

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) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
(英語) Platform Program for Promotion of Genome Medicine

研究開発課題名：(日本語) 成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究
(英語) Genetic studies of rare and intractable diseases in pediatrics and obstetrics for personalized medicine

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所所長 松原 洋一
所属 役職 氏名：(英語) Yoichi Matsubara, M.D. Director, National Center for Child Health and Development Research Institute

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 小児リンパ性白血病、小児リンパ腫に関する研究
開発課題名：(英語) Genomic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma aiming the tailor-made medicine realization

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部 部長 清河 信敬
所属 役職 氏名：(英語) Nobutaka Kiyokawa, Department head, Department of Pediatric Hematology and Oncology, National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 先天性・後天性成長障害に関する研究
開発課題名：(英語) Molecular basis of congenital and acquired growth disorders

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 部長 深見 真紀
所属 役職 氏名：(英語) Maki Fukami, Department head, Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 先天奇形症候群に関する研究
開発課題名: (英語) Genomic research on congenital anomaly syndromes

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 ゲノム医療研究部 部長 要 匡
所属 役職 氏名: (英語) Tadashi Kaname, Department head, Department of Genome Medicine,
National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 成育疾患ゲノム・エピゲノム解析手技の開発
開発課題名: (英語) Development of genetic and epigenetic analysis methods for pediatric
and perinatal medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部 部長 秦 健一郎
所属 役職 氏名: (英語) Kenichiro Hata, Department head, Department of Maternal-Fetal Biology,
National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 大量配列解析と疾患関連変異同定
開発課題名: (英語) Sequencing analysis of childhood diseases

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター
副センター長 久保 充明
所属 役職 氏名: (英語) Michiaki Kubo, Deputy Director,
RIKEN Center for Integrative Medical Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

先行する理化学研究所との連携によって、これまでにすでに合計 636 例分のシーケンズデータを得ており (小児リンパ芽球性白血病: エクソーム 150 例、RNA seq 150 例 先天性内分泌・代謝性疾患: ターゲットリシーケンズ 198 例、エクソーム 24 例 奇形症候群、ターゲットリシーケンズ 96 例、エクソーム 18 例)、小児がんや先天異常解析の連携作業は十分に経験を積んできた。本年度は小児リンパ腫でエクソーム 30 例、RNA seq 30 例、先天性・後天性成長障害でエクソーム 10 例、先天奇形症候群でエクソーム 10 例を選定し、理化学研究所との連携でシーケンズ解析を進めた。小児リンパ腫・成長障害・先天奇形症候群いずれの症例にも、これまで報告されていない遺伝子異常が見つかり、現在その詳細を解析中である。

英文

In collaboration with the RIKEN institute, we sequenced and analyzed a total of 636 cases: 150 cases of childhood acute lymphoblastic leukemia, 222 cases of inborn errors of metabolism and congenital disorders of the endocrine system, and 104 cases of congenital

anomalies consequently. In this period, in the RIKEN institute, there were 30 cases of childhood lymphoma, 10 cases of growth disorders, and 10 cases of congenital anomalies. Several previously unreported mutations have been found, and detailed analyses are ongoing.

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 16 件)

1. Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet.* 135(2):209-22, 2016
2. Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 61(1):33-9, 2016.
3. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, Kanno J, Adachi M, Naiki Y, Tanaka H, Mabe H, Yagasaki H, Kure S, Matsubara Y, Tajima T, Kashimada K, Ishii T, Asakura Y, Fujiwara I, Soneda S, Nagasaki K, Hamajima T, Kanzaki S, Jinno T, Ogata T, Fukami M; Japanese SHOX study group. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet.* 61(7):585-91, 2016.
4. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *J Hum Genet.* 61(6):547-53, 2016.
5. Miyake H, Yamada S, Fujii Y, Sawai H, Arimori N, Yamanouchi Y, Ozasa Y, Kanai M, Sago H, Sekizawa A, Takada F, Masuzaki H, Matsubara Y, Hirahara F, Kugu K. Nationwide survey for current clinical status of amniocentesis and maternal serum marker test in Japan. *J Hum Genet.* 61(10):879-884, 2016.
6. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M. NR0B1 Frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty. *Sex Dev.* 0(4):205-209, 2016.
7. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T,

- Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype. *Haematologica*.102(1):118-129.2017.
8. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M. Complex genomic rearrangement within the GNAS region associated with familial pseudohypoparathyroidism type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 101(7):2623-7, 2016.
 9. Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M. Identical NR5A1 missense mutations in two unrelated 46,XX individuals with testicular tissues. *Hum Mutat*. 38(1):39-42, 2017.
 10. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. *J Cell Mol Med*. 2017 Mar 24. doi: 10.1111/jcmm.13146. [Epub ahead of print]
 11. Honda A, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanikawa A, Amagai M, Kubo A. Somatic HRAS p.G12S mosaic mutation causes unilaterally distributed epidermal nevi, woolly hair and palmoplantar keratosis. *J Dermatol*. 2017 Mar 11. doi: 10.1111/1346-8138.13801
 12. Tode N, Kikuchi T, Sakakibara T, Hirano T, Inoue A, Ohkouchi S, Tamada T, Okazaki T, Koarai A, Sugiura H, Niihori T, Aoki Y, Nakayama K, Matsumoto K, Matsubara Y, Yamamoto M, Watanabe A, Nukiwa T, Ichinose M. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. *Cancer Sci*. 2017 Mar 13. doi: 10.1111/cas.13233. [Epub ahead of print]
 13. Suzuki E, Shima H, Toki M, Narumi S, Ogata T, Kamimaki T, Fukami M. Complex X-chromosomal rearrangements in two women with ovarian dysfunction: Implications for chromothripsis/chromoanaysynthesis-dependent and -independent origins of complex genomic alterations. *Cytogenet Genome Res*. 150(2): 86-92, 2016
 14. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Non-Syndromic Short Stature. *Mol Syndromol* 7(1): 3–11, 2016
 15. Fukami M, Shima H, Suzuki E, Ogata T, Matsubara K, Kamimaki T, Catastrophic Cellular Events Leading to Complex Chromosomal Rearrangements in the Germline. *Clin Genet* 2016 (in press)
 16. Ganaha A, Tono T, Kaname T, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Maeda H, Suzuki M. A novel CHD7 variant and cochlear implantation via a suprameatal approach with cartilage protection in a CHARGE patient with Kallmann syndrome phenotype: A Case Report. *Otol Neurotol*, 2017. in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pre-Congress Symposium "Human Genetics in Japan", 口頭, 松原洋一, ICHG2016, 2016/4/3, 国内
2. 日本における未診断疾患イニシアチブ, 口頭, 松原洋一, 第13回国際人類遺伝学会ランチョンセミナー13, 2016/4/6, 国内
3. Update on the molecular genetics and pathogenesis of RASopathies, 口頭, 松原洋一, 第13回国際人類遺伝学会ランチョンセミナー19, 2016/4/7, 国内
4. IRUD が変えるこれからの遺伝医療・遺伝医学, 口頭, 松原洋一, 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部開設20周年記念式典, 2016/5/7, 国内
5. 未診断疾患イニシアチブ (IRUD-P), 口頭, 松原洋一, 第119回日本小児科学会学術集会, 2016/5/13, 国内
6. 希少遺伝性疾患研究の最前線, 口頭, 松原洋一, 第22回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2016/6/3, 国内
7. 日本小児神経学会が行うべき行動研究のあり方について, 口頭, 松原洋一, 第57回日本小児神経学会, 2016/6/4, 国内
8. 国立高度専門医療研究センターの特色を生かしたナショナルセンター・バイオバンクネットワーク (NCBN), 口頭, 松原洋一, 第4回コホート研究シンポジウム, 2016/6/17, 国内
9. 小児科医が知っておきたい希少疾患の基礎知識と最近の話題, 口頭, 松原洋一, 第8回日本小児科学会 長野地方会, 2016/6/26, 国内
10. 未診断疾患・希少疾患の解明を目指して～わが国でも動き始めた未診断疾患イニシアチブ (IRUD), 口頭, 松原洋一, 第13回東北遺伝医学セミナー, 2016/6/28, 国内
11. Rare Disease Research in Japan, 口頭, 松原洋一, The 4th International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, 2016/11/16, 国内
12. 新生児におけるゲノム医療 Genomic medicine for newborns, 口頭, 松原洋一, 第61回日本新生児成育医学会・学術集会, 2016/12/1, 国内
13. 小児遺伝と IRUD 研究 (希少疾患研究), 口頭, 松原洋一, 第39回日本小児遺伝学会学術集会シンポジウム講演, 2016/12/10, 国内
14. Ohki K, Hirabayashi S, Yaguchi A, Terada K, Ohkubo J, Shiba N, Kato M, Fukushima T, Koh K, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. Genetic Abnormalities and Prognosis in Pediatric B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia without conventional genetic abnormalities; Tokyo Children's Cancer Study Group. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego. 2016/ 12/3-6, 国外
15. 大木健太郎, 平林真介, 加藤元博, 中林一彦, 秦健一郎, 梶原良介, 高橋浩之, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 小原明, 清河信敬. Incidence and clinical relevance of MEF2D- and ZNF384-related fusion genes in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L0416/0616 study. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会. 東京. 2016/ 12/15-17, 国内
16. Yuuya Saito, Kentaro Ohki, Shinsuke Hirabayashi, Akinori Yaguchi, Motohiro Kato, Kazuhiko Nakabayashi, Isao Komori, Masako Imai, Ryosuke Kajiwara, Miho Maeda, Tsuyoshi Morimoto, Manabu Sotomatsu, Shohei Yamamoto, Kenichiro Hata, Hiroyuki

Takahashi, Takashi Fukushima, Katsuyoshi Koh, Atsushi Manabe, Akira Ohara, Nobutaka Kiyokawa. Recurrent MEF2D fusions in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia. The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Yokohama. 2016/ 10/13-15, 国内

17. SHOX 半量不全を招く遺伝子異常の網羅的解析, 口頭, 島彦仁、内木康博、室谷浩二、濱島崇、曾根田瞬、堀川玲子、神野智子、中村明枝、朝倉由美、安達昌功、緒方勤、神崎晋、深見真紀, 第 3 回 SHOX 異常症研究会 2016/5/28, 国内.
18. Sequence Variations in Genes of the GH-IGF-1 Axis in Children with Idiopathic Short Stature. 口頭, Hattori A, Katoh-Fukui Y, Matsubara K, Igarashi M, Suzuki E, Nakamura A, Tanaka H, Nagasaki K, Muroya K, Horikawa R, Ida S, Tanaka T, Kamimaki T, Mitani M, Ogata T, Fukami M. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016/11/18, 国内開催の国際学会
19. Genome-wide copy-number analysis of fifty Silver-Russell syndrome patients without known etiology. 口頭, Inoue T, Nakamura A, Fuke T, Yamazawa K, Sano S, Matsubara K, Oka A, Fukami M, Kagami M. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016/11/18, 国内開催の国際学会
20. DNA methylation defects in short children born small for gestational age. 口頭, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Sano S, Naiki Y, Yatsuga S, Nishioka J, Nagasaki K, Muroya K, Kitanaka S, Tajima T, Horikawa R, Ogata T, Fukami M, Kagami M. The 9th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, Tokyo, 2016/11/20, 国内開催の国際学会
21. 成長障害の分子基盤. 口頭,深見真紀, 第 40 回東京成長ホルモン成長因子セミナー, 東京, 2016/6/24, 国内
22. Rapid and accurate genetic testing for CHARGE syndrome based on long-range PCR and benchtop Next-Gen high-throughput sequence. ポスター, K Yanagi, M Iso, A Ganaha, T Kaname., The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016) Kyoto, 2016/4/3-7, 国外
23. ヒト疾患ゲノム解析ツールとしての次世代シーケンサ, 口頭, 要匡, 日本遺伝学会第 88 回大会, 三島, 2016/9/7, 国内
24. A novel mutation in the VIPAS39 gene found in two families with atypical arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome., ポスター, T Kaname, Y Chinen, K Yanagi, M Iso, Y Matsui, K Hayashi, Y Kuroki, T Tohma, Y Matsubara., The American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting (ASHG2016), Vancouver, Canada, 2016/10/18-22, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 背を高くする遺伝子の話. 口頭,深見真紀, 第 26 回川崎内分泌の会, 川崎, 2016/10/7, 国内

(4) 特許出願

該当なし