

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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間：平成28年9月1日～平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教 三井純  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Neurology, Assistant Professor, Jun Mitsui

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教 石浦浩之  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Neurology, Assistant Professor, Hiroyuki Ishiura

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 森下真一  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo, Graduate School of Frontier Sciences, Professor, Shinichi Morishita

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では、次世代シーケンサーを駆使したゲノム解析を中心に、希少・難病のクリニカルシーケンスによる診断確定を進め、臨床ゲノム情報統合データベースを整備する。これによって、クリニカルシーケンスの実臨床への実装、さらにはデータベースに集積された多数例の横断的検索に基づく希少・難病の疾患遺伝子の探索を行い、ゲノム医療の推進に貢献する。

それぞれの分担研究機関は、小児・周産期疾患、心血管疾患、呼吸器疾患、網膜疾患、血液疾患、神経・筋疾患、遺伝性疾患全般など、希少・難病分野を網羅する専門領域を持ち、これまでに、施設内ならびに日本全国から幅広い遺伝子診断依頼を受け入れ、遺伝子診断サービスを提供してきた。本研究では、それぞれの分担研究機関のネットワークと解析能力を活用し、臨床ゲノム情報統合データベースを整備していく。

今年度の研究開発全体の成果として、以下の項目を達成した。

- ① データの共有化を可能にするため、研究班全体で倫理的法的社会的側面からみた課題を踏まえた議論の上、研究倫理申請、説明・同意文書の標準化作業を行った。主任研究機関である東京大学における研究倫理審査承認を達成した。それぞれの分担研究機関においてもデータの共有化について適切な同意のある研究倫理申請手続きを完了し、クリニカルシーケンスを開始した。
- ② データベース利用の運用ルールについて議論を行った。
- ③ 施設内外の遺伝子診断依頼がスムーズに行えるよう、それぞれの分担研究機関において、施設内のゲノム診療体制の強化、拠点としてのネットワークの強化を推進した。
- ④ 診断が確定した症例について、臨床情報、変異情報を臨床ゲノム情報統合データベースへの登録を開始した。今後、個々の配列データを集め、共通のパイプラインで情報処理して、データベースへの登録を予定している。

The objectives of this research project are to perform clinical sequencing in the field of rare and/or intractable diseases utilizing next-generation sequencers, to establish molecular diagnosis for these diseases, to collect clinical as well as genomic information, and to establish an integrated database of clinical and genomic information in the Japanese population that can be utilized for clinical and research purposes. Each participating research member has a specific expertized field and has been providing advanced genomic analysis in the field of these diseases including perinatal and neonatal diseases, cardiovascular diseases, respiratory diseases, retinal diseases, hematological diseases, and neuromuscular diseases. Utilizing the network and facility of the members' laboratories, we have collected the clinical and genomic data to construct the integrated database of clinical and genomic information.

We have achieved the followings:

1. We have discussed ethical, legal, and social implications (ELSI) associated with data sharing and prepared informed consent documents designed for this project.
2. We have discussed the policy of data sharing for users.
3. We have completed the design of the data storage and started to collect pathogenic mutation data. Short read data will be collected and analyzed through a common pipeline in order to produce high-quality data that will be deposited in database.

### 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 3件）

<国際誌>

1. Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, **Ishiura H**, **Mitsui J**, **Morishita S**, Shoji M, Ikeda Y, **Tsuji S**. Novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet*. 2017 Feb 24;3(2):e138. doi: 10.1212/NXG.000000000000138.
2. Matsukawa T, Koshi KM, **Mitsui J**, Bannai T, Kawabe M, **Ishiura H**, Terao Y, Shimizu J, Murayama K, Yoshimura J, Doi K, **Morishita S**, **Tsuji S**, Goto J. Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:6-10. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.009.
3. Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, **Ishiura H**, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, **Tsuji S**, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:727-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.011.

<国内誌>

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Partial duplication of Desert hedgehog (DHH) gene in patients with minifascicular neuropathy accompanied by 46XY partial gonadal dysgenesis, ポスター, Naoko Sato, Risa Maekawa, **Hiroyuki Ishiura**, **Jun Mitsui**, Hiroya Naruse, Kazuma Sugie, Jun Shimizu, Jun Goto, **Shoji Tsuji** and Yasushi Shiio, Vancouver Convention Centre, 2016/10/21, ASHG2016 カナダ, 国際学会
2. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescent/Adult Cerebral and Olivo-Ponto-Cerebellar Adrenoleukodystrophy, ポスター, Takashi Matsukawa, Takashi Matsukawa, Tomotaka Yamamoto, Takashi Toya, Akihito Shinohara, Yasuhito Nanya, Sachiko Seo, Keiki Kumano, Motoshi Ichikawa, Yuji Takahashi, **Hiroyuki Ishiura**, **Jun Mitsui**, Masaki Tanaka, Jun Goto, Mineo Kurokawa, **Shoji Tsuji**, American Neurological Association's (ANA) 2016 Annual Meeting, The Baltimore Marriott Waterfront Hotel, 2016/10/17, 国際学会, アメリカ
3. Clinical characteristics and detailed haplotype analysis of patients with SCA36 in Japan. ポスター. Kishin Koh, **Hiroyuki Ishiura**, Yaeko Ichikawa, Takashi Matsukawa, Jun Goto, **Jun Mitsui**, Yuji Takahashi, Miho Kawabe, Koichiro Doi, Jun Yoshimura, **Shinichi Morishita**, Michito Namekawa, Tomoko Ogawa, Yoshihide Sunada, Tatsuya Itoh, Takeshi Inoue, Hiroshi Kurizaki, Kazuko Hasegawa, **Shoji Tsuji**, Yoshihisa Takiyama. American Society of Human Genetics 2016, Van Couver, 2016/10, カナダ, 国際学会.
4. A novel tandem duplication containing noncoding exon of the APOC2 gene causes chylomicronemia with markedly reduced levels of plasma apolipoprotein C-II. ポスター. Satoru Takase, **Hiroyuki Ishiura**, Makoto Kurano, **Jun Mitsui**, Mikio Takanashi, Yoshio Taira, Takeshi Kimuar, Sachiko Okazaki, Yoko Iizuka, Hiroshi Yoshida, Norio Tada, Jun-ichi Osuga, Fumio Sawano, Masumi Hara, Kazuhisa Tsukamoto, **Shoji Tsuji**, Shun Ishibashi, Takashi Kadowaki. American Heart Association, New Orleans, USA, 2016/11, 国際学会.

5. Large-scale exome sequencing in patients with hereditary spastic paraplegia (HSP) reveals molecular epidemiology of AR-HSP and related diseases including AR-HSP with mutations in CAPN1. ポスター. **Ishiura H**, Tanaka M, Koh K, Shimazaki H, Ichinose Y, Takahashi Y, **Mitsui J**, Goto J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Yoshimura J, Doi K, **Morishita S**, Saika R, Kondo T, Matsumoto S, Ohnaka Y, Hagiwara K, Kira J, Kuwahara M, Nakamura Y, Sasaki H, Sobue G, Miyawaki S, Saito N, Takiyama Y, **Tsuji S**, JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium). American Society of Human Genetics 2016, Van Couver, 2016/10, カナダ, 国際学会.
6. 個人情報保護法改正の影響を考える 難病医療の立場から. 口演. **三井 純**. 第36回医療情報学連合大会, 2016年11月22日, 国内学会
7. ゲノム情報の臨床活用に向けたゲノム変異とその意味情報の効率的な管理手法の提案. ポスター. 高野良治, 近藤祐治, 北島正人, 宮本青, 安藝理彦, **石浦浩之**, **辻省次**, 石井雅通, 大江和彦. 第36回医療情報学連合大会, 2016年11月, 横浜. 国内学会

(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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間：平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究開発課題名：

(日本語) 希少・難病分野のクリニカルシーケンスの倫理的諸問題への対応  
(英語) Ethics consultations on clinical sequencing of rare and intractable diseases

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 教授 武藤 香織  
(英語) Professor, Kaori Muto, Ph.D.  
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

**II. 成果の概要 (総括研究報告)**

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 件、国際誌 件)  
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Ethical issues in prenatal testing, 口頭, Kaori Muto, The First Joint Interdisciplinary Workshop Innovative Science and Social Ethics, The University of Chicago and the University of Tokyo, 2017/10/17, 国内
2. 個人情報保護法の改正と「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」について, 口頭, 武藤

香織, 第27回日本疫学会学術委員会企画シンポジウム 臨床医と共に臨床研究を推進する疫学, 2017/1/27, 国内.

3. 個人情報保護法改正と研究倫理指針の改正について, 口頭, 武藤香織, 第5回日本人類遺伝学会 GMRC アドバンストセミナー, 2017/1/28, 国内.
4. よりよい倫理審査委員会の運営を目指して, 口頭, 武藤香織, 第2回研究倫理を語る会 シンポジウム 倫理審査委員会の未来を考える, 2017/2/11, 国内.
5. コミュニケーションとしての患者参画, 口頭, 武藤香織, 第16回日本再生医療学会総会 シンポジウム 再生医療と社会のコミュニケーション, 2017/3/7, 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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間： 平成28年 9月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 遺伝性筋疾患のゲノム解析とデータベース作成  
開発課題名： (英語) Genome analysis and database creation for hereditary muscle disease

研究開発分担者 (日本語) 神経研究所 疾病研究第一部/メディカルゲノムセンター ゲノム診療開発部 部長  
西野一三

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience /Department of Genome Medicine Development, Medical Genome Center, Director, Nishino Ichizo

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 0 件)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Approach to Patients Suspected Myopathy., Oral, Nishino I, The 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium, 3.25, 2017, 国外
2. Muscle Biopsy in Neuromuscular Disease., Oral, Nishino I, 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium, 3.24, 2017, 国外
3. How to Diagnose Muscle Disease., Oral, Nishino I, 4th Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium, 3.24, 2017, 国外
4. Development of Therapy for GNE Myopathy., Oral, Nishino I, 3rd International Rare Diseases Research Consortium Conference, 2.8, 2017, 国外
5. Basic Approach to Muscle Diseases & Beyond., Oral, Nishino I, 16<sup>TH</sup> INTERNATIONAL NEUROLOGY UPDATE, 12.24, 2016, 国外
6. Approach to Neuromuscular Pathology., Oral, Nishino I, 16<sup>TH</sup> INTERNATIONAL NEUROLOGY UPDATE, 12.22, 2016, 国外
7. Pathology of IMNM- The Japan experience., Oral, Nishino I, 224<sup>th</sup> ENMC International Workshop, 10.14, 2016, 国外
8. FSHD1 carrying 5-10 D4Z4 repeats and FSHD2 are disease spectrum., ポスター, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Goto K, Arai M, Oda A, Noguchi S, Nishino I, FSH Society Facioscapulohueral Muscular Dystrophy [FSHD] 2016 International Research Consortium & Research Planning Meetings, 11.5, 2016, 国外
9. Comprehensive screening for genetic diagnosis in large Japanese congenital myopathy cohort., ポスター, Nishikawa A, Mitsuhashi S, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.6, 2016, 国外
10. Gene variants in SMCHD1 and DNMT3B modify the risk for FSHD., ポスター, Van der Maarel S, Van den Boogaard M, Lemmers R, Balog J, Mitsuhashi S, Kriek M, Wohlgemuth M, Van der Kooi E, Auranen M, Udd B, Van Tol M, Nishino I, Tawil R, Tapscott S, van Engelen B, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.6, 2016, 国外
11. Clinical, muscle pathology and genetic features of GNE myopathy patients in Egypt, ポスター, El Sherif R, Nishino I, Nonaka I, Zaitoon S, case report. 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.6, 2016, 国外
12. Alu-mediated copy number variants in GNE myopathy., ポスター, Zhu W, Mitsuhashi S, Yonekawa T, Noguchi S, Chai Yui Huei J, Nalini A, Preethish-Kumar V, Yamamoto M, Murakata K, Mori-Yoshimura M, Kamada S, Yahikozawa H, Karasawa M, Kimura S, Yamashita F, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, Gradana, 10.6, 2016, 国外
13. S-nitrosylation of muscle contractile proteins and metabolic enzymes causes muscle atrophy and weakness in GNE myopathy., ポスター, Miyakawa M, Cho A, Malicdan M, Nishino I, Noguchi S, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.6, 2016, 国外
14. The novel STIM1 mutation with tubular aggregate myopathy and its pathogenicity., ポスター, Lee J, Nishikawa A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Koshimizu E, Matsumoto N, Noguchi S, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.6, 2016, 国外
15. Genotype-phenotype correlation in VLCAD deficiency., ポスター, Takayama K, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society,



10.6, 2016, 国外

16. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations., ポスター, Okubo M, Minami N, Goto K, Noguchi S, Mitsuhashi S, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
17. IBIC-LG: Selectivity pattern of muscular MRI images in limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) 2A using database of skeletal muscular images., ポスター, Iwabuchi E, Ishiyama A, Nakayama T, Kuru S, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Mori M, Oya Y, Nishino I, Sasaki M, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
18. Current status of dystrophinopathy national registry in Japan., ポスター, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Takeuchi F, Nakamura H, Komaki H, Nishino I, Kawai M, Takeda S, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
19. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase antibody., ポスター, Liang W, Uruha A, Suzuki S, Komaki H, Zhu W, Watanabe Y, Nishikawa A, Hamanaka K, Mitsuhashi S, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
20. Myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies; diagnosis and management in Egyptian patients: Case report., ポスター, El Sherif R, Nishino I, Uruha A, Suzuki S, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
21. Diagnostic utility of MxA expression for dermatomyositis., ポスター, Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya R, Suzuki S, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外
22. Signal abnormalities of muscle and fascia in muscular MRI imaging at pretreatment stage in children with juvenile dermatomyositis., ポスター, Ishiyama A, Shibuya I, Motohashi Y, Takeshita E, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, 21<sup>st</sup> International Congress of the World Muscle Society, 10.5, 2016, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 成人の希少・難治性疾患のゲノム診断とデータベースの整備  
開発課題名： (英語) Genetic diagnosis of rare/intractable diseases in adults and the construction of databases.

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 理事長 水澤英洋  
所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry  
President Hidehiro MIZUSAWA

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 件、国際誌 件)
1. 入岡 隆, 水澤英洋. 62 多発性硬化症 (視神経脊髄炎含む). 病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第3版. 2016, 1112-1129.
  2. 渡邊睦房, 水澤英洋. 66 認知症 (血管性認知症・アルツハイマー病). 病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第3版. 2016, 1192-1216.

3. 水澤英洋. 450 失調性障害. ハリソン内科学 第5版〈全2巻〉. 2017, 2688-2693.
4. 水澤英洋. 451e 脊髄小脳失調症の分類. ハリソン内科学 第5版〈全2巻〉. 2017, 2693.
5. 水澤英洋, 川田裕美. 指定難病の現状と今後の展望. The specified intractable disease-Present status and future perspective. 指定難病とは?. 医学のあゆみ. 2017, 258 (12), 1104-1100
6. 塚本 忠, 水澤英洋. 特集プリオン病: その実態に迫る. ヒトのプリオン病 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. Pharma Medica. 2017, 35(2)2, 15-19
7. 水澤英洋. 特集プリオン病: その実態に迫る. プリオンとプリオン病. Pharma Medica. 2017, 35(2)2, 67-69.
8. 水澤英洋: わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP. 臨床評価. 2017, 44(4), 688-694.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. PML の診断と治療, 口頭, 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 宍戸-原 由紀子, 雪竹基弘, 浜口 毅, 水澤英洋, 山田正仁, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
2. PML と PML サーベイランス, 口頭, 三條伸夫, 宍戸-原 由紀子, 中道一生, 西條政幸, 三浦義治, 雪竹基弘, 高橋健太, 鈴木忠樹, 岸田修二, 澤 洋文, 中村好一, 浜口 毅, 山田正仁, 水澤英洋, 横田隆徳, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
3. PML の診断と治療, 口頭, 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 宍戸-原 由紀子, 雪竹基弘, 浜口 毅, 水澤英洋, 山田正仁, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
4. 本邦発症進行性多巣性白質脳症患者に対する塩酸メフロキシン治療の多数例における有効性の解析, 口頭, 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 岸田修二, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 原 由紀子, 雪竹基弘, 浜口 毅, 水澤英洋, 山田正仁, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
5. 2010年以降の5年間での当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計, ポスター, 塚本 忠, 高橋祐二, 村田美穂, 水澤英洋, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
6. 医療行為による Alzheimer 型病理変化び伝播についての検討, ポスター, 浜口 毅, 坂井健二, 北本哲之, 岩崎 靖, 吉田眞理, 高尾昌樹, 村山繁雄, 内木宏延, 清水 宏, 柿田明美, 高橋均, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
7. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断, ポスター, 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 藤野公裕, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本忠, 山田正仁, 水澤英洋, 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 2016/10/21, 国内.
8. IRUD (成人における未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究) の取り組みについて, 口頭, 水澤英洋, 第 42 回京都医学会シンポジウム, 2016/9/25, 国内.
9. 難病と未診断疾患の克服を目指して—IRUD・プリオン病・小脳失調症—, 口頭, 水澤英洋, 神経内科を極める 2016, 2016/10/11, 国内.
10. 運動失調症—診療の実際とプリズム順応テスト—, 口頭, 水澤英洋, 第 34 回日本神経治療学会

総会, 2016/11/04, 国内.

11. プリオン病における最新の知見, 口頭, 水澤英洋, 第 44 回臨床神経病理懇話会. 第 14 回日本神経病理学会近畿地方会, 2016/11/19, 国内.
12. 小脳機能の定量的評価法の開発, 口頭, 水澤英洋, 第 6 回神戸神経内科アカデミー, 2016/12/09, 国内.
13. 成人における未診断疾患に対する診断プログラム (IRUD-A), 口頭, 水澤英洋, 難治性疾患実用化研究事業免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) 2016 年度合同成果報告会, 2017/2/10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 神経治療の医療と研究開発-国立精神・神経医療研究センターと国立病院機構の取り組み 特別セッション, 水澤英洋, 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子コンベンションセンターBIG SHiP, 2016/11/05, 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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間：平成 28年 9月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 成育医療における難病と希少疾患のクリニカルシークエンスおよび疾患データベース整備

開発課題名：(英語) Clinical sequencing and construction of a disease database for rare and intractable diseases in pediatric and perinatal field

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 所長 松原 洋一  
所属 役職 氏名：(英語) Yoichi Matsubara, M.D. Director, National Center for Child Health and Development Research Institute

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 Research Institute 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) Tadashi Kaname, M.D. Ph.D., Director, Department of Genome Medicine, Research Institute, National Center for Child Health and Development

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 件、国際誌 7件）

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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]
6. 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
7. 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]

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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

2. 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
3. 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

(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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備

(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次

所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間：平成28年 9月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 全国遺伝子医療部門連絡会議のネットワークを活用した希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備

開発課題名：(英語) An Integrated Database of Clinical and Genomic Information on Rare / Intractable Diseases through the network of the Japan's National Liaison Council for Clinical Sections of Medical Genetics

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学医学部教授 福嶋 義光

所属 役職 氏名：(英語) Yoshimitsu Fukushima, Professor, Shinshu University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部附属病院 准教授 古庄 知己

所属 役職 氏名：(英語) Tomoki Kosho, Associate Professor, Shinshu University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部 講師 涌井 敬子

所属 役職 氏名：(英語) Keiko Wakui, Senior Assistant Professor, Shinshu University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部 助教 高野 亨子

所属 役職 氏名：(英語) Kyoko Takano, Assistant Professor, Shinshu University School of Medicine

II. 成果の概要 (総括研究報告)



### 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 件、国際誌 17 件）

1. Moteki H, Azaiez H, Sloan-Heggen CM, Booth K, Nishio SY, Wakui K, Yamaguchi T, Kolbe DL, Iwasa YI, Shearer AE, Fukushima Y, Smith RJ, Usami SI. Detection and Confirmation of Deafness-Causing Copy Number Variations in the STRC Gene by Massively Parallel Sequencing and Comparative Genomic Hybridization. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016, 125: 918-23.
2. Nishi E, Masuda K, Arakawa M, Kawame H, Kosho T, Kitahara M, Kubota N, Hidaka E, Katoh Y, Shirahige K, Izumi K. Exome sequencing-based identification of mutations in non-syndromic genes among individuals with apparently syndromic features. *Am J Med Genet A.* 2016, 170, 2889-94.
3. Carey JC, Kosho T. Perspectives on the care and advances in the management of children with trisomy 13 and 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016, 172, 249-50.
4. Akazawa Y, Motoki N, Tada A, Yamazaki S, Hachiya A, Matsuzaki S, Kamiya M, Nakamura T, Kosho T, Inaba Y. Decreased Aortic Elasticity in Children With Marfan Syndrome or Loeys-Dietz Syndrome. *Circ J.* 2016, 80, 2369-75.
5. Takahashi J, Hirabayashi H, Hashidate H, Ogihara N, Mukaiyama K, Komatsu M, Inaba Y, Kosho T, Kato H. Challenges of Transarticular Screw Fixation in Young Children: Report of Surgical Treatment of a 5-Year-Old Patient's Unstable Os-Odontoideum. *Asian Spine J.* 2016, 10, 950-4.
6. Ideta H, Uchiyama S, Hayashi M, Kosho T, Nakamura Y, Kato H. Painful locking of the wrist in a patient with pseudoachondroplasia confirmed by COMP mutation. *J Surg Case Rep.* 2017, 2017(1), pii: rjw216.
7. Mizumoto S, Kosho T, Hatamochi A, Honda T, Yamaguchi T, Okamoto N, Miyake N, Yamada S, Sugahara K. Defect in dermatan sulfate in urine of patients with Ehlers-Danlos syndrome caused by a CHST14/D4ST1 deficiency. *Clin Biochem* [Epub ahead of print].
8. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, Ghali N, Giunta C, Kapferer-Seebacher I, Kosho T, Mendoza-Londono R, Pope MF, Rohrbach M, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Zschocke J, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017, 175, 70-115.
9. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavalley ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017, 175, 8-26.
10. Oba H, Takahashi J, Takano K, Inaba Y, Motobayashi M, Nishimura G, Kuraishi S, Shimizu M, Ikegami S, Futatsugi T, Uehara M, Kosho T, Kato H, Uno K. Rigid

Occipitocervical Instrumented Fusion for Atlantoaxial Instability in an 18-month-old Toddler with Brachytelephalangi Chondrodysplasia Punctata: A Case Report. *Spine (Phila Pa 1976)* [Epub ahead of print]

11. Mizumoto S, Kosho T, Yamada S, Sugahara K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017, 10(2), pii: E34.
12. 福嶋義光:【未診断疾患イニシアチブ(IRUD)】 全国遺伝子医療部門連絡会議と IRUD. *医学のあゆみ*. 2016, 259 : 1130-6.
13. 古庄知己: エーラスダンロス症候群の特徴と治療の現状. 指定難病最前線 Volume 26. 新薬と臨床, 2016, 65, 124-30.
14. 古庄知己: Ehlers-Danlos 症候群 Kosho type. 日本人が貢献した先天異常症候群. *小児科診療*, 2016, 79, 1761-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. iPS cells-based pathophysiological investigation for large subcutaneous hematomas in Ehlers-Danlos syndrome caused by CHST14/D4ST1 deficiency, 口頭, Tomoki Kosho, Fengming Yue, Takumi Era, Jun Nakayama, Tomomi Yamaguchi, Noriko Miyake, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, Rie Kawamura, Keiko Wakui, Takahiro Yoshizawa, Yuki Takahashi, Kiyoshi Matsumoto, Takuya Hirose, Jun Minaguchi, Kazushige Takehana, Masashi Uehara, Jun Takahashi, Masumi Ishikawa, Chiaki Masuda, Sonoko Shimazu, Yuko Nitahara-Kasahara, Atsushi Watanabe, Takashi Okada, Ken-ichi Matsumoto, Yoshihiro Nomura, Yoshimitsu Kakuta, Atsushi Hatamochi, Yoshimitsu Fukushima, Katsunori Sasaki, American Society of Human Genetics 66<sup>th</sup> Annual Meeting, Vancouver Convention Center, 2016/10/18-22, 国外.
2. Hepatosplenomegaly as the initial manifestation of Coffin-Siris syndrome caused by an ARID1B mutation. ポスター, Kyoko Takano, Mitsuo Motobayashi, Tomomi Yamaguchi, Keiko Wakui, Yuji Inaba, Yoshimitsu Fukushima, Tomoki Kosho, American Society of Human Genetics 66<sup>th</sup> Annual Meeting, Vancouver Convention Center, 2016/10/20, 国外.
3. Evaluation of the parental origin of the chromosomes by using SNP genotype data from CGH+SNP microarray: Two cases with multiple congenital abnormalities. ポスター, Keiko Wakui, Kyoko Takano, Tomoki Kosho, Tomomi Yamaguchi, Yuki Takahashi, Rie Kawamura, Yoshimitsu Fukushima. American Society of Human Genetics 66<sup>th</sup> Annual Meeting, Vancouver Convention Center, 2016/10/20, 国外.
4. 肝脾腫を呈した Coffin-Siris 症候群の 1 男児例, ポスター, 高野亨子, 本林光雄, 山口智美, 涌井敬子, 稲葉雄二, 古庄知己, 福嶋義光, 2016/12/9, 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 東京, 国内.
5. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素 1 (D4ST1) 欠損に基づく Ehlers-Danlos 症候群 (DDEDS) における巨大皮下血腫の病態解明: iPS 細胞を用いた検討, 口頭, 古庄知己, 岳鳳鳴, 江良沢実, 籾持淳, 河村理恵, 涌井敬子, 福嶋義光, 佐々木克典, 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 2016/12/9-10, 国内.
6. 遺伝学的検査情報サイト 'GeneTests' に掲載されている細胞遺伝学的検査についての分析. ポスター, 涌井敬子, 福嶋義光. 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会, 2016/12/10, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 長野県の取り組み, 古庄知己, 乳がん市民公開講座『リスクの高い人・低い人、どこで相談できるの?』, 2016/10/29, 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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名：(日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

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) 遺伝性心血管疾患の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
開発課題名：(英語) Integrated Clinical Genome Database for Hereditary Cardiovascular Disease

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 高島成二  
所属 役職 氏名：(英語) Osaka University Graduate School of Medicine,  
Department of Cardiovascular Medicine, Professor,  
Seiji Takashima

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次 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 件)

<国内誌>

高島 成二 循環器疾患のゲノム医療 メディカル・サイエンス・ダイジェスト  
43(3): 134-137, 2017 ニューサイエンス社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「ATP代謝調節による新しい心疾患治療戦略」, 高島成二, 21th Cardiovascular Metabolism and Aging Conference, 2016/12/2, 国内, 東京

2. Allosteric Activation of Cytochrome C Oxidase by Small Ligands, 高島 成二, The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, 2017/3/16, 国内, 長崎

(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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 内科系・感覚器系難病のクリニカルシーケンスと臨床ゲノム情報統合  
開発課題名： データストレージの構築  
(英語) Clinical sequence of intractable internal/sensory organ diseases and construction of an integrated database of clinical and genomic information.

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科・教授・松田 文彦  
所属 役職 氏名： (英語) Fumihiko Matsuda, Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 7 件、国際誌 6 件)

1. Kawakami, T., Ogawa, A., Miyaji, K., Mizoguchi, H., Shimokawahara, H., Naito, T., Oka, T., Yunoki, K., Munemasa, M. and Matsubara, H. (2016) Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. **9**, e003318.
2. Sato, K., Nakajima, M., Tokuda, S. and Ogawa, A. (2016) Fluidic Culture and Analysis of Pulmonary Artery

Smooth Muscle Cells for the Study of Pulmonary Hypertension. *Anal. Sci.* 2016 Nov, **32**, 1217-1721.

3. Tokunaga, N., Ogawa, A., Ito, H. and Matsubara, H. (2016) Rapid and high-dose titration of epoprostenol improves pulmonary hemodynamics and clinical outcomes in patients with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Journal of Cardiology.* **68**, 542-547.
4. Nagayoshi, S., Ogawa, A. and Matsubara, H. (2016) Spontaneous Enlargement of Pulmonary Artery after Successful Balloon Pulmonary Angioplasty in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *EuroIntervention.* **12**, e1435.
5. Kawakami, T., Ogawa, A., Miyaji, K., Mizoguchi, H., Shimokawahara, H., Naito, T., Oka, T., Yunoki, K., Munemasa, M. and Matsubara, H. (2017) Response by Kawakami et al to Letter Regarding Article, "Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty". *Circ. Cardiovasc. Interv.* **10**, e004962.
6. 小川愛子 (2016) 慢性管理を要する疾患 肺高血圧症 ①肺動脈性肺高血圧症 ②慢性血栓塞栓性肺高血圧症 循環器グリーンノート.
7. 小川愛子 (2016) 薬物療法 肺血管作動薬 循環器グリーンノート.
8. 森川純・小川愛子 (2016) 肺高血圧症治療薬の副作用と服薬指導のポイント. *Kyo.* 190, i -iv.
9. 小川愛子 (2017) IV-2-C. 心電図 新 肺高血圧症診療マニュアル～根治を目指す最新の治療指針～ 57-60.
10. 小川愛子 (2017) IV-2-D. 血液検査 新 肺高血圧症診療マニュアル～根治を目指す最新の治療指針～ 61-64.
11. 小川愛子 (2017) VII - 9. 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症 新 肺高血圧症診療マニュアル～根治を目指す最新の治療指針～ 231-239
12. 小川愛子 (2017) VII - 9. VIII-5. pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). 新 肺高血圧症診療マニュアル～根治を目指す最新の治療指針～ 265-267.
13. Matsumoto, H., Izuhara, Y., Niimi, A., Tabara, Y., Nagasaki, T., Kanemitsu, Y., Murase, K., Oguma, T., Ito, I., Muro, S., Sekine, A., Matsuda, F., Kosugi, S., Nakayama, T., Chin, K., Mishima, M.; Nagahama Study Collaboration Group. (2017) Risks and Cough-Aggravating Factors in Prolonged Cough. Epidemiological Observations from the Nagahama Cohort Study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **14**, 698-705.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本人の遺伝子リファレンスデータベースの紹介と今後の展望（口頭発表）日笠幸一郎 生命医薬情報学連合大会（日本バイオインフォマティクス学会（JSBi）・日本オミックス医療学会、情報計算化学生物学会（CBI 学会年会）2016年10月1日 国内
2. エポプロステノールの有効な使い方（口頭発表）小川愛子 第1回日本肺高血圧症・肺循環学会学術集会 2016年10月1日 国内
3. Upfront 療法の実際（口頭発表）小川愛子・松原広己 第1回日本肺高血圧症・肺循環学会学術集会 2016年10月1日 国内
4. 肺動脈性肺高血圧症における治療効果判定法（口頭発表）松原広己・小川愛子、第1回日本肺高血圧症・肺循環学会学術集会 2016年10月2日 国内
5. 当院における肺高血圧症患者長期生命予後の検討（ポスター発表）中島充貴・小川愛子・松原広己・岩野貴之・内藤貴教・重歳正尚・田渕勲・柚木佳・下川原裕人・宮地晃平・宗政充（発表）第70回国立病院総合医学会 2016年11月12日 国内

6. 肺高血圧症症例由来の肺血管細胞を用いた血管モデルの構築（ポスター発表）久永なつみ・小川愛子・田中啓洋・狩野光伸・松原広己 第46回日本心脈管作動物質学会 2017年2月10日 国内
7. 中塚賀也・半田知宏・陳豊史・笹井蘭・谷澤公伸・青山晃博・山本裕子・池添浩平・久保武・鶴山竜昭・陳和夫・三森経世・伊達洋至・平井豊博（口頭発表）肺移植を考慮した抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎合併 間質性肺炎の3症例 第88回 日本呼吸器学会近畿地方会 2016年12月10日 国内
8. 集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築（ポスター発表）松田文彦 難治性疾患実用化研究事業及び免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 2016年度合同成果報告会 イイノホール&カンファレンスセンター 2017年2月10日 国内

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 間質性肺炎・サルコイドーシス 半田知宏 難病医療講演 2016年9月25日 国内
2. 間質性肺炎/肺線維症治療薬（ステロイド、免疫抑制剤、抗線維化薬等）の副作用対策の実際 半田知宏 第5回 間質性肺炎/肺線維症勉強会 2016年10月2日 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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業  
(英語) Program for Integrated Database of Clinical and Genomic Information

研究開発課題名： (日本語) 希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備  
(英語) Integrated database of clinical and genomic information for rare and intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授 辻 省次  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Shoji Tsuji

実施期間： 平成28年9月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 遺伝性難病のゲノムシーケンスとデータベース整備  
開発課題名： (英語) Genomic sequencing and databases on rare genetic diseases

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学 教授 松本直通  
所属 役職 氏名： (英語) Yokohama City University, Professor, Naomichi Matsumoto

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東京大学・医学部附属病院・辻 省次 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 28 件)

松本直通

- 1 Kanemasa H#, Fukai R# (# denotes equal contribution), \*Sakai Y, Torio M, Miyake N, Lee S, Ono H, Akamine S, Nishiyama K, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T. De novo p.Arg756Cys mutation of ATP1A3 causes an atypical form of alternating hemiplegia of childhood with prolonged paralysis and choreoathetosis. BMC Neurol. 2016 Sep 15;16:174. doi: 10.1186/s12883-016-0680-6.
- 2 \*Miyake N, Fukai R, Ohba C, Chihara T, Miura M, Shimizu H, Kakita A, Imagawa E, Shiina M, Ogata K, Okuno-Yuguchi J, Fueki N, Ogiso Y, Suzumura H, Watabe Y, Imataka G, Leong HY, Fattal-Valevski A, Kramer U, Miyatake S, Kato M, Okamoto N, Sato Y, Mitsuhashi S, Nishino I, Kaneko N, Nishiyama A, Tamura T,

- Mizuguchi T, Nakashima M, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N\* (\*: co-corresponding). Biallelic TBCD mutations cause early-onset neurodegenerative encephalopathy. *Am J Hum Genet* 99(4): 950-961, 2016 Oct. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.08.005.
- 3 Hamatani M, Jingami N, Tsurusaki Y, Shimada S, Shimojima K, Asada-Utsugi M, Yoshinaga K, Uemura N, Yamashita H\*, Uemura K\*, Takahashi R, Matsumoto N, Yamamoto T. The first Japanese case of leukodystrophy with ovarian failure arising from novel compound heterozygous AARS2 mutations. *J Hum Genet* 61(10):899-902, 2016 Oct. doi: 10.1038/jhg.2016.64.
  - 4 Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, Sato M, Ito S, Muramatsu K, Kimura S, Ieda D, Saitoh S, Hiyane M, Suzumura H, Yagy K, Shiraishi H, Nakajima M, Fueki N, Habata Y, Ueda Y, Komatsu Y, Yan K, Shimoda K, Shitara Y, Mizuno S, Ichinomiya K, Sameshima K, Tsuyusaki Y, Kurosawa K, Sakai S, Haginoya K, Kobayashi Y, Yoshizawa C, Hisano M, Nakashima M, Saitsu H, Takeda S, Matsumoto M\*. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet* 90: 526-535, 2016. doi: 10.1111/cge.12836.
  - 5 Čulić V, Miyake N, Janković S, Petrović D, Šimunović M, Đapić T, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N\*. Distal arthrogryposis with variable clinical expression caused by TNNI2 mutation. *Hum Genome Var* 3:16035, 2016 Oct.
  - 6 Kameta E, Sugimori K, Kaneko T, Ishii T, Miwa H, Sato T, Ishii Y, Sue S, Sasaki T, Yamashita Y, Shibata W, Matsumoto N, Maeda S\*. Diagnosis of pancreatic lesions collected by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using next-generation sequencing. *Oncol Lett.* 12(5):3875-3881, 2016 Nov. doi: 10.3892/ol.2016.5168
  - 7 Assoum M#, Philippe C# (# denotes equal contribution), Isidor B, Perrin L, Makrythanasis P, Sondheimer N, Paris C, Douglas J, Lesca G, Antonarakis S, Hamamy H, Jouan T, Duffourd Y, Auvin S, Saunier A, Begtrup A, Nowak C, Chatron N, Ville D, Mireskandari K, Milani P, Jonveaux P, Lemeur G, Milh M, Amamoto M, Kato M, Nakashima M, Miyake N, Matsumoto N, Masri A, Thauvin-Robinet C, Rivière JB, Faivre L, Thevenon J\*. Autosomal-Recessive Mutations in AP3B2, Adaptor-Related Protein Complex 3 Beta 2 Subunit, Cause an Early-Onset Epileptic Encephalopathy with Optic Atrophy. *Am J Hum Genet* 99(6):1368-1376, 2016 Dec. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.10.009
  - 8 \*Zerem A, Haginoya K, Lev D, Blumkin L, Kivity S, Linder I, Shoubridge C, Palmer EE, Field M, Boyle J, Chitayat D, Gaillard WD, Kossoff EH, Willems M, Geneviève D, Tran-Mau-Them F, Epstein O, Heyman E, Dugan S, Masurel-Paulet A, Piton A, Kleefstra T, Pfundt R, Sato R, Tzschach A, Matsumoto N, Saitsu H, Leshinsky-Silver E, Lerman-Sagie T. The molecular and phenotypic spectrum of IQSEC2-related epilepsy. *Epilepsia* 57(11):1858-1869, 2016 Nov. doi: 10.1111/epi.13560.
  - 9 Association Between Invisible Basal Ganglia and ZNF335 Mutations: A Case Report. Sato R, Takanashi J, Tsuyusaki Y, Kato M, Saitsu H, Matsumoto N, \*Takahashi T. *Pediatrics*. 2016 Sep;138(3). pii: e20160897. doi: 10.1542/peds.2016-0897.
  - 10 Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J. Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev.* 2016 Nov;38(10):950-953. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.004.
  - 11 Kojima K, Anzai R, Ohba C, Goto T, Miyauchi A, Thöny B, Saitsu H, Matsumoto N, \*Osaka H, Yamagata T. A female case of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency responsive to MAO-B inhibition. *Brain Dev.* 38(10):959-963, 2016 Nov. doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.002.
  - 12 Miyake N\*, Abdel-Salam G, Yamagata T, Eid MM, Osaka H, Okamoto N, Mohamed AM, Ikeda T, Afifi HH,

- Piard J, van Maldergem L, Mizuguchi T, Miyatake S, Tsurusaki Y, Matsumoto N\* (co-correspondence). Clinical features of SMARCA2 Duplication Overlap with Coffin–Siris Syndrome. *Am J Med Genet A*. 170(10):2662-2670, 2016 Oct. doi: 10.1002/ajmg.a.37778.
- 13 De novo *MEIS2* mutation causes syndromic developmental delay with persistent gastro-esophageal reflux. Fujita A, Isidor B, Piloquet H, Corre P, Okamoto N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Miyake N, \*Matsumoto N. *J Hum Genet*. 61(9):835-838, 2016 Sep. doi: 10.1038/jhg.2016.54.
- 14 \*Miyamichi D, Asahina M, Nakajima J, Sato M, Hosono K, Nomura T, Negishi T, Miyake N, Hotta Y, Ogata T, Matsumoto N. Novel HPS6 mutations identified by whole-exome sequencing in two Japanese sisters with suspected ocular albinism. *J Hum Genet*. 61(9):839-842, 2016 Sep. doi: 10.1038/jhg.2016.56.
- 15 Sato R\*, Inui T, Endo W, Okubo Y, Takezawa Y, Anzai M, Morita H, Saitsu H, Matsumoto N, Haginoya K. First Japanese variant of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis caused by novel *CLN6* mutations. *Brain Dev*. 2016 Oct;38(9):852-6. doi: 10.1016/j.braindev.2016.04.007.
- 16 Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, Miyahara H, Kato M, Miyatake S, Saitsu H, Matsumoto N, Tomoki M, Ihara K. A severe pulmonary complication in a patient with *COL4A1*-related disorder: A case report. *Eur J Med Genet* 60 (3): 169-171, 2017 Mar. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.008.
- 17 Miyatake S, Mitsuhashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N\*. Biallelic Mutations in *MYPN*, Encoding Myopalladin, Are Associated with Childhood-Onset, Slowly Progressive Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet* 100 (1): 169-178, 2017. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.017.
- 18 \*Kobayashi Y, Tohyama J, Akiyama N, Magara S, Kawashima H, Akasaka N, Nakashima M, Hiroto Saito H, Matsumoto N. Severe leukoencephalopathy with cortical involvement and peripheral neuropathy due to *FOLR1* deficiency. *Brain Dev* 39(3):266-270, 2017 Mar. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.011.
- 19 \*Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in *SLC35A2*: Clinical features and treatment for epilepsy. *Brain Dev*. 2017 Mar;39(3):256-260. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.009.
- 20 \*Yamamoto T#, Endo W# (# denotes equal contribution), Ohnishi H, Kubota K, Kawamoto N, Inui T, Imamura A, Takanashi JI, Shiina M, Saitsu H, Ogata K, Matsumoto N, Haginoya K, Fukao T. The first report of Japanese patients with asparagine synthetase deficiency. *Brain Dev* 39(3):236-242, 2017 Mar. doi: 10.1016/j.braindev.2016.09.010.
- 21 \*Ogawa Y, Kunishima S, Yanagisawa K, Osaki Y, Uchiyama Y, Matsumoto N, Tokiniwa H, Horiguchi J, Nojima Y, Handa H. Successful management of perioperative hemostasis in a patient with Glanzmann thrombasthenia who underwent a right total mastectomy. *Int J Hematol*. 105(2):221-225, 2017 Feb. doi: 10.1007/s12185-016-2096-x.
- 22 Matsuo M, Yamauchi A, Ito Y, Sakauchi M, Yamamoto T, Okamoto N, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito K\*. Mandibulofacial dysostosis with microcephaly: A case presenting with seizures. *Brain Dev* 2017 Feb;39(2):177-181. doi: 10.1016/j.braindev.2016.08.008.
- 23 Fukuoka M, Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, Kim K, Hattori Y, Tsuji H, Nukui M, Inoue T, Yoshida Y, Uda T, Kimura S, Mogami Y, Suzuki Y, Okamoto N, Saitsu H, Matsumoto N. Quinidine therapy for West syndrome with *KCNT1* mutation: A case report. *Brain Dev*. 2017 Jan;39(1):80-83. doi: 10.1016/j.braindev.2016.08.002.
- 24 Takeda K, Kou I, Kawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N, Yasuhiko

- Y, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S\*. Compound heterozygosity for null mutations and a common hypomorphic risk haplotype in TBX6 causes congenital scoliosis. *Hum Mut* 38(3):317-323, 2017 Mar. doi: 10.1002/humu.23168.
- 25 \*Guo L, \*Elcioglu NH, (\* denotes equal contribution) Iida A, Demirkol YK, Aras S, Matsumoto N, Nishimura G, Miyake N, Ikegawa S# (#: correspondence). Novel and recurrent *XYLT1* mutations in two Turkish families with Desbuquois dysplasia, type 2. *J Hum Genet* 62(3):447-451, 2017 Mar. doi: 10.1038/jhg.2016.143.
- 26 Fox J, Ben-Shachar S, Uliel S, Svirsky R, Saitsu H, Matsumoto N, Fattal-Valevski A\*. Rare familial TSC2 gene mutation associated with atypical phenotype presentation of Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Med Genet A*. 2017 Mar;173(3):744-748. doi: 10.1002/ajmg.a.38027.
- 27 Lardelli RM#, Schaffer AE#, Eggens VR# (# denotes equal contribution), Zaki MS, Grainger S, Sathe S, Van Nostrand EL, Schlachetzki Z, Rosti B, Akizu N, Scott E, Silhavy JL, Heckman LD, Rosti RO, Dikoglu E, Gregor A, Guemez-Gamboa A, Musaev D, Mande R, Widjaja A, Shaw TL, Markmiller S, Marin-Valencia I, Davies JH, de Meirleir L, Kayserili H, Altunoglu U, Freckmann ML, Warwick L, Chitayat D, Blaser S, Çağlayan AO, Bilguvar K, Per H, Fagerberg C, Christesen HT, Kibaek M, Aldinger KA, Manchester D, Matsumoto N, Muramatsu K, Saitsu H, Shiina M, Ogata K, Foulds N, Dobyns WB, Chi NC, Traver D, Spaccini L, Bova SM, Gabriel SB, Gunel M, Valente EM, Nassogne MC, Bennett EJ, Yeo GW, Baas F\*, Lykke-Andersen J\*, Gleeson JG.\* (\*: co-corresponding authors). Biallelic mutations in the 3' exonuclease TOE1 cause pontocerebellar hypoplasia and uncover a role in snRNA processing. *Nat Genet* 49(3):457-464, 2017 Mar. doi: 10.1038/ng.3762.
- 28 Takata A\*, Matsumoto N, Kato T\* (\*: co-correspondence). Genome-wide identification of splicing QTLs in the human brain and their enrichment among schizophrenia-associated loci. *Nat Commun* 8:14519, 2017 Feb 27. doi: 10.1038/ncomms14519.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

松本直通

- 1 H28年9月9日・Ingenuity ユーザーミーティング・松本直通「HGMD で加速するヒト遺伝子変異探索」@大手町サンケイプラザ・東京
- 2 H28年9月13日・北海道大学臨床遺伝子診療部講演・松本直通「Rare variants とヒト疾患」@北海道大学病院・札幌
- 3 H28年10月8日・第50回日本てんかん学会学術集会アドバンストコース7/松本直通「エクソーム解析の進歩」@グランシップ・静岡
- 4 LMCE2016, Symposium 13: Applications to disease gene identification & diagnosis using NGS. Naomichi Matsumoto (Invited speaker), “Mendelian Exome in Japan”@The-K Hotel, Oct 28, 2016, Seoul, Korea
- 5 H28年11月1日・東京大学医学部腎臓内分泌内科講演・松本直通「ヒト疾患と Rare Variants」東京大学附属病院・東京
- 6 A Lecture: Naomichi Matsumoto “Rare variants in human diseases” @ Central South University, Changsha, China on Nov 3, 2016
- 7 The 2016 Annual Meeting of The Chinese Society of Medical Genetics (CSMG), Keynote Lecture, Naomichi Matsumoto, “Rare variants in human diseases”. Hangzhou, China on Nov 6, 2016
- 8 The 4<sup>th</sup> International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases, Naomichi Matsumoto, Invited speaker, “Rare variants in human diseases”@Gakushikaikan, Tokyo, Nov 16, 2016
- 9 2017 Educational Seminar of Genetic & Metabolic Diseases for Young Pediatricians. Naomichi Matsumoto

(Invited Lecturer), “NGS dissecting pediatric neurological disorders” @Awards Inn Hankyu, Tokyo on Jan 22, 2017

10 H29年2月23日・広島大学原爆放射線医科学研究所セミナー・松本直通「ヒト疾患における Rare variants 探索の現状と展望」@広島大学・広島

11 2017 Deciphering Genome Big Data Symposium. Naomichi Matsumoto (Invited) “Rare variants in rare diseases”@The Institute of Medical Science, The Univ of Tokyo, March 21, 2017

(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  
通り