

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293084

研究課題名(和文) 歌舞伎症候群解析から広げる全ゲノム対象エピジェネティック解析法の開発

研究課題名(英文) Whole genome epigenetic analysis in Kabuki syndrome and model cell line construction

研究代表者

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA, Koh-ichiro)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：00304931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：歌舞伎症候群の病態解析・ヒストンメチル化のプロファイリング構築のために、KMT2DおよびKDM6A遺伝子のノックアウト培養細胞構築を図った。CRISPER/Cas9システムをゲノム編集技術として活用した。CRISPER/Cas9 のベクターに薬剤耐性遺伝子を組み込み、薬剤スクリーニングを行った後に、ゲノム改変は可能であるが、まだ効率に問題があり、効率ベクターの変更、改変等を行っている。最終的な変異細胞株は取得出来ていない。歌舞伎症候群の新規原因探索を実施した。KMT2DおよびKDM6A遺伝子変異陰性例12名については exome 解析にて原因変異は見つからなかった。

研究成果の概要(英文)：I tried making KMT2D or KDM6A knockout fibroblast cell line in order to analyze the pathophysiology and histon code in Kabuki syndrome. CRISPER/Cas9 genome editing system was adapted. Genome editing in fibroblast are achieved After the drug selection and picking up colony, but low transfection efficiency in fibroblast is a problem for establishing the stable gene knockout cell line. I have not been able to isolate the KMT2D or KDM6A knockout fibroblast cell line so far. I also tried exome sequencing to identify the novel gene causing Kabuki syndrome in KMT2D/KDM6A mutation negative 12 patients. However, I have not been able to identify the new gene.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：歌舞伎症候群 ゲノム編集 線維芽細胞

1. 研究開始当初の背景

先天奇形症候群である歌舞伎症候群の原因遺伝子として同定されていた MLL (Mixed-Lineage Leukemia) タンパク群の MLL2 (現在では, KMT2D (lysine (K)-specific methyltransferase 2D) と表記) は, SET ドメインを有しヒストンのメチル化を制御することによって細胞の分化や増殖をコントロールしていると考えられた。また, 本研究申請を行った 2012 年~2013 年初頭にかけて, KDM6A (lysine (K)-specific demethylase 6A) が歌舞伎症候群の原因遺伝子であることが報告された。KMT2D と KDM6A がヒストンのメチル化, あるいは脱メチル化酵素であることから, 歌舞伎症候群の本質は, KMT2D と KDM6A によるヒストンのメチル化, 脱メチル化による遺伝子発現制御の破綻によって, 最終的なヒト発生の効果遺伝子が機能しないことであり, 歌舞伎症候群の多彩な臨床症状が発現されると考えられた。

2. 研究の目的

歌舞伎症候群におけるヒストンのメチル化の影響を明らかにするとともに, KMT2D と KDM6A 変異を持たない患者さんの原因変異を探ることを目的とした。

ヒストンのメチル化の影響を受ける遺伝子同定を目指すために 1) MLL2 変異による細胞すなわち歌舞伎症候群患者に由来する末梢白血球, 線維芽細胞をもちいて MLL2 が関与しているヒストンのメチル化領域を明らかにし, 歌舞伎症候群の個別症状発現に関与するゲノム領域, 遺伝子制御領域を明らかにする。2) 同様の手技・手法を用いて, 他の MLL2 あるいは SET ドメインをもつタンパク質について, その制御ターゲット領域を明らかにする。KMT2D と KDM6A 以外の歌舞伎症候群原因変異を明らかにするために 3) 新規に収集される歌舞伎症候群患者解析を実施し, 原因遺伝子を同定する。4) 1~3 を総合して歌舞伎症候群の症状発現に関するヒストンメチル化の関与の全体像を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 歌舞伎症候群患者と非患者に由来する末梢白血球, 線維芽細胞を用いる。あるいは, 正常線維芽細胞に人工的に変異を入れて, ヒストンメチル化が変化する部異異を特定する。

まずは, 正常線維芽細胞に人工的に変異を導入して, 技術開発を行った。ヒストンの解析には, 次世代シーケンサーを用いた ChiP-Seq (chromatin immunoprecipitation - sequence) 解析法を行う予定とした。人工的変異導入(現在では, ゲノム編集と呼ばれる)には, 当初は TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) 活用を予定していたが,

技術の扱いやすさから CRISPR/Cas9 法によって, 点突然変異導入を目指した。

順調に進められれば患者さんから得られる末梢白血球及び線維芽細胞, 可能であれば, iPS 細胞での次世代シーケンサーを適用した ChiP-Seq 法を予定した。

2) 歌舞伎症候群新規原因遺伝子探索

KMT2D と KDM6A 以外の歌舞伎症候群原因変異を明らかにするために新規に収集される歌舞伎症候群患者解析を実施し, KMT2D と KDM6A 遺伝変異陰性例の exome 解析を実施する。可能であれば, 全ゲノム解析を実施する予定とした。

4. 研究成果

KMT2D はヒストン H3-K9 のトリメチル化酵素であり, KDM6A はヒストン H3-K27 の脱メチル化酵素であると考えられている。歌舞伎症候群の病態解析・ヒストンメチル化のプロファイリング構築のために, 培養細胞での実験系構築を図った。まず, 本研究全体を通して, ゲノム編集を行い基準線維芽細胞から変異を有する細胞の構築を目指した。

CRISPR/Cas9 のベクターに薬剤耐性遺伝子を組み込み, 薬剤スクリーニングを行った後に, 線維芽細胞をクローンとして取得出来る。ゲノム改変は可能であるが, まだ効率に問題があり, 効率ベクターの変更, 改変等を行っている。最終的には, KMT2D 改変線維芽細胞は得ることが出来なかった。しかし, CRISPR/Cas9 法で遺伝子欠失細胞を得ることは成功している。

研究途中で, ヒト標準線維芽細胞からモデル細胞を作成することが容易でないことが判明してきたため, モデルマウス個体作成, その個体から線維芽細胞取得も本研究に取り入れた。現状ではこのヘテロマウスから子孫が得られていない。ヘテロマウスから子孫が得られないことは, 通常は考えづらく, 挿入された Neo 遺伝子の除去等を視野に入れ実験を進めている。詳細な解析はまだであるが, マウスでは, 配偶子形成あるいは, 発生初期に KMT2D が関与している可能性もある。

KMT2D 欠失させた ES 細胞は, Cre recombinase によって得ることが出来るので, 本研究は終了するが, KMT2D 欠失 ES 細胞によりヒストンコード解析研究を継続できる。

In vitro のヒストンコード解析研究は, なかなか進展しなかったが, 目標は歌舞伎症候群患者自身のヒストンコードを明らかにし, 症状発現の責任遺伝子をヒストンコードから明らかにすることが目的であるから, 歌舞伎症候群患者から既試料の再同意取得と新規試料の末梢有核白血球を取得保存した。患者末

梢血から白血球分離し，そのまま凍結保存している。本試料は，ヒストンコードの *in vitro* 解析終了後に，解析に供する予定としている。

第二に，歌舞伎症候群の新規原因探索を実施した。KMT2DおよびKDM6A遺伝子変異陰性例12名については *exome* 解析にて原因変異は見つからなかった。KMT2D (MLL2) の変異解析はイントロンも含めて実施するためにキャプチャー濃縮とパーソナルタイプ次世代シーケンサーを使った解析を実施したが，変異陰性例では，イントロンにも疾患原因であると確認出来る変異は無い。KMT2D KDM6A遺伝子領域のDNAメチル化異常解析を行う必要があると考えるが，実施できなかった。

全国的に歌舞伎症候群の遺伝子診断を提供しながら，歌舞伎症候群患者変異陰性例の全ゲノム解析に向けての同意取得と試料取得を図り，3例のトリオを入手した。これらについては，*exome*解析ではなく全ゲノム解析を実施するよう準備している。

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28件)

1. Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased Levels of Cell-Free miR-517a and Decreased Levels of Cell-Free miR-518b in Maternal Plasma Samples From Placenta Previa Pregnancies at 32 Weeks of Gestation. *Reprod Sci.* 2015 Dec;22(12):1569-76. doi: 10.1177/1933719115589407. Epub 2015 Jun 2.
2. Tomoshige K, Matsumoto K, Tsuchiya T, Oikawa M, Miyazaki T, Yamasaki N, Mishima H, Kinoshita A, Kubo T, Fukushima K, Yoshiura KI, Nagayasu T. Germline mutations causing familial lung cancer. *J Hum Genet.* 2015 Oct;60(10):597-603. doi: 10.1038/jhg.2015.75. Epub 2015 Jul 16.
3. Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2015 Oct;160(2):255-60. doi: 10.1016/j.clim.2015.07.004. Epub 2015 Jul 11.
4. Oikawa M, Yano H, Matsumoto M, Otsubo R, Shibata K, Hayashi T, Abe K, Kinoshita N, Yoshiura KI, Nagayasu T. A novel diagnostic method targeting genomic instability in intracystic tumors of the breast. *Breast Cancer.* 2015 Sep;22(5):529-35. doi: 10.1007/s12282-013-0516-9. Epub 2014 Jan 9.
5. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N, Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura KI, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet.* 2015 Sep;88(3):261-6. doi: 10.1111/cge.12496. Epub 2014 Nov 8.
6. Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S, Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T. Neonatal case of novel KMT2D mutation in Kabuki syndrome with severe hypoglycemia. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):726-8. doi: 10.1111/ped.12574. Epub 2015 May 5.
7. Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1202-1208.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.041. Epub 2015 Mar 13.
8. Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn.* 2015 May;35(5):509-511. doi: 10.1002/pd.4509.
9. Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenat Diagn.* 2015 Jan; 35(1): 44-45. doi: 10.1002/pd.4479. [Epub ahead of print]
10. Kaname T, Ki CS, Niikawa N, Baillie GS, Day JP, Yamamura KI, Ohta T, Nishimura G, Mastuura N, Kim OH, Sohn YB, Kim HW, Cho SY, Ko AR, Lee JY, Kim HW, Ryu SH, Rhee H, Yang KS, Joo K, Lee J, Kim CH, Cho KH, Kim D, Yanagi K, Naritomi K, Yoshiura KI, Kondoh T, Nii E, Tonoki H, Houslay MD, Jin DK. Heterozygous mutations in cyclic AMP phosphodiesterase-4D (PDE4D) and protein kinase A (PKA) provide new insights into the molecular pathology of acrodysostosis. *Cell Signal.* 2014 Nov; 26(11):2446-2459. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.07.025. [Epub ahead of print]
11. Nagata E, Kano H, Kato F, Yamaguchi R, Nakashima S, Takayama S, Kosaki R, Tonoki H, Mizuno S, Watanabe S, Yoshiura KI, Kosho T, Hasegawa T, Kimizuka M, Suzuki A, Shimizu K, Ohashi H, Haga N, Numabe H, Horii E, Nagai T, Yoshihashi H, Nishimura G, Toda T, Takada S, Yokoyama S, Asahara H, Sano S, Fukami M,

- Ikegawa S, Ogata T. Japanese founder duplications/triplications involving BHLHA9 are associated with split-hand/foot malformation with or without long bone deficiency and Gollop-Wolfgang complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Oct 21; 9(1):125. [Epub ahead of print]
12. Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with placental weight. *Placenta*. 2014 Oct; 35(10):848-851. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.002.
 13. Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation. *Placenta*. 2014 Sep;35(9):787-789. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.004.
 14. Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI. Genome-wide association study of HPV-associated cervical cancer in Japanese women. *J Med Virol*. 2014 Jul;86(7):1153-1158. doi: 10.1002/jmv.23943.
 15. Matsumoto H, Tsuchiya T, Yoshiura K, Hayashi T, Hidaka S, Nanashima A, Nagayasu T. ABCC11/MRP8 Expression in the Gastrointestinal Tract and a Novel Role for Pepsinogen Secretion. *Acta Histochem Cytochem*. 2014 Jun 28; 47(3):85-94. doi: 10.1267/ahc.13040.
 16. 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*. 2014 Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011.
 17. Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2014 Apr;34(4):345-349. doi: 10.1002/pd.4307. Epub 2014 Jan 17.
 18. Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US. *J Hum Genet*. 2014 May;59(5):251-255. doi: 10.1038/jhg.2014.9.
 19. Amani D, Khalilnezhad A, Ghaderi A, Niikawa N, Yoshiura KI. Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) polymorphisms and breast cancer risk. *Tumor Biol*. 2014 May; 35(5):4757-4764. doi: 10.1007/s13277-014-1621-x.
 20. Tsukamoto O, Miura K, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of endometrioid endometrial carcinoma-associated microRNAs in tissue and plasma. *Gynecol Oncol*. 2014 Mar;132(3):715-721. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.029. Epub 2014 Jan 31.
 21. Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol*. 2013 Dec;85(12):2093-2100. doi: 10.1002/jmv.23709. Epub 2013 Aug 19.
 22. Miyake N, Koshimizu E, Okamoto N, Mizuno S, Ogata T, Nagai T, Kosho T, Ohashi H, Kato M, Sasaki G, Mabe H, Watanabe Y, Yoshino M, Matsuishi T, Takanashi J, Shotelersuk V, Tekin M, Ochi N, Kubota M, Ito N, Ihara K, Hara T, Tonoki H, Ohta T, Saito K, Matsuo M, Urano M, Enokizono T, Sato A, Tanaka H, Ogawa A, Fujita T, Hiraki Y, Kitanaka S, Matsubara Y, Makita T, Taguri M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Yoshiura K, Matsumoto N, Niikawa N. MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *AM J Med Gene A*. 2013 Sep;161(9):2234-2243. doi: 10.1002/ajmg.a.36072.
 23. Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated MicroRNAs in Plasma. *Clin Chem*. 2013. Sep;59(9):1410-1412. doi: 10.1373/clinchem.2013.206391.
 24. Nakao K, Oikawa M, Arai J, Mussazhanova Z, Kondo H, Shichijo K, Nakashima M, Hayashi T, Yoshiura K, Hatachi T, Nagayasu T. A Predictive Factor of the Quality of Microarray Comparative Genomic Hybridization Analysis for Formalin-fixed Paraffin-embedded Archival Tissue. 2013. *Diagn Mol Pathol*. Sep;22(3):174-180. doi: 10.1097/PDM.0b013e31828191de.
 25. Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasa K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet*. 58(5):250-253. 2013 May doi: 10.1038/jhg.2013.7.
 26. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassih H, Takahashi Y,

Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, and Ogi T. Malfunction of the ERCC1/XPF endonuclease results in diverse clinical manifestations and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet*, 2013 92(5):807-819. May2; doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.007. Epub 2013 Apr 25.

27. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saito H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2013 161(6): 1221-1237.
28. Ogi T, Nakazawa Y, Sasaki K, Guo C, Yoshiura K, Utani A, Nagayama Y. [Molecular cloning and characterisation of UVSSA, the responsible gene for UV-sensitive syndrome]. *Seikagaku*. 2013. Mar;85(3):133-144. Review. Japanese. No abstract available.

〔学会発表〕(計 49 件)

1. 国際学会

American Society of Human Genetics, 63rd Annual Meeting, Boston Convention Center & Exhibition Center, October 22-26, 2013, Boston, USA

An infantile case of hepatomegaly, lactic acidosis, hypoglycemia, ketosis, and hyperlipidemia of unknown etiology.

Watanabe Y, Seki Y, Yanagi T, Mizouchi T, Takeuchi T, Iwamoto J, Yoshino M, Watanabe S, Inokuchi T, Yano S, Yoshiura K, Matsuishi T.

2. 国内学会等

第9回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス-放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2013年6月1日(土), 場所: 広島大学霞キャンパス, 広島市, 広島.

地域集積して認められた筋萎縮性側索硬化症6名の exome 解析.

公開シンポジウム - 次世代遺伝子解析装置を用いた難病の原因究明, 治療法開発研究プロジェクトの成果 - 平成25年7月13日13時~17時, 場所: 都市センターホテル コスモスホール, 東京.

3. 個別疾患に対するアプローチ及び地域での取り組みについて

地域蓄積・収集した稀少難病の遺伝子原因究明と遺伝性疾患診断システムの構築.

第58回日本人類遺伝学会 2013年11月20日(水)~23日(土), 江陽グランドホテル, 仙台, 宮城.

O19: Ion AmpliSeq™ Custom Panel を用いた Kabuki 症候群の変異解析.

その他, 口演発表3件, ポスター発表1件

第38回日本口蓋裂学会総会・学術集会 平成26年5月29日-30日, 札幌市, 北海道.

歌舞伎症候群 第1報 歌舞伎症候群の責任遺伝子解析を中心にして

□

その他, 口演発表4件.

第10回広島大学-長崎大学連携研究事業カンファレンス-放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2014年5月31日(土), 場所: 長崎大学良順会館専斎ホール, 長崎.

digital PCR を利用した rare

variant/mutation 検出法の検討.

第55回 北海道矯正歯科学会 2014年6月15日 北海道歯科医師会館, 札幌, 北海道.

トルコ鞍のブリッジング、歯の萌出異常および過剰歯を伴った毛髪・鼻・指節骨症候群I型の1例

第110回日本精神神経学会総会 2014年6月26~28日(金) パシフィコ横浜, 神奈川.

1000344: 『幻覚・妄想を呈した正常圧水頭症の家族例の遺伝学的考察』

第48回日本眼炎症学会 2014年7月4日~5日 東京国際フォーラム, 東京.

ペーチェット病眼症状とHLA-B51 頻度に関する世界的検討

第48回小児内分泌学会学術集会 9月25~27日(金) アクトシティー浜/アクトシティーホテル浜松, 浜松, 静岡.

CO-29 中枢神経奇形を合併した複合型下垂体機能低下症の2例: trio exome 解析による新規原因遺伝子同定の試み.

第59回日本人類遺伝学会 2014年11月19日(水)~22日(土), 場所: タワーホール船堀(東京都江戸川区), 東京.

1B0-1: 家族性肺がんにおける新規責任遺伝子の同定.

101-3: 多発性歯牙腫合併症例を含む SATB2 遺伝子変異症候群の新規変異の同定.

その他, 口演発表7件.

生命医薬情報学連合大会, 2014年10月2-4日, 仙台市仙台国際センター, 仙台, 宮城.

【国内ポスター】Handmaid Building of a High-Performance Computing Cluster and a Storage System for Bioinformatics.

招待講演

平成25年度長崎県医師会母体保護法指定医師研

修会 平成 26 年 3 月 2 日(日), 長崎県医師会館, 長崎市, 長崎. 産婦人科における臨床遺伝学—ゲノム医療の展開— 総論.

第 18 回小児血液セミナー 平成 26 年 4 月 5 日(土), ANA クラウンプラザホテル福岡, 福岡市, 福岡. 「小児血液・主要研究における全エクソーム解析の可能性」 次世代シーケンサーを用いた疾患解析法～総論

第 57 回日本形成外科学会総会・学術集会 平成 26 年 4 月 9 日(水)～11 日(金), 長崎ブリックホール, 長崎市, 長崎. 特別企画「予防的乳房切除の今後」 特別企画 1-1 遺伝子診断が医療にもたらすもの

第 9 回九州遺伝子診断研究会 テーマ: 遺伝子診断の臨床応用 平成 26 年 9 月 27 日(土) 長崎大学医学部良順会館, 長崎市, 長崎. 教育講演 「単一遺伝子病の遺伝子診断」

第23回日本組織適合性学会大会@長崎大学良順会館, 長崎. ランチョンセミナー: 次世代シーケンサーで何が出来るのか 平成26年9月14日(日)

1q 部分重複症候群全国患者家族会キックオフ大会 2015 年 2 月 15 日(日), 佐賀県北館 3 F ホール, 佐賀市, 佐賀. 「1q 重複症候群について」

平成27年度広島大学・長崎大学連携研究カンファレンス 2015年6月6日(土), 場所: 広島大学基礎・社会医学棟2階セミナー室2, 広島. 自己炎症疾患の遺伝子解析

第 55 回日本先天異常学会学術集会/第 38 回日本小児遺伝学会学術集会, 2015 年 7 月 25 日(土)～27 日(月), パシフィコ横浜会議センター, 横浜市, 神奈川.

O-16 日本における 1q 部分重複症候群 26 例の検討.

デジタル PCR 最先端テクニカルシンポジウム 2015 年 8 月 28 日(金), 千里ライフサイエンスセンタービル, 豊中市, 大阪.

Rare variant 検出限界への挑戦: ddPCR を用いた McCune-Albright 症候群 責任遺伝子 GNAS mosaic 同定の試み.

第60回日本人類遺伝学会 2015年10月14日(水)～17日(土), 場所: 京王プラザホテル, 東京 S9-4: Droplet digital PCR を用いた鋭敏なモザイク検出法.

その他, 口演発表 2 件, ポスター発表 3 件

第 23 回日本胎盤学会学術集会 2015 年 11 月 5 日(木)～6 日(金), 場所: JA 共催ビル カンファレンスホール, 東京

TO1-1: 間葉性異形成胎盤の分子遺伝学的解析.

招待講演

統合データベースとオープンライフサイエンス トーゴの日シンポジウム 平成 27 年 10 月 5 日(月)～6 日(火). 東京大学弥生講堂・一条ホー

ル, 東京.

「原因不明および原因既知の疾患の解析を実施するにあたって～ゲノムからの視点」

第 1 回日本産産科婦人科 遺伝診療学会 教育講演 11, 平成 27 年 12 月 18 日(金)～19 日(土), ブリックホール, 長崎.

「日本人における子宮頸がん発症感受性同定に関するゲノムワイド関連解析」

〔図書〕(計 7 件)

遺伝性疾患におけるエクソーム解析の有用性と近将来. 吉浦孝一郎 医学のあゆみ, 245(5):363-368, 2013.

全エクソーム解析における情報処理. 三嶋博之 医学のあゆみ, 245(5):345-351, 2013.

発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼの分子メカニズム. 黒滝直弘, 小野慎二, 小澤寛樹, 吉浦孝一郎 神経内科 79(6):718-725, 2013.

エピジェネティクスが関連する先天異常 Angelman 症候群と Prader Willi 症候群. 太田亨. 小児科臨床 66: 1297-1307, 2013.

遺伝医学への招待(改訂第 5 版) 新川詔夫・太田亨 2014 年 11 月 南江堂

総説『Camurati-Engelmann 病』日本臨床 第 73 巻・第 12 号(平成 27 年 12 月号) p.2149-2159

ゲノム医学 ゲノム情報を活かす医療のために. [著] Tom Strachan [監訳] 菅野純夫・福嶋義光, 第 8 章 疾患遺伝子および複雑疾患の感受性の同定. 吉浦孝一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル p.261-324. 平成 28 年 3 月 24 日

〔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

<http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/dhge/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA Koh-ichiro)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号: 00304931

(2) 研究分担者

太田 亨 (OTA Toru)

北海道医療大学・個体差健康科学研究所・

准教授

研究者番号: 10223835

(3) 連携研究者

なし