

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09993

研究課題名(和文) 網羅的発現解析が明らかにした眼特異的転写産物は角膜再生の新規キープレーヤーか？

研究課題名(英文) Is an eye-specific transcript revealed by comprehensive expression analysis a novel key player in corneal regeneration?

研究代表者

木下 晃 (KINOSHITA, Akira)

長崎大学・原爆後障害医療研究所・准教授

研究者番号：60372778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Gillespie症候群は小脳性運動失調と無虹彩が特徴の稀な遺伝病である。その責任遺伝子はカルシウムチャンネルをコードするITPR1だが、「なぜ患者で無虹彩が発症するのか？」は不明であった。研究代表者が同定した眼特異的なItp1の新規転写産物は218アミノ酸残基のタンパク質をコードする。このタンパク質はアクチン繊維の張力を制御し、転写共役因子YAPの核内移行を促進させた。変異によるアクチン繊維の制御の破綻で神経堤細胞に由来する虹彩や角膜の分化が阻害され、無虹彩が発症することを本研究は明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの五感の中で最も多くの情報を得ているのが視覚であり、視力障害は日常生活に大きな影響を与えQOLを著しく低下させる。そのため角膜再生とその移植治療は大きな需要がある。新たに同定した眼特異的ITPR1アイソフォームは神経堤細胞から角膜内皮および角膜ストロマの分化に必須なタンパク質をコードしていることを本研究では明らかにした。このタンパク質を利用することにより、より効率的な角膜再生法が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Gillespie syndrome (GLSP) is a rare genetic disorder characterized by cerebellar ataxia and aniridia. The GLSP-responsible gene is ITPR1 encoding a calcium channel; however, the reason for the patient with GLSP developing aniridia was unknown. RNA-seq was performed using next-generation sequencing, and the ocular-specific novel transcript of Itp1, which encodes an Itp1 isoform of 218 amino acid residues, was found. This protein regulates actin fiber tension and direction and promotes nuclear translocation of the transcription coactivator YAP. This study revealed that system failure caused by GLSP mutation disrupts the differentiation of the iris and cornea tissues derived from neural crest cells, resulting in aniridia.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：Gillespie症候群 無虹彩 イノシトール1,4,5三リン酸受容体I型 神経堤細胞 角膜内皮 アクチン繊維 フォーカルアドヒージョン YAP

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Gillespie syndrome (GLSP) は非常に稀な遺伝性疾患である。その主徴は小脳性運動失調、発達遅滞そして無虹彩である。2016年にヨーロッパの2つのグループからGLSPの責任遺伝子が inositol 1,4,5 triphosphate receptor type 1 (*ITPR1*) であることが報告された。

ITPR1 は小胞体膜上に局在する受容体であり、イノシトール三リン酸が結合すると小胞体からカルシウムイオンを細胞質へと放出するチャンネルとして働く。*ITPR1* は脊髄小脳失調症の責任遺伝子であることは報告されており、GLSPの小脳性運動失調は説明可能である。しかし、「無虹彩がGLSP患者でのみ発症するのか？」の謎は残されたままである。

眼は複雑な器官であり神経外胚葉に由来する網膜、虹彩上皮、表皮外胚葉に由来する水晶体、角膜上皮、中胚葉に由来する結合組織や血管、さらには神経堤細胞(NCC)に由来する角膜内皮とストロマ、虹彩ストロマなど様々な組織が集まって視覚を担当している。

脊椎動物の眼の発生は19世紀から研究されており、「オーガナイザーと誘導の連鎖」モデルとして高校生物の教科書にも掲載されている。『脳の一部が突出し眼包を形成し、眼包は陥入して「眼杯」となる。「眼杯」は表皮外胚葉から「水晶体」を誘導する。「水晶体」自身もオーガナイザーとして働き、神経外胚葉から「網膜」と表皮外胚葉から「角膜(上皮)」を誘導する』がその概略である。

頭部神経堤から遊走するNCCは様々な組織に顔面を構成する骨格や内耳、さらに発生中の眼に侵入し、角膜内皮・ストロマや虹彩ストロマへと分化することも知られている。

2. 研究の目的

本邦のGLSP患者4名と健康な親から抽出したDNAを材料に、次世代型シーケンサーでエキソーム解析を行い、全ての患者で*ITPR1*に変異を同定した。その後、新たに1名のGLSP患者でも変異が同定された。報告者の同定した変異は*ITPR1*の57-58番目のエキソンに集中したホットスポットとなっていた。

海外からの報告とあわせて*ITPR1*がGLSPの責任遺伝子であることに疑いはなくなった。しかし、本研究開始年までにGLSP患者における無虹彩の発症機序に関する論文や発表は皆無であった。

本研究の目的は、遺伝子改変マウスや培養細胞を用いた分子生物学的手法により「なぜカルシウムチャンネルの変異で無虹彩が発症をするのか？」を解明することである。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子改変マウスの作製

① 市販の*ITPR1*抗体の特異性に満足できないため、ジーンターゲット法で*Itpr1*のC-末端にV5-タグを付加したマウス(*Itpr1^{V5}*)を作製した。

② ゲノム編集法で最終エキソン(マウスでは62番目のエキソン)に、7bpの欠失をもつノックアウトマウス(*Itpr1^{Δ7bp}*)を作製した。

(2) 眼特異的な*ITPR1*新規転写開始点(TSS)とその転写制御機構の同定

① 生後0日の*Itpr1^{V5/V5}*マウスの眼と脳からRNAを抽出し、さらにゲノムDNAの混入を避けるため、追加のDNaseI処理と再精製を行った。M13-21配列を付加したV5タグ特異的なプライマーを用いて*Itpr1*mRNAを特異的に逆転写を行った。逆転写と同時にLocked Nucleic acid(LNA)で修飾したアダプター配列を*Itpr1*の5'末端に付加した。M13F-21とLNAアダプターで増幅したPCR産物からシーケンスライブラリーを作製しIllumina HiSeq2500シーケンサーで配列を決定した。得られたリードはGRCm38/mm10マウスゲノムにマッピングを行い、IGVで視覚化した。

② 眼特異的なTSS上流のDNA配列をNanoLucベクターにクローニングしレポーターアッセイを行った。*PAX6*や*MAF*をはじめとする眼の発生に関与する転写因子遺伝子の5'末端にFLAG-タグ配列を付加した発現ベクターを作製し、TSSからの転写を増強する転写因子のスクリーニングを行った。

③ 転写因子*MAF*と*SOX9*の結合配列をVISTA(<http://genome.lbl.gov/vista/index.shtml>)とThe JASPAR database(<https://jaspar.genereg.net>)を用いて検索し、クロマチン免疫沈降を行った。*MAF*と*SOX9*のDNA結合変異体をコントロールとして使用した。

(3) TSSから発現するアイソフォームの同定

① 3'-末端にV5-タグを付加したTSS下流の57番目から62番目のエキソンを含むcDNAを発現ベクターpcDNA3.1(-)-Hyg Mammalian Expression vectorにクローニングし、HEK293T細胞内で発現させた。抽出したタンパク質はウエスタンブロッティングでタンパク質のサイズと細胞内局在を確認した。

② 同定されたアイソフォームが「本当に眼特異的なか？」を確認するために胎生13日から生後14日の*Itpr1^{V5/V5}*マウスの眼と脳、および生後7日の*Itpr1^{V5/V5}*マウスから眼、脳、頭蓋骨、心臓、肺からタンパク質を抽出し、抗V5抗体でウエスタンブロッティングを行った。

(4) *Itpr1^{Δ7bp/Δ7bp}*マウスの形態解析

① *Itpr1^{Δ7bp/Δ7bp}*と野生型マウスから眼を摘出し、中性ホルマリンで固定後、パラフィン包埋を行った。4μm厚の切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色をおこなった。

② Podoplanin(虹彩ストロマのマーカー)、α-smooth muscle actin抗体(虹彩の散大筋のマ

一カー)、Grip1 (角膜内皮マーカー)、および p75NTR (未分化 NCC のマーカー) の抗体を用いて、蛍光免疫染色をおこなった。

(5) 免疫沈降物の質量分析

① 生後 0 日の *Itpr1*^{V5/V5} マウスの眼からタンパク質を抽出し、抗 V5 抗体で免疫沈降を行った。免疫沈降物は SDS-アクリルアミド電気泳動で分離し、クーマシーブリリアントブルーで染色後、タンパク質のバンドを切り出し質量分析器で結合タンパク質を同定した。

(6) 新規アイソフォーム発現細胞の樹立と機能解析

① ドキシサイクリン誘導で V5-タグした野生型または変異型新規アイソフォームを発現する細胞株を樹立した。

② アクチン繊維に特異的に結合する蛍光標識フィロイジンを添加し、ドキシサイクリン誘導後の細胞のアクチン繊維を観察した。

③ Focal adhesion を抗ビンキュリン抗体で蛍光免疫染色を行い、蛍光強度を野生型と変異型の間で比較した。

④ 抗 YAP 抗体を用いた蛍光免疫染色とウエスタンブロッティングで、転写共役因子 YAP の核内移行を野生型と変異型の間で比較した。

4. 研究成果

(1) GLSP 患者で同定された *ITPR1* 変異

GLSP 症候群は小脳性運動失調と無虹彩を主徴とする非常に稀な遺伝病である。ヒト *ITPR1* は 61 個のエキソンから構成され、2743 アミノ酸残基からなる小胞体膜上の 7 回膜貫通型カルシウムチャンネルをコードしている。

研究代表者は国内の GLSP 患者 5 名で *ITPR1* に変異を同定した。これらの変異は 7 個目の膜貫通ドメインとヘリカルリンカードメインをコードするエキソン 57-59 番に集中していた。アミノ酸で表すと p. G2539R, p. F2586L, p. K2596del (2 名), p. G2651R である。これら変異を起こしたアミノ酸は線虫からヒト、および *ITPR* ファミリー間で保存されていた。

(2) *Itpr1* は NCC 由来の眼組織に局在する

特異的な免疫染色を行うため、生後 7 日の *Itpr1*^{V5/V5} マウス眼切片をに対して抗 V5 抗体で免疫組織染色と免疫蛍光染色を行った。NCC 由来の虹彩のストロマ・角膜内皮およびストロマで、そのシグナルが同定された (図 1)。

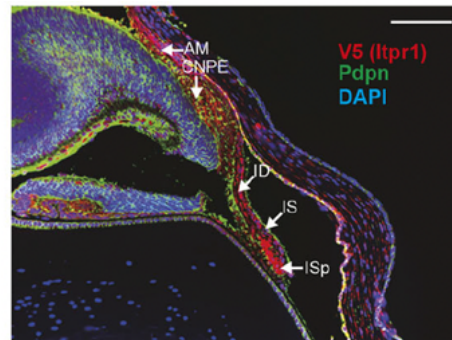


図 1

(3) *Itpr1* の新規 TSS の同定とその転写制御機構

同定した変異は *Itpr1* の 3' 末端側に集中しており、「眼特異的な新規 TSS が存在する」と仮定して RNA-seq を行った。マウスのエキソン 57 に TSS が同定された。レポーターアッセイとクロマチン免疫沈降から、この TSS の上流配列は強い転写活性を持ち、眼の発生に重要な転写因子 c-MAF が結合し、転写が促進されることが判明した。また NCC マーカー転写因子 SOX9 は c-MAF による転写誘導を強く阻害した。

(4) 新規 TSS 由来のアイソフォームは 218 アミノ酸のタンパク質をコードする

Itpr1 のエキソン 57-62 を含む cDNA とその変異体 (翻訳開始メチオニンを除去) をクローニングし、HEK293T 細胞内で発現させると 218 アミノ酸からなるタンパク質が同定された。このタンパク質は膜貫通ドメインを一つだけ持ち、糖鎖付加されていた。このアイソフォームは胎生 13 日目から生後 14 日にかけて発現が増加し、脳など他の組織では確認できなかった (図 2)。また NCC マーカー SOX9 は眼の発生に従って消失した。

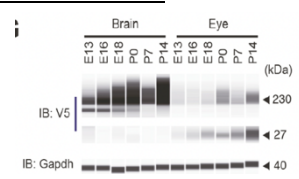


図 2

(5) *Itpr1* は NCC 由来前眼部組織形成に必須である

眼の発生における *Itpr1* の意義を生体で確認するために、ゲノム編集技術によりノックアウトマウス (*Itpr1*^{Δ7bp/Δ7bp}) を作製した。このマウスは眼が完成する生後 21 日まで生存可能で運動失調と無虹彩を再現した完全な GLSP モデルマウスである (図 3 上)。

このマウスの前眼部では、不完全な虹彩、断片化された角膜内皮、薄く疎な角膜ストロマが観察され、さらに未分化な NCC が残存していた (図 3 下)。以上より *Itpr1* が NCC に由来する前眼部組織に必須であることが明らかになった。

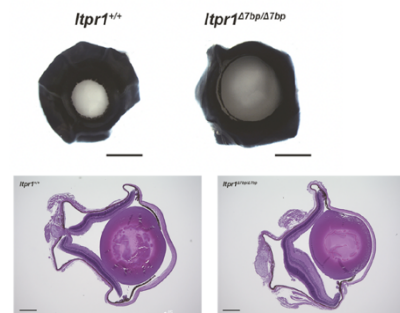


図 3

(6) *Itpr1* はアクチン繊維に張力を与え Yap の核内移行を調節する

Itpr1^{V5/V5} マウス眼から抽出したタンパク質を用いて、抗 V5 抗体免疫沈降物の質量分析を行っ

た。この結果 Itpr1 はアクチン繊維およびフォーカルアドヒージョンタンパク質と結合することが判明した。また 218 アミノ酸をコードする Itpr1 アイソフォームによる分化制御機構を明らかにするために、ドキシサイクリン依存的に野生型または変異型アイソフォームを発現する NIH3T3 細胞株を樹立した。免疫蛍光染色の結果、このアイソフォームは小胞体膜上に存在した。野生型を発現する細胞では、方向性のあるはっきりとしたアクチン繊維とフォーカルアドヒージョンが観察されたが、変異型では両者とも方向性がなく弱いシグナルが観察された (図 4)。さらに変異型細胞では、野生型に比べて転写共役因子 Yap の核内移行が進まないことが判明した (図 5)。

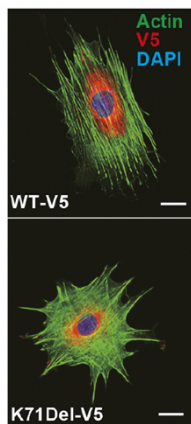


図 4

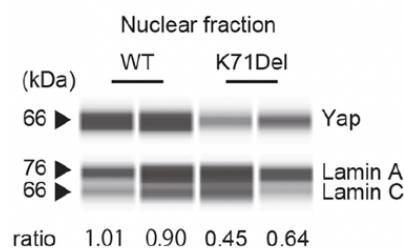


図 5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kinoshita Akira, Ohyama Kaname, Tanimura Susumu, Matsuda Katsuya, Kishino Tatsuya, Negishi Yutaka, Asahina Naoko, Shiraishi Hideaki, Hosoki Kana, Tomiwa Kiyotaka, Ishihara Naoko, Mishima Hiroyuki, Mori Ryoichi, Nakashima Masahiro, Saitoh Shinji, Yoshiura Koh-ichiro | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Itp1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Development | 6. 最初と最後の頁 dev188755 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.188755 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Tamura Shinobu, Kosako Hideki, Furuya Yoshiaki, Yamashita Yusuke, Mushino Toshiki, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Nishikawa Akinori, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Acta Haematologica | 6. 最初と最後の頁 89 ~ 96 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518227 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Mushino Toshiki, Hiroi Takayuki, Yamashita Yusuke, Suzuki Norihiko, Mishima Hiroyuki, Ueno Masaki, Kinoshita Akira, Minami Koichi, Imai Kohsuke, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi, Tamura Shinobu | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Progressive Massive Splenomegaly in an Adult Patient with Kabuki Syndrome Complicated with Immune Thrombocytopenic Purpura | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 1927 ~ 1933 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6694-20 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Hamazaki Jun, Kinoshita Akira, Mizushima Tsunehiro, Yamashita Yusuke, Tamura Shinobu, Yoshiura Koh-ichiro, Kaisho Tsuneyasu | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 6819-6819 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kurohama Hirokazu, Matsuda Katsuya, Kishino Mio, Yoshino Miruki, Yamaguchi Yuka, Matsuu-Matsuyama Mutsumi, Kondo Hisayoshi, Mitsutake Norisato, Kinoshita Akira, Yoshiura Ko-ichiro, Nakashima Masahiro | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Radiation Research | 6. 最初と最後の頁 i78 ~ i87 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa139 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Yamashita Yusuke, Morita Shuhei, Hosoi Hiroki, Kobata Hiroshi, Kishimoto Shohei, Ishibashi Tatsuya, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Backes Bradley J., Yoshiura Koh-ichiro, Papa Feroz R., Sonoki Takashi, Tamura Shinobu | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Targeting Adaptive IRE1 Signaling and PLK2 in Multiple Myeloma: Possible Anti-Tumor Mechanisms of KIRA8 and Nilotinib | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 6314 ~ 6314 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176314 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Morita Shuhei, Takeshima Ken, Ariyasu Hiroyuki, Furukawa Yasushi, Kishimoto Shohei, Tsuji Tomoya, Uraki Shinsuke, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Takahashi Yuichi, Inaba Hidefumi, Iwakura Hiroshi, Furuta Hiroto, Nishi Masahiro, Doi Asako, Murata Shin-ichi, Yoshiura Koh-ichiro, Akamizu Takashi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Expression of unfolded protein response markers in the pheochromocytoma with Waardenburg syndrome: a case report | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders | 6. 最初と最後の頁 90 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-00574-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Sato Chisei, Kondoh Tatsuro, Shimizu Hitomi, Kinoshita Akira, Mishima Hiroyuki, Nishimura Gen, Miyazaki Mutsuko, Okano Kunihiro, Kumai Yoshihiko, Yoshiura Koh-ichiro | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Brothers with novel compound heterozygous mutations in COL27A1 causing dental and genital abnormalities | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics | 6. 最初と最後の頁 104125 ~ 104125 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2020.104125 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Morimoto Yoshiro, Ono Shinji, Yoshida Shintaro, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Tanaka Takeshi, Komohara Yoshihiro, Kurotaki Naohiro, Kishino Tatsuya, Okazaki Yuji, Ozawa Hiroki, Yoshiura Koh-ichiro, Imamura Akira | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 A unique missense variant in the E1A-binding protein P400 gene is implicated in schizophrenia by whole-exome sequencing and mutant mouse models | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Translational Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 132 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01258-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Shibano M, Watanabe A, Takano N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Shibahara T | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 Target Capture/Next-Generation Sequencing for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in the Japanese Population. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Cleft palate-craniofacial journal | 6. 最初と最後の頁 80-87 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1055665619857650 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, Miyazaki Y | 4. 巻 105 |
| 2. 論文標題 Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Haematologica | 6. 最初と最後の頁 358-365 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.219386. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Mussazhanova Z, Kurohama H, Ueki N, Kohno M, Fukushima A, Kajimura I, Hiraki H, Matsuwaki T, Kawashita S, Kinoshita A, Nakashima M | 4. 巻 215 |
| 2. 論文標題 Immunofluorescence analysis of DNA damage response protein p53-binding protein 1 in a case of uterine dedifferentiated leiomyosarcoma arising from leiomyoma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Pathology, research and practice | 6. 最初と最後の頁 152640 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2019.152640 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Morimoto Y, Yoshida S, Kinoshita A, Satoh C, Mishima H, Yamaguchi N, Matsuda K, Sakaguchi M, Tanaka T, Komohara Y, Imamura A, Ozawa H, Nakashima M, Kurotaki N, Kishino T, Yoshiura KI, Ono S. | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurology | 6. 最初と最後の頁 e2364-e2374 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007505 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 小路 武彦 (Koji Takehiko) (30170179) | 長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員 (17301) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |