

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293235

研究課題名(和文) 効率的大量並行シーケンスによる難治性疾患責任遺伝子同定と疾病病態の解明

研究課題名(英文) Gene identification using the efficient massive parallel sequencing and elucidation of the pathomechanism of the intractable diseases

研究代表者

三宅 紀子 (MIYAKE, Noriko)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：40523494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Aicardi症候群、Galloway-Mowat症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、肺リンパ脈管筋腫症、関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群等を解析対象とし、全エクソーム解析を行った。その中で、早期小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の責任遺伝子NUP107を同定した。また、孤発性肺リンパ脈管筋腫症に関して、TSC1/TSC2遺伝子のtargeted ultra-deep sequenceを行い、9症例中6症例に体細胞モザイク変異を同定することに成功し、TSC2遺伝子の低頻度体細胞モザイクが原因であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the patients with Aicardi syndrome, Galloway-Mowat syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome, pulmonary lymphangiomyomatosis (pLAM), hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome by whole exome sequence. Among them, we successfully identified the novel disease gene, nucleoporin 107kDa (NUP107), which is responsible for early-childhood onset steroid resistant nephrotic syndrome. In addition, we performed targeted ultra-deep sequencing for the TSC1/TSC2 genes in sporadic pLAM patients and identified somatic mosaic TSC2 mutation in six out of nine patients. This result indicated that low prevalence somatic TSC2 mutation could be associated with sporadic pLAM.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：単一遺伝性疾患 エクソーム解析 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 NUP107 低頻度体細胞モザイク TSC2

1. 研究開始当初の背景

単一遺伝性疾患の疾患遺伝子解析は、従来のポジショナルクローニングを用いたアプローチに加え、次世代シーケンサーを用いた網羅的全ゲノム解析が可能となった。この技術はいずれも数例の孤発例から疾患責任遺伝子の同定に成功しており、大家系等を必要とした従来のポジショナルクローニングでは不可能であった疾患群においても遺伝子同定が可能となった。

2. 研究の目的

本研究で対象とする希少な遺伝性疾患は、発生頻度が比較的低いため認知度が低く、診断基準が明確でないなどの理由から解明が進んでいない場合が多かった。しかし、遺伝子の *de novo* 変異は、配偶子形成時に一定の確率で生じるため、遺伝性疾患はあらゆる地域で確実に発生する。ヒト疾患の責任遺伝子を同定することは、その分子病態・発症メカニズムを明らかにするための最初の重要なステップであり、ひいては治療・予防法の開発に繋がる。本研究では遺伝的要因が想定される希少な先天性疾患を対象に、次世代シーケンサーを用いた解析システムを駆使して疾患責任遺伝子を同定し、疾患発症メカニズムの解明と診断法・予防法・治療法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 症例集積・臨床所見の評価

遺伝的要因が想定される難治性疾患のうち、既に複数症例が収集済みであった Aicardi 症候群、Galloway-Mowat 症候群、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、肺リンパ脈管筋腫症、関節弛緩型エーラス・ダンロス症候群等を解析対象とした。その他、遺伝子が未同定の難治性疾患症例を研究協力者とともに検索し、日本国内外の先天性疾患および先天奇形学に精通した臨床医から詳細な臨床症状および生体試料の提供協力を得た。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認を受け、適切な倫理的配慮と手続きを経て行われた。

(2) エキソームシーケンスを用いた候補遺伝子の同定

エクソン領域を効率的にゲノム分画するため、Agilent 社の Sure Select を使用し、Illumina 社の Genome Analyzer IIx もしくは HiSeq2000 を持いて塩基配列解読を行った。二次解析には Novoalign, GATK, ANNOVAR を用いた。必要に応じて、患者に加えて両親や罹患同胞を追加で解析した。

(3) 全ゲノムシーケンスによる網羅的変異解析

従来の方法に比べ圧倒的な解析能力を持つエキソームシーケンスでも、約半数の疾患が責任遺伝子にたどりつけない理由として、コード領域以外の変異が病因として報告されており、非翻訳領域や non coding

RNA の異常を想定した解析が必要となる。エキソームが功を奏さない疾患に限り、厳選された症例に対して全ゲノムシーケンスを行った。候補となったバリエーションについてはすべてサンガー法による検証を行った。

(4) 疾患責任遺伝子の機能解析

新規疾患遺伝子が同定された場合には、その分子の特性に応じた機能解析を行い、発症メカニズムの解明を行った。

4. 研究成果

各疾患の罹患者に対し全エクソーム解析を行い、想定される遺伝形式に従って候補となるバリエーションをリスト化し、2 症例以上に共通して変異のある遺伝子に着目して順次 Sanger 法による確認と、家系内 segregation を検証した。

Aicardi 症候群に関しては、新規疾患遺伝子の同定には至っていないが、2 症例において類似の表現型を示す別の神経疾患の既知遺伝子に病的変異を認め、臨床症状からもそれらが病因となっていると結論した。

Galloway-Mowat 症候群に関しては、2 家系の連鎖解析で同定された候補領域内のタンパク質翻訳領域を、全ゲノム解析で解析し、一家系において候補となっている新規疾患遺伝子の機能解析および類似症例の集積を継続している。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においては、解析家系中 5 家系において新規疾患遺伝子 *NUP107* を同定した。*NUP107* にコードされる *NUP107* タンパク質は核膜孔複合体の構成因子であり、糸球体濾過機能に重要な糸球体上皮細胞を含め全身に発現していること、*in vitro* の実験で、患者に認められた *NUP107* 変異体では、既知の結合タンパク質である *NUP133* との結合が障害されており、核膜孔への局在も障害されることを明らかにした。また、ゼブラフィッシュを用いた解析で、*nup107* をノックダウンすると、糸球体の低形成、podocyte の形態異常等、ヒトの腎病変で観察される糸球体の構造異常を再現でき、本遺伝子が原因遺伝子であることを証明した (Miyake et al. *Am J Hum Genet*, 2015)。また、本変異で起こるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者では、腎移植後の再発が見られていないことから、移植後再発の可能性が少ない群である可能性が示唆され、今後の治療方針を決定する上で、遺伝子検査が有用であると考えられる。

肺リンパ脈管筋腫症に関しては、孤発性症例に関して *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の targeted ultra-deep sequence を行い、9 症例中 6 症例に体細胞モザイク変異を同定することに成功し、今まで原因が不明とされていた孤発性肺リンパ脈管筋腫症の一部の症例において、*TSC2* 遺伝子の低頻度体細胞モザイクが原因であることを明らかにし

た。(Fujita et al., Hum Genet, 2016)

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 70 件)

70 件中代表的な 38 件を記載

1. Wang Z, Iida A, Miyake N, Nishiguchi KM, Fujita K, Nakazawa T, Alswaid A, Albalwi MA, Kim OH, Cho TJ, Lim GY, Isidor B, David A, Rustad CF, Merckoll E, Westvik J, Stattin EL, Grigelioniene G, Kou I, Nakajima M, Ohashi H, Smithson S, Matsumoto N, Nishimura G, Ikegawa S. Axial Spondylometaphyseal Dysplasia Is Caused by C21orf2 Mutations. PLoS One. 2016;11(3):e0150555. doi:10.1371/journal.pone.0150555. eCollection 2016 査読有

2. Uchiyama Y, Nakashima M, Watanabe S, Miyajima M, Taguri M, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Mishima H, Kinoshita A, Arai H, Yoshiura K, Matsumoto N. Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. Sci Rep. 2016;6:22985. doi:10.1038/srep22985. 査読有

3. Sakamoto Y, Yamamoto T, Kajino Y, Kabata T, Tsuchiya H, Miyake N, Iwamoto Y, Matsumoto N, Ikegawa S. Multiple epiphyseal dysplasia mimicking osteoarthritis due to acetabular dysplasia: A report of a familial case with a COMP mutation. J Orthop Sci. 2016. pii: S0949-2658(16)00017-8. doi:10.1016/j.jos.2016.01.010. 査読有

4. Fujita A, Waga C, Hachiya Y, Kurihara E, Kumada S, Takeshita E, Nakagawa E, Inoue K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, Goto YI, Miyake N, Matsumoto N. Different X-linked KDM5C Mutations in Affected Male Siblings: Is Maternal Reversion Error Involved? Clin Genet. 2016. doi:10.1111/cge.12767. (in press) 査読有

5. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F. Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. J Hum Genet. 2016 Feb 25. doi: 10.1038/jhg.2016. (in press) 査読有

6. Fujita A, Ando K, Kobayashi E, Mitani K, Okudera K, Nakashima M, Miyatake S, Tsurusaki Y, Saitsu H, Seyama K, Miyake N, Matsumoto N. Detection of low-prevalence somatic TSC2 mutations in sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis tissues by deep sequencing. Hum Genet. 2016;135(1):61-8. doi: 10.1007/s00439-015-1611-0. 査読有

7. Imagawa E, Fattal-Valevski A, Eyal O, Miyatake S, Saada A, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Homozygous p.V116* mutation in C12orf65 results in Leigh syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(2):212-6. doi: 10.1136/jnnp-2014-310084 査読有

8. Saitsu H, Fukai R, Ben-Zeev B, Sakai Y, Mimaki M, Okamoto N, Suzuki Y, Monden Y, Saito H, Tziperman B, Torio M, Akamine S, Takahashi N, Osaka H, Yamagata T, Nakamura K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N. Phenotypic spectrum of GNAO1 variants: epileptic encephalopathy to involuntary movements with severe developmental delay. Eur J Hum Genet. 2016;24(1):129-34. doi: 10.1038/ejhg.2015.92. 査読有

9. Behnam M, Imagawa E, Chaleshtori AR, Ronasian F, Salehi M, Miyake N, Matsumoto N. A novel homozygous mutation in HSF4 causing autosomal recessive congenital cataract. J Hum Genet. 2016;61(2):177-9. doi:10.1038/jhg.2015.127. 査読有

10. Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, Tan TY, Yap PJ, Suzumura H, Tanaka T, Nagai T, Nakashima M, Saitsu H, Niikawa N, Matsumoto N. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. Clin Genet. 2016;89(1):115-9. doi: 10.1111/cge.12586. 査読有

11. Ogura Y, Miyake N, Kou I, Iida A, Nakajima M, Takeda K, Fujibayashi S, Shiina M, Okada E, Toyama Y, Iwanami A, Ishii K, Ogata K, Asahara H, Matsumoto N, Nakamura M, Matsumoto M, Ikegawa S. Identification of HOXD4 Mutations in Spinal Extradural Arachnoid Cyst. PLoS One. 2015;10(11):e0142126. doi:10.1371/journal.pone.0142126. eCollection 2015. 査読有

12. Saitsu H, Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y,

- Nakashima M, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N. De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep*. 2015;5:15199. doi: 10.1038/srep15199. 査読有
13. Miyake N, Tsukaguchi H, 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. Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit NUP107 Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2015;97(4):555-66. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.013. 査読有
14. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Shiina M, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Ogata K, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous LIAS mutations cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet*. 2015;60(10):631-5. doi: 10.1038/jhg.2015.72. 査読有
15. Afifi HH, Fukai R, Miyake N, Gamal El Din AA, Eid MM, Eid OM, Thomas MM, El-Badry TH, Tosson AM, Abdel-Salam GM, Matsumoto N. De Novo 17q24.2-q24.3 microdeletion presenting with generalized hypertrichosis terminalis, gingival fibromatous hyperplasia, and distinctive facial features. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(10):2418-24. doi: 10.1002/ajmg.a.37185. 査読有
16. 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*. 2015;78(3):375-86. doi: 10.1002/ana.24444. 査読有
17. Imai N, Miyake N, Saito Y, Kobayashi E, Ikawa M, Manaka S, Shiina M, Ogata K, Matsumoto N. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with ipsilateral facial flushing is a new variant of paroxysmal extreme pain disorder. *J Headache Pain*. 2015;16:519. doi: 10.1186/s10194-015-0519-3. 査読有
18. Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, Fukai R, Imagawa E, Ohba C, Kuki I, Nukui M, Araki A, Makita Y, Ogata T, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. Detecting copy-number variations in whole-exome sequencing data using the eXome Hidden Markov Model: an 'exome-first' approach. *J Hum Genet*. 2015;60(4):175-82. doi: 10.1038/jhg.2014.124. 査読有
- 19: Lucas-Herald AK, Kinning E, Iida A, Wang Z, Miyake N, Ikegawa S, McNeilly J, Ahmed SF. A case of functional growth hormone deficiency and early growth retardation in a child with IFT172 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1221-4. doi: 10.1210/jc.2014-3852. 査読有
20. Imagawa E, Fukai R, Behnam M, Goyal M, Nouri N, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Salehi M, Kapoor S, Tanaka F, Miyake N, Matsumoto N. Two novel homozygous RAB3GAP1 mutations cause Warburg micro syndrome. *Hum Genome Var*. 2015;2:15034. doi: 10.1038/hgv.2015.34. eCollection 2015. 査読有
21. Cho SY, Asharani PV, Kim OH, Iida A, Miyake N, Matsumoto N, Nishimura G, Ki CS, Hong G, Kim SJ, Sohn YB, Park SW, Lee J, Kwun Y, Carney TJ, Huh R, Ikegawa S, Jin DK. Identification and in vivo functional characterization of novel compound heterozygous BMP1 variants in osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat*. 2015;36(2):191-5. doi: 10.1002/humu.22731. 査読有
22. Miyatake S, Tada H, Moriya S, Takanashi J, Hirano Y, Hayashi M, Oya Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H. Atypical giant axonal neuropathy arising from a homozygous mutation by uniparental isodisomy. *Clin Genet*. 2015;87(4):395-7. doi: 10.1111/cge.12455. 査読有
23. Kodera H, Ando N, Yuasa I, Wada Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Saitoh S, Matsumoto N, Saitsu H. Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clin Genet*. 2015;87(5):455-60. doi: 10.1111/cge.12417. 査読有
24. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. De novo EEF1A2 mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet*. 2015;87(4):356-61. doi: 10.1111/cge.12394. 査読有
25. Kosho T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris

- syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):241-51. doi: 10.1002/ajmg.c.31415. 査読有
26. Saitsu H, Tohyama J, Walsh T, Kato M, Kobayashi Y, Lee M, Tsurusaki Y, Miyake N, Goto Y, Nishino I, Ohtake A, King MC, Matsumoto N. A girl with West syndrome and autistic features harboring a de novo TBL1XR1 mutation. *J Hum Genet.* 2014;59(10):581-3. doi: 10.1038/jhg.2014.71. 査読有
27. Miyake N, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Numerous BAF complex genes are mutated in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):257-61. doi: 10.1002/ajmg.c.31406. 査読有
28. Ben-Omran T, Lakhani S, Almureikhi M, Ali R, Takahashi A, Miyake N, Matsumoto N, Ikegawa S, Superti-Furga A, Unger S. Cono-spondylar dysplasia: clinical, radiographic, and molecular findings of a previously unreported disorder. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2147-52. doi: 10.1002/ajmg.a.36632. 査読有
29. Imagawa E, Kayserili H, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Ikegawa S, Matsumoto N, Miyake N. Severe manifestations of hand-foot-genital syndrome associated with a novel HOXA13 mutation. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(9):2398-402. doi: 10.1002/ajmg.a.36648. 査読有
30. Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita T, Saitsu H, Matsumoto N. Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3. *Neurogenetics.* 2014;15(3):193-200. doi: 10.1007/s10048-014-0408-y. 査読有
31. Ohba C, Kato M, Takahashi S, Lerman-Sagie T, Lev D, Terashima H, Kubota M, Kawawaki H, Matsufuji M, Kojima Y, Tateno A, Goldberg-Stern H, Straussberg R, Marom D, Leshinsky-Silver E, Nakashima M, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia.* 2014;55(7):994-1000. doi:10.1111/epi.12668. 査読有
32. 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;5:4011. doi:10.1038/ncomms5011. 査読有
33. Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N. Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(7):642-7. doi:10.1016/j.nmd.2014.04.002. 査読有
34. Miyatake S, Osaka H, Shiina M, Sasaki M, Takanashi J, Haginoya K, Wada T, Morimoto M, Ando N, Ikuta Y, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Ogata K, Matsumoto N, Saitsu H. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. *Neurology.* 2014;82(24):2230-7. doi:10.1212/WNL.0000000000000535. 査読有
35. Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto N. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology.* 2014;82(18):1587-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000000389. 査読有
36. Fujita A, Ochi N, Fujimaki H, Muramatsu H, Takahashi Y, Natsume J, Kojima S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. A novel WTX mutation in a female patient with osteopathia striata with cranial sclerosis and hepatoblastoma. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(4):998-1002. doi:10.1002/ajmg.a.36369. 査読有
37. Fukai R, Hiraki Y, Nishimura G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. A de novo 1.4-Mb deletion at 21q22.11 in a boy with developmental delay. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(4):1021-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36377. 査読有
38. Nakajima J, Eminoglu TF, Vatansver G, Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H, Kawashima H, Matsumoto N, Miyake N. A novel homozygous YARS2 mutation causes severe myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia 2. *J Hum Genet.* 2014;59(4):229-32. doi: 10.1038/jhg.2013.143. 査読有

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 三宅紀子、Wiedemann-Steiner 症候群における新規 *KMT2A* 変異と臨床症状の検討、第 60 回大会 2015 年 10 月 14~17 日、京王プラザホテル(東京)口演

2. Noriko Miyake, Clinical and genetic analysis of Wiedemann-Steiner syndrome caused by *KMT2A* mutations, American Society of Human Genetics Annual Meeting 2015, 2015 年 10 月 6-10 日, Baltimore (USA) poster

3. Noriko Miyake, Clinical and genetic analysis of Wiedemann-Steiner syndrome caused by *KMT2A* mutations, 第 11 回国際ゲノム会議、2015 年 5 月 20-22 日、一橋講堂(東京)ポスター

4. 三宅紀子、歌舞伎症候群における遺伝子変異と表現型の関連、日本人類遺伝学会 第 59 回大会 2014 年 11 月 19-22 日、タワーホール船堀(東京)口演

5. Noriko Miyake, Glycosaminoglycan abnormalities in human bone and connective tissues, 日本人類遺伝学会 第 59 回大会 2014 年 11 月 19~22 日、タワーホール船堀(東京) international symposium

6. Noriko Miyake, *KMT2D* and *KDM6A* mutations in patients with Kabuki syndrome. 日本人類遺伝学会 第 59 回大会 2014 年 11 月 19~22 日、タワーホール船堀(東京) John M Opitz Award Lecture

7. 三宅紀子、メンデル遺伝性疾患における遺伝学的解析の現状と課題、第 37 回日本母体胎児医学会学術集会・胎児遺伝子診断研究会・遺伝セミナー、2014 年 11 月 7-8 日、長崎ハウステンボス(佐世保)口演

8. Noriko Miyake, Clinical comparison of Kabuki syndrome with *KMT2D* and *KDM6A* mutations. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2014, 2014 年 10 月 18~22 日、San Diego (USA), Oral

9. Noriko Miyake, *KMT2D* and *KDM6A* mutations in patients with Kabuki syndrome. The European Human Genetics Conference 2014, 2014 年 5 月 31 日~6 月 3 日、Milano (Italy) poster

10. 三宅紀子、*UQCRC2* ホモ接合性変異による新規ミトコンドリア呼吸鎖複合体 III 欠損症、日本人類遺伝学会 第 58 回大会 2013 年 11 月 23 日、江陽グランドホテル(仙台)口演

11. Noriko Miyake, A homozygous *UQCRC2*

mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2013, 2013 年 10 月 22-26 日、Boston (USA) poster

12. Noriko Miyake, Mutations of histone modification genes in Kabuki syndrome. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies in conjunction with the 9th National Congress of Genetics Society of China, 2013 年 9 月 20 日、Harbin (China) oral

13. Noriko Miyake, NGS application for rare congenital diseases, International Symposium on Rare Disease Research, 2013 年 8 月 23 日、Seoul (Korea) oral

14. Noriko Miyake, A homozygous *UQCRC2* mutation cause a neonatal onset metabolic decompensation due to complex III deficiency. The European Human Genetics Conference 2013, 2013 年 6 月 8-11 日、Paris (France) poster

〔図書〕(計 1 件)

1. Miyake N, Kosho T, Matsumoto N. Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:145-59. doi: 10.1007/978-94-007-7893-1_10. Review.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三宅 紀子 (MIYAKE, Noriko)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号: 40523494

(2) 研究協力者

岡本 伸彦 (OKAMOTO, Nobuhiko)

水野 誠司 (MIZUNO Seiji)

平木 洋子 (HIRAKI Yoko)

塚口 裕康 (TSUKAGUCHI Hiroyasu)

輿水 江里子 (KOSHIMIZU Eriko)

今川 英里 (IMAGAWA Eri)

藤田 京志 (FUJITA Atsushi)