

令和元年5月28日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05159

研究課題名(和文) 転写開始点マッピングによる分化特異的・時期特異的発現遺伝子の同定

研究課題名(英文) Differentiation and time specific gene Identification by the mapping of transcriptional start site

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：前眼部発生のキーとなる転写産物を得ることが出来た。その転写物は、既知遺伝子エクソンの途中から転写が始まっており、通常の方法では同定できないくらいの発現量である。ペプチドタグ付きの遺伝子組換えマウス作成でも、この短い転写物によると思われるタンパク質が確認出来ており、虹彩、角膜上皮の初期発生に重要な遺伝子を同定出来た。

M-MLV(マウス白血病ウイルス)由来の逆転写酵素を利用したswitching法による遺伝子5'末端の同定は、逆転写反応時の5'末端へのリンカー付加の効率化とリンカーが連続して繋がる作用(concatamerization)を工夫して抑制することによって、極めて効率的に可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虹彩、角膜などの眼前方部の発生に重要な遺伝子転写産物を新規に同定することが出来た。学術的には、転写開始される場所を変えた新規遺伝子が、生体内で発生に重要な新たな機能を持つことを示した。つまり、まだまだ重要な転写産物が、身悪阻されている可能性を示している。

社会的には、角膜の発生に関わる初期段階に働くタンパク質を見つけたことで、角膜再生医療における重要タンパクの一つを発見したといえる。

研究成果の概要(英文)： We isolated a transcript playing key role for developing anterior segment of eyes. The transcription starts at the middle of exon coding known protein, so it was so difficult to identify the expression due to its amount of expression and its transcription start point. The protein coded by the short transcript is proved to be in gene edited mice eye harboring tag-peptides, and to be important for iris, epithelium of cornea in their early developing stage.

The switching method using reverse transcriptase from M-MLV, mouse moloney leukemia virus, is very effective method to identify 5'-end of transcript inhibiting concatemerization of switching oligo RNA and maximizing the switching efficiency.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：転写産物 5'末端 switching法 虹彩 眼

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ゲノムシーケンスがデータベースとして整備され、遺伝子が全て判明し、すべての発現 RNA が特定されていると考えがちであるが、それは完全には正しくない。疾患原因を探る経緯の中で、特に、組織特異的あるいは時期特異的に発現する発生マスター遺伝子として、既知の転写開始点を異にする新規機能遺伝子が存在するのではないかと考えて本研究を開始した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、転写開始点のマッピングを実施しゲノム研究の基盤情報整備を行うこと、得られる情報から組織特異的あるいは発生時期特異的な転写産物の同定を行い、組織・細胞分化のマスター遺伝子を探知同定することである。転写物の 5'-末端のシーケンスを明らかにすることが目的であった。網羅的に転写開始点を明らかにするクローニング法を開発・改良し細胞特異的、時期特異的な「既知遺伝子からの新規転写産物」のデータベースを構築することを大目標とした。

### 3. 研究の方法

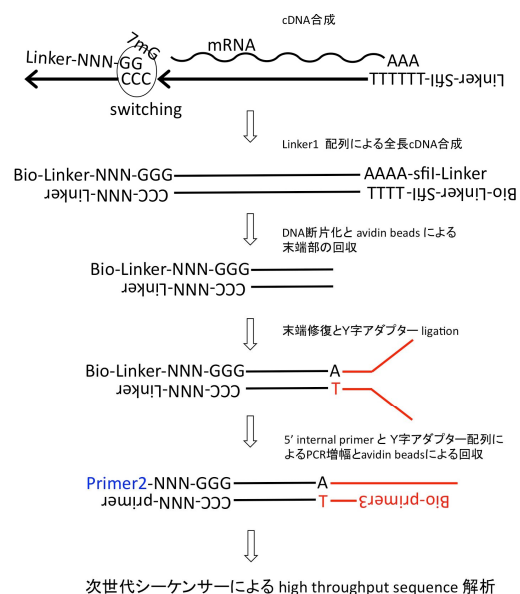
5'転写開始点マッピング(以下、transcriptional start site mapping: 5'TSS-mapping)には、M-MLV(マウス白血病ウイルス)由来の逆転写酵素を利用した switching 法(Switching Mechanism at 5' end of RNA Template: SMART 法®)を採用する。SMART 法の利点は、極めて少量の RNA からでも末端に効率良くリンカー配列をつけられることである。同時に、手間少なく(試料を失うことなく)、PCR による増幅が可能な点にある。欠点は、5'-末端の cap 構造特異的でなく、分解されかけている RNA の 5'末端にもリンカーをつける可能性があり、特異性の点では劣ることである。発現量的には少ないと考えられる特異的転写物は、採取できる組織が少ないために効率を重要視した。

作成された組織特異的塩基配列決定用の cDNA ライブラリーは、次世代シーケンサーによる大規模ショートリード塩基配列決定によって、少量の発現量しかない特異的 5'-末端配列も十分に決定できると考えた。

#### (1) library 作成

本第一段階(一本鎖全長 cDNA 合成)は、SMART 法 1st strand 合成に関する kit が販売されていて、これを使えばよい。RNA の 5'末端まで逆転写した後に、M-MLV 由来の逆転写酵素が鋳型非依存的に塩基を付加し(Cが多い)、その C にアニーリングする様な乗り換え(switching)用の鋳型 RNA を用意しておいて、逆転写と同時にリンカー配列が付加される仕組みである。乗り換え用鋳型の GGG-3'末端は Locked Nucleic Acid (LNA) が採用されていて、極めて効率良く G-C の二本鎖を形成して、RNA の 5'末端に linker 配列を付加できるように工夫されている。本研究では、本法の改良法として、反応時の乗り換え用鋳型を自作 RNA とし、molecular tagging となる(NNNNN)配列-GGG 配列を付加して、利用しようとも考えた。これにより、転写物 5'末端にリンカー配列を付加できると共に、最終的にシーケンスしたときに、取得出来た 5'末端分子が、tagging によって最初から存在していた分子であるか否かが区別できる。

一方、3'側は、超音波裁断から末端修復>Y 字アダプター付加によって、両ストランド共に特異的に増幅できるような工夫を図った。



#### (2) library 作成目標細胞・臓器

第一義的には、虹彩等の前眼部奇形発症疾患の原因遺伝子を完全に特定することが、最大の目的であり、ゲノム編集によって作成した疾患モデルマウスの発生途上の眼の転写産物を用いて、5'-末端特異的ライブラリーを作成して、疾患原因新転写物同定を目指した。

特に興味がある分化細胞の対象として、膵臓 B 細胞と生殖堤の配偶子形成細胞予定細胞に興味があったので、それらの細胞をトランスジェニックマウスから、収集してライブラリー作成を目標とした。

### 4. 研究成果

虹彩等の前眼部奇形発症疾患の原因遺伝子を完全に特定することが、最大の目的であり、ゲノム編集によって作成した疾患モデルマウスの発生途上の眼の転写産物を用いて、5'-末端特異的ライブラリーを作成して、疾患原因新転写物同定を目指した。本法によって、前眼部発生のキーとなる転写産物を得ることが出来た。その転写物は、既知遺伝子エクソンの途中から転写が始まっており、通常の方法では同定できないくらいの発現量である。ペプチドタグ付きの遺伝子組換えマウス作成でも、この短い転写物によるであろうタンパク質が確認出来ており、虹彩、角膜上皮の初期発生に重要な遺伝子を同定出来た（本研究成果は、現在論文化中である）。

M-MLV（マウス白血病ウイルス）由来の逆転写酵素を利用した switching 法による 5'末端へのリンカー付加（SMART 法）は、逆転写反応時の 5'末端へのリンカー付加の効率化と concatamer 形成（concatamerization）の阻害について、検討をおこなった。自作プライマー等で Switching 法を行った際に、concatamer 形成が大きな問題であることがわかっている。concatamer 形成をおこさないための、switching オリゴは、末端側に塩基を欠損させた（RNA バックボーンのみ）のものや、逆転写酵素の鋳型とならない塩基を含んだ RNA オリゴで、かなりの concatamer 形成は抑制できた。concatamer 形成阻害のために isocytosine, isoguanocine を含んだオリグヌクレオチドの利用は、既に論文化されているが、その他の修飾でも有効であった。

本研究期間に達成出来なかったことは、当初の目的に掲げた組織・細胞特異的 5'-末端配列ライブラリー作成 > 5'-末端配列データベース作成にまで至らなかったことである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 38 件)

1. Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. *Clin Epigenetics*. 2018 Dec 4;10(1):150. doi: 10.1186/s13148-018-0578-9. (査読有)
2. Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura KI. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2614-2622. doi: 10.1002/ajmg.a.40670. Epub 2018 Dec 21. (査読有)
3. Kiyota K, Yoshiura KI, Houbara R, Miyahara H, Korematsu S, Ihara K. Auto-immune disorders in a child with PIK3CD variant and 22q13 deletion. *Eur J Med Genet*. 2018 Oct;61(10):631-633. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.04.008. (査読有)
4. Sato S, Itonaga H, Taguchi M, Sawayama Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Moriuchi Y, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Miyazaki Y. Clonal dynamics in a case of acute monoblastic leukemia that later developed myeloproliferative neoplasm. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):213-217. doi: 10.1007/s12185-018-2419-1. (査読有)
5. Koga T, Migita K, Sato T, Sato S, Umeda M, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. MicroRNA-204-3p inhibits lipopolysaccharide-induced cytokines in familial Mediterranean fever via the phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$  pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 1;57(4):718-726. doi: 10.1093/rheumatology/kex451. (査読有)
6. Motokawa M, Watanabe S, Nakatomi A, Kondoh T, Matsumoto T, Morifuji K, Sawada H, Nishimura T, Nuno H, Yoshiura KI, Moriuchi H, Dateki S. A Hot-spot Mutation in CDC42 (p.Tyr64Cys) and Novel Phenotypes in a Third Patient with Takenouchi-Kosaki Syndrome. *J Hum Genet*. 2018 Mar;63(3):387-390. doi: 10.1038/s10038-017-0396-5. (査読有)
7. Horai M, Mishima H, Hayashida C, Kinoshita A, Nakane Y, Matsuo T, Tsuruda K, Yanagihara K, Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Miyazaki Y, Yoshiura KI. Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing. *J Hum Genet*. 2018 Mar;63(3):357-363. doi: 10.1038/s10038-017-0392-9. (査読有)
8. Morimoto Y, Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Yoshida S, Kinoshita A, Mishima H, Yamaguchi N, Mori T, Imamura A, Ozawa H, Kurotaki N, Ziegler C, Domschke K, Deckert J, Umekage T, Tochigi M, Kaiya H, Okazaki Y, Tokunaga K, Sasaki T, Yoshiura KI, Ono S. Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that PLA2G4E might be a risk gene for panic disorder. *Transl Psychiatry*. 2018 Feb 2;8(1):41. doi: 10.1038/s41398-017-0088-0. (査読有)
9. Oshima Y, Yamamoto T, Ishikawa T, Mishima H, Matsusue A, Umehara T, Murase T, Abe Y, Kubo SI, Yoshiura KI, Makita N, Ikematsu K. Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death. *J Hum Genet*. 2017 Nov;62(11):989-995. doi: 10.1038/jhg.2017.79. (査読有)
10. Satoh C, Maekawa R, Kinoshita A, Mishima H, Doi M, Miyazaki M, Fukuda M, Takahashi H, Kondoh T, Yoshiura K-i. Three Brothers with a Nonsense Mutation in KAT6A Caused by Parental Germline Mosaicism. *Human Genome Variation* 2017 4: 17045. doi:10.1038/hgv.2017.45(査読有)

11. Asano T, Furukawa H, Sato S, Yashiro M, Kobayashi H, Watanabe H, Suzuki E, Ito T, Ubara Y, Kobayashi D, Iwanaga N, Izumi Y, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Koga T, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Ueki Y, Eguchi K, Tsuchiya N, Tohma S, [Yoshiura KI](#), Ohira H, Kawakami A, Migita K. Effects of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and clinical manifestations in Japanese patients with adult onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2017 Sep 12;19(1):199. doi: 10.1186/s13075-017-1406-x. ( 査読有 )
12. Miura K, Kurabayashi T, Satoh C, Sasaki K, Ishiguro T, [Yoshiura KI](#), Masuzaki H. Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumor arising from a mature ovum. *J Hum Genet*. 2017 Sep;62(9):803-808. doi: 10.1038/jhg.2017.45. ( 査読有 )
13. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, [Yoshiura KI](#), Redon R, Schott JJ, Makita N. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 18;70(3):358-370. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.039. ( 査読有 )
14. Dateki S, Nakatomi A, Watanabe S, Shimizu H, Inoue Y, Baba H, [Yoshiura KI](#), Moriuchi H. Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation. *J Hum Genet*. 2017 Jul;62(7):717-721. doi: 10.1038/jhg.2017.33. ( 査読有 )
15. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, [Yoshiura KI](#), Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A. Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*. 2017 Jun;44(6):644-650. doi: 10.1111/1346-8138.13727. ( 査読有 )
16. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, [Yoshiura KI](#), Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. 2017 May;14(5):717-724. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.01.020. ( 査読有 )
17. Nikitski AV, Rogounovitch TI, Bychkov A, Takahashi M, [Yoshiura KI](#), Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik Y, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovich AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA. Genotype Analyses in the Japanese and Belarusian Populations Reveal Independent Effects of rs965513 and rs1867277 but Do Not Support the Role of FOXE1 Polyalanine Tract Length in Conferring Risk for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017 Feb; 27(2):224-235. doi: 10.1089/thy.2015.0541. ( 査読有 )
18. Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, [Yoshiura K-i](#), Oufadem M, Beck TJ, McGowan R, Magee AC, Altmüller J, Dion C, Thiele H, Gurzau AD, Nürnberg P, Meschede D, Mühlbauer W, Okamoto N, Varghese V, Irving R, Sigaudy S, Williams D, Ahmed SF, Bonnard C, Kong MK, Ratbi I, Fejjal N, Fikri M, Elalaoui SC, Reigstad H, Bole-Feysot C, Nitschké P, Ragge N, Lévy N, Tunçbilek G, Teo ASM, Cunningham ML, Sefiani A, Kayserili H, Murphy JM, Chatdokmaiprai C, Hillmer AM, Wattanasirichaigoon D, Lyonnet S, Magdinier F, Javed A, Blewitt ME, Amiel J, Wollnik B, Reversade B. De novo mutations in SMCHD1 abrogate nasal development. *Nat Genet*. 2017 Feb; 49(2): 249-255. doi: 10.1038/ng.3743. ( 査読有 )
19. Dateki S, Watanabe S, Kinoshita F, [Yoshiura KI](#), Moriuchi H. Identification of 11p14.1-p15.3 deletion probably associated with short stature, relative macrocephaly, and delayed closure of the fontanelles. 2017 Jan; *Am J Med Genet*. 173(1): 217-220. doi: 10.1002/ajmg.a.37978. ( 査読有 )
20. Matsuda K, Tateishi S, Akazawa Y, Kinoshita A, Yoshida S, Morisaki S, Fukushima A, Matsuwaki T, [Yoshiura KI](#), Nakashima M. Rapid growth of mitotically active cellular fibroma of the ovary: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2016 Oct 22;11(1): 101. doi:10.1186/s13000-016-0554-7. ( 査読有 )
21. Konomoto T, Imamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, Harita Y, Hisano S, [Yoshiura KI](#), Nunoi H. Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Sep;21(9): 765-773. doi: 10.1111/nep.12666. ( 査読有 )
22. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Agematsu K, Yachie A, Masumoto J, Fujikawa K, Yamasaki S, Nakamura T, Ubara Y, Koga T, Nakashima Y, Shimizu T, Umeda M, Nonaka F, Yasunami M, Eguchi K, [Yoshiura K](#), Kawakami A. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 30;18: 175. doi: 10.1186/s13075-016-1071-5. ( 査読有 )
23. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura K, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016

〔学会発表〕(計 58 件)

1. 第 2 回 日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会, 2019 年 2 月 2 日(土)・3 日(日), 東京ガーデンテラス紀尾井町 紀尾井カンファレンス, 東京. 小浴秀樹, 山下友佑, 田志宣, 金澤伸雄, 大島孝一, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦 孝一郎, 園木 孝志. FAS 遺伝子の compound heterozygous frameshift mutation を有する腸管 MALT リンパ腫の若年例. 【口演】.
2. 日本小児学会長崎地方会, 2018 年 12 月 16 日, 長崎市長崎大学病院, 長崎. 三嶋博之, 近藤達郎, 鈴木寿人, 吉浦孝一郎, 小崎健次郎: 患者顔貌画像による先天性形態異常症候群診断補助システム Face2Gene の本邦症例を用いた性能評価. 【口演】.
3. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 2018 年 12 月 10 日(月)-12 日(水), 福岡国際会議場, 福岡. 3-H-WS37-4-O/P: Toshiya Ozasa, Hiroaki Hemmi, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Analysis of mice varying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease -Proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease (PRAID)-. 【Workshop 口演】.
4. 第 47 回日本免疫学会学術集会, 2018 年 12 月 10 日(月)-12 日(水), 福岡国際会議場, 福岡. 1-E-WS7-2-O/P: Hiroaki Hemmi, Toshiya Ozasa, Akira Kinoshita, Takashi Kato, Takashi Orimo, Izumi Sasaki, Yuri Fukuda-Ohta, Noriko Kinjo, Koh-Ichiro Yoshiura, Tsunehiro Mizushima, Nobuo Kanazawa, Tsuneyasu Kaisho. Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice. 【Workshop 口演】.
5. 日本放射線影響学会 第 61 回大会, 2018 年 11 月 7~9 日, 長崎ブリックホール, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下 晃, 中根充文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. WS10-4: 次世代シーケンサーを用いた近距離被ばく者世代間での新規突然変異検出. 【口演】.
6. 第 72 回日本人類学会大会 公開シンポジウム 2 DNA からみた人の進化 ~故宝来聡博士の業績を顕彰しつつ~. 2018 年 10 月 22 日, 国立遺伝学研究所講堂, 三島, 静岡. 吉浦孝一郎. DNA からみた人の進化 ~故宝来聡博士の業績を顕彰しつつ~. 公開シンポジウム 2 【口演】.
7. 第 51 回日本小児内分泌学会学術集会, 平成 29 年 9 月 28 日(木)~30 日(土) 梅田スカイビル タワーウェスト, 大阪. 清水日智, 渡辺聡, 中富明子, 吉浦孝一郎, 森内浩幸, 伊達木澄人. 低身長を契機に診断に至った Spondylocarpotarsal synostosis の 1 幼児例. (Poster: P7-2-24)
8. 第 80 回日本血液学会学術集会, 2018 年 10 月 12 日(金)-14 日(日), 大阪国際会議場, 大阪. 山下友佑, 田村志宣, 福田有里, 小笹俊哉, 金澤伸雄, 邊見弘明, 吉浦孝一郎, 改正恒康, 園木孝志. 新規 LIG4 遺伝子変異を導入した LIG4 症候群モデルマウス. 【OS1-11A-4: 口演】.
9. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日(水)-13 日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 三嶋博之, 吉浦孝一郎. 低 depth 全ゲノムシーケンシングによるコピー数バリエーション検出の性能評価. (Evaluation of copy-number variation detection techniques using shallow-depth whole genome sequencing) 【English Session 口演 O-91】.
10. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日(水)-13 日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 伊達木澄人, 渡辺 聡, 吉浦孝一郎, 森内浩幸. ROBO1 遺伝子ホモ変異は, 複合型下垂体機能低下症を伴う新たな症候群の原因か? 【Poster: P-059】.
11. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日(水)-13 日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 森本芳郎, 小野慎治, 吉田真太郎, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎, 山口尚宏. CFAP43 遺伝子の機能喪失性変異は正常圧水頭症のリスク因子の可能性がある. 【Poster: P-212】.
12. 日本人類遺伝学会第 63 回大会, 2018 年 10 月 10 日(水)-13 日(土), パシフィコ横浜, 神奈川. 吉田真太郎, 森本芳郎, 小野慎治, 三嶋博之, 木下 晃, 今村 明, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 木住野達也, 吉浦孝一郎. ロングリードシーケンサーのみによるヒトゲノム構造異常の評価. 【Poster: P-268】.
13. 第 3 回 放射線災害・医科学研究拠点カンファレンス, 平成 30 年 6 月 2 日(土), 長崎大学熱帯医学研究所グローバルヘルス研究棟 1 階大セミナー室, 長崎. 蓬萊真喜子, 三嶋博之, 林田知佐, 木下 晃, 中根充文, 松尾辰樹, 鶴田一人, 柳原克紀, 佐藤信也, 今西大介, 今泉芳孝, 波多智子, 宮崎泰司, 吉浦孝一郎. 爆心地周辺被爆者の子孫における新規一塩基変化の検出. 【口演】.
14. 第 25 回分子皮膚科学フォーラム, 2018 年 4 月 13-14 日, フォーポイントバイシェラトン函館, 北海道. 金澤伸雄, 中谷友美, 原知之, 稲葉豊, 国本佳代, 古川福実, 神人正寿, 金城紀子, 水島恒裕, 三嶋博之, 木下晃, 吉浦孝一郎, 邊見弘明, 改正恒康. 中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症/免疫不全症候群へ. 【口演】.
15. The 2<sup>nd</sup> International Symposium of the Network-type Joint Usage/Research Center for Radiation

- Disaster Medical Science, Feb 3-4, 2018, Ryojyun Hall, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.  
Kinoshita A., Mishima H., Saitoh S., Yoshiura K., Novel transcript of IPTR1 contributes to the development of anterior eye segment. 【Poster: P-28】
16. 第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム, 2018年1月6日(土)-7日(日), 品川インターシティホール, 東京. Ryo Watanabe, Naomasa Makita, Yoshiura K., Toshihiro Tanaka for Japanese LQTS Deep Sequencing Consortium. Next-generation sequencing targeting disease-associated candidate genes unveils novel missense mutations for long QT syndrome in Japanese patients. 【ポスター】
  17. 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日(水)~18日(土), 神戸国際会議場, 神戸. Yoshiro Morimoto, Shintaro Yoshida, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Naohiro Yamaguchi, Akira Imamura, Naohiro Kurotaki, Hiroki Ozawa, Koh-ichiro Yoshiura, Shinji Ono. Gene-based rare variants association test implicates PLA2G4E as a risk gene for panic disorder. (Oral: O-41) 【口演: O-41】
  18. 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日(水)~18日(土), 神戸国際会議場, 神戸. Akira Kinoshita, Kaname Ohyama, Susumu Tanimura, Katsuya Matsuda, Miroyuki Mishima, Masahiro Nakajima, Shinji Saitoh, Koh-ichiro Yoshiura. Novel transcript of IPTR1 contributes to the development of anterior eye segment. 【口演: O-82】
  19. 日本人類遺伝学会 第62回大会, 2017年11月15日(水)~18日(土), 神戸国際会議場, 神戸. Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Satoh, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochoi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I285S homozygous mutation on the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis. 【ポスター: P-231】
  20. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA. Yoriko Watanabe, Satoshi Watanabe, Chisei Sato, Sachiko Ogasawara, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Kaori Fukui, Tatsuki Mizuochoi, Shoji Yano, Kiyoshi Hayasaka, Yushiro Yamashita, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Koh-ichiro Yoshiura. Identification of I287S homozygous mutation in the MLX gene in an infant with non-alcoholic steatohepatitis: A case report. American Society of Human Genetics Annual Meeting 2017, 2017 October 17-21, Orland, USA. (Poster: 1843W)
  21. European Human Genetics Conference, 2017. May 27-30, Copenhagen, Denmark. Gordon CT, Xue S, Yigit G, Filali H, Chen K, Rosin N, Yoshiura K., Oufadem M, Beck T, Dion C, Sefiani A, Kayserili H, Murphy J, Chatdokmaiprai C, Hillmer A, Wattanasirichaigoon D, Lyonnet S, Magdinier F, Javed A, Blewitt M, Amiel J, Wollnik B, Reversade B. De novo gain-of-function mutations in the epigenetic regulator SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome. (Plenary Session (口演): PL2.3)

〔図書〕(計 1 件)

吉浦孝一郎. 全ゲノム関連解析研究(GWAS)の原理と考え方. 遺伝子医学 27, Vol9 (1): 114-121. 2019年1月発行

〔その他〕

ホームページ <<https://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/dhge/>>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 木下 晃

ローマ字氏名: KINOSHITA, Akira

研究協力者氏名: 三嶋 博之

ローマ字氏名: MISHIMA, Hiroyuki