

05. ゲノム医療研究部

部長：要 匡

【ミッション・目標】

ゲノム医療研究部では、さまざまな疾患や体質に関する遺伝的要因を明らかにし、個々のゲノム情報に基づく最適な医療、疾患においてはゲノム創薬による治療薬の開発が実現されることを目標としている。

第一に、ゲノム医療研究部では、原因不明の小児希少・難病など、様々な遺伝子関連疾患のゲノム解析を中心に、それらの原因解明、分子病態解明といった基礎研究から、診断、治療、予防に繋がる臨床応用研究までを行っている。技術的には、網羅的ゲノム解析の主流となっているショートリード型次世代シーケンサのほか、ロングリード型一分子シーケンサを用い、また、発展途上の超ロングリード型一分子次世代シーケンサ等も活用し、ウェット、ドライの両面から開発研究を進めている。

基礎的研究として、遺伝子関連疾患に関する原因・病態解明に関し、未診断疾患イニシアチブを中心に、診断名不明、原因不明の患者、家系を解析し、新規原因の同定や、モデル動物を用いた病態解明を進めている。

臨床応用を目指した研究として、ウェット系技術開発に関し、迅速診断法や遺伝子関連疾患の血液検体、唾液検体等からの迅速診断システムの構築など臨床的に有用な解析法（キット等）の開発、新たな解析法として遺伝子全長網羅的（プロモーター領域を含む遺伝子全長）解析を簡便に効率よく行えるマルチプレックス LA-PCR-NGS システムの開発等を行っている。

そもそも、臨床現場において遺伝子関連疾患の診断について最初に問題となるのは、診断そのものが出不来ない、つまり診断が難しく、どの疾患か見当もつかないということである。当然、ゲノム解析は、有用な情報を提供できるが、まずその前に、診断や診断の候補を挙げることが可能になると、わが国における遺伝医療は確実に充実すると考えられる。そこで、近年、急速に発展している人工知能（Artificial Intelligence）と遺伝性疾患データベースを活用して、現場で診断支援が可能となるシステムの構築も行っている。

原因不明（未診断）の遺伝子関連疾患に関して、現在主流のショートリード型次世代シーケンサを用いたゲノム解析での原因到達率は、我々も含めて概ね 30%~40%であり、解明できない症例が残されていることはよく知られている。これら原因が解明できない症例については、RNAseq などの手法に加え、これまでとは異なる新たな手法による解析が必要であり、それら技術開発も進めている。

また、臨床応用を志向したゲノム解析、特にドライ解析において、基礎となる解析プラットフォームの評価や、解析パイプラインの高度化、将来的へ向けたゲノム創薬のための研究を開始している。

加えて、技術開発の一環として、ヒトゲノム配列情報の精度向上と疾患ゲノム研究の基盤構築を目指したヒトゲノム難解読領域のゲノム構造解析を進めている。これらの領域は、依然、個々の解析が困難な状況となっている。疾患によっては、これら領域に原因がある場合が明らかになっており、解析可能となるよう、ゲノム情報の整備、解析技術の開発の両者を推進している。

以上、研究部のミッションとして、わが国におけるゲノム医療の浸透と充実に資する研究開発を行っている。

【研究プロジェクト】

1. 遺伝子関連疾患の原因・病態解明
 - 1) 未診断疾患の原因解析・診断
 - 2) 遺伝子関連疾患の病態解明
2. 遺伝子関連疾患のゲノム診断および診断法の開発
 - 1) 遺伝子パネルを用いた遺伝子関連疾患診断
 - 2) 診断法の開発
 - 3) 人工知能（AI）を活用した診断支援システムの開発
3. 臨床応用を志向したゲノム解析に関する研究開発
 - 1) ゲノム解析プラットフォームの評価・検証

- 2) 大規模ゲノム解析パイプラインの構築・高度化
- 3) 大規模ゲノム解析データの探索的・検証的研究
- 4) 疾患ゲノム解析を基盤とするゲノム創薬
4. 難読ゲノム領域の解読
 - 1) ヒトセントロメア配列の解読（技術開発を含む）
 - 2) サブテロメア領域のゲノム構造解析

[研究体制]

部 長：要 匡

室 長：佐藤万仁（臨床応用ゲノム研究室）

室 長：黒木陽子（成育疾患ゲノム研究室）

研 究 員：柳久美子

共同研究員：我那覇章（宮崎大学大学院医学研究科講師）、柳澤昇平（東京医科歯科大学大学院生）

研究補助員：磯まなみ（順天堂大学院生）、竹下芽衣子、坂本秀樹、阿部幸美、小林奈々、山口圭子、花井典子

[共同研究体制]

1. 韓国 サムスン医療院 小児科 Jin Dong-Kyu 教授（骨系統疾患の遺伝的要因に関する研究）
2. 英国 ケンブリッジ大学 Dept. Genetics Christine Farr グループリーダー（人工染色体の安定性に関する研究）
3. 国立成育医療研究センター遺伝診療科 福原康之 医員（奇形症候群の遺伝的要因）
4. 国立成育医療研究センター ライソゾーム病センター 奥山虎之 センター長（先天代謝異常症の次世代遺伝子解析）
5. 国立成育医療研究センター 教育研修部 石黒精 部長（移植関連微小血管障害の遺伝的要因）
6. 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 松本公一 センター長（移植関連微小血管障害の遺伝的要因）
7. 国立成育医療研究センター 小児がんセンター 脳神経腫瘍科 寺島慶太 医長（小児胚細胞腫の遺伝的背景に関する研究）
8. 国立成育医療研究センター 臓器移植センター 笠原群生 センター長（小児期肝障害をきたす疾患の遺伝的要因）
9. 国立成育医療研究センター 総合診療部 総合診療科 伊藤玲子 医員（小児期肝障害をきたす疾患の遺伝的要因）
10. 国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科 守本倫子 医長（シスプラチン惹起難聴の遺伝的要因）
11. 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 石倉健司 医長、亀井宏一 医員（腎疾患の遺伝的要因）
12. 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 臨床研究企画室 小林徹 室長（ワーファリン感受性遺伝子に関する研究）
13. 琉球大学附属病院 耳鼻咽喉科 鈴木幹男 教授（難聴の遺伝学的背景に関する研究）
14. 宮崎大学附属病院 耳鼻咽喉科 東野哲也 教授、我那覇章 講師（難聴の遺伝学的背景に関する研究）
15. 琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学 松下正之 教授（精神疾患のゲノム要因に関する研究）
16. 琉球大学大学院医学研究科 薬理学 筒井正人 教授（血管・循環器系疾患のゲノム要因に関する研究）
17. 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学 益崎裕章 教授（肥満のゲノム要因に関する研究）
18. 沖縄高等工業専門学校 生物資源工学科 池松真也 副学校長（幹細胞のゲノム安定性に関する研究）
19. 国立沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター 諏訪園秀吾 センター長（神経・筋疾患の遺伝的要因に関する研究）

- 因に関する研究)
20. 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子発現制御分野 佐藤正宏 教授 (モデル動物の作出技術に関する研究)
 21. 宮崎大学医学部 フロンティア科学実験総合センター 剣持直哉 教授 (ゲノム操作技術および疾患モデル解析に関する研究)
 22. 宮崎大学医学部 生殖発達医学講座小児科学分野 澤田浩武 講師 (眼瞼狭小疾患の遺伝的要因に関する研究)
 23. 熊本大学生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野 荒木喜美 教授 (モデル動物作出および解析法に関する研究)
 24. 熊本大学生命資源研究・支援センター 山村プロジェクト研究室 山村研一 シニア教授 (ヒト化マウスに関する研究) (2017年)
 25. 熊本大学遺伝子実験施設 荒木正健 准教授 (多血症を呈する疾患モデルマウスおよび遺伝子トラップマウスに関する研究)
 26. 長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野 吉浦孝一郎 教授 (地域集積された遺伝性疾患に関する研究)
 27. 広島大学 原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター 松浦伸也 教授 (遺伝性疾患のゲノム解析に関する研究)
 28. 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 岡本伸彦 所長 (小児遺伝子関連疾患および奇形症候群に関する研究)
 29. 名古屋大学大学院医学研究科 生物化学講座 分子生物学 門松健治 教授 (神経発生、糖鎖機能に関する研究)
 30. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 人類遺伝学 井ノ上逸朗 教授 (難読ゲノム配列解析および遺伝性疾患解析に関する研究)
 31. 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 古庄知己 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
 32. 北里大学大学院 医療系研究科 臨床遺伝学 高田史男 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
 33. 帝京平成大学 健康メディカル学部 健康栄養学科 児玉浩子 学科長 (メンケス病の病態に関する研究)
 34. 北海道医療大学 太田亨 教授 (遺伝性疾患家系の要因に関する研究 (指趾異常、発達障害等))
 35. 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 清水俊明 教授 (遺伝性睥炎の原因に関する研究)
 36. 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 分子病態医科学部門 宮崎徹 教授 (トランスジェニック動物のゲノム構造に関する研究)
 37. 旭川医科大学 教育センター 蒔田芳男 教授 (先天奇形症候群の遺伝的要因に関する研究)
 38. NPO 法人日本小児肝臓研究所 乾あやの 副理事長 (小児遺伝性肝障害に関する研究)
 39. 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ゲノムデータ解析支援センター 特任教授 野口英樹 (サブテロメア領域の比較ゲノム解析に関する研究)
 40. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室 特任教授 豊田敦 (大規模ゲノム解析における技術開発)
 41. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門 教授長崎正朗 (日本人集団におけるゲノム多様性研究)
 42. 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命理工学部 教授 伊藤武彦 (性染色体のゲノム進化研究)
 - 43.

【研究の概要】

1. 小児遺伝子関連疾患の原因・病態解明

1) 未診断疾患の原因解析・診断

小児の希少・難病は、遺伝性疾患 (遺伝子関連疾患) が多いとされている。一口に遺伝子関連疾患といってもその種類は多く、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) には約 8,500 種類 (うち、原因遺伝子が判明しているのは、約 4,800) の登録がある。また、個々の疾患については患者が少ない (希

少) ことが多いため、診療経験のある医師に遭遇することも少なく、診断までたどりつくのに多大な時間を要することも多い。そこで、わが国においても、次世代シーケンサを活用した網羅的ゲノム解析を中心として、これら未診断の希少・難病の原因解明や診断を目的とした大規模なプロジェクト (IRUD-P/第一期 IRUD) が開始された。本研究部では、小児の拠点としての本センターにおいて、実務を担当している。本プロジェクトは、全国体制で、希少・診断困難な患児とその家族の臨床情報を収集し、ゲノム解析データと合わせて診断 (または原因特定) を行うが、本研究部では、検体受付、情報収集、DNA 抽出等、WES (whole exome sequencing) 解析およびデータの産出、その後の絞り込み等を行っている。第一期 IRUD (~平成 30 年 3 月) で、3300 検体 (882 家系) が収集され、WES 解析後の絞り込みが終了した 391 家系のうち、120 家系で診断あるいは原因が特定された。診断到達率は、34.2%であった。うち、新規の原因遺伝子と思われるものが 6 家系あり、発現、機能解析等を行っている (うち、1 疾患について論文投稿中)。

未診断疾患の網羅的ゲノム解析においては、症状等が非典型で、長年気づかれなかったが、本解析により、全く異なる疾患であったことが判明した例、診断に到達できず数十年不明であったが、原因が判明した例 (約 40 年不明:平成 30 年業績 1) など、多数の原因が判明している。

現在は、網羅的ゲノム解析後においても原因がわからない症例や確定しない症例に対する詳細な検討として、モデル生物作製による解析 (病態解析を含む)、ロングリード次世代シーケンス解析など、他技術を用いた解析等を進めている。

2) 遺伝子関連疾患の分子病態解明

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

2. 遺伝子関連疾患のゲノム診断および診断法の開発

1) 遺伝子パネルを用いた遺伝子関連疾患診断

成育疾患希少・難病の多くが遺伝子関連疾患であり、診断には遺伝子診断が非常に有用である。しかしながら、欧米では、4,500 を越える多くの遺伝学的検査が民間を含む保険等で実施されているのに対し、わが国においては、遺伝学的検査の保健収載が 100 未満であり、また、それら項目の全ては提供されていないなど、遺伝子診断を安定的に提供できていない。そこで、疾患あるいは症状に応じた遺伝子解析による診断が可能な系、即ち遺伝子パネルによる診断システムを構築している。

難聴、多発関節拘縮、結合織疾患、頭蓋骨早期癒合症、先天代謝異常症、先天性肝障害に関わる遺伝子パネルをそれぞれ作製し、その診断精度の検証と遺伝子診断を行っている。難聴に関しては、48 家系の遺伝子パネル解析では、22 家系 (46%) に病的バリエーションが確認され、診断が確定した。病的バリエーションは、*SLC26A4*, *CDH23*, *NOG*, *EYAL1*, *DIAPH1*, *USH2A*, *SOX10*, *TCOF1*, *CDH7*, *SCTG1*, *GJB2*, *GJB3* など患者により多彩であった。先天代謝異常症に関しては、219 疾患 (309 遺伝子) をカバーした遺伝子パネルを作製し、その精度検証等を行い、ムコリピドーシス II 型、ムコ多糖症 I 型、IV A 型、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症などの診断確定を行っている。先天性肝障害についても、*ABC4*, *ATP7B*, *DCDC2*, *LARS* や新規 *NBAS* の病的バリエーションの発見など、実践と研究を合わせて行っている。

2) 診断法の開発

疾患によっては、特定の病的バリエーションが高頻度で認められるもの、特定の遺伝子が原因としてほとんどを占めるものなどがあり、このような疾患に対しては、そのバリエーションに特化した簡便な診断システム

の開発が有効である。本研究部では、Pendred 症候群を代表例として、血液または唾液検体から、約2時間で判定の行える診断系を構築している。

加えて、出生時等に迅速性を有する診断のための網羅的迅速スクリーニング系の開発も行っている。これは、上記、血液からの迅速 DNA 抽出に加え、次世代シーケンス後のドライ解析（マッピング）を、チップ状にプログラムを直接書き込む field-programmable gate array (FPGA) を使用した超高速解析装置を用いて、ウェット、ドライ合わせて時間を短縮できる系を目指している。

また、特定の遺伝子を効率よく、かつイントロン領域も含めて網羅的に解析できる系の構築も行っている。現在の遺伝子解析は、NGS 解析を含め、ほとんどがエクソン特にコード領域のエクソンをターゲットに行われている。しかしながら、疾患原因としてプロモーター領域、イントロン領域などに変異がある場合も存在し、これらについては見過ごされる可能性がある。そこで、目的の遺伝子に対して、遺伝子全長を multiplex long-PCR により増幅し、解析を行うシステムを構築している。Aarskog-Scott 症候群の原因である *FGD1* 遺伝子、CHARGE 症候群の原因である *CHD7* 遺伝子、嚢胞線維症の原因および小児特発性肺炎の関連遺伝子である *CFTR* 遺伝子、新規疾患である再発性肝障害の原因の一つ *NBAS* 遺伝子など multiplex long-PCR 診断系を構築し解析を行っている。

3) 人工知能 (AI) を活用した診断支援システムの開発

遺伝子関連疾患は、メンデル遺伝カタログ (OMIM) の登録項目だけでも約 8,500 あり、また、希少疾患が多数を占め、その診断は困難なことも少なくない。特に、初診で診断することは難しく、また、診断の検討もつかない、といった状況も多々見受けられる。これら遺伝性疾患に関して、琉球大学名誉教授の成富研二博士は、OMIM 等を基にデータベース (UR-DBMS) を構築し、公開している。ただ本データベースを十分活用するには遺伝に関する専門的知識を必要とする。

一方、近年、ビッグデータを利用した様々な解析、深層学習を行える人工知能 (AI) が医療にも活用されるようになり、がんの診断支援などで注目されている。

我々は、両者を組み合わせることで、より汎用性や精度の高い診断補助システムの構築が可能と考えており、自然言語処理、深層学習を得意とする IBM の AI を用いて遺伝子関連疾患診断支援システムの構築と試用を行っている。プロトタイプとして症状入力を中心としたシステムを以下のように、設計した。

1) 自然言語処理による症状抽出、2) 症状からの候補疾患の合致スコアとヒートマップによる視覚的表示、3) 他情報付等加 (疾患鑑別、確認用)。また、指定難病、小児慢性特定疾病の表示、リンクも搭載した。

構築後、指定難病である ATR-X 症候群、Marfan 症候群、Kabuki make-up 症候群、結節性硬化症、Rett 症候群など 15 疾患、31 症例について、遺伝子解析にて確定診断が行われた実際の症例に基づく症状を入力し、検討を行って見たところ、約 70%において該当疾患が示された。さらなるデータの蓄積、アルゴリズムの改良などを行っている。

3. 臨床応用を志向したゲノム解析 (ドライ解析) に関する研究開発

1) ゲノム解析プラットフォームの評価・検証

ヒトゲノム解読終了後に急速に普及した次世代シーケンサー (ショートリード型シーケンサー) は、大量のゲノムデータを産出可能である反面、ゲノム配列上の高 GC 領域や反復配列領域等の配列決定に課題が残っている。また、近年では、第 3 世代とも呼称されるロングリード型シーケンサーが広く普及しつつある。ロングリード型シーケンサーは、読み取り精度においては現在のところショートリード型シーケンサーに及ばない (~90% vs. ~99%) が、読み取り長においてはこれをはるかに凌駕する性能を有する (>200kbp vs. ~200bp)。一方、ゲノム配列上の挿入・欠失・重複・転座・逆位・伸長といった構造多型は多くの疾患、特に単一遺伝子疾患との関連性が報告されている。ショートリード型シーケンサーは <50bp 程度の小規模多型の検出には極めて有用であるが、それ以上の構造多型 (総塩基数では <50bp の多型の 2 倍相当) の検出にはロングリード型シーケンサーの利用が必須である。さらに最近では、1Mbp を越えるような構造多型の検出が可能な次世代ゲノムマッピングシステム等も登場している。本課題においては、これまで未開拓であった中規模・大規模構造多型の検出やそれらと疾患との関連性の解明を目的とし、各種ゲノム解析プラットフォームの評価・検証や具体的なデータ解析を進めている。

2) 大規模ゲノム解析パイプラインの構築・高度化

ヒトゲノムにおけるエクソンの占有率は高々1.5%に過ぎないが、タンパク質に翻訳される領域であることから機能的に重要である。一方、単一遺伝子疾患の病因となる病的変異の85%はエクソン領域に存在すると推定されている。そのため、エクソン領域のみを網羅的に解析する全エクソーム解析は、ヒトゲノムの全領域を包括的に解析する全ゲノム解析と比較して价格的・時間的に低コストでありながら、効率よく疾患関連遺伝子およびその病的変異を探索・同定できる手法として、近年臨床ゲノム解析における主流ともなっている。当研究部では日本医療研究開発機構（AMED）が主導する未診断疾患イニシアチブ（IRUD）の解析センターの1つとして、北海道から沖縄まで全国各地域の10の拠点病院および5の高度協力病院と連携し、この3年間で1,000家系（3,000検体）を超える全エクソーム解析に取り組んできた。症例のうち40%程度については原因遺伝子およびその病的多型の同定が可能となっている。この同定率をさらに上昇させるため、全エクソーム解析に加えて全ゲノム解析や全トランスクリプトーム解析等の基盤の構築を進めている。このような大規模ゲノム解析の実現には柔軟で効率的な計算環境が必要であり、他研究部と協力して解析パイプラインの構築・高度化に取り組んでいる。

3) 大規模ゲノム解析データの探索的・検証的研究

前述の大規模ゲノム解析の主目的は疾患関連遺伝子およびその病的多型の同定である。本課題においては、同パイプラインから産出される多量の遺伝情報をさらに有効活用するため、症例の臨床情報や家系情報、多型の頻度情報等を統合的に情報解析し、個人や集団と遺伝性疾患との関連性についての新たな知見の獲得を目指している。

4) 疾患ゲノム解析を基盤とするゲノム創薬

疾患関連遺伝子およびその病的多型は、多くの場合、対応するタンパク質における構造的変化あるいはタンパク質（-タンパク質、-ペプチド、-核酸、-低分子化合物）相互作用ネットワークの異常等という形で機能障害をもたらし、疾患を引き起こす。本課題においては疾患ゲノム解析を出発点として、特にタンパク質の制御によって解決が図られるような創薬の研究を展開している。

4. 難読ゲノム領域の解読

1) ヒトセントロメア配列の解読

ヒトセントロメアは、アルフォイド DNA と呼ばれる 171bp の繰り返し配列を基本とするが、セントロメア全領域の正確な配列や構造は未だ不明である。現在までの解析の結果、染色体ごとに繰り返し配列が複数個セットになった構造が存在し、同一染色体内のセット間の相同性 95%以上、染色体間のセントロメア配列の相同性 90%~の配列が存在しているというコンセンサスが得られている。ただ、非常に相同性の高い配列がおそらく続いているため、現在のショートリード型の次世代シーケンサの通常解析では全く配列解読ができない。リファレンスも無く、*de novo* アセンブリが必要な現時点においては、一層解読が困難な状況となっている。

そこで、当研究室では、以前より行っているヒト人工染色体の技術を活用したヒトセントロメア領域の濃縮、BAC 等を用いた contig 作成などの中規模構造解析、一分子シーケンサ（超ロングリード型とロングリード型）、ショートリード型次世代シーケンサを組み合わせた解読技術の開発を行っている。本解析において、重要な項目として超高分子 DNA の抽出とロングリード型における解読精度の向上が挙げられるが、それらの開発、改良を行っていつつ、構築しているヒト X 染色体由来ミニ人工染色体を用いて、本ミニ染色体のゲノム改変、染色体分離等によりセントロメア DNA の濃縮を行い、前述の手法による解読を目指している。

2) サブテロメア領域のゲノム構造解析

サブテロメア領域は、異なる染色体間または同一染色体の長腕と短腕の間で、類似した配列からなる構造を示すことから、個人の全ゲノム配列データを用いた、各サブテロメア領域の構造やサブテロメア領域と染色体特異的な領域との境界部分の配列決定は困難であった。そこで、ヒト染色体特異的なゲノムライブラリーから、染色体特異的なサブテロメアクローンを取得し、その配列決定を進めている。現在、一分子リアルタイムシーケンサーを用いたゲノム構造解析を進めている。今後、ヒトの各染色体のサブテロメア領域のゲノム構造決定を行い、サブテロメア領域の構造異常が原因で発症する疾患のゲノム解析を進める予定である。

【平成 29 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and cardiovascular death in mice. *Diabetologia*. 2017; 60(6): 1138-1151
2. Ganaha A, Tono T, Kaname T, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Maeda H, Suzuki M. Suprameatal Cochlear Implantation in a CHARGE Patient With a Novel *CHD7* Variant and KALLMANN Syndrome Phenotype: A Case Report. *Otol Neurotol*. 2017; 38(7): 990-995
3. Kaname T, Yanagi K. A commentary on *ANKRD11* variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet*. 2017; 62: 739-740
4. Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific γ -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptors in brain striatum in high-fat-diet-induced obesity in mice. *Diabetologia*. 2017; 60(8): 1502-1511
5. Ganaha A, Kaname T, Shinjou A, Chinen Y, Yanagi K, Higa T, Kondo S, Suzuki M. Progressive macrothrombocytopenia and hearing loss in a large family with *DIAPH1* related disease. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(10): 2826-2830
6. Chinen Y, Nakamura S, Ganaha A, Hayashi S, Inazawa J, Yanagi K, Kaname T, Nakanishi K, Naritomi K. Mild prominence of the Sylvian fissure in a Bainbridge-Ropers syndrome patient with a novel frameshift variant in *ASXL3*. *Clin Case Rep*. 2017; 6(2): 330-336
7. Nakano K, Shiroma A, Shimoji M, Tamotsu H, Ashimine N, Ohki S, Shinzato M, Minami M, Nakanishi T, Teruya K, Satou K, and Hirano T. Advantages of genome sequencing by long-read sequencer using SMRT technology in medical area. *Hum. Cell*. 2017;30(3):149-161
8. Yohda M, Ikegami K, Aita Y, Kitajima M, Takechi A, Iwamoto M, Fukuda T, Tamura N, Shibaski J, Koike S, Komatsu D, Miyagi S, Nishimura M, Uchino Y, Shiroma A, Shimoji M, Tamotsu H, Ashimine N, Shinzato M, Ohki S, Nakano K, Teruya K, Satou K, Hirano T, and Yagi O. Isolation and genomic characterization of a *Dehalococcoides* strain suggests genomic rearrangement during culture. *Sci. Rep*. 2017; 7(1):2230.
9. Tada T, Shimada K, Satou K, Hirano T, Bharat M. Pokhrel, Jeevan B. Sherchand, and Kirikae T. *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates in Nepal Coproducing Metallo- β -Lactamases and 16S rRNA Methyltransferases. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017; 61(9): e00694-17

(2) 英文総説・著書

なし

(3) 和文総説

1. 要 匡、柳 久美子. 次世代シーケンサー -エクソーム解析、全ゲノム解析- 小児内科 2017; 49 増刊 699-702
2. 要 匡、柳 久美子. 難病研究 up-to-date 臨床病態解析と新たな診断・治療法開発をめざして 遺伝子医学MOOK 2017; 32 36-41

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Kaname T, Minatogawa M, Iso M, Naritomi K, Yanagi K. Variants of the *CCR5* and *CXCR4* genes in Japanese and Okinawan population detected by NGS analyses using pooled DNA sequencing and whole exome sequencing. *HGVs Implementing Pharmacogenomics in Modern Health Care*, Copenhagen, Denmark, 2017.5.26
2. Yanagi K, Amari S, Iso M, Minatogawa M, Kuroki Y, Okamura K, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ishiguro A, Kaname T, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics (IRUD-P). A novel variant of the *IFIH1* gene in a Japanese female infant with cerebral calcification, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and

severe inflammation. HGVS Implementing Pharmacogenomics in Modern Health Care, Copenhagen, Denmark, 2017.5.26

3. Matsubara Y, Hata K, Kaname T, Kosaki K, IRUD-P consortium. Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics (IRUD-P) in Japan: Recent achievement and statistics. ASHG2017, Orlando, FL, 2017.10.17-21

(2) 国際学会一般演題発表

1. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Kuroki Y, Matsui Y, Hayashi K, Ogata H, Nakabayashi K, Okamura K, Hata K, Matsubara Y, Kaname T, Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics (IRUD-P). A novel variant of *GNAI3* gene in a Japanese girl patient with malformed ears, microstomia abnormal temporomandibular joint, and mandibular condyle hypoplasia. European Human Genetics Conference 2017, Copenhagen, Denmark, 2017.5.27-30
2. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Matsui Y, Iso M, Kuroki Y, Ganaha A, Matsubara Y. A novel pathogenic variant in the *SMCIA* gene in a patient with atypical Cornelia de Lange syndrome identified by whole exome sequencing. European Human Genetics Conference 2017, Copenhagen, Denmark, 2017.5.27-30
3. Kaname T, Yanagi K, Iso M, Kuroki Y, Minatogawa M, Tohma T, Matsubara Y. Novel pathogenic variants of EP300 in two Japanese patients with Rubinstein-Taybi syndrome type 2. ASHG2017, Orlando, FL, 2017.10.17-21
4. Suzuki C, Nakano K, Moriya N, Minami M, Shinzato M, Shimoji M, Ashimine N, Shiroma A, Ohki S, Nakanishi T, Tamotsu H, Teruya K, Satou K, Kimoto-Nira H, Kobayashi M, Hagi T, Nomura M, and Hirano T. Complete Genome Sequence of *Lactococcus Lactis* G50 and *Pilin* Locus Structure. 7th Congress of European Microbiologists, Valencia, 2017.7

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 要 匡, 秦健一郎, 小崎健次郎, 松原洋一. IRUD-P と次世代シーケンサー解析. 第120回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム), 東京, 2017.4.14-16
2. 佐藤恭弘, 元山華穂子, 磯島豪, 小川英伸, 児玉浩子, 要 匡, 三牧正和. Menkes 病の一女児例. 第120回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム), 東京, 2017.4.14-16
3. 要 匡. IRUD-P 実施状況と成果. 第41回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (シンポジウム), 大阪, 2017.6.25
4. 要 匡. 小児未診断疾患イニシアチブ (IRUD-P) の現状. 第24回日本遺伝子診療学会大会, 千葉, 2017.7.14-15
5. 要 匡. ヒト先天異常症候群のゲノム解析と診断. 第57回日本先天異常学会学術集会 (シンポジウム), 東京, 2017.8.26-28
6. 要 匡. ゲノム解析を中心とした未診断疾患へのアプローチ. 第27回遺伝医学セミナー (招待講演). 千葉, 2017.9.1-3
7. 要 匡. 希少・未診断疾患へのアプローチ - 網羅的ゲノム解析 -. 旭川医科大学病院 IRUD 事務局主催講演会 (招待講演), 北海道, 2017.9.20
8. 要 匡. 原因不明遺伝子関連疾患の網羅的ゲノム解析. 小児科診療 Up-to-DATE (独演). ラジオNIKKEI, 2017.6.28
9. 要 匡. ロングリードシーケンサの臨床応用. 日本人類遺伝学会 第62回大会 (シンポジウム・座長), 神戸, 2017.11.18
10. 高野 亨子, 古庄 知己, 涌井 敬子, 西 恵理子, 運崎 愛, 石川 真澄, 黄瀬 恵美子, 山口 智美, 河村 理恵, 本林 光雄, 福山 哲広, 笛木 昇, 平林 伸一, 稲葉 雄二, 要 匡, 秦 健一郎, 松原 洋一, 福嶋 義光. 信大病院遺伝子医療研究センター知的障害 (ID) 外来におけるマイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いた遺伝学的診断. 日本人類遺伝学会 第62回大会, 神戸, 2017.11.17
11. 要 匡, 柳 久美子, 次世代シーケンサーを用いた実際の業務と今後の課題・展望: 先天性疾患を中心として, 第35回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会 (シンポジウム), 奈良, 2017.11.26
12. 黒木 陽子, 豊田 敦, 野口 英樹, 谷口 丈晃, 矢田 哲士, 小野 千紘, 要 匡, ヒトサブテロメア領域のゲノム構造、その機能と進化, 第40回日本分子生物学会 (ワークショップ), 神戸, 2017.12.6

(4) 国内学会一般演題発表

24 題 (省略)

(5) 特許

岩田和樹, 野島良太, 福田智美, 田村紀義, 武村佳子, 城間安紀乃, 下地真紀子, 照屋邦子, 佐藤万仁, 平野隆, 養王田正文, 池上健太郎, クロロエテン類と γ -ヘキサクロロシクロヘキサンの脱塩素が可能な微生物、及び、当該微生物を用いる浄化方法, JP2017/55757.

3. 研究費

公的研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 基盤研究 (B) 「iPS 細胞の分化パターンによる頭蓋縫合早期治癒の分類と病態メカニズム解明 (研究代表者: 井関祥子)」要 匡 (研究分担者) 600 千円
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 挑戦的研究 (萌芽) 「劣性遺伝形式を示す自然発生多血症及び発毛異常モデルマウス『pocy』の解析 (研究代表者: 荒木正健)」要 匡 (研究分担者) 500 千円
3. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「次世代シーケンサーを用いた沖縄県難聴患者の網羅的遺伝子解析と臨床応用に関する研究 (研究代表者: 我那覇章)」要 匡 (研究分担者) 100 千円
4. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「未診断疾患イニシアチブ: 希少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 (研究代表者: 水澤英洋)」要 匡 (研究分担者) 20,000 千円
5. 日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 委託研究費 「成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究 (研究代表者: 松原洋一)」要 匡 (研究分担者) 3,800 千円
6. 日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 委託研究費 「希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備 (研究代表者: 辻省二)」要 匡 (研究分担者) 5,000 千円
7. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築 (研究代表者: 松田文彦)」要 匡 (研究分担者) 1,000 千円
8. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成 (研究代表者: 松原洋一)」要 匡 (研究分担者) 500 千円
9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「IRUD-P で発見された希少疾患原因遺伝子のゲノム編集技術を用いた分子病態解明と治療・予防法の探索 (研究代表者: 松原洋一)」要 匡 (研究分担者) 5,000 千円
10. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「ヒストン修飾酵素異常にともなう DNA メチル化異常の治療薬探索と簡易診断法の開発 (研究代表者: 吉浦孝一郎)」要 匡 (研究分担者) 5,200 千円
11. 成育医療研究開発費 (27-14) 「次世代シーケンサーを用いた小児遺伝性疾患の診断システムの開発 (研究代表者: 小崎里華)」要 匡 (研究分担者) 600 千円
12. 成育医療研究開発費 (29-6) 「新生児期に肝障害をきたす疾患の病因・病態解明と迅速ゲノム診断法の確立」要 匡 (研究代表者) 10,000 千円
13. 成育医療研究開発費 (29-9) 「小児固形腫瘍に対する白金製剤治療によって生じる難聴の易感受性遺伝子検索 (研究代表者: 守本倫子)」要 匡 (研究分担者) 2,000 千円
14. 成育医療研究開発費 (29-23) 「社会実装を目指した迅速な疾患原因遺伝子解析法の開発」柳久美子 (研究代表者) 2,000 千円

4. その他（教育・広報等）

[教育活動]

要 匡

1. 沖縄リハビリテーション福祉学院 非常勤講師 「言語発達障害 I」

佐藤万仁

1. 東京農工大学大学院工学府 ゲノム情報解析工学特論(博士前期課程) 特別講師

[学会等の活動]

要 匡

1. 日本人類遺伝学会 評議員、庶務幹事、理事長補佐
2. 日本先天異常学会 評議員
3. 出生前診断研究会 幹事

[社会貢献]

要 匡

1. 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師
2. 東北メディカル・メガバンク 遺伝情報等回付検討委員会 副委員長

佐藤万仁

1. 沖縄県 泡盛黒麹菌類の独自性に関する調査研究委託事業 外部アドバイザー

[審査等]

要 匡

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

[研究所運営への貢献]

要 匡

1. 個人情報管理委員会 委員
2. 成育メディカルゲノムセンター 運営委員

【平成 30 年研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文原著
 1. Sasaki H, Yanagi K, Ugi S, Kobayashi K, Ohkubo K, Tajiri Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Kaname T. Definitive diagnosis of mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy (MDPL) syndrome caused by a recurrent de novo mutation in the *POLD1* gene. *Endocrine Journal*. 2018; 65(2): 227-238
 2. Hiraide T, Nakashima M, Yamoto K, Fukuda T, Kato M, Ikeda H, Sugie Y, Aoto K, Kaname T, Nakabayashi K, Ogata T, Matsumot N, Saito H. *De novo* variants in *SETD1B* are associated with intellectual disability, epilepsy and autism. *Hum Genet*. 2018; 137(1): 95-104
 3. Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T. *MECP2* mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome. *Brain Dev*. 2018; S0387-7604(18): 30102-5
 4. Okano S, Miyamoto A, Fukuda I, Tanaka H, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Makita Y. Genitopatellar syndrome: the first reported case in Japan. *Hum Genome Var*. 2018; 5: 8

5. Ono H, Saitsu H, Horikawa R, Nakashima S, Ohkubo Y, Yanagi K, Nakabayashi K, Fukami M, Fujisawa Y, Ogata T. Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the *AR* gene. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 2287
6. Katoh-Fukui Y, Yatsuga S, Shima H, Hattori A, Nakamura A, Okamura K, Yanagi K, Iso M, Kaname T, Matsubara Y and Fukami M. An unclassified variant of *CHD7* activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome. *Human Genome Variation*. 2018; 5, 18006: 1-4
7. Mizuguchi T, Nakashima M, Kato M, Okamoto N, Kurahashi H, Ekhilevitch N, Shiina M, Nishimura G, Shibata T, Matsuo M, Ikeda T, Ogata K, Tsuchida N, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Hata K, Kaname T, Matsubara Y, Saitsu H, Matsumoto N. Loss-of-function and gain-of-function mutations in PPP3CA cause two distinct disorders. *Hum Mol Genet*. 2018; 27(8): 1421-1433
8. Ueda K, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N. A novel mutation in the *GATAD2B* gene associated with severe intellectual disability. *Brain and Development*. 2018; pii: S0387-7604(18)30430-3
9. Takeyari S, Kubota T, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Yamamoto K, Ohata Y, Kitaoka T, Yanagi K, Kaname T, Ozono K. Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of *SEC24D*. *American Journal of Medical Genetics A*. 2018; 176(12): 2882-2886
10. Narumi-Kishimoto Y, Araki N, Migita O, Kawai T, Okamura K, Nakabayashi K, Kaname T, Ozawa Y, Ozawa H, Takada F, Hata K. Novel *SIN3A* mutation identified in a Japanese patient with Witteveen-Kolk syndrome. *Eur J Med Genet*. 2018; pii: S1769-7212(18)30312-4
11. Kaname T. Japanese Patient with Cole-Carpenter Syndrome with Compound Heterozygous Variants of *SEC24D*. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018; DOI: 10.1002/ajmg.a.40643 (in print)
12. Nakano K, Minami M, Shinzato M, Shimoji M, Ashimine N, Shiroma A, Ohki S, Nakanishi T, Tamotsu H, Teruya K, Satou K, Moriya N, Kimoto-Nira H, Kobayashi M, Hagi T, Nomura M, Suzuki C, and Hirano T. Complete Genome Sequence of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* G50 with Immunostimulating Activity, Isolated from Napier Grass. *Genome Announc*. 2018; 6(8): e00069-18.
13. Ikegami K, Aita Y, Shiroma A, Shimoji M, Tamotsu H, Ashimine N, Shinzato M, Ohki S, Nakano K, Teruya K, Satou K, Hirano T, and Yohda M. Complete Genome Sequence of *Petrimonas* sp. Strain IBARAKI, Assembled from the Metagenome Data of a Culture Containing *Dehalococcoides* spp. *Genome Announc*. 2018; 6(18): e00384-18.
14. Moriya N, Nakano K, Shiroma A, Shinzato M, Ashimine N, Minami M, Tamotsu H, Shimoji M, Nakanishi T, Ohki S, Teruya K, Satou K, Hirano T, Hagi T, Kobayashi M, Nomura M, Kimoto-Nira H, Tajima K, Yimin Cai, and Suzuki C. Complete Genome Sequence of *Lactobacillus plantarum* Strain LQ80, Selected for Preparation of Fermented Liquid Feed for Pigs. *Genome Announc*. 2018; 6(25): e00530-18.
15. Asahina Y, Shiroma A, Nakano K, Tamotsu H, Ashimine N, Shinzato M, Minami M, Shimoji M, Nakanishi T, Ohki S, Teruya K, Satou K, Kobayashi M, Hagi T, Moriya N, Suzuki C, Tajima A, Nomura M, and Hirano T. Complete Genome Sequence of *Lactobacillus paracasei* EG9, a Strain Accelerating Free Amino Acid Production during Cheese Ripening. *Genome Announc*. 2018; 6(27): e00627-18.
16. Tada T, Uechi K, Nakasone I, Nakamatsu M, Satou K, Hirano T, Kirikae T, and Fujita J. Emergence of IncX4 plasmids encoding *mcr-1* in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* in Japan. *Int J Infect Dis*. 2018; 75: 98-100.
17. Ohki S, Hagi T, Nakano K, Shiroma A, Tamotsu H, Shimoji M, Shinzato M, Ashimine N, Minami M, Nakanishi T, Teruya K, Satou K, Moriya N, Kobayashi M, Nomura M, Suzuki C, and Hirano T. Complete Genome Sequence of Carotenoid-Producing *Enterococcus gilvus* CR1, Isolated from Raw Cow's Milk. *Microbiol Resour Announc*. 2018; 7: e00988-18.

(2) 英文総説・著書
なし

(3) 和文総説

1. 要 匡. 小児希少・未診断疾患イニシアチブ 実施状況と成果：遺伝カウンセリングの重要性. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 2018; 39(1): 25-29
2. 柳 久美子, 要 匡. 次世代シーケンサーを用いた実際の業務と今後の課題・展望 —先天性疾患を中心として—. 日本染色体遺伝子検査. 2018; 36(1): 45-52
3. 要 匡. ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針. 臨床免疫・アレルギー科. 70 巻 6 号 549-554 2018 年
4. 養王田正文, 佐藤万仁. DNA 解析装置 (シーケンサー), 日経バイオ年鑑 2019—研究開発と市場・産業動向 (日経バイオテック編集) (2018 年 12 月, 日経 BP 社)

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
なし

(2) 国際学会一般演題発表

1. Kobayashi K, Sasaki H, Yanagi K, Ugi S, Okubo K, Tajiri Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Kaname T. The first Japanese woman of mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and progressive lipodystrophy (MDPL) syndrome caused by a de novo mutation in the *POLD1* gene. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, Chiba, Japan, 2018.2.
2. Kuroki Y, Toyoda A, Noguchi H, Ono C, Fujiyama A, Kaname T. Resequencing and analysis of the human subtelomeric regions. ADVANCES IN GENOME BIOLOGY AND TECHNOLOGY (AGBT) 2018, Florida, USA, 2018.2.13
3. Kaname T, Hosoki K, Kimura T, Yanagi K, Iso M, Ogata H, Kazuhiko N, Hata K, Okamura K, Shinozaki T, Matsubara Y. A novel pathogenic variant of PURA in a patient with severe developmental delay, delayed myelination and empty sella. The European Society of Human Genetics (ESHG) 2018, Milano, 2018.6.16-19
4. Yanagi K, Minatogawa M, Iso M, Sato K, Okamoto N, Matsubara Y, Kaname T. A large deletion of the MECP2 gene in a Japanese patient with severe phenotype of Rett syndrome. The European Society of Human Genetics (ESHG) 2018, Milano, 2018.6.16-19
5. Matsubara Y, Hata K, Kaname T, Kosaki K, IRUD-P consortium. Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases in Pediatrics (IRUD-P) in Japan: Recent achievement and statistics. The European Society of Human Genetics (ESHG) 2018, Milano, 2018.6.16-19
6. Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, Suzuki M, Tono T. Cochlear implantation in a patient with Takenouchi-Kosaki syndrome. EAONO2018, Copenhagen, Denmark, 2018.6.20-23
7. Takamatsu G, Kaname T, Yanagi K, Hara-Miyauchi C, Manome Y, Hayakawa T, Kondo T, H. James Okano, Matsushita M. Development of cellular disease models of bipolar disorder and schizophrenia: Pedigree-based induced pluripotent stem cell studies in the Ryukyu Islands. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) the Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry 2018, Kobe, 2018.7.7-9
8. Iso M, Suzuki M, Yanagi K, Sakurai Y, Minowa K, Shimizu T, Kaname T. Variants of the *CFTR* gene in Japanese patients with childhood pancreatitis. APPSPGHAN2018, Bangkok, 2018.10.24

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 要 匡. がん専門医療人材 (がんプロフェッショナル) 養成プラン (ゲノム医療) e-learning 収録 「ゲノム医療と倫理・法律・社会的問題<個人または集団のプライバシーと情報の機密性>」 群馬大学大学院医学系研究科, 群馬, 2018.1.19
2. 要 匡. 体験講座「遺伝子と仲良くなろう」講義, 熊本大学医学部, 熊本, 2018.3.4
3. 要 匡. 小児希少・未診断疾患イニシアチブ (IRUD-P) の成果と今後. 第25回大阪母子医療センター 母と子のすこやか基金シンポジウム, 大阪, 2018.2.16
4. 要 匡, 湊川 真理, 松原 洋一, 成富 研二. UR-DBMS と人工知能 (IBM Watson) を用いた遺伝子関連疾患診断支援システムの構築. 第121回日本小児科学会, 福岡, 2018.4.20
5. 要 匡. 全遺伝子検索と小児突然死. 第65回日本小児保健協会学術集会 (シンポジウム), 鳥取, 2018.6.15
6. 要 匡. IRUD と IRUD Beyond. 第42回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (シンポジウム), 仙台, 2018.6.29
7. 要 匡, 秦健一郎, 小崎健次郎, 松原洋一, IRUD-P コンソーシアム. 第一期末診断疾患イニシアチブ (IRUD) と今後. 第25回日本遺伝子診療学会大会, 三重, 2018.7.14
8. 要 匡. 疫学・診断2. 第58回日本先天異常学会 (座長), 東京, 2018.7.27
9. 要 匡. ゲノム医療実現に向けた遺伝子関連疾患の解析. 第38回ヒューマンサイエンス基礎研究講習会, 東京, 2018.9.11
10. 要 匡. OMIM データおよび文献情報を基本とした新規データベースと人工知能 (IBM WATSON) の組合せによる遺伝子関連疾患診断支援システム, トーゴーの日シンポジウム 2018 (シンポジウム), 東京, 2018.10.5
11. 要 匡. ロングリードシーケンサの活用と臨床シーケンス, 日本人類遺伝学会 第63回大会

- (ランチョンセミナー2), 横浜, 2018.10.11
12. 要 匡. 人工知能 (IBM Watson) および遺伝性疾患データベースを活用した希少・難病診断支援システムの構築, 日本人類遺伝学会 第63回大会 (特別講演), 横浜, 2018.10.13
 13. 要 匡、鈴木 穰. NGS II, 日本人類遺伝学会 第63回大会 (座長), 横浜, 2018.10.13
 14. 要 匡. もしかして遺伝の病気?—治療につながる原因探し—, 宮崎県皮膚科耳鼻咽喉科免疫アレルギー・ジョイントセミナー, 宮崎, 2018.10.25

(4) 国内学会一般演題発表
38題 (省略)

3. 研究費

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「新生児マス・スクリーニングを超える新生児超高速ゲノムスクリーニング法の開発」 要 匡 (研究代表者) 2,200千円
2. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 基盤研究 (B) 「iPS細胞の分化パターンによる頭蓋縫合早期治癒の分類と病態メカニズム解明 (研究代表者: 井関祥子)」 要 匡 (研究分担者) 500千円
3. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成補助金 挑戦的研究 (萌芽) 「劣性遺伝形式を示す自然発生多血症及び発毛異常モデルマウス『pocy』の解析 (研究代表者: 荒木正健)」 要 匡 (研究分担者) 500千円
4. 日本学術振興会 科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究 (C) 「Nager 症候群における顎顔面形態異常の発生学的成因の解明 (研究代表者: 武智正樹)」 要 匡 (研究分担者) 300千円
5. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究 (研究代表者: 難波栄二)」 要 匡 (研究分担者) 500千円
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「未診断疾患イニシアチブ: 希少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 (研究代表者: 水澤英洋)」 IRUD 解析センター、IRUD 拠点病院 要 匡 (研究分担者) 20,000千円
7. 日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 委託研究費 「希少・難病分野の臨床ゲノム情報統合データベース整備 (研究代表者: 辻省二)」 要 匡 (研究分担者) 5,000千円
8. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築 (研究代表者: 松田文彦)」 要 匡 (研究分担者) 2,000千円
9. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成 (研究代表者: 松原洋一)」 要 匡 (研究分担者) 500千円
10. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「IRUD-P で発見された希少疾患原因遺伝子のゲノム編集技術を用いた分子病態解明と治療・予防法の探索 (研究代表者: 松原洋一)」 要 匡 (研究分担者) 5,000千円
11. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「ヒストン修飾酵素異常にともなう DNA メチル化異常の治療薬探索と簡易診断法の開発 (研究代表者: 吉浦孝一郎)」 要 匡 (研究分担者) 5,200千円
12. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 委託研究費 「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立 (研究代表者: 石黒精)」 要 匡 (研究分担者) 800千円
13. 国立遺伝学研究所 共同研究費 「薬剤性難聴の遺伝的要因と発症機構の解明」 要 匡 (研究代表者) 180千円

14. 成育医療研究開発費 (29-6) 「新生児期に肝障害をきたす疾患の病因・病態解明と迅速ゲノム診断法の確立」 要 匡 (研究代表者) 5,450 千円
15. 成育医療研究開発費 (29-9) 「小児固形腫瘍に対する白金製剤治療によって生じる難聴の易感受性遺伝子検索 (研究代表者: 守本倫子)」 要 匡 (研究分担者) 1,000 千円
16. 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 科学研究費 「難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究 (研究代表者: 難波栄二)」 佐藤万仁 (研究分担者) 500 千円
17. 成育医療研究開発費 (29-23) 「社会実装を目指した迅速な疾患原因遺伝子解析法の開発」 柳久美子 (研究代表者) 800 千円

4. その他

[教育活動]

要 匡

1. 沖縄リハビリテーション福祉学院 非常勤講師 (言語発達障害 I)
2. 熊本大学 客員教授

佐藤万仁

1. 東京農工大学大学院工学府 ゲノム情報解析工学特論 (博士前期課程) 特別講師

[学会等の活動]

要 匡

1. 日本人類遺伝学会 評議員、庶務幹事、理事長補佐
2. 日本先天異常学会 評議員
3. 出生前診断研究会 幹事

[社会貢献]

要 匡

1. 東北メディカル・メガバンク 遺伝情報等回付検討委員会 副委員長
2. 熊本大学 体験講座 インストラクター、講師
3. 群馬大学 がんゲノムプロジェクト 講師

佐藤万仁

1. 沖縄県 泡盛黒麹菌類の独自性に関する調査研究委託事業 外部アドバイザー
2. 沖縄県工業技術センター 泡盛技術研究会 講師

[審査等]

要 匡

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

柳久美子

1. 日本学術振興機構 審査員

[研究所運営への貢献]

要 旨

1. 成育メディカルゲノムセンター 運営委員
2. 個人情報管理委員会 委員