

<特集「がんのゲノム医療」>

ゲノム医療と遺伝カウンセリング

千代延 友裕*^{1,2}, 村島 京子^{1,3}, 黒田 純也^{1,4}

¹京都府立医科大学附属病院遺伝子診療部

²京都府立医科大学大学院医学研究科分子診断・治療医学

³京都府立医科大学大学院医学研究科医療フロンティア展開学

⁴京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学

Genetic Counseling in Genomic Medicine

Tomohiro Chiyonobu^{1,2}, Kyoko Murashima^{1,3} and Junya Kuroda^{1,4}

¹*Department of Medical Genetics, University Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

²*Department of Molecular Diagnostics and Therapeutics,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

³*Department for Medical Innovation and Translational Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

⁴*Department of Hematology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

ゲノム医療とは個人のゲノム情報に応じた効果的で効率的な医療であり、国策として推進されている。ゲノム情報は不変性・共有性・予見性という3つの特性を有するため、本人や血縁者にとって複雑な課題を生じる場合がある。そのため、正確な情報提供とそれに基づく意思決定を援助するプロセス、すなわち遺伝カウンセリングが必要となる。特に次世代シーケンサーを用いた多数あるいは網羅的な遺伝子解析では意義不明のバリエーションが数多く検出されることに加え、偶然に予想外の疾患との関連が明らかになることもある。遺伝学的検査を実施するすべての医師はゲノム情報の特性を十分に理解しておく必要がある。さらに現在、全ゲノム解析の臨床実装が推進されており、診療現場で取り扱うゲノム情報は今後さらに複雑化していくことが予想される。ゲノム医療時代に求められる遺伝カウンセリングを担う人材の育成も医療機関の重要な責務である。

キーワード：遺伝カウンセリング、ゲノム医療、遺伝学的検査。

令和4年2月21日受付 令和4年2月26日受理

*連絡先 千代延友裕 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
chiyono@koto.kpu-m.ac.jp
doi:10.32206/jkpum.131.04.311

Abstract

Genomic medicine is an emerging medical discipline that involves using genomic information about individuals as part of their clinical care; it is also being promoted as part of a national policy in Japan. Genomic information related to diseases can cause complicated issues for patients and their relatives. Therefore, genetic counseling, a communication process that aims to help individuals understand and adapt to the medical, psychological, and familial implications of how genomic information contributes to specific health conditions, is required. Moreover, comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing can detect numerous genetic variants of unknown significance, and incidentally reveal an association with an unexpected disease. Thus, physicians performing genetic tests should be fully aware of the characteristics of genomic information. Furthermore, clinical implementation of whole genome sequencing is currently being promoted in Japan, and it is expected that genomic information handled in clinical practice will become more complex in the near future. Medical education institutions also have an important responsibility to develop human resources that will be responsible for genetic counseling, which will be required in the era of genomic medicine.

Key Words: Genetic counseling, Genomic medicine, Genetic testing.

はじめに

2003年にヒトの全遺伝情報（ゲノム）の概要が解読された。その解読には13年の年月と30億ドル以上のコストを要したとされるが、その後の約20年の間にゲノム解析技術は飛躍的に進歩し、いわゆる次世代シーケンサー（NGS: next generation sequencer）の登場により個人のゲノム情報を1000ドル以下で得られる時代が到来した。「ゲノム医療」とは個人のゲノム情報に応じた効果的で効率的な医療・健康管理であり、現在日本においても国策として推進されている¹⁾。がん遺伝子パネル検査（包括的がんゲノムプロファイリング（CGP: Comprehensive cancer genomic profiling）検査）や難病に対する遺伝学的検査は多くの診療科において日常的な検査となりつつある。さらには、がん・難病領域における全ゲノム解析や生活習慣病をはじめとする多因子疾患の遺伝的リスク算出など、近い将来に臨床応用される可能性を秘めた研究が推進されている。一方、疾患に関わるゲノム情報は患者本人のみならず血縁者にも一部共有し、発症前診断や出生前・着床前診断に利用できる場合もある。また網羅的な遺伝子解析により偶然に予想外の疾患との関連が明らかになることも

ある。こういった倫理的・法的・社会的さらには心理的側面も孕むゲノム情報を一般診療の中で扱いきることは時に困難となる。そこで、正確な情報提供とそれに基づく意思決定を援助するプロセス、すなわち「遺伝カウンセリング」が必要となる。本稿では、ゲノム医療における遺伝カウンセリングの現状と展望について概説する。

遺伝学的検査の特性と 遺伝カウンセリング

遺伝子関連検査は①病原体核酸検査、②体細胞遺伝子検査、③遺伝学的検査（生殖細胞系列遺伝子検査）に分類される。①はウイルス・細菌などの病原体を対象とし、②はがんをはじめとした病変組織に特有のゲノム変化を解析するものであり、これらは原則として遺伝（継心性）を考慮する必要はない。一方で、③はヒト生殖細胞系列におけるゲノム変化を解析するものであり、その結果は不変性・共有性・予見性という3つの特性を有する点で一般臨床検査と異なる（表1）。つまり遺伝学的検査で得られた結果は、生涯変化することなく、血縁者間で一部共有され、比較的正确な確率で将来を予見できる場合がある。この特性は倫理的・法的・社会的

さらには心理的課題を生じることとなり、不適切に扱われた場合には被験者およびその血縁者に不利益がもたらされる可能性がある。一方で、正確な情報提供とそれに基づく意思決定を援助するプロセス（遺伝カウンセリング）が適切に行われれば、遺伝学的検査から得られた情報は患者・家族に大きな納得をもたらし、患者のみならずその血縁者の健康管理にも役立てることができる。遺伝学的検査を行う場合にはこれらの特性を十分考慮する必要があり、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年）²⁾が参考になる。本ガイドラインは全ての医療領域に共通する総論的な指針であり、その内容を十分理解しておく必要があるが、公開から10年が経過し、その後の遺伝医学の大幅な進歩に伴って新たに配慮が必要な事項も生じている。特に、NGSを用いた多数あるいは網羅的な遺伝子解析では数多くのバリエーション（参照配列とは異なる塩基配列）が検出され、その病的意義の解釈には専門的知識が必要となる。バリエーションの病的意義はAmerican College of Medical Genetics (ACMG) ガイドラインに基づいて評価することが推奨され³⁾、バリエーションデータベースや*in silico*機能予測といった様々なwebツールの利用にも精通する必要がある⁴⁾。しかしこれらを勘案した結果、意義不明のバリエーション（VUS: variant of unknown significance）と判断されることも少なくない。また、網羅的な遺伝子解析では、本来の検査目的とした疾患に関連するバリエーション（一次的所見）以外に、偶然に目的外の病的バリエーション（二次的所見）が同定されることがある。二次的所見に関し、「知る権利」のみならず、十分理解したう

えで「知らないでいる権利」も尊重される必要がある。開示の希望について原則として検査前に確認しておく必要がある。当然ながら二次的所見の中には本人・血縁者の健康管理に有益となる“actionable”なもの、対処法が存在しないものがある。その開示に際してはACMGにより開示が推奨されている73遺伝子（表2）や⁵⁾、本邦の医療の現状も考慮されている日本医療研究開発機構（AMED: Japan Agency for Medical Research and Development）研究班の提言が参考になる⁶⁾⁷⁾。いずれにしても、二次的所見とは病的と確定できるバリエーションのことであり、開示推奨遺伝子であってもVUSを開示して被験者に混乱を生じさせることがあってはならない。

遺伝学的検査により得られる情報の医療応用は今後さらに広がり、遺伝カウンセリングの重要性は増していくと考えられる。遺伝カウンセリングは「疾患の遺伝的要因がもたらす医学的、心理的、家族的影響に対して、人々がそれを理解し適応するのを助けるプロセスである」と米国遺伝カウンセラー協会により定義され、前述の日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（2011年）にもこの定義が引用されている²⁾。従来から、自発的な来談、非指示的カウンセリングが原則とされるが、近年は様々なバリエーションがactionableと考えられるようになり、“自発的”“非指示的”に拘泥することが本人や血縁者の不利益につながる場合があり、疾患や状況により臨機応変な対応が必要となってきている。各診療科の医師や看護師をはじめ、メディカルスタッフ全体が必要な患者を遺伝医療につなげる意識を持つことが望まれる。

表1 生殖細胞系列遺伝情報の特性

不変性	生涯変化しない
共有性	血縁者間で一部共有されている
予見性	発症する前に将来の発症を予測できる場合がある（発症前診断） 胎児・胚の診断に利用できる場合がある（出生前・着床前診断） 次世代に疾患を伝える可能性のある者の診断ができる場合がある（非発症保因者診断）

表2 ACMGにより二次的所見の開示が推奨されている73遺伝子⁵⁾

疾患	遺伝子
<u>腫瘍性疾患</u>	
遺伝性乳がん卵巣がん症候群	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2</i>
リ・フラウメニ症候群	<i>TP53</i>
リンチ症候群	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
家族性大腸腺腫症	<i>APC</i>
若年性ポリポーシス症候群	<i>BMPRIA, SMADA</i>
<i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス	<i>MUTYH</i>
ポイツ・ジェガース症候群	<i>STK11</i>
<i>PTEN</i> 過誤腫症候群	<i>PTEN</i>
フォンヒッペル・リンドウ病	<i>VHL</i>
網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
<i>WT1</i> 関連ウィルムス腫瘍	<i>WT1</i>
遺伝性パラガングリオーマ・褐色細胞腫症候群	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127</i>
多発性内分泌腫瘍症1型	<i>MEN1</i>
多発性内分泌腫瘍症2型, 家族性甲状腺髄様癌	<i>RET</i>
神経線維腫症2型	<i>NF2</i>
結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
<u>循環器系疾患</u>	
遺伝性大動脈疾患	<i>FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYH11</i>
血管型エーラス・ダンロス症候群	<i>COL3A1</i>
不整脈源性右室心筋症	<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>
カテコラミン誘発性多形性心室頻拍	<i>RYR2, CASQ2, TRDN</i>
先天性QT延長症候群, プルガダ症候群	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>
拡張型心筋症	<i>TNNT2, LMNA, FLNC, TTN</i>
肥大型心筋症	<i>MYH7, MYBPC3, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2</i>
家族性高コレステロール血症	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>
<u>先天代謝異常</u>	
ファブリー病	<i>GLA</i>
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	<i>OTC</i>
ポンベ病	<i>GAA</i>
ビオチニダーゼ欠損症	<i>BTD</i>
<u>その他</u>	
悪性高熱症	<i>RYR1, CACNA1S</i>
ウィルソン病	<i>ATP7B</i>
遺伝性ヘモクロマトーシス	<i>HFE</i>
遺伝性出血性毛細血管拡張症	<i>ACVRL1, ENG</i>
若年発症成人型糖尿病	<i>HNF1A</i>
<i>RPE65</i> 関連網膜変性症	<i>RPE65</i>

がん診療における遺伝カウンセリング

がん細胞における遺伝子変異のほとんどは後天的に獲得した体細胞変異であり、次世代に受け継がれることはないため原則として遺伝カウンセリングの対象とはならない。一方で、がんを生じやすい遺伝的素因を背景として発症する遺伝性腫瘍は、世代間で受け継がれる生殖細胞系列バリエーションを原因とする。遺伝性腫瘍では①発症年齢が非常に若い、②血縁者間で同じ種類あるいは特定の組み合わせのがんが発生する、③多重発がんが多い、④他の身体的特徴を伴うことがある、といった特徴があり、メンデル遺伝形式をとる様々な遺伝性がん症候群が知られている⁸⁾。このような個人を特定することは本人および血縁者の健康管理にとって非常に重要であり、浸透率や年齢も考慮した対応が必要となる。遺伝性腫瘍に対する遺伝カウンセリングはがんゲノム医療が始まるよりずっと以前から行われてきた。一般的に遺伝性腫瘍に対する遺伝学的検査は、発端者の表現型（がん種や他の身体的特徴）や家族歴から該当する症候群を推定し、その原因遺伝子を生殖細胞系列（基本的には末梢血）で解析するという点で他のメンデル遺伝病と同様である。発端者の表現型や家族歴から症候群を推定しきれない場合、近年は生殖細胞系列の多遺伝子パネル検査を用いることもできるが、現時点で保険適応はないため実施は限られたケースにとどまっている。それに対し、2019年からがんゲノム医療として保険適応となったCGP検査は、腫瘍組織に生じた遺伝子変異に基づく個別化治療の探索を目的として行うものであり、本質的には体細胞遺伝子検査である。しかし、CGP検査では背景に存在する生殖細胞系列病的バリエーション（germline findings）も同時に同定しうるため、意図せずに遺伝性腫瘍などが診断されることがある。がんゲノム医療ではこのgermline findingsを本来目的ではないという点から二次的所見としている。受検者には二次的所見が見出される可能性があることを必ず事前に説明し、理解を得ておく必要がある。二次的所見は血縁者の健康管理に有用な情

報となりうるため、配偶者や子などが同伴のもと検査前の説明を行うことが望ましいが、二次的所見の説明が強調されすぎるのは本末転倒であり、本来の目的（効果的ながん治療の探索）の説明とのバランスを配慮しなければならない。また、容態変化などにより本人に結果を伝えることが困難になる場合に備えて、開示が推奨される二次的所見が生じた場合に結果を伝えてよい家族をあらかじめ決めておくのが望ましい。

難病／希少疾患診療における 遺伝カウンセリング

本邦において難病とは、①発病の機構が明らかでなく、②治療方法が確立していない、③希少な疾患であって、④長期の療養を必要とするもの、と定義されている。さらに、⑤患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと、⑥客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること、という条件を満たす疾患を難病法に基づく「指定難病」とし、現在333疾患が指定を受けている。この333疾患のうち半数以上の180疾患は単一遺伝子の病的バリエーションにより発症するメンデル遺伝病である。指定難病における遺伝学的検査の保険収載が進められており、令和4年度診療報酬改定でさらに拡大することが見込まれる。遺伝学的検査から得られる情報は患者・家族に大きな納得をもたらし、必要に応じて未発症血縁者も含む遺伝カウンセリングに役立てることができる。しかし、指定難病制度の対象となっているのは、全世界に5000～8000種類あるとされる希少疾患のごく一部であり⁹⁾、公的制度の対象から外れる希少疾患や、高次医療機関においても診断がつかない「未診断疾患」の患者が相当数潜在している。それぞれの患者数は少ないが、疾患数が膨大であるため、総体として希少疾患の医療におけるインパクトは非常に大きいと言える⁹⁾。希少疾患の多くが遺伝的病因により発症するため、診断にゲノム解析が有用であると考えられ、未診断疾患に対するNGSによるゲノム解析プロジェクトが欧米で先行し、大きな成果を上げた^{10,11)}。本邦においても、2015年よ

りAMEDの基幹プロジェクトとして「未診断疾患イニシアチブ (IRUD: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)」が開始され、現在も進行中である。IRUDは希少疾患の治療開発を見据えた病態解明やシーズ創出を目的とする研究であると同時に、未診断疾患患者の診断を確定する医療システムとしての側面も併せ持つユニークな研究事業である¹²⁾。IRUDでは小児から成人までの広い領域の疾患に対し、主として全エクソーム解析 (WES: whole exome sequencing) を行い、全体として約40%の診断率が報告されている¹³⁾。診断確定は長期にわたり未診断であった患者・家族に大きな納得をもたらすが、40%という一次的所見 (原因の同定) は「網羅的遺伝子解析」への大きな期待をもつ患者・家族にとっては必ずしも高いとは言えない。一方で、幅広い領域を対象とする難病/希少疾患ではVUSとされるバリエントがより多数になり、二次的所見 (病的と確定できる生殖細胞系列バリエント) の疾患領域も多岐にわたる可能性があるといった特徴があり、この点でCGP検査とは異なる。バリエントの解釈には幅広い診療領域の専門医による検討体制を構築しておくことが望ましい。また、現状のIRUDは「研究解析」であるため二次的所見の返却は行われていないが、近い将来、難病/希少疾患に対する網羅的遺伝学的検査が臨床検査として実装される可能性が高く、その際には二次的所見への対応も含めた遺伝カウンセリング体制が必要となる。

ゲノム医療と遺伝カウンセリングの展望

現在、がん、難病領域ともに国策として全ゲノム解析の臨床実装が推進されている¹⁾。「網羅的解析」とされるWESであっても解析している

のはヒトゲノム全体の約2%に過ぎない。全ゲノム領域を解析対象とすることにより、イントロンや調節領域などが関与する病態が明らかになり、新たな治療戦略が創出されることが期待される。一方で、全ゲノム解析で得られる膨大なゲノム情報からは、WESとは桁違いに多数のVUSや様々な二次的所見が検出されることが想定される。また、数個のバリエントの組み合わせによる疾病発症 (oligogenic inheritance) も明らかとされつつあり¹⁴⁾、バリエントの解釈はより複雑化すると考えられる。さらには生活習慣病をはじめとする多因子疾患においても、ゲノムワイド関連解析の結果をもとに多数のバリエントを利用して個人の遺伝的リスクを定量化する polygenic risk score の算出も可能となりつつあり、将来的には個人のリスクに合わせて予防医療を提供する目的で検診等の場面で幅広く応用される可能性を秘めている¹⁵⁾。このように臨床現場で取り扱うゲノム情報は今後さらに複雑化していくことが予想される。それを正しく解釈し、来談者にわかりやすく丁寧に伝え、個人の決定を援助するのがゲノム医療時代に求められる遺伝カウンセリングとなる。ゲノム医療時代の遺伝カウンセリングを担う人材の育成も医療機関としての重要な責務であり、本学附属病院においても臨床遺伝専門医制度認定研修施設として多くの診療科医師の研修を行うとともに、令和4年度から大学院修士課程に遺伝カウンセラー養成コースを新設し、非医師としてゲノム医療を支える認定遺伝カウンセラーの育成も開始する。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 厚生労働省。全ゲノム解析等実行計画について。
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08564.html (参照2022-1-28)
- 2) 日本医学会。医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン。

- 3) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality
<https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>, (参照2022-01-10)

- Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17: 405-424, 2015.
- 4) 中山智祥. 医療に役立つ遺伝子関連WEB情報検索—手とり足とり教えますガイド, 第2版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2020.
 - 5) Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 23: 1381-1390, 2021.
 - 6) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (研究代表者: 小杉真司). ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—その1: がんゲノム検査を中心に (改訂第3版). <https://www.amed.go.jp/content/000087773.pdf>, (参照 2022-1-14)
 - 7) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (研究代表者: 小杉真司). ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン—その2: 次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的指針 (改訂第2版). <https://www.amed.go.jp/content/000087775.pdf>, (参照 2022-1-14)
 - 8) 三木義男. 遺伝性腫瘍総論. 平沢晃編. 遺伝子医学別冊 遺伝性腫瘍の基礎知識. 大阪: メディカルドゥ, 22-31, 2022.
 - 9) Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020. *Orphanet J Rare Dis*, 6: 62, 2011.
 - 10) Gahl WA, Tift CJ. The NIH Undiagnosed Diseases Program: lessons learned. *JAMA*, 305: 1904-1905, 2011.
 - 11) Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, King DA, Ambridge K, Barrett DM, Bayzatinova T, Bevan AP, Bragin E, Chatzimichali EA, Gribble S, Jones P, Krishnappa N, Mason LE, Miller R, Morley KI, Parthiban V, Prigmore E, Rajan D, Sifrim A, Swaminathan GJ, Tivey AR, Middleton A, Parker M, Carter NP, Barrett JC, Hurles ME, FitzPatrick DR, Firth HV; DDD study. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet*, 385: 1305-1314, 2015.
 - 12) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構. IRUD 未診断疾患イニシアチブ・ポータルサイト. <https://plaza.umin.ac.jp/irud/>, (参照 2022-1-26)
 - 13) 才田謙, 松本直通. IRUD 解析センターの診断率向上への取り組み. *遺伝子医学*, 29: 26-31, 2019.
 - 14) 八谷剛史. Oligogenic Inheritance: 遺伝性疾患の未知なる原因遺伝子を求めて. *遺伝子医学*, 37: 103-111, 2021.
 - 15) 森崎裕子. 遺伝的多様性と多因子疾患. *遺伝子医学*, 35: 128-133, 2021.

著者プロフィール



千代延 友裕 Tomohiro Chiyonobu

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科分子診断・治療医学／附属病院遺伝子診療部・講師

略歴：1998年3月 京都府立医科大学卒業
 1998年4月 京都府立医科大学小児科入局
 1998年11月 大津市民病院小児科
 2000年4月 松下記念病院小児科
 2002年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学
 2003年4月 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学，大学院特別研究学生
 2006年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了
 2006年4月 明石市立市民病院小児科，副医長
 2009年4月 京都府立医科大学小児科学教室，助教
 2016年4月 京都府立医科大学附属北部医療センター小児科，医長
 2017年4月 京都府立医科大学小児科学教室，学内講師
 2021年11月 京都府立医科大学大学院医学研究科分子診断・治療医学／附属病院遺伝子診療部，講師

専門分野：臨床遺伝学・小児神経学

- 主な業績：1. Mori J, Umemura A, Satake W, Cha PC, Suzuki Y, Itoh K, Chiyonobu T. TUBB3 E410K syndrome with childhood-onset nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Endocrinol Metab*, **107**: e38-e43, 2022.
2. Ichise E, Chiyonobu T, Ishikawa M, Tanaka Y, Shibata M, Tozawa T, Taura Y, Yamashita S, Yoshida M, Morimoto M, Higurashi N, Yamamoto T, Okano H, Hirose S. Impaired neuronal activity and differential gene expression in *STXBPI* encephalopathy patient iPSC-derived GABAergic neurons. *Hum Mol Genet*, **30**: 1337-1348, 2021.
3. Yoshida M, Nakashima M, Okanishi T, Kanai S, Fujimoto A, Itomi K, Morimoto M, Saitsu H, Kato M, Matsumoto N, Chiyonobu T. Identification of novel *BCL11A* variants in patients with epileptic encephalopathy: Expanding the phenotypic spectrum. *Clin Genet*, **93**: 368-373, 2018.
4. Maeda H, Chiyonobu T, Yoshida M, Yamashita S, Zuiki M, Kidowaki S, Isoda K, Yamakawa K, Morimoto M, Nakahata T, Saito MK, Hosoi H. Establishment of isogenic iPSCs from an individual with *SCN1A* mutation mosaicism as a model for investigating neurocognitive impairment in Dravet syndrome. *J Hum Genet*, **61**: 565-569, 2016.
5. Yamashita S, Chiyonobu T, Yoshida M, Maeda H, Zuiki M, Kidowaki S, Isoda K, Morimoto M, Kato M, Saitsu H, Matsumoto N, Nakahata T, Saito MK, Hosoi H. Mislocalization of syntaxin-1 and impaired neurite growth observed in a human iPSC model for *STXBPI*-related epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, **57**: e81-86, 2016.
6. Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in *PIGW* is associated with West syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J Med Genet*, **51**: 203-207, 2014.