

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：22701

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2012～2016

課題番号：24118007

研究課題名（和文）大量並行シーケンスによるゲノムアッセイ

研究課題名（英文）Genome assay using massive parallel sequencing

研究代表者

松本 直通（MATSUMOTO, Naomichi）

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：80325638

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 86,800,000円

研究成果の概要（和文）：次世代シーケンサー（NGS）を用いて転写サイクルの解明に資するゲノムアッセイを行う研究である。転写サイクル異常に関わる疾患であるCoffin-Siris症候群（CSS）は5つのBAF複合体サブユニット遺伝子とBAF複合体の下流のSOX11の点変異で惹起される。この6つの遺伝子いずれかの変異がCSSの原因である。さらにCSSの2例で遺伝子SMARCA2を含むゲノム領域の重複を認めた。このことはBAF複合体の各サブユニットがそれぞれのタンパク量を最適化し複合体として調和を保って微細な転写調節を行っている可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：To establish genome assay methods for elucidating transcriptional cycles by using NGS, various projects have been done. As genetic aberrations involving abnormal transcriptional cycles, we found mutations of five genes encoding subunits of BAF complex and its downstream SOX11 in patients with Coffin-Siris syndrome. Among these 6 genes, deletions or truncation mutations were found only in ARID1B and only missense mutations were found in the other five genes. SMARCA2 duplications were also found in two cases of Coffin-Siris syndrome, implying that fine quantity regulation of each BAF complex subunits is needed for sophisticated transcriptional regulation.

研究分野：人類遺伝学・ゲノム医学

キーワード：転写サイクル Chip seq BAF複合体 点変異 遺伝子重複

1. 研究開始当初の背景

タンパク質-DNA 相互作用やエピジェネティックな刻印をゲノムワイドにマップすることは転写調節機構の理解に必須である。転写因子あるいは他の DNA 結合タンパク質の正確な結合部位をマップすることで多くの生命現象の理解に重要な情報が提供される可能性がある。本研究班が目指す転写サイクル機構研究にもゲノムワイドな視点が不可欠である。ヌクレオソームの位置と DNA およびヒストンのダイナミックな修飾が相互に関与しながら遺伝子制御や発達・分化を導く。その中で特にタンパク質複合体とゲノム DNA との相互作用を網羅的に明らかにする手法として、次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq 等が有用で、本研究領域でも転写サイクルに関わるゲノムワイドな情報の網羅的収集が重要となる。研究代表・松本と研究分担・三宅は疾患ゲノム学を専門とし、原因不明のヒト疾患責任遺伝子を数多く同定してきた。この中には転写調節に直接的に関わる遺伝子の異常が包含され、例えば Sotos 症候群の責任遺伝子 NSD1 は核内転写の重要な構成因子の一つである。疾患ゲノムの詳細な解析を目的にイルミナ社やライフテクノロジー社製の次世代シーケンサーを導入し、網羅的遺伝子異常探索を目的に、ゲノム領域分画技術と効果的なゲノムインフォーマティクス解析を駆使した解析を精力的に進めてきた。

2. 研究の目的

転写サイクル機構をゲノムワイドな視点から解析するため次世代シーケンサー解析系を確立する。さらに転写調節に関連する遺伝子の異常が引き起こすヒト疾患についての探索と分子病理の解明も進める。

3. 研究の方法

領域内では転写サイクル機構をゲノムワイドな視点から解析する。新たに安価で迅速、かつ長いリード長 (200-400 bp) が期待できる Ion Proton シーケンサーを導入する。本シーケンサーは、新型の II チップ (未発売) を用いることで一気に 10 万円程度のコストでヒト全ゲノム解析が可能な出力 (60 Gb) が得られるとされていた。本シーケンサーが II チップで十分に稼働した場合は、安価で迅速なゲノムワイドなゲノムアッセイ系が実現する。ただし、Ion PGM と Ion Proton はイルミナ社の合成シーケンス系とは異なる半導体パイロシーケンス法を採用しているため、そのシーケンス特性については

まだ十分な評価ができない状況であった。本研究では、半導体パイロシーケンス法の特徴についても評価を行う。

Chip-seq 解析は、研究班内の緊密な協体制のもと、タンパク質・DNA・RNA の各レベルにおける制御メカニズムが、ゲノムワイドにどのように展開され、細胞の生理的振る舞いに繋がるのかを明らかにすることを旨とする。これらを実現するために、ChIP-seq 実験からデータの解析に至るワークフローの確立と、ハイスループット ChIP-seq 解析技術の確立を目指す。低コスト化のためのインデキシング技術も積極的に導入する。これらの技術開発は主に山口班分担研究者の田村智彦博士らと共同で進める。

転写調節に関連する遺伝子の異常が引き起こすヒト疾患についての探索と分子病理の解明も並行して進める。転写調節関連遺伝子の異常は、その生物学的影響が大きく特にヒト難病の範疇に属する先天性発達異常や奇形症候群等を引き起こす。これらの疾患は生殖適合能力が低く、遺伝学的には新規突然変異で発症する細胞レベルでの優性遺伝性変異が原因となる可能性が高い。特に Coffin-Siris 症候群の一部では、クリマチンリモデリング因子である BAF 複合体サブユニットをコードする遺伝子異常が見つかり始めているため、転写サイクルの異常と疾患との関わりを解析するための良いモデルである。また歌舞伎症候群はヒストンタンパク質メチル化酵素をコードする遺伝子異常が見つかり、これらの新規遺伝子同定は転写調節研究に新たな視点を提供する可能性が高い。

研究計画緒方班とは、本領域におけるタンパク質構造解析研究の専門家として様々な共同研究を進める。特に疾患の責任遺伝子の変異がミスセンス変異である場合、その疾患に及ぼす病的インパクトの評価は遺伝学的手法のみでは限界がある。該当する遺伝子のコードするタンパク質あるいは類縁タンパク質の構造が一部でも解き明かされている場合には、タンパク質の立体構造の観点から様々な付加的解析が可能となり、ミスセンス変異の病的意義が比較的明快になる。逆に、タンパク質の立体構造のみから、疾患発症に関わる変異を予想することはほぼ不可能であり、疾病と関連するアミノ酸変異に関する情報は、そのタンパク質の機能と構造との関わりを明らかにする上で

重要な視点を提供することになるため双方向にメリットが大きい領域内連係となる。

4. 研究成果

新たに導入した Ion Proton は 2013 年までに発売予定であった大容量の II チップの発売が発売されず、入手可能な I チップでは 10 Gb の出力のみと成ってしまい期待された高出力性を得ることが出来なかった。新規に導入した Ion Proton と同じ原理の半導体パイロシーケンサー Ion PGM でそのシーケンス特性を、合成シーケンス技術を用いる Miseq シーケンサーと比較して検討を進めた。発達障害 28 例を対象にマイクロドロップレット技術を用いた RDT1000 によるサンプルエンリッチメントで 62 候補遺伝子を増幅、半導体チップ次世代シーケンサー Ion PGM を組み合わせ、シーケンス解析を行った。PGM のデータ検証のため、同サンプルにおける Miseq シーケンスを行った。PGM では、候補変異として 58 個の SNV が検出され、真に変異が見られたのは 21 個で陽性的中率は 36.8% であった。Miseq では、候補変異として 30 個の SNV が検出され、真に変異が見られたのは 22 個で陽性的中率は 73.3% であった。PGM で検出した 21 個の SNV は全て Miseq で検出された。Miseq のみが検出した SNV は 1 個であった。本解析で同定された 22 個のミスセンス変異は、Ion PGM と Miseq でほぼ同等の検出率であったが、Ion PGM はホモポリマーの解析と塩基欠失及び重複にやや難点がある。しかし Ion PGM は最新のリード長は 400 bp でありリードの正確なゲノムワイドマッピングは全く問題ないと考える。

本研究における ChIP-seq プロトコールとインフォマティクス解析については、計画研究山口班の研究分担者田村智彦博士と共同で進めた。転写因子 IRF8 が単球分化を誘導する際の、ゲノム規模での IRF8 の結合ならびにヒストンの各種翻訳後修飾状態を ChIP-seq 解析によって明らかにすることが可能であった。その結果、IRF8 が遠位エンハンサーを創出することによって様々な単球関連遺伝子を誘導していることが見出された (Blood 2013)。また、IRF8 の結合なしに転写が誘導されている間接的標的遺伝子群の転写制御領域の in silico DNA モチーフ解析によって、介在する転写因子が推測されかつ実験的にも確かめられた。

転写調節に関わる遺伝子異常が引き起こす疾患の責任遺伝子探索と分子病理の解析を進めた。Coffin-Siris 症候群 (CSS) は、知的障害、発育不全、特徴的な顔貌、指趾爪の低形成を主徴とする先天異常症候群である。集積した CSS の 22 症例のうち、臨床症状から典型例 5 例を対象に全エクソーム解析を契機に、*SMARCB1*、*SMARCA4*、*SMARCE1*、*ARID1A*、*ARID1B* のいずれかの遺伝子変異が 19 例に認められた (Nat Genet, 2012)。これらの遺伝子は BAF 複合体サブユニットをコードする。BAF 複合体は SWI/SNF 複合体とも呼ばれクロマチンリモデリング因子として転写調節に深くかかわる。さらに追加で CSS の症例を解析していくと転写因子 *SOX11* の de novo 変異が 2 例で同定された (Nat Commun, 2014)。Sox11 は BAF 複合体ネットワークの下流で、神経細胞の分化制御などに重要な役割を果たしている。今回 BAF 複合体以外の遺伝子異常として見つかった *SOX11* もやはり BAF 複合体関連因子であり Coffin-Siris 症候群は BAF 複合体異常症であると位置づけられる。さらに Coffin-Siris 様症候群症例 2 例に *SMARCA2* の遺伝子重複を認めた (Am J Med Genet, 2016)。これは BAF 複合体サブユニットのタンパク量が適切にコントロールされ、正常な BAF 複合体が精緻な転写調節を行っている可能性を示唆している。

歌舞伎症候群は、精神運動発達遅延、知的障害、特徴的な顔貌 (長い眼瞼裂、下眼瞼裂外側 1/3 の外反) のほか、様々な内臓異常・骨格異常等を呈する先天性奇形症候群の一つである。現在までに疾患遺伝子として *KMT2D* および *KDM6A* の二つが知られている。*KDM6A* 変異は我々が世界に先駆けて同定した (Hum Mut, 2013)。今回、我々は歌舞伎症候群の患者 81 名を対象に、この 2 遺伝子における変異解析を行った。その結果 50 名に *KMT2D* 遺伝子変異を (61.7%)、5 名に *KDM6A* 遺伝子変異を (6.2%) を同定した。そのうち、35 個の *KMT2D* 遺伝子変異、2 個の *KDM6A* 遺伝子変異は新規の変異であった。*KMT2D* 遺伝子変異の内、non-truncating 変異が主に機能ドメインに存在するのに対し、truncating 変異は遺伝子全長にわたって散在していた。歌舞伎症候群の責任遺伝子として知られている *KMT2D* 遺伝子および *KDM6A* 遺伝子は、いずれもヒストン修飾に関わる遺伝子である。*KMT2D* は H3K4 をメチル化し、*KDM6A* は H3K27 を脱メチル化して、それぞれ転写を亢進

させる。よってそれぞれの機能喪失型変異により、共通の下流遺伝子の転写が抑制され、本症候群を引き起こすと想定された。

計画研究緒方班とは、密に連携しヒト疾患の原因として同定された特にミスセンス変異について結晶構造解析データを基に、自由エネルギー変化や構造学的特徴を加味した病的インパクトの推定を進めている。本研究班発足以降、*KLHL41* 変異によるネマリンミオパチー (Am J Hum Genet, 2014) *GYG2* 変異による Leigh 脳症 (Hum Genet, 2014) *GNAO1* 変異によるてんかん性脳症 (Am J Hum Genet, 2013) *KLHL40* 変異によるネマリンミオパチー (Am J Hum Genet, 2013) *UQC2* 変異による新生児発症代謝破綻症 (Hum Mut 2013) *KDM6A* 変異による歌舞伎症候群 (Hum Mut, 2013) などの解析において共同研究を行った。疾患に関する遺伝子異常の遺伝学的解析によって、結晶構造解析のみでは決して明らかにならない思いがけない変異が同定されることが多々あり、またミスセンス変異だけでは病的意義が不明なものが構造解析的アプローチを行うことで病的意義が明確になることも多く、専門性の異なる研究者が双方向から解析するメリットが極めて大きい。

次世代シーケンサーを用いた網羅的トランスクリプトーム解析 (RNA-seq) は、変異を有することが既知の症例と健常コントロールの罹患・正常組織における transcript 比較で、異常なスプライシングバリエーションを正確に検出できる系を確立した。この技術は新規の疾患関連遺伝子探索を目的とした新たな解析戦略として有望である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)

Miyatake S, Mitsunashi 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.

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.

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, Mitsunashi 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.

Narumi S*, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima K, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T* (*: co-correspondence). *SAMD9* mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. Nat Genet 48(7):792-797, 2016 Jul. doi: 10.1038/ng.3569.

Chong PF*, Nakamura R, Saitsu H, Matsumoto N, Kira R. Ineffective Quinidine Therapy in Early-onset Epileptic Encephalopathy with *KCNT1* Mutation. Ann Neurol 79(3):502-503, 2016 Mar. doi: 10.1002/ana.24598.

Makrythanasis P#, Kato M# (# denotes equal contribution), Zaki MS, Saitsu H, Nakamura K, Santoni FA, Miyatake S, Nakashima M, Issa MY, Guipponi M, Letourneau A, Logan CV, Roberts N, Parry DA, Johnson CA, Matsumoto N, Hamamy H, Sheridan E, Kinoshita T, *Antonarakis SE, *Murakami Y (*co-correspondence). Pathogenic variants in *PIGG* cause intellectual disability with seizures and hypotonia. Am J Hum Genet 98: 615-626, 2016. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.007

Miyake N#, Tsukaguchi Y#, (# denotes equal contribution), Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Cheong HI, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A,

- Ogata K, Iijima K, *Matsumoto N (*: corresponding). Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit NUP107 Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Am J Hum Genet* 97(4):555-566, 2015 Oct. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.013.
- Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, *Matsumoto N. Somatic Mutations in the MTOR Gene Cause Focal Cortical Dysplasia Type IIb. *Ann Neurol* 78(3):375-386, 2015 Sep. doi: 10.1002/ana.24444.
- Miyatake S, *Matsumoto N (*: correspondence). Genetics: Clinical exome sequencing in neurology practice. (News & View) *Nat Rev Neurol* 10(12):676-678, 2014. doi: 10.1038/nrneurol.2014.213.
- Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saitsu H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, *Matsumoto N. *De novo SOX11* mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun* 5:4011, 2014. doi: 10.1038/ncomms5011.
- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar MA, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Yau KS, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH. Identification of KLHL41 mutations implicates BTB-Kelch-mediated ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 93(6):1108-1117, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.10.020.
- #Nakamura K, #Kodera H, #Akita T (# denotes equal contribution), Shiina M, Kato M, Hoshino H, Terashima H, Osaka H, Nakamura S, Tohyama T, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima N, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, *Matsumoto N, *Saitsu H (* denotes co-correspondence) De novo mutations in GNAO1, encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* ;93(3):496-505, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.014.
- Ravenscroft G#, Miyatake S# (# denotes the first authors with equal contribution), , Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Osaka H, Yamashita S, Ohya T, Sakamoto Y, Koshimizu E, Imamura S, Yamashita M, Ogata K, Shiina M, Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadurai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, *Matsumoto N§, *Laing NG§ (§ denotes equal contribution as the last author). Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 93(1):6-18, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.004.
- Nishiguchi KM, Tearle RG, Liu Y, Oh EC, Miyake N, Benaglio P, Harper S, Koskiniemi-Kuendig H, Venturini G, Sharon D, Koenekoop RK, Nakamura M, Kondo M, Ueno S, Yasuma TR, Beckmann JS, Ikegawa S, Matsumoto N, Terasaki H, Berson EL, Katsanis N, Rivolta C. Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(40): 16139-16144, 2013. Doi: 10.1073/pnas.1308243110
- Nakajima M,# Mizumoto S,# Miyake N,# (# denotes equal contribution) Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis R, Chitayat D, Howard A, Ferraz-Leal G, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Superti-Furga A, Ohashi H, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S*. Mutations in *B3GALT6*, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet* 92(6):927-934, 2013. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.003
- Kurotaki D1, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in the monocyte differentiation. *Blood* 121 (10): 1839-1849, 2013. doi: 10.1182/blood-2012-06-437863.
- *Saitsu H#, Nishimura T#, Muramatsu K# (# denotes equal contribution), Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, *Mizushima,

- *Matsumoto N (*: co-corresponding). *De novo* mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 45(4): 445-449, 2013. doi: 10.1038/ng.2562.
- *Saitu H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, Matsumoto N. Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 72(2): 298-300, 2012. doi: 10.1002/ana.23620
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saitu H, *Miyake N, *Matsumoto N (*: co-corresponding). Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44(4):376-378, 2012. doi: 10.1038/ng.2219

〔学会発表〕(計 11 件)

- The 2016 Annual Meeting of The Chinese Society of Medical Genetics (CSMG), Keynote Lecture, Naomichi Matsumoto, “Rare variants in human diseases”. Nov 6, 2016, @ Hangzhou, China.
- 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
- International Symposium on Genomic Medicine 2016, Naomichi Matsumoto (invited speaker) “Rare variants in human diseases” June 24, 2016 @ Samsung Medical Center, Seoul, Korea
- The 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), Naomichi Matsumoto (Invited speaker) “Somatic mutation in Sturge Weber syndrome” May 16th, 2016 @ Hong Kong Convention & Exhibition Centre, Hong Kong
- International Congress of Human Genetics 2016 (ICHG2016) Concurrent Invited Session 21. Naomichi Matsumoto (Invited speaker) “Next Generation Sequencing Dissecting Human Genetic Diseases”. Apr 6, 2016 @ Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan.
- The VI Croatian Congress of Human Genetics, Naomichi Matsumoto, “Next Generation Sequencing Dissecting Human “Genetic” Diseases” (invited) Nov 6, 2015 @ Hotel President Split, Split, Croatia.
- European Conference of Human Genetic 2013. N. Matsumoto, T. Nishimura, K. Muramatsu, H. Kodera, S. Kumada, K. Sugai, E. Kasai-Yoshida, N. Sawaura, H. Nishida, A. Hoshino, F. Ryujin, S. Yoshioka, H. Arakawa,

M. Kato, N. Mizushima, H. Saitu. *De novo* mutations in the autophagy gene encoding *WDR45* (*WIPI4*) cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. June 9, 2013 @ Palais des Congrès, Paris, France

- The 10th International Workshop on Advanced Genomics. Naomichi Matsumoto “Mendelian Exome Analysis” @ National Center of Sciences, Tokyo, May 21, 2013
- NSFC-JST Workshop on Genomics for Clinical Studies. Naomichi Matsumoto, “Mendelian Exome”, @ Le Meridien She Shan Shanghai, Shenshan, Shanghai, China, Feb 4, 2013
- The 12th annual meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies. Naomichi Matsumoto (oral presentation) “Mendelian exome” Nov 29, 2012 @ Seoul National University Hospital, Seoul, Korea
- Translational Genomics Conference 2012 Naomichi Matsumoto (Keynote speaker) Exome sequencing in mendelian disorders. Oct 13, 2012 @ Hyatt Reagency Jeju, Jeju, Korea

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
新学術領域研究「転写サイクル」
<http://www.transcriptioncycle.org>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
松本直通 (MATSUMOTO, Naomichi)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号: 80325638
- (2) 研究分担者
三宅紀子 (MIYAKE, Noriko)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号: 40523494
- (3) 連携研究者
なし
- (4) 研究協力者
なし