

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名：(英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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

【サブテーマ 1/Subtheme 1】

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：がん領域
開発課題名：(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名 (英語) National Cancer Center Research Institute・President・Hitoshi Nakagama

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：がん領域
開発課題名：(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cancer

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所・所長・村上善則
所属 役職 氏名：(英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Dean・Yoshinori Murakami

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：がん領域
開発課題名：(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cancer

研究開発分担者 (日本語) 東京大学院医学系研究科・教授・間野博行
所属 役職 氏名 : (英 語) The University of Tokyo, Graduate School of Medicine・Professor・
Hiroyuki Mano

【サブテーマ2/Subtheme 2】

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
開発課題名 : (英 語) Development of a support system for patient decision-making and an
information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科・教授・加藤和人
所属 役職 氏名 : (英 語) Graduate School of Medicine, Osaka University・Professor・
Kazuto Kato

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
開発課題名 : (英 語) Development of a support system for patient decision-making and an
information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座・教授・武藤 学
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Therapeutic Oncology, Graduate School of Medicine,
Kyoto University・Professor・Manabu Muto

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理
開発課題名 : (英 語) Development of a support system for patient decision-making and an
information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人岡山大学 医歯薬学総合研究科・教授・豊岡伸一
所属 役職 氏名 : (英 語) Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
Okayama University・Professor・Shinichi Toyooka

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理
開発課題名 : (英 語) Development of a support system for patient decision-making and an
information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学病院 がん遺伝子診断部・特任教授・西原広史
所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University Hospital, Division of Clinical Cancer Genomics・
Professor・Hiroshi Nishihara

○分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
開発課題名 : (英 語) Development of a support system for patient decision-making and an
information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学医学部附属病院 検査部/遺伝子診療部・検査部部長 (診療教授)・
松下一之
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Laboratory Medicine & Division of Clinical Genetics
and Proteomics・Director of Laboratory Medicine (Clinical Professor)・
Kazuyuki Matsushita

【サブテーマ 3/Subtheme 3】

○分担研究 (日本語) 国際標準化機構 (ISO) におけるバイオバンクの規格化等の対応
開発課題名: (英語) Investigation of Standardization of Biobank/Biobanking by ISO

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学・医学部・教授・増井 徹
所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine・Professor・Tohru Masui

【サブテーマ 4/Subtheme 4】

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名: (英語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 信州大学医学部・教授・福嶋義光
所属 役職 氏名: (英語) Shinshu University School of Medicine・Professor・Yoshimitsu Fukushima

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者のためのプログラム開発
開発課題名: (英語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) お茶の水女子大学・教授・沼部博直
所属 役職 氏名: (英語) Ochanomizu University・Professor・Hironao Numabe

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名: (英語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部・教授・小崎健次郎
所属 役職 氏名: (英語) Keio University School of Medicine・Professor・Kenjiro Kosaki

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名: (英語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人秋田大学大学院医学系研究科小児科学・教授・高橋 勉
所属 役職 氏名: (英語) Akita University Graduate School of Medicine, Department of Pediatrics・Professor・Tsutomu Takahashi

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名: (英語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人岩手医科大学医学部臨床遺伝学科・教授・福島明宗
所属 役職 氏名: (英語) Iwate Medical University School of Medicine, Department of Clinical Genetics・Professor・Akimune Fukushima

○分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発

- 開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人徳島大学・教授・井本逸勢
所属 役職 氏名： (英 語) Tokushima University・Professor・Issei imoto
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 鳥取大学医学部附属病院遺伝子診療科・教授・難波栄二
所属 役職 氏名： (英 語) Clinical Genetics, Tottori University Hospital・Professor・Eiji Nanba
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 東海大学医学部専門診療学系産婦人科学・教授・和泉俊一郎
所属 役職 氏名： (英 語) Department of Obstetrics and Gynecology, Specialized Clinical Science, Tokai University School of Medicine・Professor・Shunichiro Izumi
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 神奈川県立こども医療センター・部長・黒澤健司
所属 役職 氏名： (英 語) Kanagawa Children's Medical Center・Director・Kenji Kurosawa
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発
開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine
- 研究開発分担者 (日本語) 愛知県心身障害者コロニー・研究員兼臨床第一部長・水野誠司
所属 役職 氏名： (英 語) Aichi Human Service Center・Division chief of Pediatrics and research associate・Seiji Mizuno
- 分担研究 (日本語) ゲノム医療従事者の育成プログラム開発 (家族性腫瘍)
開発課題名： (英 語) The development of training and education programs for the medical staffs in the field of genomic medicine (hereditary cancer)
- 研究開発分担者 (日本語) 栃木県立がんセンター研究所・がん遺伝子研究室/がん予防研究室・技幹・菅野康吉
所属 役職 氏名： (英 語) Oncogene Research Unit/Cancer Prevention Unit, Tochigi Cancer Center Research Institute・Chief Investigator・Kokichi Sugano

【サブテーマ5/Subtheme 5】

- 分担研究： (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

開発課題名： (英語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank.

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部病理学教室・教授・金井弥栄

所属 役職 氏名： (英語) Department of Pathology, Keio University School of Medicine・Professor・Yae Kanai

○分担研究： (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用

開発課題名： (英語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank.

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター・先端医療開発センター長・落合淳志

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, EPOC・Director・Atsushi Ochiai

II. 成果の概要 (総括研究報告)

※添付資料1)・2)あり。

【本研究全体の目標】本研究の目標は「ゲノム医療開発の課題として、クリニカルシーケンス (CS) と偶発的・二次的所見 (IF/SF) への対処を中心に取り上げ、実施体制を開発し、実際に臨床研究として試行・実証すること」である。互いに関連する5つのサブテーマを並行させて総合的に取り組み、適切なゲノム医療提供体制のモデル例を提供することを目指した。成果の概要はサブテーマ毎に下記の通り。

【サブテーマ1】ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究(がん)：体細胞CSとして、国立がん研究センター(NCC)においてがん関連100遺伝子を搭載したカスタム多遺伝子診断パネル(NCCオンコパネル)が治療選択に有効であることを示唆した。H28年度より、院内に品質保証された遺伝子検査室を開設し、実診療に近い形で100例の解析を行った。H29年2月、NCCオンコパネル検査は、国内臨床検査企業とともに厚生労働省先駆け申請審査の指定を受け、薬事承認を目ざし開発を進めている。また、体細胞CSの技術開発として、東京大学ではTodai OncoPanel (TOP)の開発を行った。FFPE検体からDNAパネルとして488遺伝子のSNV/indel/コピー数異常を、RNAパネルとして475遺伝子の融合を解析する系を、独自のデータ解析パイプラインを含めて確立し、検証を行った。

生殖細胞系列CSとして、他事業によりH11年度から維持される国内の遺伝性腫瘍の多施設共同研究体と連携して、遺伝性腫瘍を疑う多様な症例に広く適用できる多遺伝子パネルNCCオンコパネルFCを作製した。臨床現場で多遺伝子パネルのデータの品質検査・変異コール・アノテーションを行う機能と機動性に優れたWindows上のgraphic user interfaceを構築し、NCCオンコパネルFCのデータのアノテーションを実施し、検査報告書を作成する遺伝性腫瘍のゲノム医療のフローのモデルを実証的に構築した。

【サブテーマ1】(神経・筋疾患及び知的障害)：ゲノム医療提供体制のモデルとして、国立精神・神経医療研究センター(NCNP)にメディカル・ゲノムセンターを設立した。将来のオールジャパン体制での臨床ゲノムデータを解析・格納・参照するためのデータベースの整備を先んじて行い、1,470例の全エクソームシーケンス(WES)と2,402例の筋疾患原因遺伝子ターゲットシーケンスデータを格納した。保険収載検査、研究的検査(単一遺伝子解析、パネル遺伝子解析、WES等)を行い、遺伝子検査手順のフローを作成、結果報告と遺伝カウンセリングを实践、ゲノム医療実装の基盤を整えた。ゲノム医療を推進する人材育成として、精神・神経疾患等に関する遺伝カウンセリングセミナーを毎年開催した。

【サブテーマ1】(小児遺伝性希少難病)：国立成育医療研究センター(NCCHD)では、小児難治性遺伝性疾患に対する早期診断法として、ろ紙血を用いた新生児スクリーニングをファブリー病、ポンペ病などの先天代謝異常症および重症複合免疫不全症に対して行い、陽性者に対しては確定診断のためのダイレクトシーケンスまたはNGSによるターゲットリシーケンス(パネル解析)による遺伝子解析を実施した。小児期における遺伝子診断は種々の倫理的側面を含んでおり、スクリーニング陽性患者家族に対するカウンセリング体制の構築を目指し、そのなかで関連する技術を習得することで人材の育成に努めた。

【サブテーマ1】（循環器疾患）：国立循環器病研究センター（NCVC）において、遺伝性循環器疾患のCSと遺伝子診療とゲノム研究の体制整備を行った。致死性遺伝性不整脈・家族性高コレステロール血症・マルファン症候群についてターゲット遺伝子のシークエンスを実施し、全国からの検体を受けて遺伝子検査を実施する体制を整備した。遺伝子検査室、臨床遺伝相談室と臨床部門およびバイオバンク、研究部門からなる遺伝子診療及びゲノム研究体制を構築した。

【サブテーマ1】（感染症・糖尿病疾患等）：国立国際医療研究センター（NCGM）において、感染症と糖尿病等疾患領域の試行的・実証的臨床研究を行った。①感染症（AIDS、肝炎、結核をモデル疾患）：病原体については、そのゲノム情報を解析し臨床現場で活用するための医学的意義付け・結果報告を試行・実証し、宿主についてはファルマコジェネティクス検査を試行して有用性を検証した。②糖尿病等疾患領域：2型糖尿病が増悪因子となる非アルコール性脂肪肝などの予測因子・診断マーカーの有用性評価を行った。NCGM 病院に診療科横断的な組織として臨床ゲノム科を発足させてゲノム医療実施体制を構築・整備した。心血管代謝・内分泌疾患、造血器腫瘍（多発性骨髄腫等）などの症例についてCSや臨床オミックス解析を行い、遺伝カウンセリング・結果の報告を実施した。

【サブテーマ1】（認知症・運動器疾患）：国立長寿医療研究センター（NCGG）において、若年発症の認知症が疑われる129例を解析し数例で原因遺伝子変異を確認した。結果をレポートにして主治医に返す試行的な流れを構築した。遺伝子解析は確定診断にもつながり有用であること示唆されたが、患者への開示については十分な配慮を検討する必要があると考えられた。一方、家系的な脊柱管狭窄症の可能性のある5家系を登録し、全ゲノムもしくは全エクソーム解析から疾患に関連したバリエーションの抽出を行った。その結果、筋・軟骨分化に関与する遺伝子におけるミスセンス変異が確認された。

【サブテーマ2】ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発：理論グループと統括グループにより研究を進めた。理論グループはIF/SFへの対応方針に影響を与え得る5つの判断軸を基に、IF/SFの倫理的な返却（開示）義務のレベルに関する判断チャート及び返却に至るまでの全体フローを開発した。統括グループは、CSを実施しているプロジェクトをケーススタディとして取り上げ、ゲノム解析現場におけるIF/SFへの対応の方策を検討し、ポリシー案として策定した。3 ショナルセンター（NCC、NCVC、NCCHD）、静岡がんセンター、阪大病院等でヒアリングを行うとともに、H27・28年度に中釜班IF/SF検討会議を開催し、各ナショナルセンター、各地のがんセンター、4大学コンソーシアム（北海道大学・千葉大学・京都大学・岡山大学）、東北メディカル・メガバンクなど中釜班内外の各機関やプロジェクトの現状・課題等を把握した。今後の発展的な検討の布石とするために、①日本のCSの現場の状況の把握と、②理論グループが考案した判断軸・判断チャートなどの実証的利用のための情報収集を目的として、研究班内の研究者を対象に調査を行った。IF/SF返却のための標準的なポリシーの根幹をなす5つの最優先課題の指摘と提言を別冊のサブテーマ2報告書（添付資料1）にとりまとめた。

【サブテーマ3】国際標準化機構(ISO)におけるバイオバンクの規格化等の対応：研究期間の3年間、国際標準化機構（ISO）によるバイオバンクの国際標準規格の草案作成に参加した。規格案は施設に対する要件であり、バイオバンクに必要な設備・体制・マネジメントなどについて満たすべき項目が主体である。日本の現状を調査し、NCBNを含めた「3大バンク」においては対応可能な規格と推察された。

【サブテーマ4】ゲノム医療従事者の育成プログラム開発：日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会がH26年度から3年間にわたり、毎年13～14箇所で開催した遺伝カウンセリングロールプレイ（GCRP）研修会には、毎年400名以上（H26年度473名、H27年度438名、H28年度415名）が参加した。H26年度はダウン症候群とDuchenne型筋ジストロフィー、H27年度は遺伝性乳がん・卵巣がんとマルファン症候群、H28年度は多因子遺伝と偶発的所見に関係する架空の事例について、グループ（原則として5～6名）で事前検討を行ったのち、全ての参加者が遺伝カウンセリング担当者役・クライアント役・オブザーバーに分かれてロールプレイを行った。遺伝カウンセリングのスキルアップのためには、実践することと評価を受けることが重要である。また、クライアントになってみることも自身の遺伝カウンセリングを振り返るよい機会になる。アンケート調査では90%以上の受講者が研修会は「とても満足」または「満足」であり、「とても役立っている」または「役立っている」と回答した。

また、日本家族性腫瘍学会と共同でH26年度からH28年度にかけて、計6回の家族性腫瘍セミナーを開催し、計840名が参加した。その2/3ががん診療連携拠点病院からの参加であり、医師看護師等の一般医療職が約7割を占めることから、がん医療職を対象としたOn-the-job training（OJT）の一環という当初の構想に沿うものと考えられた。セミナーにより一般的な遺伝性腫瘍に関する一通りの知識の向上など、一定の教育効果が認められた。遺伝医療とがん医療の境界領域については、医療者間のコンセン

サスが得られない部分もあり、臨床腫瘍学と遺伝医療に対する教育をどのように組み合わせゲノム医療に関わる人材育成プログラムとして実装していくのか、今後も引き続き検討が必要と考えられる。

【サブテーマ5】 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用: H28 年度春の調整費により追加されたサブテーマで、東北メディカルメガバンク・バイオバンクジャパン・NCBN (ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク) の 3 大バンクの連携によるバイオバンク試料の品質管理に関する研究の NCBN 担当部分を実施した。その成果は日本病理学会が H28 年 3 月 1 日に発表した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」に倣い、ベストプラクティス案とその実証解析データとしてとりまとめた。NCBN ではバイオバンクとゲノム医療の接点・境界領域を意識して、3 大バンクの中で病変部位の組織あるいはそれを代表とする試料の検討を分担し、脳脊髄液 (CSF)、骨格筋、心筋、FFPE 腫瘍検体についてゲノム等オミックス解析データ取得のための要件をまとめた。詳細は総合研究報告書添付資料 2 「オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書」の第 3 部・第 4 部に記載したとおり。

【Aim of the Study as a whole】 The aim of the project was "to develop, test and prove the concept of the genomic medicine as clinical studies with particular emphases on the clinical sequencing (CS) and management of incidental/ secondary findings (IF/SF)". Five interacting Subthemes were established to develop the models of clinical practices in genomic medicine. Summary of the study results are as follows for each Subtheme:

【Subtheme 1】 Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cancer.

Comprehensive genome screening of target molecules by next generation sequencing (NGS) using a custom panel (NCC oncopanel) was undertaken to validate that it increases clinical efficacy of investigational drugs and accelerates drug development. Our findings indicate that actionable alterations were identified in 45% (59/131) of the patients analyzed. In total, 22% of the analyzed patients could enter into phase I clinical trials, and 8% of them were treated with "matched" drugs. Response and prognosis of patients with matched therapies were better than those without, indicating clinical utility of CS in cancer clinic. From FY 2016, the CS has been undertaken in gene-testing lab with quality assurance in the National Cancer Center (NCC) Hospital. This study has demonstrated the feasibility and clinical utility of NGS-based CS, which is being developed for the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) approval in a SAKIGAKE program of Ministry of Health, Labour and Welfare.

A multigene sequencing panel, NCC oncopanel FC, has been developed and test-driven by the collaboration with the multi-institutional clinical study group on hereditary cancer syndromes, which has been supported by other projects since 1999. We have also developed a functional graphic user interface system, csDAI, optimized for a practical use in the clinical laboratory settings to perform quality control, variant call and annotation of the target sequencing. A model workflow has been presented to report diagnostic tests for hereditary cancer syndromes.

【Subtheme 1】 Neuromuscular and intellectual disability diseases.

Medical Genome Center was organized in National Center for Neurology and Psychiatry (NCNP) and genetic information data (1470 exome and 2402 target gene analyses for the patients with neuromuscular disorders) were registered for the upcoming genome medicine system of Japan. Genetic tests (those which are insurance listed, those which are on individual genes, target gene panel and whole exome) are systemically performed and reporting of the results to the patients was done with genetic counseling.

【Subtheme 1】 Rare intractable genetic diseases in childhood.

We have established a newborn screening using dry spot blood on filter papers for early diagnoses for inherited metabolic disorders such as Fabry's disease and Pompe's disease, and severe combined immunodeficiency and put it into execution in our hospital. We have also established a genetic analysis system using direct sequencing or next generation sequencing for the confirmed diagnosis for persons who are positive in the screening. Since the diagnosis for

inherited diseases may contain various ethical issues, we tried to establish the system where the person and their families can access to the genetic counselling.

【Subtheme 1】 Cardiovascular diseases.

We conducted a sequence of target genes for lethal hereditary arrhythmia, familial hypercholesterolemia, Marfan syndrome, and established a system to conduct genetic testing by receiving samples from other institutions across our country. Genetic examination and genome research system has been established, including genetic laboratory, clinical genetic counseling room, clinical department, biobank and research department.

【Subtheme 1】 Infectious diseases and metabolic disorders such as diabetes.

At the National Center for Global Health and Medicine (NCGM), we performed system development, trial and empirical research for clinical implementation of genomic medicine. In the part of infectious diseases, by focusing on three major infectious diseases, i.e., AIDS, viral hepatitis and tuberculosis, we analyzed pathogen genomes and also performed pharmacogenetics testing on the host DNA. In the part of metabolic disorders, we evaluated clinical utility of prognostic and diagnostic markers for non-alcoholic fatty liver disease. The NCGM Hospital launched a division of genomic medicine and conducted CS for a series of disorders such as cardio-metabolic disease, endocrine disease and hematopoietic tumors.

【Subtheme 1】 Dementia, bone and joint diseases.

To attempt CS for dementia, the whole exome sequencing (WES) was performed on 129 patients who suspected with early-onset dementia within the past three years. We identified pathogenic mutations of familial dementia in four cases, and reported the results to clinical doctors. Although the CS led to define the precise diagnosis of dementia, some considerations need to be taken for families of patients. To identify genetic elements for familial spinal stenosis, we performed WGS/WES among the five families, and found one mutation of the gene, which is involved in myogenesis/chondrogenesis, associated with disease-phenotype.

【Subtheme 2】 Development of a support system for patient decision-making and an information management system in genomic medicine.

Based on the five decision criteria, we developed a judgment chart and an overall flow of return (disclosure) of IF/SF. We have also conducted case studies of several projects which involve CS and formulated a practical draft policy for dealing IF/SF. We looked at the current policies and status of various institutions and researchers concerning issues related to IF/SF (e.g. definition, objectives to return, problems experienced). In addition, we held two review conferences concerning IF/SF in 2015 and 2016 with the participation of the national centers, regional cancer centers, university consortium, the Tohoku Medical Megabank, and others.

One of our aims was to clarify which genetic disorders patients ought to be informed about return of results. In the course of the study, it became clear that creating a single standard guideline for all genetic disorders in Japan is not realistic at this stage due to several factors, such as differences in the disorders themselves, institutions and infrastructure.

Nonetheless, we have laid the groundwork for (1) understanding the state of clinical science in Japan and (2) proposing fundamental policy plan and five important issues to develop practical ethical guidelines and framework for IF/SF to be used in clinical settings for each disease and patient group (for further details, please see the attached full report on Subtheme 2).

【Subtheme 3】 Investigation of Standardization of Biobank/Biobanking by ISO.

The international standard for biobanking has been drafted by the International Organization for Standardization (ISO). In the past several years, our research group have been participating in the ISO Technical Committee (TC276/WG 2) and closely observing its trends.

The draft standard is expected to be facility requirements including the requirements for personnel, equipment and management.

【Subtheme 4】 The development of training and education programs for the medical staff in the field of genomic medicine.

From 2014 to 2016, we held genetic counseling role playing (GCRP) workshops in 13-14 places every year. Four hundred or more medical staff (clinical geneticists, certified genetic counselors and nurses) participated these workshops every year). The subjects were Down syndrome and Duchenne muscular dystrophy in 2014, hereditary breast and ovarian cancer and Marfan syndrome in 2015, and multifactorial inheritance and incidental findings in 2016. All participants had to carry out a role of a genetic counselor, a client, or an observer in each role playing session. For the skill up of the genetic counseling, practicing and receiving evaluation are important. More than 90% of the participants answered "very satisfactory" or "satisfactory" and "they helped it very much" or "they helped it" in the questionnaire survey.

The educational seminars were held twice a year from 2014 to 2016 in cooperation with Japan Society for Familial Tumor, aiming at training healthcare providers for management of hereditary cancer syndromes. The theme was Hereditary Breast/Ovarian Cancer (HBOC) in 2014, Lynch Syndrome in 2015 and Retinoblastoma, Li-Fraumeni Syndrome and the other relatively rare hereditary tumors in 2016. Of the 840 participants, 570 (67.8%) were from prefectural or regional cancer coordinating hospitals. Comprehension levels were evaluated by the tests and questionnaire survey in the FY2015 seminars. Forty percent increase of the points was recognized immediately after the seminar and 29% increase still lasted after 6 months.

【Subtheme 5】 International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank.

Based on the collaboration of three major biobanks in Japan, Tohoku Medical Megabank, Biobank Japan and National Center Biobank Network (NCBN), the first draft version of the best practice for bioresource handling in the biobank has been assembled for quality omics analyses. We have participated in the NCBN part and offered recommendations and some supporting experimental data on the biosamples of cerebrospinal fluid (CSF), skeletal muscle, cardiac muscle and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) cancer tissues.

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 22 件、国際誌 73 件)

1. 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. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017, 102(1):118-129. doi: 10.3324/haematol.2016.151035.PMID: 27634205
2. Sekine S, Ogawa R, Saito S, Ushiyama M, Shida D, Nakajima T, Taniguchi H, Hiraoka N, Yoshida T, Sugano K. Cytoplasmic MSH2 immunoreactivity in a patient with Lynch syndrome with an EPCAM-MSH2 fusion. *Histopathology*.2017, 70(4)664-669.
3. Nishimura T, Tamaoki M, Komatsuzaki R, Oue N, Taniguchi H, Komatsu M, Aoyagi K,

- Minashi K, Chiwaki F, Shinohara H, Tachimori Y, Yasui W, Muto M, Yoshida T, Sakai Y, Sasaki H. SIX1 maintains tumor basal cells via TGF-beta pathway and associates with poor prognosis in esophageal cancer. *Cancer science*.2017, 108(2)216-225.
4. Kanemoto K, Fukuta K, Kawai N, Tozawa K, Ochiai M, Okamoto K, Ohnami S, Sakamoto H, Yoshida T, Kanai Y, Katoh M, Yasui T, Kohri K, Kakizoe T, Nakagama H. Genomic Landscape of Experimental Bladder Cancer in Rodents and Its Application to Human Bladder Cancer: Gene Amplification and Potential Overexpression of Cyp2a5/CYP2A6 Are Associated with the Invasive Phenotype. *PloS one*. 2016, 11(11) :e0167374.
 5. Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, Hirokawa M, Noguchi S, Ushiana M, Yoshida T, Michikura M, Sugano K, Sakai T. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016, 101 (12): 4611-17.
 6. Tanakaya K, Yamaguchi T, Ishikawa H, Hinoi T, Furukawa Y, Hirata K, Saida Y, Shimokawa M, Arai M, Matsubara N, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K. Causes of Cancer Death Among First-Degree Relatives in Japanese Families with Lynch Syndrome. *Anticancer research*. 2016,36 (4): 1985-9.
 7. Tanaka M, Nakajima T, Sugano K, Yoshida T, Taniguchi H, Kanemitsu Y, Nagino M, Sekine S. Mismatch repair deficiency in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas is more prevalent in older patients. *Histopathology*. *Histopathology*. 2016, 69 (2): 322-8.
 8. Shiraishi K, Okada Y, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Ashikawa K, Kunitoh H, Matsumoto S, Takano A, Shimizu K, Goto A, Tsuta K, Watanabe S, Ohe Y, Watanabe Y, Goto Y, Nokihara H, Furuta K, Yoshida A, Goto K, Hishida T, Tsuboi M, Tsuchihara K, Miyagi Y, Nakayama H, Yokose T, Tanaka K, Nagashima T, Ohtaki Y, Maeda D, Imai K, Minamiya Y, Sakamoto H, Saito A, Shimada Y, Sunami K, Saito M, Inazawa J, Nakamura Y, Yoshida T, Yokota J, Matsuda F, Matsuo K, Daigo Y, Kubo M, Kohno T. Association of variations in HLA class II and other loci with susceptibility to EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Nat Commun*. 2016, 9; 7 12451.
 9. Inoki K, Nakajima T, Sekine S, Sugano K, Tsukamoto S, Yamada M, Mutoh M, Sakamoto T, Matsuda T, Sekiguchi M, Ushiana M, Yoshida T, Sakamoto H, Kanemitsu Y, Saito Y. Depressed-type submucosal invasive colorectal cancer in a patient with Lynch syndrome diagnosed using short-interval colonoscopy. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2016, 28 (7):749-54.
 10. Budhathoki S, Yamaji T, Iwasaki M, Sawada N, Shimazu T, Sasazuki S, Yoshida T, Tsugane S. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. *PloS one*. 2016, 11 (10); e0164648.
 11. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Nogami N, Matsumoto S, Kohno T, Tsuta K, Tsuchihara K, Ishii G, Nomura S, Sato A, Ohtsu A, Ohe Y, Goto K. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(1):42-50.
 12. Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, Yoshida H, Kubo T, Kato M, Iwasa S, Ochiai A, Yamamoto

- N, Fujiwara Y, Tamura K. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer*. 2016, 15(1):73.
13. 河野隆志, 角南久仁子: がんのゲノム医療 -進行がんの治療選択のためのクリニカルシーケンシング- *Medical Science Digest* (2017-2月号), 2017.
 14. 角南 久仁子, 河野 隆志, 市川 仁. がん診療における治療選択のためのクリニカルシーケンシング～院内遺伝子検査ラボにおける Laboratory Developing Test 運用について～. *病理と臨床*. 34, 2016.
 15. Hirata M, Nagai A, Kamatani K, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Kiyohara Y, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa F, Zembutus H, Tanaka H, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Matsuda K. Overview of BioBank Japan Follow-up Data in 32 Diseases. *J Epidemiology*, 27, 22-28, 2017. (doi: 10.1016/j.je.2016.12.006).
 16. Hirata M, Kamatani Y, Nagai A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka H, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Matsuda K. Cross-sectional analysis of BioBank Japan Clinical Data: A Large Cohort of 200,000 Patients with 47 Common Diseases. *J Epidemiology*, 27, 9-21, 2017. (doi: 10.1016/j.je.2016.12.003).
 17. Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Muto K, Matsuda K, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka T, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Kubo M. Overview of the BioBank Japan Project: Study Design and Profile. *J Epidemiology*, 27:2-8, 2017. (doi: 10.1016/j.je.2016.12.005).
 18. Ito T, Matsubara D, Tanaka I, Makiya K, Tanei Z, Kumagai Y, Shiu S-J, Nakaoka H, Ishikawa S, Isagawa T, Morikawa T, Shinozaki A, Goto Y, Nakano T, Tsuchiya T, Tsubochi H, Komura D, Aburatani H, Dobashi Y, Nakajima J, Endo S, Fukayama M, Sekido Y, Niki T, Murakami Y. Loss of YAP1 defines neuroendocrine differentiation of lung. *Cancer Sci*, 107, 1527-1538, 2016. (doi:10.1111/cas.13013).
 19. Ando M, Kawazu M, Ueno T, Koinuma D, Ando K, Koya J, Kataoka K, Yasuda T, Yamaguchi H, Fukumura K, Yamato A, Soda M, Sai E, Yamashita Y, Asakage T, Miyazaki Y, Kurokawa M, Miyazono K, Nimer SD, Yamasoba T, Mano H. Mutational Landscape and Antiproliferative Functions of ELF Transcription Factors in Human Cancer. *Cancer Res*. 2016, 76, 1814-24.
 20. Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Sai E, Soda M, Ueda H, Yasuda T, Yamaguchi H, Lee J, Shishido-Hara Y, Sasaki A, Shirahata M, Mishima K, Ichimura K, Mukasa A, Narita Y, Saito N, Aburatani H, Nishikawa R, Nagane M, Mano H. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*. 2016, 131, 865-75
 21. Katsura A, Suzuki HI, Ueno T, Mihira H, Yamazaki T, Yasuda T, Watabe T, Mano H, Yamada Y, Miyazono K. MicroRNA-31 is a positive modulator of endothelial-mesenchymal transition and associated secretory phenotype induced by TGF-beta. *Genes Cells*. 2016, 21, 99-116.
 22. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4

- fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet.* 2016, 48, 569-74.
23. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T, Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2017, 133, 321-4.
 24. Tadayuki Kou, Masashi Kanai, Yoshihiro Yamamoto, Mayumi Kamada, Masahiko Nakatsui, Tomohiro Sakuma, Hiroaki Mochizuki, Akinori Hiroshima, Aiko Sugiyama, Eijiro Nakamura, Hidehiko Miyake, Sachiko Minamiguchi, Kyoichi Takaori, Shigemi Matsumoto, Hironori Haga, Hiroshi Seno, Shinji Kosugi, Yasushi Okuno, Manabu Muto. Clinical Sequencing Using a Next-Generation Sequencing-Based Multiplex Gene Assay in Patients with Advanced Solid Tumors . *Cancer Science* (in press)
 25. Yasunori Deguchi, Hiroshi Okabe, Nobu Oshima, Shigeo Hisamori, Sachiko Minamiguchi, Manabu Muto, Yoshiharu Sakai. PTEN loss is associated with a poor response to trastuzumab in HER2-overexpressing gastroesophageal adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2017,20(3):416-427.
 26. Yoshitaka Nishikawa, Masashi Kanai, Maiko Narahara, Akiko Tamon, JB Brown , Kei Taneishi, Masahiko Nakatsui, Kazuya Okamoto, Yu Uneno, Daisuke Yamaguchi, Teruko Tomono, Yukiko Mori, Shigemi Matsumoto, Yasushi Okuno, Manabu Muto. Association between UGT1A1*28*28 genotype and lung cancer in the Japanese population. *Int J Clin Oncol* 2017, 22:269–273
 27. Motoo Nomura, Isao Oze, Takeshi Kodaira, Tetsuya Abe, Azusa Komori, Yukiya Narita, Toshiki Masuishi, Hiroya Taniguchi, Shigenori Kadowaki, Takashi Ura, Masashi Andoh, Hiroyuki Tachibana, Norihisa Uemura, Masahiro Tajika, Yasumasa Niwa, Manabu Muto, Kei Muro. Comparison between surgery and definitive chemoradiotherapy for patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score analysis. *Int J Clin Oncol* 21(5):890-898, 2016.
 28. Yoshitaka Nishikawa, Hirokazu Higuchi, Osamu Kikuchi, Yasumasa Ezoe, Ikuo Aoyama, Atsushi Yamada, Masataka Kanki, Shuhei Nomura, Motoo Nomura, Takahiro Horimatsu and Manabu Muto. Factors affecting dilation force in balloon dilation of severe esophageal strictures: an experiment using an artificial stricture model. *Surg Endosc* 2016, 30(10):4315-4320.
 29. Tadayuki Kou, Masashi Kanai, Shigemi Matsumoto, Yasushi Okuno, Manabu Muto. The possibility of clinical sequencing in the management of cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016, 46(5):399-406.
 30. Yukiko Mori, Satoshi Nagayama, Jun-ichiro Kawamura, Suguru Hasegawa, Eiji Tanaka, Hiroshi Okabe, Megumi Takeuchi, Makoto Sonobe, Shigemi Matsumoto, Masaki Kanai, Manabu Muto, Tsutomu Chiba, Yoshiharu Sakai. A retrospective analysis on the utility and complication of upper arm ports in 433 cases at a single institute. *Int J Clin Oncol* 2016, 21(3):474-482.

31. Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Yukie Nakai, Shin'ichi Miyamoto, Tsutomu Chiba, Manabu Muto, Koji Kwakami. Novel EGFR-targeted strategy with hybrid peptide against oesophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 6 Article No.22452, 2016.
32. Kou T, Kanai M, Yamamoto M, Xue P, Mori Y, Kudo Y, Kurita A, Uza N, Kodama Y, Asada M, Kawaguchi M, Masui T, Mizumoto M, Yazumi S, Matsumoto S, Takaori K, Morita S, Muto M, Uemoto S, Chiba T. Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2016,21(1):118-125
33. Naomi Kakushima, Kinichi Hori, Hiroyuki Ono, Takahiro Horimatsu, Noriya Uedo, Ken Ohata, Hisashi Doyama, Kazuhiro Kaneko, Ichiro Oda, Takuto Hikichi, Yoshiro Kawahara, Keiko Niimi, Takaki Y, Motoo Mizuno, Shujiro Yazumi, Ayumu Hosokawa, Atsushi Imagawa, Masanori Niimi, Kenichi Yoshimura, Manabu Muto. Proton pump inhibitor after endoscopic resection for esophageal squamous cell cancer: multicenter prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2016,51(2):104-111.
34. Kohei Takizawa, Hiroyuki Ono, Yorimasa Yamamoto, Hitoshi Katai, Shinichiro Hori, Tomonori Yano, Eiji Umegaki, Shunya Sasaki, Toshiro Iizuka, Kei Kawagoe, Tadakazu Shimoda, Manabu Muto, Mitsuru Sasako. Incidence of lymph node metastasis in intramucosal gastric cancer measuring 30 mm or less, with ulceration; mixed, predominantly differentiated-type histology; and no lymphovascular invasion: a multicenter retrospective study. *Gastric Cancer.* 2016,19 (4):1144-1148.
35. Shinya Ohashi, Shin'ichi Miyamoto, Osamu Kikuchi, Tomoyuki Goto, Yusuke Amanuma, Manabu Muto. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology.* 2016,149(7):1700-1715.
36. Suzawa K, Yamamoto H, Ohashi K, Hashida S, Tomida S, Kubo T, Maki Y, Soh J, Tsukuda K, Kiura K, Miyoshi S, Toyooka S. Optimal method for quantitative detection of plasma EGFR T790M mutation using droplet digital PCR system. *Oncol Rep.* (in press, doi: 10.3892/or.2017.5567.)
37. Ahmadloo S, Nakaoka H, Hayano T, Hosomichi K, You H, Utsuno E, Sangai T, Nishimura M, Matsushita K, Hata A, Nomura F, Inoue I. Rapid and cost-effective high-throughput sequencing for identification of germline mutations of BRCA1 and BRCA2. *J Hum Genet.* 2017 Feb 9. doi: 10.1038/jhg.2017.5. [Epub ahead of print](査読有)
38. Hoshino I, Nagata M, Takiguchi N, Nabeya Y, Ikeda A, Yokoi S, Kuwajima A, Tagawa M, Matsushita K, Satoshi Y, Hideaki S. A panel of autoantibodies against multiple tumor-associated antigens for detecting gastric cancer. *Cancer Sci.* 2017 Jan 8. doi: 10.1111/cas.13158. [Epub ahead of print](査読有)
39. Beppu M, Sawai S, Misawa S, Mori M, Ito S, Sogawa K, Nishimura M, Matsushita K, Nomura F, Kuwabara S. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *J Neuroimmunol.* 2017 Jan 15;302:20-22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.11.011. (査読有)
40. Kobayashi S, Hoshino T, Hiwasa T, Satoh M, Rahmutulla B, Tsuchida S, Komukai Y, Tanaka T, Matsubara H, Shimada H, Nomura F, Matsushita K. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in

- the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget*. 2016 Dec 13;7(50):82493-82503. doi: 10.18632/oncotarget.12696. (査読有).
41. Takane K, Matsusaka K, Ota S, Fukuyo M, Yue Y, Nishimura M, Sakai E, Matsushita K, Miyauchi H, Aburatani H, Nakatani Y, Takayama T, Matsubara H, Akagi K, Kaneda A. Two subtypes of colorectal tumor with distinct molecular features in familial adenomatous polyposis. *Oncotarget*. 2016 Aug 22. doi: 10.18632/oncotarget.11510. [Epub ahead of print] (査読有).
 42. Satoh M, Ishige T, Ogawa S, Nishimura M, Matsushita K, Higashi T, Nomura F. Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications. *Anal Bioanal Chem*. 2016 Nov 408(27):7617-7627. Epub 2016 Aug15, doi:10.1007/s00216-016-9821-4 (査読有).
 43. Ishige T, Itoga S, Matsushita K, Nomura F. Locked nucleic acid probe enhances Sanger sequencing sensitivity and improves diagnostic accuracy of high-resolution melting-based KRAS mutational analysis. *Clin Chim Acta*. 2016 Apr 9. pii: S0009-8981(16)30130-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.005. (査読有).
 44. Ishige T, Nishimura M, Satoh M, Fujimoto M, Fukuyo M, Semba T, Kado S, Tsuchida S, Sawai S, Matsushita K, Togawa A, Matsubara H, Kaneda A, Nomura F. Combined secretomics and transcriptomics revealed cancer-derived GDF15 is involved in diffuse-type gastric cancer progression and fibroblast activation. *Scientific Reports* 2016 Feb 19;6:21681. doi: 10.1038/srep21681 (査読有).
 45. 松下一之, 西村 基, 糸賀 栄, 石毛崇之, 北村浩一, 別府美奈子, 堤 正好, 古田 耕, 澤部祐司, 野村文夫. クリニカルバイオバンクにおける液性検体の分析前コードによる情報共有法。日本臨床検査自動化学会誌、2016.
 46. 17. 石川博士, 楯 真一, 錦見恭子, 松下一之, 新川裕美, 宇津野恵美, 野村文夫 生水真紀夫. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 疑いとして経過観察中に進行癌と診断された卵管癌症例。日本遺伝カウンセリング学会誌。2016.
 47. 増井徹 国内外におけるバイオバンクの整備と倫理的課題、産科と婦人科 83(6): 687-694, 2016
 48. 増井徹 5章 「バイオバンク」という活動の起源と未来—ヒトの生物学としての医学研究を支える基盤 科学技術に関する調査プロジェクト 調査報告書 ライフサイエンスのフロンティア-研究開発の動向と生命倫理 p277-291、2016
 49. 遺伝学的検査と遺伝カウンセリング。 福嶋義光, *日本医師会雑誌* 145:733-736、2016
 50. Okamoto N, Watanabe M, Naruto T, Matsuda K, Kohmoto T, Saito M, Masuda K, Imoto I. Genome-first approach diagnosed Cabezas syndrome via novel CUL4B mutation detection. *Hum Genome Var* 2017, 4, 16045 (オンラインジャーナル)
 51. Mitsui S, Yasue A, Masuda K, Naruto T, Minegishi Y, Oyadomari S, Noji S, Imoto I, Tanaka E. Novel human mutation and CRISPR/Cas genome-edited mice reveal importance of C-terminal domain of MSX1 in tooth and palate development. *Sci Rep* 2016, 6, 38398 (オンラインジャーナル)
 52. Watanabe M, Nakagawa R, Kohmoto T, Naruto T, Suga K, Goji A, Horikawa H, Masuda K, Kagami S, Imoto I. Exome-first approach identified a novel gloss deletion associated with Lowe syndrome. *Hum Genome Var* 2016, 3, 16037 (オンラインジャーナル)
 53. Watanabe M, Nakagawa R, Naruto T, Kohmoto T, Suga K, Goji A, Kagami S, Masuda K, Imoto I. A novel missense mutation of COL5A2 in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Genome Var*. 2016, 3, 16030 (オンラインジャーナル)
 54. Watanabe M, Hayabuchi Y, Ono A, Naruto T, Horikawa H, Kohmoto T, Masuda K, Nakagawa R, Hiromichi Ito H, Kagami S, Imoto I. Detection of 1p36 deletion by clinical exome-first diagnostic

- approach. Hum Genome Var. 2016, 3, 16006 (オンラインジャーナル)
55. Kohmoto T, Shono M, Naruto T, Watanabe M, Suga K, Nakagawa R, Kagami S, Masuda K, Imoto I. A novel frameshift mutation of *CHD7* in a Japanese patient with CHARGE syndrome. Hum Genome Var. 2016, 3, 16004 (オンラインジャーナル)
 56. Kohmoto T, Tsuji A, Morita K, Naruto T, Masuda K, Kashimada K, Enomoto K, Morio T, Harada H, Imoto I. A novel *COL11A1* missense mutation in siblings with non-ocular Stickler syndrome. Hum Genome Var. 2016, 3, 16003 (オンラインジャーナル)
 57. Omata T, Nagai J, Shimbo H, Koizume S, Miyagi Y, Kurosawa K, Yamashita S, Osaka H, Inoue K. A splicing mutation of proteolipid protein 1 in Pelizaeus-Merzbacher disease. Brain Dev. 2016 Jun;38(6):581-4.
 58. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. Mol Genet Metab. 2017 Mar;120(3):173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002.
 59. 水野 誠司 移行期医療～小児期から成人期への円滑な橋渡しを目指して～ 染色体異常症 医薬ジャーナル 2016, 53, 83-88
 60. 水野 誠司 慢性疾患児の一生を診る - 染色体異常・先天異常 歌舞伎症候群 - 小児内科 2016, 48, 10, 1394-1397
 61. 水野 誠司 先天異常症候群に見られる行動発達の特徴 遺伝と行動とその理解, 神経眼科 2016, 33, 222-228
 62. 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. 2016,135(2):209-22.
 63. Takenouchi T, Miura K, Uehara T, Mizuno S, Kosaki K. Establishing SON in 21q22.11 as a cause a new syndromic form of intellectual disability: Possible contribution to Braddock-Carey syndrome phenotype. Am J Med Genet A. 2016,170 (10):2587-90.
 64. Muramatsu Y, Tokita Y, Mizuno S, Nakamura M. Disparities in visuo-spatial constructive abilities in Williams syndrome patients with typical deletion on chromosome 7q11.23. Brain Dev. 2017, 39 (2):145-153.
 65. Shimojima K, Ondo Y, Nishi E, Mizuno S, Ito M, Ioi A, Shimizu M, Sato M, Inoue M, Okamoto N, Yamamoto T. Loss-of-function mutations and global rearrangements in GPC3 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome. Hum Genome Var. 2016, 13: 3:16033.
 66. Hirai M, Muramatsu Y, Mizuno S, Kurahashi N, Kurahashi H, Nakamura M. Typical visual search performance and atypical gaze behaviors in response to faces in Williams syndrome. J Neurodev Disord. 2016, 24:8:38.
 67. Taki K, Sato Y, Nomura S, Ashihara Y, Kita M, Tajima I, Sugano K, and Arai M. Mutation analysis of MUTYH in Japanese colorectal adenomatous polyposis patients. Fam Cancer. 2016,15(2):261-265.
 68. Masuda K, Sugano K, Kobayashi Y, Kimura T, Umene K, Misu K, Nomura H, Hirasawa A,

- Banno K, Kosaki K, and Aoki D. Characterization of the STK11 splicing variant as a normal splicing isomer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome harboring genomic deletion of the STK11 gene. *Human Genome Variation*. 2016, 3,16002;10.1038/hgv
69. Foulkes WD, Sugano K. BRCA2: a grown-up cancer susceptibility gene. *Endocr Relat Cancer*. 2016,(10):E1-3
 70. Sugano K, Nakajima T, Sekine S, Taniguchi H, Saito S, Takahashi M, Ushiana M, Sakamoto H, Yoshida T. Germline PMS2 mutation screened by mismatch repair protein immunohistochemistry of colorectal cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2016,107(11):1677-1686.
 71. Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 .
 72. 菅野康吉 : Lynch 症候群とは : MEDICAL TECHNOLOGY : 医歯薬出版株式会社 2017 vol. 45 No. 1
 73. 菅野康吉 : 腫瘍マーカー : ドクターサロン : キョーリンメディカルサプライ株式会社 : 通巻 719 号 第 61 巻第 2 号 2 月号 21-27 2017 年 1 月 20 日
 74. 菅野康吉 : がんのゲノム医療時代を支える人材育成 医学のあゆみ vol260 No. 11 P. 982-988, 2017
 75. 菅野康吉 : VUS (variant of unknown significance) Cancer board of the breast, Vol.2 No. 1 P. 66.
 76. 菅野康吉 : 遺伝性乳癌・卵巣癌 ; 産婦人科の実際. 2016, vol. 64 No. 3 361-369.
 77. 菅野康吉 : 希少がんの観点からみた遺伝性腫瘍症候群 ; 腫瘍内科. 2016, 17 (3) 316-322.
 78. 菅野康吉 : 遺伝性腫瘍研究の歴史的背景と今後の課題 : 遺伝子医学 MOOK 別冊 ; 2016, シリーズ 1, 31-38.
 79. 高折恭一、森実千種、菅野康吉、金子景香、菅野康吉 : 膵癌における家族性腫瘍の臨床上的意義と治療方針 ; 膵・胆道癌 FRONTIR, 2016, vol6 No. 1 P4~11.
 80. 菅野康吉 : 膵癌における家族性腫瘍の臨床上的意義と治療方針 ; 膵・胆道癌 FRONTIER メディカルレビュー社 Vol. 6 No. 1 : 4-11.
 81. 藤本英也、渡邊淳、堤正好、山口敏和、伊藤尚志、権藤延久、神山誠、菅野康吉、野村文夫 : 衛生検査所における遺伝子関連検査・染色体検査の受託状況 : 日本遺伝カウンセリング学会誌. 2016, 第 37 巻 3 号.
 82. 菅野康吉 : 遺伝学的検査 ; 臨床検査データブック LAB DATE2017-2018 ; 第 1 版 株式会社医学書院 ; 2017, 679-681.
 83. Kuramoto J, Arai E, Tian Y, Funahashi N, Hiramoto M, Nammo T, Nozaki Y, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Ojima H, Sukeda A, Seki Y, Kasama K, Yasuda K, Kanai Y. Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2017, 38: 261-270.
 84. Ohara K, Arai E, Takahashi Y, Ito N, Shibuya A, Tsuta K, Kushima R, Tsuda H, Ojima H, Fujimoto H, Watanabe SI, Katai H, Kinoshita T, Shibata T, Kohno T, Kanai Y. Genes involved in development and differentiation are commonly methylated in cancers derived from multiple organs: A single-institutional methylome analysis using 1007 tissue specimens. *Carcinogenesis* 2017,38 : 241-251.
 85. Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, Motegi SI, Arai E, Daniwijaya EW, Hazama D, Washio K, Saito Y, Kotani T, Ohnishi H, Oldenburg PA, Garcia NV, Miyasaka M, Ishikawa O, Kanai Y, Komori T, Matozaki T. Anti-SIRPα antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2017,2 : e89140.

86. Nakaoka T, Saito Y, Shimamoto Y, Muramatsu T, Kimura M, Kanai Y, Saito H. Cluster microRNAs miR-194 and miR-215 suppress the tumorigenicity of intestinal tumor organoids. *Cancer Sci*, 2017,108 : 678-684.
87. Shirasawa H, Matsumura N, Shimoda M, Oki S, Yoda M, Tohmonda T, Kanai Y, Matsumoto M, Nakamura M, Horiuchi K. Inhibition of PDGFR signaling prevents muscular fatty infiltration after rotator cuff tear in mice. *Sci Rep*, 2017,7 : 41552.
88. Shimoda M, Yoshida H, Mizuno S, Hirozane T, Horiuchi K, Yoshino Y, Hara H, Kanai Y, Inoue S, Ishijima M, Okada Y. Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism. *Am J Pathol* 2017, 187: 1162-1176.
89. Saito K, Arai E, Maekawa K, Ishikawa M, Fujimoto H, Taguchi R, Matsumoto K, Kanai Y, Saito Y. Lipidomic Signatures and Associated Transcriptomic Profiles of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2016, 6: 28932.
90. Hori S, Shimada K, Ino Y, Oguro S, Esaki M, Nara S, Kishi Y, Kosuge T, Hattori Y, Sukeda A, Kitagawa Y, Kanai Y, Hiraoka N. Macroscopic features predict outcome in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2016,469 : 621-634.
91. Kamino H, Nakamura Y, Tsuneki M, Sano H, Miyamoto Y, Kitamura N, Futamura M, Kanai Y, Taniguchi H, Shida D, Kanemitsu Y, Moriya Y, Yoshida K, Arakawa H. Miap-regulated mitochondrial quality control is frequently inactivated in human colorectal cancer. *Oncogenesis* 2016,4 : e181.
92. Kanemoto K, Fukuta K, Kawai N, Tozawa K, Ochiai M, Okamoto K, Ohnami S, Sakamoto H, Yoshida T, Kanai Y, Katoh M, Yasui T, Kohri K, Kakizoe T, Nakagama H. Genomic landscape of experimental bladder cancer in rodents and its application to human bladder cancer: Gene amplification and potential overexpression of Cyp2a5/CYP2A6 are associated with the invasive phenotype. *PLoS One* 2016,11 : e0167374.
93. Ohtomo-Oda R, Komatsu S, Mori T, Sekine S, Hirajima S, Yoshimoto S, Kanai Y, Otsuji E, Ikeda E, Tsuda H. SMYD2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and a worse outcome in human papillomavirus-unrelated nonmultiple head and neck carcinomas. *Hum Pathol* 2016, 49: 145-155.
94. Hirozane T, Tohmonda T, Yoda M, Shimoda M, Kanai Y, Matsumoto M, Morioka H, Nakamura M, Horiuchi K. Conditional abrogation of Atm in osteoclasts extends osteoclast lifespan and results in reduced bone mass. *Sci Rep* 2016,6 : 34426.
95. Hayashi T, Kawano M, Ichimura T, Ida K, Ando H, Zharhary D, Kanai Y, Aburatani H, Tonegawa S, Shiozawa T, Yaegashi N, Konishi I. Molecular Pathology and Novel Clinical Therapy for Uterine Leiomyosarcoma. *Anticancer Res* 2016, 36: 4997-5007.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ターゲット DNA シークエンス法による遺伝子再構成検出プログラムの開発,菅野康吉、斎藤伸哉、佐藤太、今井一穂、高井響子、牛尼美年子、坂本裕美、吉田輝彦,第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-1052 2016/10/6,国内.
2. 分化型胃がん患者の腹水中がん細胞を対象とした多層的オミックス解析,小松将之、坂本裕美、千脇史子、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己, 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-1219 2016/10/6,国内.
3. 未分化型胃がんにおける新規融合遺伝子探索,土居彩乃、三谷幸代、坂本裕美、千脇史子、久保

- 崇、佐々木博己、吉田輝彦、市川仁、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-1220 2016/10/6, 国内.
4. SIM2 は子宮頸がんの酸化ストレスに対する感受性と腫瘍増殖に関与する,中村加奈子、小松将之、千脇史子、小林佑介、阪埜浩司、青木大輔、吉田輝彦、佐々木博己、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-1352 2016/10/6,国内.
 5. 乳がんの生殖細胞系列ゲノム Precision Medicine の現状と将来展望,吉田輝彦、牛尼美年子、田辺記子、坂本裕美、菅野康吉、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 SST4-1 2016/10/7、国内. 革新的研究開発推進のためのアジアがん 100 細胞株プロジェクト (未分化型胃がんパネル) ,千脇史子、坂本裕美、小松将之、市川仁、小松崎理絵、濱口哲弥、朴成和、河野隆志、松崎圭祐、落合淳志、吉田輝彦、佐々木博己、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-2136 2016/10/7, 国内.
 6. ゲノム解析による軟部肉腫の治療奏効性バイオマーカー探索,三谷幸代、浅野尚文、吉田朗彦、岩田慎太郎、坂本裕美、久保崇、吉田輝彦、川井章、近藤格、市川仁、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 P-2272 2016/10/7,国内.
 7. がん部位別の公的がん研究費とがんアウトカムとの相関分析,小川俊夫、祖父江友孝、喜多村祐里、山本精一郎、吉田輝彦、藤原康弘、第 75 回日本癌学会 パシフィコ横浜 J-3077 2016/10/8, 国内.
 8. 河野隆志. Adolescent and young adult (AYA) oncology: current management and future collaborative approaches. 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/ 7/30, 国内.
 9. 河野隆志. ゲノム情報に基づいた進行がんの個別化治療. 日本オミックス医療学会シンポジウム 2016/9/23, 国内.
 10. Yoshinori Murakami. Overview of the basic research of hereditary cancer. Symposium on New frontiers of hereditary cancer towards the precision. 口頭、第 75 回日本癌学会年会。横浜市、2016/10/7、国内.
 11. Yoshinori Murakami. Towards Precision Medicine by the Biobank Japan Project. 口頭、National Health Research Institute, Taiwan and Tohoku Medical Megabank Conference “Genomics, Biobanking, and Medical informatics for Precision Medicine.” 宮城県仙台市、2016/7/15、国内.
 12. Yoshinori Murakami, Masami Arai, Chieko Tamura, Seigo Nakamura. Educational Symposium on Case study of Hereditary Cancer. The 13th International Congress of Human Genetics. 京都市、2016/4/5、国内.
 13. 新しい RNA-seq 法により広がる FFPE の活用法, 口頭, 高阪真路, 間野博行, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
 14. 病理組織学的アプローチによる Non-TRU タイプ肺腺癌の NKX2-1 遺伝子変異の同定, 口頭, 松原大祐, 曾田学, 吉本多一郎, 天野雄介, 上野敏秀, 小島進也, 間野博行, 仁木利郎, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
 15. 本質的発がん原因遺伝子の解析がもたらす個別化医療, 口頭, 間野博行, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, 国内.
 16. 思春期・若年成人急性リンパ性白血病における新規融合型がん遺伝子 DUX4-IGH の発見, 口頭, 安田貴彦, 都築忍, 河津正人, 早川文彦, 小島進也, 上野敏秀, 清井仁, 直江知樹, 間野博行, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
 17. AYA 世代急性リンパ性白血病における網羅的融合遺伝子解析, 口頭, 安田貴彦, 都築忍, 河津正

- 人, 早川文彦, 小島進也, 上野敏秀, 清井仁, 直江知樹, 間野博行, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
18. 本質的発がん原因分子解明がもたらす分子標的療法, 口頭, 間野博行, 第 56 回国際治療談話会総会, 2016/11/10, 国内.
 19. 本質的発がん原因解明がもたらすゲノム医療, 口頭, 間野博行, 第 36 回医療情報学連合大会, 2016/11/22, 国内.
 20. Targeting oncogenic fusion genes in cancer therapy, 口頭, 間野博行, 第 21 回がん研究会—国際がん化学療法シンポジウム, 2016/12/15, 国内.
 21. 形態学的アプローチに基づく Non-TRU type 肺腺癌の解析: TTF-1 と TTF-1 の相互排他的な関係性について, ポスター, 松原大祐, 曾田学, 吉本多一郎, 天野雄介, 上野敏秀, 小島進也, 間野博行, 仁木利郎, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/21, 国内.
 22. ELSI practices and regulations for collaboration and public participation in personal genome research, 口頭発表, Kazuto Kato, The 13th International Congress of Human Genetics, 5 April 2016, Kyoto 招待講演 国内.
 23. Genomic Medicine in Japan: Recent Changes in the Government Policy, and New Ethical and Legal Challenges, 口頭発表, Kazuto Kato, Precision Medicine: Legal and Ethical Challenges, 8 April 2016, Hong Kong 招待講演 国外.
 24. Return of secondary findings and clinical sequencing — Formulating a policy in Japan, ポスター発表, Noriko Ohashi · Kazuto Kato, The American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting, 21 October 2016, Vancouver. 国外.
 25. クリニカルシーケンス時代におけるゲノム情報の取扱いに関する課題—改正個人情報保護法と倫理指針、結果開示、データ共有を中心に (公募ワークショップⅡ)、口頭発表、山本奈津子・藤田卓仙・大橋範子・川嶋実苗、第 28 回日本生命倫理学会年次大会、2016 年 12 月 3 日、大阪 国内.
 26. EGFR inhibition promotes differentiation of esophageal squamous cancer cells through Notch signaling pathway. Masahiro Yoshioka, Shinya Ohashi, Osamu Kikuchi, Yusuke Amanuma, Tomomi Ida, Yukie Nakai, Hiroshi Nakagawa, Tsutomu Chiba, Manabu Muto.
 27. 標準治療に抵抗性となった消化器がん症例に対する網羅的遺伝子変異パネルを用いたクリニカルシーケンスの有用性について, 金井雅史, 高 忠之, 武藤 学. 京王プラザホテル (第 102 回日本消化器病学会総会) 2016.4.23. 国内
 28. OncoPrime からみた肺がん診療におけるクリニカルシーケンス, 武藤 学, 高 忠之, 金井雅史, 松本繁巳. 国立京都国際会議場 (第 56 回日本呼吸器学会学術講演会) 2016.4.8 国内.
 29. Biobank and informatics for cancer profect and clinical sequencing, Manabu Muto. Kyoto International Conference Center(The13th International Congress of Human Genetics Luncheon Seminar), 2016.4.5 国内.
 30. 均質で質の高い検体の提供体制の確立を目指した品質評価基準の導入/検討, 口頭, 松原大岳, 第 2 回クリニカルバイオバンク研究会, 2016/7/24, 国内
 31. 岡山大学病院バイオバンクにおけるインシデントレポートの導入, 口頭, 江美博美, 第 2 回クリニカルバイオバンク研究会, 2016/7/24, 国内.
 32. 遺伝子検査におけるバイオバンクの役割, 松原大岳, 臨床検査技師会中四国支部病理・遺伝子染色体合同研修会, 2017/02/26, 国内.
 33. 松下一之, 石毛崇之, 糸賀 栄, 西村 基, 松原久裕, 野村文夫, 澤部祐司. リンチ症候群のユニバーサルスクリーニングとしての MSI (microsatellite instability) 検査と地域ネットワーク形成について. 第 63 回日本臨床検査医学会学術集会 (神戸) 2016 年 9 月 2 日国内.

34. 小林宗平, 松下一之, 西村 基, 日和佐隆樹. 新規腫瘍マーカーと術後モニタリングマーカー候補としての消化器癌患者血清における抗 FIRs 自己抗体の検出. 第 36 回日本分子腫瘍マーカー研究会 2016 年 10 月 5 日 (水) パシフィコ横浜会議センター 3 階国内.
35. 松下一之, 糸賀 栄, 石毛崇之, 北村浩一, 西村 基, 姚 躍, 別府美奈子, 内垣洋祐, 宇津野恵美, 野村文夫, 宮内英聡, 松原久裕, 澤部祐司. qPCR-HRM 法および NGS により同定した Adenomatous Polyposis Coli 遺伝子 Exon8 欠失による家族性大腸腺腫症 (FAP) 症例—遺伝学的検査による先制医療・発症前診断—日本臨床検査自動化学会第 48 回大会 (横浜) 平成 28 年 9 月 23 日国内.
36. 松下一之, 石毛崇之, 糸賀 栄, 大平 学, 宮内英聡, 太田 聡, 中谷行雄, 野村文夫, 松原久裕. Lynch 症候群のスクリーニングのための千葉大学病院における MSI (microsatellite instability) 検査の現況について. 第 25 回日本癌病態治療研究会 (千葉) 平成 28 年 6 月 8 日国内.
37. 松下一之, 糸賀 栄, 西村 基, 宇津野恵美, 石毛崇之, 内垣洋祐, 別府美奈子, 宮内英聡, 松原久裕. Lynch 症候群の診療における MSI (microsatellite instability) 検査の意義と遺伝カウンセリング・地域ネットワークの連携について. 第 22 回日本家族性腫瘍学会 (愛媛) 平成 28 年 6 月 3 日国内.
38. 松下一之, 石毛崇之, 糸賀 栄, 西村 基, 北村浩一, 松原久裕, 宇津野恵美, 内垣洋祐, 澤部祐司, 野村文夫. 体細胞変異検査としての Lynch 症候群スクリーニングにおける MSI (microsatellite instability) 検査の有用性と課題について. 第 23 回 日本遺伝子診療学会大会 平成 28 年 10 月 8 日 (イイノホール&カンファレンスセンター) シンポジウム 5 体細胞検査国内.国内.
39. Tohru Masui, Realizaing Genomic Medicine in Japan: Role of Ethics Committee in Academic/Corporate Collaboration. Symposium 4B Towards Precision Medicine: Facilitating the Ethical Collections and Use of Specimens in Industry-Sponsored Projects. ISBER, Berlin, April 8, 2016. 国外.
40. Tohru Masui, SKIP (Stemcell Knowledge and Information Portal). International Stem Cell Banking Network, San Francisco. June 26th, 2016. 国外.
41. 増井徹 iPS 細胞バンクにおける倫理的問題 シンポジウム第 53 回医学系大学倫理委員会連絡会議、札幌、2016 年 7 月 1 日 国内.
42. 増井徹 将来の未知の医学研究を支える同意の在り方. 第 2 回クリニカルバイオバンク研究会 シンポジウム 「バイオバンクの倫理と同意の在り方」2016 年 7 月 24 日札幌 国内.
43. Tohru Masui Supporting Stem cell research and practice in Japan. EUCeLEX Project: Final International Conference. September 22, 2016, Paris. 国外.
44. 増井徹 バイオバンクと遺伝子診断の温故知新. 日本遺伝子診療学会第 23 回大会 フォーラム企画シンポジウム: ゲノム医療実現の最近の話題 2016 年 10 月 7 日 東京 国内.
45. Tohru Masui About the ethics in the use of human stem cells. International Stem Cell Banking: Current Hurdles and Progress. 2. Informed Consent/ Ethical issues of iPSC. In Seoul, Korea, 2016, Oct19-20. 国外.
46. 増井徹 生物資源の利用を活性化する場としてのデータベースとそれを支える国際標準化の動向. 第 39 回分子生物学会年、フォーラムセッション 1F3: モノ+コト: バイオリソースとデータが拓く今後の生命科学. 2016 年 11 月 30 日 横浜 国内.
47. Clinical Genetics in Japan。 口頭、福嶋義光, The 13th International Congress of Human

- Genetics, Kyoto, 2016/4/5、国際 国内.
48. 遺伝子診断と遺伝カウンセリング – 先天異常症のみかたー, 口頭, 沼部博直, 母子愛育会, 2016/9/7, 国内.
 49. 8q13 microdeletion in a Japanese case with mesomelia-synostoses syndrome,ポスター,Imoto I, Naruto T, Kohmoto T, Horikawa H, Masuda K, The 13th International Congress of Human Genetics,京都国際会議場 (京都市京都府), 2016/4/4, 国内
 50. Long interspersed nuclear element-1 (LINE1)-mediated 8q13 microdeletion detected in a Japanese case with mesomelia-synostoses syndrome,ポスター,Imoto I, Naruto T, Kohmoto T, Watanabe M, Ujiro S, Masuda K, The 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Vancouver, Canada, 2016/10/20, 国外
 51. 湊川真理、羽田野ちひろ、横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、黒澤健司 Pitt-Hopkins 症候群 3 例に対する診断アプローチ 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 札幌 国内.
 52. 横井貴之、羽田野ちひろ、鶴崎美德、榎本友美、成戸卓也、黒澤健司 難治性てんかん関連遺伝子は非症候性発達遅滞の原因となる 第 119 回日本小児科学会学術集会 2016.5.13-15 札幌 国内.
 53. 湊川真理、羽田野ちひろ、横井貴之、大橋育子、黒田友紀子、井田一美、榎本友美、鶴崎美德、原田法彰、齋藤敏幸、永井淳一、成戸卓也、武内俊樹、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司 double mutation による先天異常症候群の 4 例 第 56 回日本先天異常学会学術集会 2016.7.29-31 姫路 国内.
 54. 湊川真理、露崎悠、岩崎史記、筋師優佳、伊藤進、鶴崎美德、永井淳一、成戸卓也、武内俊樹、上原朋子、小崎健次郎、黒澤健司 絞扼輪を合併した Kosaki Overgrowth Syndrome の 1 例 第 39 回日本小児遺伝学会 2016.12.9-10 東京 国内.
 55. 横井貴之、湊川真理、羽田野ちひろ、榎本友美、鶴崎美德、成戸卓也、小崎健次郎、黒澤健司 次世代シーケンサーにより診断された KBG 症候群の臨床像 第 39 回日本小児遺伝学会 2016.12.9-10 東京 国内.
 56. Minatogawa M, Yokoi T, Enomoto Y, Ida K, Tsurusaki Y, Harada N, Naruto T, Kurosawa K. A novel mutation in COL5A2 gene in Ehlers-Danlos Syndrome classic type with gastric and esophageal rupture. 2017 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting 2017.3.21-25 Phoenix, Arizona.国外.
 57. Escobar 症候群 (先天性多翼状片症候群) の軽症型は大関節の拘縮を伴わない水野誠司、稲葉美枝、村松友佳子、岡本伸彦、井本逸勢, 第 56 回日本先天異常学会学術集会 姫路市 2016.7.29
 58. Severe oral aversion in children with Rasopathy, Seiji Mizuno, Yukako Muramatsu, Mie Inaba, Yoko Aoki, Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2016.10.17 Vancouver, 国外.
 59. Kokichi Sugano, Chikako Shimizu, Teruhiko Yoshida, Daisuke Aoki, Kenta Masuda, Kenjiro Kosaki, Kouji Tanakaya, Hiroshi Yagata, Mikiko Aoki, Shozo Ohsumi, Keika Kaneko, Shinji Kosugi, Tadashi Nomizu, Shinya Oda, Tomoki Koshou. Cross-sectional Study to Identify Japanese HBOC Kindred at the Maximum Risk Categories Suitable for Expedited Genetic Screening 6th International Symposium on Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 10–13 May 2016, Montréal, Canada 国外.
 60. 菅野康吉、齋藤伸也、青木幸恵、篠崎浩治、吉田玲子、中村清吾、森泰昌、牛尼美年子、吉田輝彦 : p53 蛋白質の 4 量体形成ドメインに変異を認めた Li-Fraumeni 症候群の 2 家系.第 22 回日

本家族性腫瘍学会学術集会, 2016/6/3, 国内.

61. 菅野康吉:RET と RB1 遺伝子診断の保険収載. 第 22 回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2016/6/3, 国内.
62. 菅野康吉, 斎藤伸哉, 佐藤太, 今井一穂, 高井響子, 牛尼美年子, 坂本裕美, 吉田輝彦: ターゲット DNA シークエンス法による遺伝子再構成検出プログラム: 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
63. 個別化医療を目指したゲノム研究用病理組織検体取扱いの標準化, 口頭, 金井弥栄, シンポジウム 11「個別化がん治療における病理診断-新展開」第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 河野隆志 第 28 回日本癌学会 市民公開講座「基礎研究からプレジジョンメディシンへ: 現状と未来」 2016/10/8, 国内.
2. 村上善則.「バイオバンクジャパンの現状と将来像。」国立研究開発法人にチン医療研究開発機構委託事業オーダーメイド医療の実現プログラム: バイオバンクから広がるゲノム医療-臨床情報の活用と今後の展望-. 2017 年 3 月 22 日, 東京都 国内.
3. 村上善則.「ゲノム医療実現に向けたオーダーメイド医療の実現化プログラムの取り組みと病理組織バンクの構築。」AMED 委託事業オーダーメイド医療の実現プログラム: 第 8 回ゲノム病理標準化センター講習会. 2017 年 2 月 11 日, 東京都 国内.
4. 村上善則. バンキングが可能にする新しいがん研究. 文部科学省新学術研究コホート・生体試料支援プラットフォーム市民公開講座: がん・認知症研究の最前線. 2016 年 10 月 30 日, 名古屋市 国内.
5. 村上善則. ゲノム医療実現に向けたオーダーメイド医療の実現化プログラムの取り組みと病理組織バンクの構築. AMED 委託事業「オーダーメイド医療の実現プログラム」第 6 回ゲノム病理標準化センター講習会. 2016 年 7 月 24 日, 東京都 国内.
6. ゲノム医療を元にした個別化医療, 口頭, 間野博行, 第 54 回日本癌治療学会学術集会 PAL セミナー1, 2016/10/20, 国内.
7. 本質的発がん原因の解明がもたらすゲノム医療, 口頭, 間野博行, Science Harmony vol.3, 2016/10/28, 国内.
8. がん研究が導くゲノム医療, 口頭, 間野博行, JBIC プロジェクト研究成果報告会, 2016/12/9, 国内.
9. 戦略事業がもたらしたがん医療革新, 間野博行, JST20 周年記念戦略的創造研究推進事業シンポジウム「未来共創イノベーション~ネットワーク型研究所の挑戦」, 2017/1/27, 国内.
10. 岡山大学病院バイオバンクの取り組み, 豊岡伸一, 市民フォーラム「ゲノム医療と科学の最先端 2016」, 2016/5/29, 国内.
11. 岡山大学病院バイオバンクと新医療研究開発センターの取り組み, 富田秀太, 森田瑞樹, 豊岡伸一, 革新的医療技術創出拠点プロジェクト平成 28 年度研究成果報告会, 2017/3/3, 国内.
12. いでん? なんびょう? どないしょう?, 沼部博直, 国立京都国際会館, 2016/4/3, 国内.
13. 遺伝学的情報と難病の医療, 沼部博直, 東京大学, 2016/10/8, 国内.
14. 遺伝性乳がん-遺伝子検査でわかること, 井本逸勢, 第 31 回日本助産学会学術集会・市民公開教育講演, あわぎんホール (徳島市), 2017/3/18, 国内.
15. 元気のヒント「遺伝カウンセリング」, 井本逸勢, 徳島新聞朝刊, 2016/12/10, 国内.

16. 徳島ピンクリボン集会開催記念対談「増えている若年性乳がん」, 井本逸勢, 徳島新聞朝刊, 2016/10/10, 国内.
17. 黒澤健司 ゲノムとこどもの健康 第38回こどもの健康セミナー 2016/11/19, 国内.
18. 染色体疾患及び遺伝子疾患を持つ子どもの支援について、水野誠司、愛知県コロニー遺伝療育講演会 2016/12/17, 国内 名古屋市
19. 特別支援学校に通う染色体遺伝子疾患を持つ子どもの理解と支援について、水野誠司、安城特別支援学校障害児等療育支援事業 2016/8/30, 安城市 国内.

(4) 特許出願

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名：(英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：
開発課題名： 感染症・糖尿病等疾患領域
(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Infectious diseases and metabolic disorders such as diabetes

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所・脂質シグナリング
所属 役職 氏名： プロジェクト長・清水孝雄
(英語) National Center for Global Health and Medicine, Research Institute, Lipid Signaling Project・Project Leader・Takao Shimizu

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立がん研究センター・理事長・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 1 件、国際誌 21 件)

1. Boonchawalit S, Harada S, Shirai N, Gatanaga H, Oka S, Matsushita S, Yoshimura K. Impact of maraviroc-resistant mutation M434I in the C4 region of HIV-1 gp120 on sensitivity to antibody-mediated neutralization. *Jpn J Infect Dis*. 2016 May 20;69(3):236-43.
2. Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Mori H, Minami R, Uchida K, Sadamasu K, Kondo M, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. Characteristics of transmitted drug-resistant HIV-1 in recently infected treatment-naïve patients in Japans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 1;71(4):367-73.
3. Hosaka M, Fujisaki S, Masakane A, Hattori J, Shiino T, Gatanaga H, Shigemi U, Okazaki R, Hachiya A,

- Matsuda M, Ibe S, Iwatani Y, Yokomaku Y, Sugiura W, Japanese Drug Resistance HIV-1 Surveillance Network. HIV-1 CRF01_AE and subtype B transmission networks crossover: a new AE/B recombinant identified in Japan. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 May;32(5):412-9.
4. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 May 1;72(1):11-4.
 5. Sun X, Shi Y, Akahoshi T, Fujiwara M, Gatanaga H, Schonbach C, Kuse N, Appay V, Gao GF, Oka S, Takiguchi M. Effects of a single escape mutation on T cell and HIV-1 co-adaptation. *Cell Rep*. 2016 Jun 7;15(10):2279-91.
 6. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S, Gatanaga H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Oct;71(10):2760-6.
 7. Kamori D, Hasan Z, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Gatanaga H, Oka S, Ueno T. Identification of two unique naturally occurring Vpr sequence polymorphisms associated with clinical parameters in HIV-1 chronic infection. *J Med Virol*. 2017 Jan;89(1):123-129.
 8. Murakoshi H, Koyanagi M, Chikata T, Rahman MA, Kuse N, Sakai K, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. Accumulation of Pol mutations selected by HLA-B*52:01-C*12:02 protective haplotype-restricted CTLs causes low plasma viral load due to low viral fitness of mutant viruses. *J Virol*. 2016 Nov 30. pii: JVI.02082-16. [Epub ahead of print]
 9. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep*. 2016 Apr 19;6:24767.
 10. Nishitsuji H, Ujino S, Yoshio S, Sugiyama M, Mizokami M, Kanto T, Shimotohno K. Long noncoding RNA #32 contributes to antiviral responses by controlling interferon-stimulated gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Sep 13;113(37):10388-93.
 11. Yamagiwa Y, Asano M, Kawasaki Y, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Mizokami M, Masaki N. Pretreatment serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 are associated with virologic response to telaprevir-based therapy. *Cytokine*. 2016 Dec; 88:29-36.
 12. Sugiyama M, Kanto T. Dual blockade of hepatitis C virus entry at a gatekeeper of hepatocytes: Not only a preventive, but also therapeutic target of claudin 1. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3): 979-82.
 13. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Kamiyama T, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Jul 1;6:28814.
 14. Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Korenaga M, Ishida T, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Watanabe S, Mizokami M, Kanto T. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Oct 14;6:35282.
 15. Kawamura R, Tabara Y, Tsukada A, Igase M, Ohashi J, Yamada R, Takata Y, Kawamoto R, Saito I, Onuma

- H, Tanigawa T, Yamada K, Kato N, Ohyagi Y, Miki T, Kohara K, Osawa H. A genome-wide association study of plasma resistin levels identified rs1423096 and rs10401670 as possible functional variants in the Japanese population. *Physiol Genomics*. 2016 Sep 23: [Epub ahead of print]
16. Horikoshi M, Pasquali L, Wiltshire S, Huyghe JR, Mahajan A, Asimit JL, Ferreira T, Locke AE, Robertson NR, Wang X, Sim X, Fujita H, Hara K, Young R, Zhang W, Choi S, Chen H, Kaur I, Takeuchi F, Fontanillas P, Thuillier D, Yengo L, Below JE, Tam CH, Wu Y, Abecasis G, Altshuler D, Bell GI, Blangero J, Burt NP, Duggirala R, Florez JC, Hanis CL, Seielstad M, Atzmon G, Chan JC, Ma RC, Froguel P, Wilson JG, Bharadwaj D, Dupuis J, Meigs JB, Cho YS, Park T, Kooner JS, Chambers JC, Saleheen D, Kadowaki T, Tai ES, Mohlke KL, Cox NJ, Ferrer J, Zeggini E, Kato N, Teo YY, Boehnke M, McCarthy MI, Morris AP; T2D-GENES Consortium. Transancestral fine-mapping of four type 2 diabetes susceptibility loci highlights potential causal regulatory mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2016 May 15;25(10):2070-2081.
 17. Gregson JM, 33 名, Kato N, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target: Large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Mar;24(5):492-504.
 18. Sakai M, Tujimura-Hayakawa T, Yagi T, Yano H, Mitsushima M, Unoki-Kubota H, Kaburagi Y, Inoue H, Kido Y, Kasuga M, Matsumoto M. The GCN5-CITED2-PKA signalling module controls hepatic glucose metabolism through a cAMP-induced substrate switch. *Nat Commun*. 2016 Nov 22;7:13147.
 19. Okumura A, Unoki-Kubota H, Yoshida-Hata N, Yamamoto-Honda R, Yamashita S, Iwata M, Tobe K, Kajio H, Noda M, Katai N, Yamagoe S, Kaburagi Y. Reduced serum level of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with the presence of diabetic retinopathy. *Clin Chim Acta*. 2016 S0009-8981(16) 30440-5.
 20. Takahashi E, Unoki-Kubota H, Shimizu Y, Okamura T, Iwata W, Kajio H, Yamamoto-Honda R, Shiga T, Yamashita S, Tobe K, Okumura A, Matsumoto M, Yasuda K, Noda M, Kaburagi Y. Proteomic analysis of serum biomarkers for prediabetes using the Long-Evans Agouti rat, a spontaneous animal model of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2017 Feb 2. [Epub ahead of print]
 21. Goto A, Noda M, Goto M, Yasuda K, Mizoue T, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Plasma adiponectin levels, ADIPOQ variants, and incidence of type 2 diabetes: A nested case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Mar 24;127:254-264.
 22. 安田和基 「インスリン分泌不全の感受性遺伝子のゲノム検索」 *Diabetes Frontier*. 2016, 27 巻 4 号 特集：糖尿病の遺伝素因の解明研究、488-95.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activated fibroblasts recovered from the cirrhotic liver provides malignancy-prone phenotypes to cancer cells and macrophages: comparable capacity with cancer-associated fibroblasts in hepatocellular carcinoma. 口頭, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M, Kanto T. EASL The International Liver Congress 2016, 2016 年 4 月, 国外.
2. First year report of Kohnodai Hospital Biobank: Construction of Biobank-coordinator workflow. ポスター, Suekuni K, Sugiyama M, Kanto T, Mizokami M. 13th International Congress of Human Genetics, 2016 年 4 月, 国内.
3. Activated fibroblasts recovered from cancer tissue and cirrhotic liver are primed to exert malignancy prone functions. 口頭, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Doi H, Osawa Y, Kimura K, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M, Kanto T. JSH 23th Single Topic Conference, Hepatocellular carcinoma, 2016 年 9 月, 国内.

4. Pro-angiogenic Tie2-expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. ポスター, Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Doi H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T. JSH 23th Single Topic Conference, Hepatocellular carcinoma, 2016年9月, 国内.
5. Human BDCA3+DCs utilize IFN- λ for inducing intrahepatic anti-viral ISGs and stimulating bystander Immune cells in HCV Infection. 口頭, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Doi H, Okamoto T, Osawa Y, Kimura K, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y, Mizokami M, Kanto T. AASLD, The Liver Meeting 2016, 2016年11月, 国外.
6. Linkage of sequential chemokine activation to HBV eradication after primary exposure: comprehensive analysis from the window period to the clearance in the blood donor, patients and chimpanzees. 口頭, Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Doi H, Eiji M, Keiko K, Hoshi Y, Uchida S, Mizokami M, Tanaka J, Kanto T. AASLD, The Liver Meeting 2016, 2016年11月, 国外.
7. 栃木県内で分離された結核菌の全ゲノム解読を用いた分子疫学的解析. 口頭, 水越文徳、秋山徹、祝弘樹、桐谷礼子、切替照雄、船渡川圭次. 平成28年度関東・東京合同地区獣医師大会, 三学会日本獣医公衆衛生学会, 2016年9月, 国内.
8. Association analyses of up to 72,043 East Asian individuals and trans-ancestry analyses with up to 186,265 European individuals reveal new loci associated with cholesterol and triglyceride levels. 口頭, Spracklen CN, Kim Y.J, Chen P, Sim X, Cai H, Li S, Long J, Wu Y, Wang X, Wang YX, Takeuchi F, Jung KJ, Wu JY, Johnson T.A, Li H, Dorajoo R, He M, Akiyama K, Zhang Y, Hou X, Hu C, Moon S, Salfati E, AGEN Consortium. 61st annual meeting of the American Society of Human Genetics, 2016年11月, 国外.
9. Epigenetic changes in the liver with high-fat-diet intervention in SHR. ポスター, Shimizu-Furusawa H, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K, Liang Y-Q, Kato N. Cardiovascular Genetics, Satellite Symposium of ISH 2016, 2016年9月, 国内.
10. Epigenetic changes in the liver with dexamethasone administration in SHR. ポスター, Shimizu-Furusawa H, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K, Liang Y-Q, Kato N. Cardiovascular Genetics, Satellite Symposium of ISH 2016, 2016年9月, 国内.
11. Comparison of epigenetic changes in the liver between Tg-CETP rat and SHR. ポスター, Shimizu-Furusawa H, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K, Liang Y-Q, Kato N. Cardiovascular Genetics, Satellite Symposium of ISH 2016, 2016年9月, 国内.
12. Comparison of epigenetic changes in the liver between RNO4-derived congenic rat and progenitor strains. ポスター, Shimizu-Furusawa H, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K, Liang Y-Q, Kato N. Cardiovascular Genetics, Satellite Symposium of ISH 2016, 2016年9月, 国内.
13. Association study of angiotensinase A (ENPEP) genotype with diabetic nephropathy. ポスター, Konoshita T, Sakai A, Kaeriyama S, Urabe M, Nakaya T, Yamada M, Ichikawa M, Sato S, Yamamoto K, Imagawa M, Fujii M, Zenimaru Y, Suzuki J, Makino Y, Ishizuka T, Kato N. 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 2016年6月, 国外.
14. ゲノムワイド関連解析とエピゲノム解析による高血圧の機序解明. 口頭, 竹内史比古、清水華、加藤規弘. 第39回日本高血圧学会総会, 2016年10月, 国内.
15. 高血圧自然発症ラットの脳における、食塩負荷に伴うエピジェネティック変化. 口頭, 清水華、竹内史比古、磯野正人、秋山康一、梁一強、加藤規弘. 第39回日本高血圧学会総会, 2016年10月, 国内.
16. 高血圧自然発症ラットの肝臓における、デキサメタゾン投与に伴うエピジェネティック変化. ポ

- スター, 清水華, 竹内史比古, 磯野正人, 秋山康一, 梁一強, 加藤規弘. 第 39 回日本高血圧学会総会, 2016 年 10 月, 国内.
17. レジスチン遺伝子プロモーター SNP とは独立して, 新たな機能的 SNP として 3' の rs1423096 と rs10401670 を同定した. 口頭, 大澤春彦, 田原康玄, 川村良一, 塚田晃子, 伊賀瀬道也, 大橋順, 山田亮, 高田康徳, 川本龍一, 斉藤功, 大沼裕, 小原克彦, 谷川武, 大八木保政, 山田一哉, 加藤規弘, 三木哲郎. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 18. 国内外のバイオバンクの動向や NCBN の取組みについて. 口頭, 加藤規弘. 第 22 回日本薬剤疫学会, 2016 年 11 月, 国内.
 19. DNA methylation and hypertension. Cardiovascular Genetics. 口頭, Kato N. Satellite Symposium of ISH 2016, 2016 年 9 月, 国内.
 20. ゲノムワイド関連解析による高血圧遺伝子の解明. 口頭, 竹内史比古. 2016 年統計関連学会連合大会, 2016 年 9 月, 国内.
 21. 糸球体上皮細胞における tuberous sclerosis complex 2 の役割と腎機能への影響の解析. 口頭, 岩田和希子, 久保田浩之, 松本道宏, 寺内康夫, 春日雅人, 鏑木康志. 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016 年 4 月, 国内.
 22. Tuberous sclerosis complex 2 の糸球体上皮細胞における役割の検討. ポスター, 久保田浩之, 岩田和希子, 加藤秀樹, 清水章, 松本道宏, 南学正臣, 春日雅人, 鏑木康志. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 23. 非標識定量プロテオーム解析による糖尿病腎症の尿中関連蛋白質探索. ポスター, 高橋枝里, 久保田浩之, 本田律子, 志賀智子, 奥村彰規, 梶尾裕, 野田光彦, 鏑木康志. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 24. 新規鎖長ペプチド Δ ADT の網膜毛細血管内皮細胞に対する機能解析. ポスター, 奥村彰規, 高橋枝里, 久保田浩之, 鏑木康志. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 25. プロテオミクスを用いた糖尿病, ならびに糖尿病性細小血管症診断マーカー探索研究の現状と課題. ポスター, 鏑木康志. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 26. Podocyte-Specific Deletion of Tubular Sclerosis Complex 2 Causes Focal segmental Glomerular Sclerosis and Progressive Renal Failure. ポスター, Unoki-Kubota H, Iwata W, Kato H, Shimizu A, Quaggin SE, Matsumoto M, Nangaku M, Kasuga M, Kaburagi Y. American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, 2016 年 6 月, 国外.
 27. 非標識定量プロテオミクス法による糖尿病腎症関連尿蛋白質の同定. ポスター, 高橋枝里, 久保田浩之, 本田律子, 奥村彰規, 梶尾裕, 山下滋雄, 野田光彦, 鏑木康志. 第 31 回日本糖尿病合併症学会, 2016 年 10 月, 国内.
 28. 糖尿病合併症研究における質量分析装置の有用性. ポスター, 鏑木康志. 第 31 回日本糖尿病合併症学会, 2016 年 10 月, 国内.
 29. 糖尿病等遺伝素因探索の現状と先制医療への展望. 口頭, 安田和基. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 30. ゲノム網羅的解析結果を用いた膵島代償機序の検討. 口頭, 南茂隆生, 宇田川陽秀, 舟橋伸昭, 川口美穂, 上番増喬, 平本正樹, 西村渉, 安田和基. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016 年 5 月, 国内.
 31. ヒト糖尿病・代謝疾患関連遺伝子: 現状と展望. 口頭, 安田和基. 大橋糖尿病カンファレンス, 2017 年 1 月, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
特になし

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名 : (英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：循環器疾患領域
開発課題名 : (英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cardiovascular disease

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所・所長・寒川賢治
所属 役職 氏名 : (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Research Institute・Director General・Kenji Kangawa

分担研究 (日本語) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：循環器疾患領域
開発課題名 : (英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Cardiovascular disease

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター・予防医学・疫学情報部長・宮本恵宏
所属 役職 氏名 : (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Research and Development Initiative Center, Department of Preventive Medicine and Epidemiologic Informatics・Director・Yoshihiro Miyamoto

分担研究 (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
開発課題名 : (英語) Development of a support system for patient decision-making and an information management system in genomic medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究開発基盤センター・医学倫理研究部長・松井健志
所属 役職 氏名 : (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Research and

分担研究 (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用
開発課題名: (英語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター バイオバンク・
所属 役職 氏名: バイオバンク長・植田 初江
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Biobank •
Director of Biobank • Hatsue Ishibashi-Ueda

分担研究 (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用
開発課題名: (英語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター
所属 役職 氏名: 創薬オミックス解析センター 特任部長・センター長・南野 直人
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Omics Research Center •
Director of Omics Research Center • Naoto Minamino

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者: 国立がん研究センター・理事長・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 17 件)

1. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016;134(12):872-82.
2. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart and vessels*. 2016. [Epub ahead of print]
3. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment -. *Circ J*. 2016. 80(9):1907-15.
4. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J*. 2016;80(2):340-5.
5. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2016, 37(18):1456-64.

6. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J*. 2016 Jan 25;80(2):340-5.
7. Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, Fujiyama H, Miyamoto Y, Harada-Shiba M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol*. 2016;10(3):547-555.
8. Ogura M, Hori M, Harada-Shiba M. Association between cholesterol efflux capacity and atherosclerotic cardiovascular disease patients with familial hypercholesterolemia, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016; 36: 181-188.
9. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H, NK-104-PH01 study registration group : Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016; 23(1): 48-55.
10. Nagai-Okatani C, Minamino N, Aberrant Glycosylation in the Left Ventricle and Plasma of Rats with Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *PLoS One*. 2016, 11(6):e0150210.
11. Nishigori M, Yagi H, Mochiduki A, Minamino N, Multiomics approach to identify novel biomarkers for dilated cardiomyopathy: Proteome and transcriptome analyses of 4C30 dilated cardiomyopathy mouse model. *Biopolymers*. 2016, 106(4):491-502.
12. Nagai-Okatani C, Kangawa K, Minamino N, Three molecular forms of atrial natriuretic peptides: quantitative analysis and biological characterization. *Pept Sci*. 2017 inpress.
13. Yokokawa T, Sugano Y, Nakayama T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Yasuda S, Takeishi Y, Ogawa H, Anzai T. Significance of myocardial tenascin-C expression in left ventricular remodelling and long-term outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2016, 18, 375-85.
14. Kanzaki M, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Oiki E, Nishida T, Asanuma H, Kato H, Oka T, Ohtani T, Tsukamoto O, Higo S, Kioka H, Matsuoka K, Sawa Y, Komuro I, Kitakaze M, Takashima S, Sakata Y. A Development of Nucleic Chromatin Measurements as a New Prognostic Marker for Severe Chronic Heart Failure. *PLoS One*. 2016, 11, e0148209.
15. Yokokawa T, Ohara T, Takashio S, Sakamoto M, Wada Y, Nakamura K, Takahama H, Amaki M, Hasegawa T, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Ogawa H, Fujita T, Kobayashi J, Okamoto Y, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Anzai T. Prosthetic Valve Dysfunction 35 Years after Mitral Valve Replacement with a Starr-Edwards Caged-disc Valve. *Intern Med*. 2016, 55, 479-83.
16. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Nakatani T, Ohte N, Yasuda S, Anzai T. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017, 19, 490-8.
17. Ishibashi-Ueda H, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y. Significance and Value of Endomyocardial Biopsy Based on Our Own Experience. *Circ J*. 2017, 81, 417-26.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 遺伝学的な Incidental Findings への対応方針決定のための判断チャートの作成について，ポスター，伊吹友秀，山本圭一郎，田代志門，松井健志，第 2 回研究倫理を語る会，2017/02/11，国内。
2. 心筋生検における炎症細胞の評価 -心筋炎とその鑑別診断-，口頭，松山高明，植田初江，第 106 回日本病理学会総会 ワークショップ 7：心内膜心筋生検による病理診断の役割と重要性，2017/04/28，国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 返却義務の実践的判断ツールの提案, 口頭, 松井健志, 第 28 回日本生命倫理学会年次大会公募ワークショップ I : 遺伝学的な Incidental Findings への対応方針に影響を与える要因に関する理論的・実践的検討, 2016/12/03, 国内.

(4) 特許出願

なし

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名 : (英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究 :
開発課題名 : 小児遺伝性希少難病領域
(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Rare intractable genetic diseases in childhood

研究開発分担者 (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) National Center for Child Health and Development・Director of Research Institute・Yoichi Matsubara

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 成育遺伝研究部・部長・小野寺雅史
所属 役職 氏名 : (英語) Research Institute, National Center for Child Health and Development・Head, Department of Human Genetics・Masafumi Onodera

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 臨床検査部・部長・奥山虎之
所属 役職 氏名 : (英語) National Center for Child Health and Development・Director, Department of Clinical Laboratory Medicine・Torayuki Okuyama

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) National Center for Child Health and Development・Head, Department of Maternal-Fetal Biology・Kenichiro Hata

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) National Center for Child Health and Development・Director,

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立研究開発法人国立がん研究センター・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 3 件、国際誌 31 件）

[英文]

(松原 洋一)

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]

(小野寺雅史)

1. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J* 63: 897-904, 2016.
2. Nagaya M, Watanabe M, Kobayashi M, Nakano K, Arai Y, Asano Y, Takeishi T, Umeki I, Fukuda T, Yashima S, Takayanagi S, Watanabe N, Onodera M, Matsunari H, Umeyama K, Nagashima H. A transgenic-cloned pig model expressing non-fluorescent modified Plum. *J Reprod Dev* 62: 511-520, 2016.
3. Kawano Y, Nakae J, Watanabe N, Kikuchi T, Tateya S, Tamori Y, Kaneko M, Abe T, Onodera M, Itoh H. Colonic Pro-inflammatory Macrophages Cause Insulin Resistance in an Intestinal Ccl2/Ccr2-Dependent Manner. *Cell Metab* 24: 295-310, 2016.
4. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: Effect of the linkers between the zinc fingers in zinc finger protein 809 on gene silencing and nuclear localization. *BBRC* 471: 533-538, 2016.
5. Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M: Leopard skin-like colonic mucosa: A novel endoscopic finding of chronic granulomatous disease-associated colitis. *J. Pediatr Gastroenteol Nutr* 62: 56-59, 2016.
6. Ichida Y, Utsunomiya Y, Onodera M: The third to fifth zinc fingers play an essential role in the binding of ZFP809 to the MLV-derived PBS. *BBRC* 469: 490-494, 2016.
7. Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 3: 15058, 2016.
8. Takano H, Ishihara T, Kosuga M, Okuyama T. A Senile Case of Late-onset Pompe's Disease. *Intern Med*. 2016;55(18):2723-2725.
9. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:87-91.
10. Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;18:16-19.
11. Tatsuno M, Shioda Y, Iwafuchi H, Yamazaki S, Iijima K, Takahashi C, Ono H, Uchida K, Okamura O, Matubayashi M, Okuyama T, Matsumoto K, Yoshioka T, Nakazawa A. BRAF V600 mutations in Langerhans cell histiocytosis with a simple and unique assay. *Diagn Pathol*. 2016;19:11:39.
12. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T, Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int*. 2016 Feb 10.
13. Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H,

Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2016 Jul;118(3):190-197.

14. Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T., Umeda Y. Divergent clinical outcomes of alpha-glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. *Mol Genet Metab Rep.* 2016 Nov 18;9:98-105.

(奥山 虎之)

1. Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, Seo JH, Nikaido M, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Okuyama T. Molecular diagnosis of 65 families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) characterized by 16 novel mutations in the IDS gene: Genetic, pathological, and structural studies on iduronate-2-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2016;118:190-197.
2. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M, Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;7:87-91.
3. Mashima R, Tanaka M, Sakai E, Nakajima H, Kumagai T, Kosuga M, Okuyama T. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spots for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS. *Mol Genet Metab Rep.* 2016;18:16-19.
4. Tatsuno M, Shioda Y, Iwafuchi H, Yamazaki S, Iijima K, Takahashi C, Ono H, Uchida K, Okamura O, Matubayashi M, Okuyama T., Matsumoto K, Yoshioka T, Nakazawa A. BRAF V600 mutations in Langerhans cell histiocytosis with a simple and unique assay. *Diagn Pathol.* 2016;19:11:39.
5. Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, Yamamoto S, Komatsu H, Kizu R, Takayanagi M, Okuyama T., Endo F, Takasago Y, Shoji Y, Takahashi T. Clinical and genetic features of Japanese patients with lysinuric protein intolerance. *Pediatr Int.* 2016 Feb 10.

[和文]

(小野寺)

1. 小野寺雅史 我が国の遺伝子治療実施に関する現状 *Pharmstage* 15: 29-35, 2016.
2. 小野寺雅史 遺伝性疾患に対する遺伝子治療 *BioIndustry* 32: 41-48, 2015.
3. 小野寺雅史 慢性肉芽腫症 遺伝子医学 MOOK30 141-145, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(松原 洋一)

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. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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

(小野寺雅史)

1. Influence of virus production methods on genotoxic potential of gene transfer vectors. 口頭第21回日本遺伝子治療学会, 大阪 Takahashi S, Uchiyama T, Onodera M. 2016/5/25 国内.

(奥山 虎之)

1. A selective detection of lysophosphatidylcholine in dried blood spot for diagnosis of adrenoleukodystrophy by LC-MS/MS, (Poster). R Mashima, M Tanaka, E Sakai, T Kumagai, M Kosuga, T Okuyama. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG), Kyoto, 2016/April/3-7, 国内.
2. Blood lysophosphatidylcholine demonstrates as a diagnostic marker for X-linked adrenoleukodystrophy (Poster). R Mashima, M Tanaka, E Sakai, T Kumagai, M Kosuga, T Okuyama. ANNUAL SYMPOSIUM OF THE SOCIETY FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM (SSIEM), Rome, Italy, 2016/Sept./6-9, 国外.
3. LC-MS/MS によるライソゾーム酵素活性測定法の検討, 口頭, 真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.
4. LC-MS/MS によるライソゾーム酵素活性測定法の検討, 口頭, 真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.
5. LC-MS/MS によるライソゾーム酵素活性測定法の検討, 口頭, 真嶋隆一、坂井英里、田中美砂、小須賀基通、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.
6. 次世代シーケンサーを用いた先天代謝異常症遺伝子診断パネルの作成、ポスター、開山麻美、徐朱玟、要 匡、奥山虎之. 第58回先天代謝異常学会、東京、2016/10/28、国内.

(要 匡)

1. Rapid and accurate genetic testing for CHARGE syndrome based on long-range PCR and benchtop Next-Gen high-throughput sequencer (Poster), K Yanagi, M Iso, A Ganaha, T Kaname. ICHG meeting 2016, Kyoto, 2016/4/3-7 国外
2. Three major mutations and their rapid detection of the SLC26A4 gene in East Asian patients with Pendred syndrome/enlarged vestibular aqueduct syndrome (ポスター), T Kaname, K. Yanagi, A. Ganaha, M. Higa, M. Iso, Y. Matsui, F. Koiwa, Y. Kuroki, M. Suzuki, Y. Matsubara. ESHG2016. Barcelona, Spain, 2016/5/21-24 国外
3. NGS ターゲットリシーケンスによる遺伝子全長領域の解析-Multiplex LA-PCR の応用例 (口頭) 柳久美子、磯まなみ、松井有紀子、要 匡. 第23回日本遺伝子診療学会大会、東京、2016/10/8 国内
4. X染色体劣性遺伝性疾患メンケス病の女児例における遺伝学的検索 ポスター 松井有紀子、柳久美子、磯まなみ、黒木陽子、林 恵子、松原洋一、児玉 浩子、要 匡. 第39回日本分子生物学会

年会、横浜、2016/11/30-12/2 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 原発性免疫不全症の対する遺伝子治療について, 小野寺雅史, 一般公開フォーラム , 2017/1/18 東京

(4) 特許出願

特になし

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名 : (英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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

分担研究
開発課題名 1) : (日本語) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究 :
神経・筋疾患及び知的障害領域 (サブテーマ 1)
(英語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Neuromuscular and intellectual disability diseases (Subtheme 1)

分担研究
開発課題名 2) : (日本語) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
(サブテーマ 2)
(英語) Development of a support system for patient decision-making and an information management system in genomic medicine (Subtheme 2)

分担研究
開発課題名 3) : (日本語) 国際標準化機構 (ISO) におけるバイオバンクの規格化等の対応
(サブテーマ 3)
(英語) Investigation of Standardization of Biobank/Biobanking by ISO (Subtheme 3)

分担研究
開発課題名 4) : (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用
(サブテーマ 5)
(英語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank (Subtheme 5)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
所属 役職 氏名 : メディカルゲノムセンター・センター長・後藤雄一
(英語) National Center for Neurology and Psychiatry, Medical Genome Center・Director・Yu-ichi Goto

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立がん研究センター・理事長・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 4 件、国際誌 2 件）

1. 後藤雄一：遺伝子検査，筋ジストロフィー up to date, Clinical Neuroscience 34:287-288, 2016
2. Fujita A, Waga C, Hachiya Y, Kurihara E, Kumada S, Takeshita E, Nakagawa E, Inoue K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Goto Y, Miyake N, Matsumoto N. Different X-linked *KDM5C* mutations in affected male siblings: is maternal reversion error involved? Clin Genet 90(3): 276-281, 2016 Sep
3. 三橋里美, 西野一三：次世代シーケンサーによる筋疾患の診断. 医学のあゆみ 259: 45-49, 2016
4. Okubo M, Minami N, Goto K, Goto YI, 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 61: 483-489, 2016
5. 後藤雄一：ミトコンドリア病の病因研究の現状，ミトコンドリア研究 UPDATE, 医学のあゆみ 260 (1): 63-66, 2017
6. 後藤雄一：ミトコンドリア病に対する医療体制の現状と課題. 医学のあゆみ 260 (1): 123-127, 2017

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Adachi K, Matsuura T, Ishii K, Nakayama Y, Goto Y, Nanba E: A collaborative study of fragile X syndrome and fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) for promoting clinical research in Japan. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 4.4, 2016 (口頭)
2. Goto Y: Overview -mtDNA medicine. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (ASMRM), Tokyo, 10.31, 2016 (口頭)
3. Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Gene mutation screening using whole exome sequencing in lipid storage myopathy (LSM). 第58回日本小児神経学会学術集会, 東京, 6.3-6.5, 2016
4. 濱中耕平, 後藤加奈子, 荒井麻美, 小田あゆみ, 野口 悟, 三橋里美, 西野一三：顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1型における SMCHD1 遺伝子変異の同定. 第2回日本筋学会学術集会, 小平, 8.5-8.6, 2016
5. 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: Alu-mediated copy number variants in GNE myopathy. 21st International Congress of the World Muscle Society, 10.4-10.8, 2016
6. Lee J, Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Koshimizu E, Matsumoto N, Noguchi S, Nishino I: The novel STIM1 mutation with tubular aggregate myopathy and its

pathogenicity. 21st International Congress of the World Muscle Society, 10.4-10.8, 2016

(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 2016年大阪勉強会, 大阪, 2016/7/2, 国内
2. 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
3. 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

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 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
(英 語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名： (英 語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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) ゲノム医療実施体制の開発と試行的・実証的臨床研究：
開発課題名 1)： 認知症・運動器疾患領域 (サブテーマ 1)
(英 語) Development of the clinical practice system and pilot/ proof-of-concept clinical studies on genomic medicine: Dementia, Bone and Joint Diseases (Subtheme 1)

分担研究 (日本語) 国際標準化機構 (ISO) におけるバイオバンクの規格化等の対応
開発課題名 2)： (サブテーマ 3)
(英 語) Investigation of Standardization of Biobank/Biobanking by ISO (Subtheme 3)

分担研究 (日本語) 生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用
開発課題名 3)： (サブテーマ 5)
(英 語) International standardization and application for clinical omics diagnostic tests of the samples in biobank (Subtheme 5)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター
所属 役職 氏名： センター長・新飯田俊平
(英 語) National Center for Geriatrics and Gerontology, Medical Genome Center・Director・Shumpei Niida

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立がん研究センター・理事長・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 10件）

1. Ogama N, Sakurai T, Nakai T, Niida S, Saji N, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Impact of frontal white matter hyperintensity on instrumental activities of daily living in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment. *PLOS ONE*. 2017, 2, 12, e0172484.
2. Sugimoto T, Yoshida M, Ono R, Murata S, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Frontal Lobe Function Correlates with One-Year Incidence of Urinary Incontinence in Elderly with Alzheimer Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2017, 56,2,567-574.
3. Kayano M, Higaki S, Sato J, Matsumoto K, Takikawa O, Niida S. Plasma microRNA biomarker detection for mild cognitive impairment using differential correlation analysis. *Biomark. Res.* 2016, 12,4, doi:10.1186/s40364-016-0076-1.
4. Mori T, Murasawa Y, Ikai R, Hayakawa T, Nakamura H, Ogiso N, Niida S, Watanabe K. Generation of a transgenic mouse line for conditional expression of human IL-6. *Exp. Anim.* 2016, 1, 65, 455-463.
5. Moriwaki S, Into T, Suzuki K, Miyauchi M, Takata T, Shibayama K, Niida S. γ -Glutamyltranspeptidase is an endogenous activator of Toll-like receptor 4-mediated osteoclastogenesis. *Sci. Rep.* 2016, 24, 6, 35930.
6. Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2016, 13, 6, 718-726.
7. Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, Nakai C, Goto M, Kojima M, Arakawa H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Matsuda T, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Kubo S, Nakamori S, Esumi H, Tsuchihara K. Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis*. 2016, 37, 817-26.
8. Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K; ORANGE investigators. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol* 2016, 15:661-662
9. Mori T, Sakai Y, Kayano M, Matsuda A, Oboki K, Matsumoto K, Harada A, Niida S, Watanabe K. MicroRNA transcriptome analysis on hypertrophy of the ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. *Spine Surg. Rel. Res. in press*.
10. Sakai Y, Ito S, Hida T, Ito K, Harada A, Watanabe K. Clinical Outcome in Patients After Classification of Lumbar Spinal Stenosis According to Hypertrophy of the Ligamentum Flavum. *J. Orthop. Sci.* 22, 27-33, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 軽度認知障害の血中バイオマーカー検出・評価のための共発現解析と回帰分析, ポスター, 茅野光範, 檜垣小百合, 新飯田俊平, 第8回生物統計ネットワーク・科研費(基盤S)シンポジウム, 2017/3/27-28, 国内
2. Possible Function of PAX9 in Ligamentum Flavum, ポスター, Mori T, Murasawa Y, Sakai Y, Harada A, Niida S, Watanabe K, ORS Annual Meeting 2017, 2017/3/20, 国外
3. A genome-wide search for diagnostic- and progression-epigenetic markers of AD, ポスター,

Sakaguchi K, Mitsumori R, Niida S, Hashimoto N, Shimoda N, 第 9 回 Nagoya グローバル
リトリート, 2017/2/10, 国内

4. 前頭葉の大脳皮質下病変は言語的攻撃性に関連する, 口頭, 大釜典子, 佐治直樹, 中井敏晴, 新飯田俊平, 櫻井孝, 鳥羽研二, 梅垣宏行, 葛谷雅文, 第 35 回 日本認知症学会学術集会, 2016/12/1, 国内
5. 脳卒中リスクマーカーとなる血中 microRNA の同定, ポスター, 園田匠, 松崎潤太郎, 新飯田俊平, 落谷孝広, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内
6. マウス創傷治癒モデルにおける M2macrophage の機能解析, 東英梨月, 山本誠士, 松村昌, 濱島丈, 石井陽子, 藤原章雄, 竹屋元裕, 新飯田俊平, 笹原正清, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内
7. アルツハイマー病患者において前頭葉機能低下は 12 ヶ月後の尿失禁発症の危険因子である, 口頭, 杉本大貴, 吉田正貴, 小野玲, 村田峻輔, 佐治直樹, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝, 第 6 回日本認知症予防学会学術集会, 2016/9/23-25, 国内
8. アルツハイマー病患者における前頭葉機能低下と 1 年後の尿失禁発症の関連性の検討, ポスター, 杉本大貴, 吉田正貴, 小野玲, 村田峻輔, 佐治直樹, 新飯田俊平, 鳥羽研二, 櫻井孝, 第 27 回日本老年医学会東海地方会, 2016/9/17, 国内
9. 共発現解析による軽度認知障害の血漿 microRNA マーカーの検出, 口頭, 茅野光範, 檜垣小百合, 佐藤準一, 松本健治, 滝川修, 新飯田俊平, 2016 年度統計関連学会連合大会, 2016/9/4-7, 国内
10. ヒト黄色靭帯における PAX9 の機能解析, 口頭, 森大気, 村澤裕介, 酒井義人, 原田敦, 新飯田俊平, 渡邊研, 第 48 回日本結合組織学会学術大会, 2016/6/24,25, 国内
11. 血清 miRNA を用いた新規乳がん診断マーカーの開発, 口頭, 下村昭彦, 椎野翔, 河内淳平, 滝澤聡子, 坂本裕美, 松崎淳太郎, 新飯田俊平, 木下貴之, 田村研治, 落谷孝広, 第 24 回日本乳癌学会学術総会, 2016/6/16-18, 国内
12. レスベラトロール(RES)は骨芽細胞におけるプロスタグランジン E1(PGE1)によるオステオプロテジェリン(OPG)産生を減弱する, 口頭, 徳田治彦, 谷川隆久, 原田敦, 新飯田俊平, 小澤修, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 2016/6/8, 国内
13. アルツハイマー病の発症を血中 DNA のメチル化から予測する, ポスター, 坂口和弥, 新飯田俊平, 橋本有弘, 下田修義, 第 39 回日本基礎老化学会大会, 2016/5/27, 国内
14. 血中 DNA のメチル化を指標としたアルツハイマー病早期診断法の開発, ポスター, 坂口和弥, 新飯田俊平, 橋本有弘, 下田修義, 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2016/5/19, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

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) ゲノム医療実用化推進研究事業
(英語) Program for Promoting Practical Applications of Genomic Medicine

研究開発課題名：(日本語) 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
(英語) Studies on the development of the clinical practice system, training and education for genomic medicine in medical genome centers and other institutions.

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター・理事長・中釜 斉
所属 役職 氏名：(英語) National Cancer center・President・Hitoshi Nakagama

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) ゲノム医療実施に係る患者等の意思決定支援と情報の管理手法の開発
開発課題名：(サブテーマ 2)
(英語) Development of a support system for patient decision-making and an information management system in genomic medicine (Subtheme 2)

研究開発分担者 (日本語) 静岡県立静岡がんセンター研究所・副所長・楠原正俊
所属 役職 氏名：(英語) Shizuoka Cancer Center Research Institute・Deputy Director・Masatoshi Kusuhara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立がん研究センター・理事長・中釜 斉 総括研究報告を参照。

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 1 件、国際誌 1 件)

1. 堀内泰江、浄住佳美、楠原正俊 静岡がんセンター・プロジェクト HOPE における遺伝性腫瘍と二次的所見 医学のあゆみ, 2017, 260(11), 967-72
2. Yamaguchi K, Urakami K, Nagashima T, Shimoda Y, Ohnami S, Ohnami S, Ohshima K, Mochizuki T, Hatakeyama K, Serizawa M, Akiyama Y, Maruyama K, Katagiri H, Ishida Y, Takahashi K, Nishimura S, Terashima M, Kawamura T, Kinugasa Y, Yamakawa Y, Onitsuka T, Ohde Y, Sugino T, Ito I, Matsubayashi H, Horiuchi Y, Mizuguchi M, Yamazaki M, Inoue K, Wakamatsu K, Sugiyama M, Uesaka K, Kusuhara M Prevalence of low-penetrant germline TP53 D49H mutation in Japanese cancer patients. Biomedical research 37(4) 259-264 .2016

(2)学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Yasue Horiuchi, Yoshimi Kiyozumi, Hiyoruki Matsubayashi, Seiichiro Nishimura, Kenichi Urakami, Sumiko Oonami, Makoto Arai, Masatoshi Kusuhara, Ken Yamaguchi. Systematic assessment and reporting of secondary findings in whole exome sequencing: the project of HOPE. The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual meeting, 2016, Vancouver, 国外
2. 堀内泰江、浄住佳美、松林宏行、西村誠一郎、浦上研一、新井誠、楠原正俊、山口健. 臨床ゲノム研究における二次的所見の結果開示の取り組みとその課題 第23回日本遺伝子診療学会大会 2016, 東京, 国内
3. 楠原正俊, 堀内泰江, 浄住佳美 近未来のがんゲノム医療 ～静岡がんセンターにおける取り組みプロジェクトHOPE, パーソナルゲノム研究会 2016, 東京, 国内

(3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願