンブリング調節因子である IBA57 遺伝子は progressive cavitating leukoencephalopathy をひきおこす, 口演, 石山昭彦、遠藤ゆかり、三橋里美ら, 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 2016/6/4, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究の現況, 後藤雄一, ミトコンドリア病患者家族の会 2014 年大阪勉強会, 大阪, 2014/10/11, 国内
2. ミトコンドリア病の遺伝子・ゲノム解析の現状と課題, 後藤雄一, イルミナ・ゲノムサミット 2015, 東京, 2015/6/4, 国内
3. ミトコンドリア病, 後藤雄一, レーベル病患者会勉強会, 東京, 2016/1/24, 国内
4. エナジーメタボリズムとミトコンドリア病, 後藤雄一, ゲノム創薬・医療フォーラム第 5 回懇話会, 東京, 2016/4/26, 国内
5. ミトコンドリア病をとりまく医療と治療研究の現況, 後藤雄一, ミトコンドリア病患者家族の会 2016 年大阪勉強会, 大阪, 2016/7/2, 国内
6. ミトコンドリア病とはどんな病気? -難病研究班の活動と目標-, 後藤雄一, 市民公開講座-ミトコンドリア病を知る, 札幌, 2016/11/19, 国内
7. ミトコンドリア病, 後藤雄一, 第 7 回遺伝カウンセリング研修会, 札幌, 2016/7/17, 国内

(4) 特許出願

なし