

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：22701
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2016～2019
課題番号：16H06254
研究課題名(和文) Comprehensive analysis of splicing regulation and splicing quantitative trait loci (sQTL) in brains of major psychoses
研究課題名(英文) Comprehensive analysis of splicing regulation and splicing quantitative trait loci (sQTL) in brains of major psychoses
研究代表者
高田 篤 (Takata, Atsushi)
横浜市立大学・医学部・講師
研究者番号：90643693
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、選択的スプライシングと精神神経疾患の関連についての包括的解析を行った。具体的には、ヒト脳内で選択的スプライシングと関連する量的形質座位(splicing QTL)のゲノムワイドな同定と、統合失調症等の精神疾患との関連についての検討(Takata et al., Nature Communications 2017)、選択的スプライシングに影響を及ぼす変異を含めた稀な変異の大規模エクソーム解析(Takata et al., Cell Reports 2018、Takata et al., Nature Communications 2019)などを行い、その成果を発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で作製した、選択的スプライシングに影響を及ぼす変異の網羅的カタログは、ゲノムワイド関連解析等で検出される疾患関連SNPの生物学的意義の解釈と、疾患メカニズム解明に活用することができる。また、エクソーム解析等の網羅的ゲノム解析において、選択的スプライシング影響する変異を考慮することで、遺伝子診断につながる病的変異や、疾患リスクに寄与する変異を同定できる確率の向上が見込める。これらはいずれも、精神神経疾患のゲノム・脳病態理解と、診断・予防・将来の治療法開発に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：In this program, we conducted a comprehensive analysis of association between alternative splicing and neuropsychiatric disorders. Specifically, we reported the results of genome-wide identification of splicing quantitative trait loci (sQTLs) in the human brain and analysis of their association with neuropsychiatric disorders such as schizophrenia (Takata et al., Nature Communications 2017), and large-scale exome studies of autism spectrum disorder and developmental and epileptic encephalopathy analyzing rare variants including those potentially affect alternative splicing (Takata et al., Cell Reports 2018, Takata et al., Nature Communications 2019).

研究分野：精神医学

キーワード：選択的スプライシング ゲノム 統合失調症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DNA から mRNA 前駆体が転写され、エクソン領域が切りだされて成熟 mRNA が生成するまでのスプライシング過程において、しばしば異なったエクソンが成熟 mRNA に含まれる、「選択的スプライシング」が行われる。選択的スプライシングは複雑なメカニズムによって調節されることが知られており、特に神経細胞では、特異的に利用されているエクソンが多く存在することが、近年の研究により明らかになっている^{1,2}。

申請者らの研究チームは、*de novo* 変異がゲノム中の調節エレメントに与える影響についての網羅的な解析を行った結果、ASD 及び統合失調症群では、スプライスサイト近傍に存在し、スプライシング調節配列を変化させるとコンピュータプログラム上予測される *de novo* 非同義置換変異が有意に多く認められることを明らかにした³。

一方で、実際に変異がヒト脳内で選択的スプライシングに関与しているかを証明するためには、脳組織のトランスクリプトームデータとゲノムデータを複合的に解析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト脳内で選択的スプライシングと有意に関連する遺伝子座位 (splicing quantitative trait loci: sQTLs) を網羅的に同定することを第一の目的とする。引き続いて、取得した脳 sQTL データを用いて、これらの座位を特徴づけるクロマチン修飾状態や、sQTL が疾患リスクに関与する表現型を明らかにする。さらに、(genome-wide association study: GWAS) で同定される疾患関連座位のうち、選択的スプライシングへの影響を介して疾患リスクに寄与している領域の候補を抽出する。また、本研究を通じて構築したリソース、解析パイプラインを応用して大規模ゲノム解析を行う。

3. 研究の方法

(1) 同一個人の脳組織 RNA-sequencing データと、ゲノムデータ (SNP チップデータ) を複合的に解析し、選択的スプライシングと有意に関連する SNP を網羅的に同定する。選択的スプライシングイベントの同定には Vast-tools¹、選択的スプライシングと有意に関連する sQTL の同定には Matrix eQTL⁴ などのソフトウェアを用いる。

(2) 同定した sQTL について、各種のクオリティコントロール、連鎖不平衡に基づく pruning などを行い、互いに独立した sQTL のセットを作成する。同条件で抽出した非 sQTL との比較を行い、sQTL の特徴付を行う。具体的には、sQTL が有意にエンリッチしているクロマチン修飾状態の解析や、GWAS で同定された領域に有意に sQTL がエンリッチしている疾患の同定を行う。

(3) 脳 RNA-sequencing データを用いて精神疾患罹患群と健常対照群の比較を行い、両群で有意な差を認める選択的スプライシングイベントを同定する。

(4) これまでの解析で構築したリソースやパイプラインを応用して、選択的スプライシングに関与すると考えられる変異の解析を行い、疾患原因変異の探索や、罹患群と健常群の比較を行う。

4. 研究成果

(1) CommonMind Consortium で公開されている、206 名分の死後脳背外側前頭前野 RNA シーケンスデータを解析し、厳密な多重検定の補正を超えていずれかの選択的スプライシングイベントと有意に関連する 8,966 の SNP を同定した。予想通り、これらの SNP は選択的スプライシングを受ける領域の近傍に集積していた (図 1)。

(2) 引き続いて、選択的スプライシングと有意に関連する SNP のうち、連鎖不平衡状態にないものを抽出し、合計 1,539 の sQTL を定義した。これらを、同条件で抽出し、マイナーアレル頻度をマッチさせた 48,068 の非 sQTL と比較した。

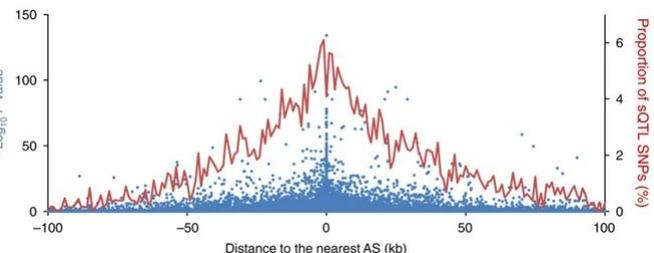
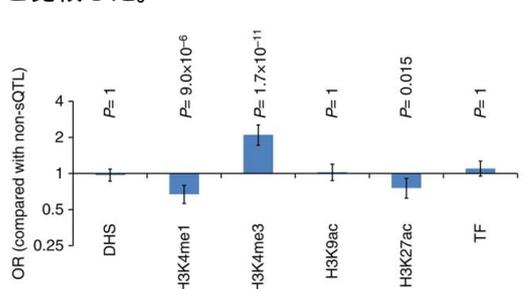


図 1: 各 SNP に対する最小の P 値と、最も近い選択的スプライシング (alternative splicing: AS) 領域との距離のプロット



その結果、sQTL はヒストン 3 の 3 番目のリジンのトリメチル化 (H3K4me3) によってマークされる領域に特にエンリッチしていることなどが明らかになった (図 2)。

図 2: ENCODE で定義されるクロマチン状態、転写因子結合部位のアノテーションと、sQTL のエンリッチメントについての解析

さらに、GWAS Catalog⁵を用いて、GWAS で同定された領域に有意にsQTLがエンリッチしている疾患の解析を行った。その結果、エンリッチメントのオッズ比順にソートすると、自閉スペクトラム症、統合失調症、多発性硬化症といった脳疾患と関連する領域では、特にsQTLがエンリッチしており、統計学的有意水準としては、統合失調症関連領域で最も強いsQTLのエンリッチメントを認めた(図3)。また、GWASで同定された統合失調症関連領域のうち4つは、最も強い疾患との関連を示したSNPが、sQTLとして同定されており、スプライシング調節異常が、疾患リスクに寄与している可能性が示された。

<上記、いずれも文献⁶より>

(3) Vast-toolを用いてRNA-sequencing

データを解析し、それぞれの選択的スプライシング領域が転写産物に含まれている割合(percent spliced-in: PSI)を、各個人で算出した。精神疾患罹患群(統合失調症、双極性障害)と健常対照群の比較を行い、両群でPSIに差がある選択的スプライシングイベントの探索を行った。しかしながら、解析対象とした選択的スプライシングイベント数に基づく多重検定の補正を超えて有意なものはなく、サンプルサイズをさらに拡大する必要があることが示された。

(4) これまでの解析で構築したリソースやパイプラインを応用して、選択的スプライシングに関与すると考えられる変異の解析を行った。

単一遺伝子に注目した解析では、RNA-seqデータとゲノム配列データを複合的に解析することで、選択的スプライシングに影響を及ぼすNEBの深部イントロン変異を、ネマリンミオパチーの新規原因変異として同定した⁷。

大規模エクソーム解析においては、てんかん性脳症を対象としたケースコントロール解析(罹患群743人、対照群2,366人)でスプライスサイト近傍(3塩基以内)の同義置換変異が罹患群で多い傾向を認めたが、解析対象としたサンプルサイズでは有意な差は認めなかった⁸。自閉スペクトラム症を対象とした*de novo*変異の解析では、主にCaucasianからなる海外データ(3,982家系)ではスプライスサイト近傍のエクソン内スプライシング調節配列を変化させる同義置換変異が有意に多いことを確認したが、サンプルサイズが小さい日本人集団(262家系)では有意な差を認めなかった⁹。

<引用文献>

- 1 Irimia, M. *et al.* A highly conserved program of neuronal microexons is misregulated in autistic brains. *Cell* **159**, 1511-1523, doi:10.1016/j.cell.2014.11.035 (2014).
- 2 Zheng, S. & Black, D. L. Alternative pre-mRNA splicing in neurons: growing up and extending its reach. *Trends Genet.* **29**, 442-448, doi:10.1016/j.tig.2013.04.003 (2013).
- 3 Takata, A., Ionita-Laza, I., Gogos, J. A., Xu, B. & Karayiorgou, M. De Novo Synonymous Mutations in Regulatory Elements Contribute to the Genetic Etiology of Autism and Schizophrenia. *Neuron* **89**, 940-947, doi:10.1016/j.neuron.2016.02.024 (2016).
- 4 Shabalin, A. A. Matrix eQTL: ultra fast eQTL analysis via large matrix operations. *Bioinformatics* **28**, 1353-1358, doi:10.1093/bioinformatics/bts163 (2012).
- 5 Welter, D. *et al.* The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res.* **42**, D1001-1006, doi:10.1093/nar/gkt1229 (2014).
- 6 Takata, A., Matsumoto, N. & Kato, T. Genome-wide identification of splicing QTLs in the human brain and their enrichment among schizophrenia-associated loci. *Nat Commun* **8**, 14519, doi:10.1038/ncomms14519 (2017).
- 7 Hamanaka, K. *et al.* RNA sequencing solved the most common but unrecognized NEB pathogenic variant in Japanese nemaline myopathy. *Genet. Med.* **21**, 1629-1638, doi:10.1038/s41436-018-0360-6 (2019).
- 8 Takata, A. *et al.* Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy. *Nat Commun* **10**, 2506, doi:10.1038/s41467-019-10482-9 (2019).
- 9 Takata, A. *et al.* Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder. *Cell Rep* **22**, 734-747, doi:10.1016/j.celrep.2017.12.074 (2018).

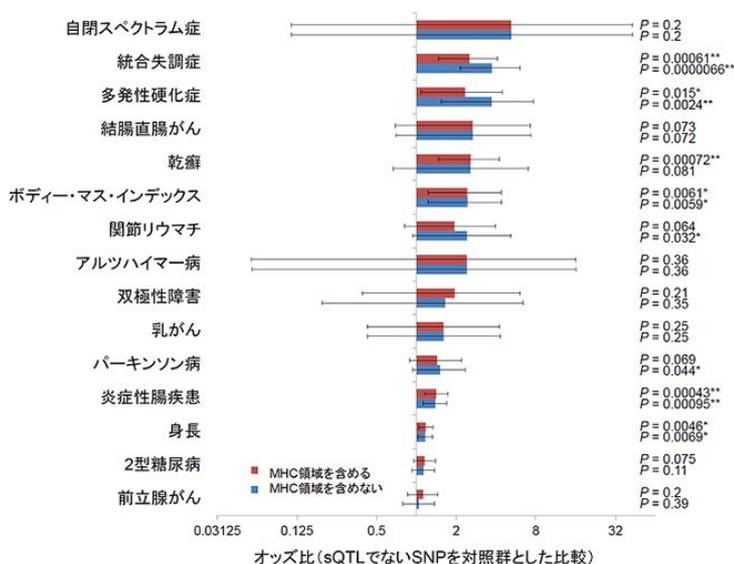


図3: GWASで同定された、各疾患、表現型と関連する領域におけるsQTLのエンリッチメント解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Saida Ken, Kim Chong Ae, Ceroni Jos? Ricardo Magliocco, Bertola Debora Romeo, Honjo Rachel Sayuri, Mitsuhashi Satomi, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Hemorrhagic stroke and renovascular hypertension with Grange syndrome arising from a novel pathogenic variant in YY1AP1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 885 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0626-0	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 該当する
1. 著者名 Tsuchida Naomi, Kirino Yohei, Soejima Yutaro, Onodera Masafumi, Arai Katsuhiko, Tamura Eiichiro, Ishikawa Takashi, Kawai Toshinao, Uchiyama Toru, Nomura Shigeru, Kobayashi Daisuke, Taguri Masataka, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Nakajima Hideaki, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 21
2. 論文標題 Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-019-1928-5	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 Okamoto Nobuhiko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 59
2. 論文標題 RALA mutation in a patient with autism spectrum disorder and Noonan syndrome like phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	6. 最初と最後の頁 195 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12327	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 Den Kouhei, Kudo Yosuke, Kato Mitsuhiro, Watanabe Kosuke, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki, Oguni Hirokazu, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mitsuhashi Satomi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Recurrent NUS1 canonical splice donor site mutation in two unrelated individuals with epilepsy, myoclonus, ataxia and scoliosis - a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1489-x	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 Uchiyama Yuri, Kim Chong A, Pastorino Antonio Carlos, Ceroni Jos?, Lima Patricia Picciarelli, de Barros Dorna Mayra, Honjo Rachel Sayuri, Bertola D?bora, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Primary immunodeficiency with chronic enteropathy and developmental delay in a boy arising from a novel homozygous RIPK1 variant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 955 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0631-3	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 Mizuguchi Takeshi, Nakashima Mitsuko, Moey Lip H., Ch'ng Gaik S., Khoo Teik-Beng, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel homozygous truncating variant of NECAP1 in early infantile epileptic encephalopathy: the second case report of EIEE21	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 347 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0556-2	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 該当する

1. 著者名 Takata Atsushi, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10482-9	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 Hamanaka Kohei, Takata Atsushi, Uchiyama Yuri et al	4. 巻 28
2. 論文標題 MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2319 ~ 2329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz066	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 Den Kouhei, Kato Mitsuhiro, Yamaguchi Tokito, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyake Noriko, Mitsuhashi Satomi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel de novo frameshift variant in SETD1B causes epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 821 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0617-1	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 Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Takeshita Eri et al	4. 巻 56
2. 論文標題 Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 396 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105775	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 Hamanaka Kohei, Miyatake Satoko, Koshimizu Eriko et al	4. 巻 21
2. 論文標題 RNA sequencing solved the most common but unrecognized NEB pathogenic variant in Japanese nemaline myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 1629 ~ 1638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-018-0360-6	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 Fujita Atsushi, Higashijima Takefumi, Shirozu Hiroshi, Masuda Hiroshi, Sonoda Masaki, Tohyama Jun, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Tsurusaki Yoshinori, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Fukuda Masafumi, Kameyama Shigeki, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e237 ~ e251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000000774	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 Aoi Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Ceroni Jos? Ricard et al	4. 巻 64
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 967 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0643-z	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 該当する

1. 著者名 Alkanaq Ahmed N., Hamanaka Kohei, Sekiguchi Futoshi, Taguri Masataka, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Comparison of mitochondrial DNA variants detection using short- and long-read sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1107 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0654-9	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 Sekiguchi Futoshi, Tsurusaki Yoshinori, Okamoto Nobuhiko et al	4. 巻 64
2. 論文標題 Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin?Siris syndrome patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0667-4	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 該当する

1. 著者名 Miyake Noriko, Takahashi Hidehisa, Nakamura Kazuyuki et al	4. 巻 106
2. 論文標題 Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.11.011	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 Mukai Jun, Cannav? Enrico, Crabtree Gregg W., Sun Ziyi, Diamantopoulou Anastasia, Thakur Pratibha, Chang Chia-Yuan, Cai Yifei, Lomvardas Stavros, Takata Atsushi, Xu Bin, Gogos Joseph A.	4. 巻 104
2. 論文標題 Recapitulation and Reversal of Schizophrenia-Related Phenotypes in Setd1a-Deficient Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 471 ~ 487.e12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2019.09.014	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 該当する

1. 著者名 Hamanaka Kohei, Imagawa Eri, Koshimizu Eriko et al	4. 巻 106
2. 論文標題 De Novo Truncating Variants in the Last Exon of SEMA6B Cause Progressive Myoclonic Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 549 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2020.02.011	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 高田 篤	4. 巻 272
2. 論文標題 精神神経疾患のレアバリエント研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1200-1205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hamanaka Kohei, Sugawara Yuji, Shimoji Takeyoshi, Nordtveit Tone Irene, Kato Mitsuhiro...Takata Atsushi, Iwama Kazuhiro, Alkanaq Ahmed, Fujita Atsushi, Imagawa Eri, Mizuguchi Takeshi, Miyake Noriko, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 27
2. 論文標題 De novo truncating variants in PHF21A cause intellectual disability and craniofacial anomalies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 378 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41431-018-0289-x	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 Saida Ken, Silva Sebastian, Solar Benjamin, Fujita Atsushi, Hamanaka Kohei, Mitsuhashi Satomi, Koshimizu Eriko, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 179
2. 論文標題 SOFT syndrome in a patient from Chile	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 338 ~ 340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61015	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 Takata Atsushi	4. 巻 73
2. 論文標題 Estimating contribution of rare non-coding variants to neuropsychiatric disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 2 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12774	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 Imagawa E., Yamamoto Y., Mitsuhashi S., Isidor B., Fukuyama T., Kato M., Sasaki M., Tanabe S., Miyatake S., Mizuguchi T., Takata A., Miyake N., Matsumoto N.	4. 巻 94
2. 論文標題 PRUNE1-related disorder: Expanding the clinical spectrum	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 362 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13385	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 Iwama Kazuhiro, Osaka Hitoshi, Ikeda Takahiro, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Ito Shuichi, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 63
2. 論文標題 A novel SLC9A1 mutation causes cerebellar ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0488-x	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 Imagawa Eri, Albuquerque Edoarda V.A., Isidor Bertrand, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Boguszewski Margaret C.S., Boguszewski C?sar L., Lerario Antonio M., Funari Mariana A., Jorge Alexander A.L., Matsumoto Naomichi	4. 巻 94
2. 論文標題 Novel SUZ12 mutations in Weaver-like syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 461 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13415	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 Fukuda Hiroyuki, Imagawa Eri, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kramer Uri, Matsumoto Naomichi, Fattal-Valevski Aviva	4. 巻 63
2. 論文標題 A novel missense SNAP25b mutation in two affected siblings from an Israeli family showing seizures and cerebellar ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 673 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0421-3	査読の有無 無
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 Miyatake Satoko, Kato Mitsuhiro, Sawaishi Yukio, Saito Takashi, Nakashima Mitsuko, Mizuguchi Takeshi, Mitsuhashi Satomi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Recurrent SCN3A p.I1e875Thr variant in patients with polymicrogyria	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 159 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25256	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 Hamanaka Kohei, Miyatake Satoko, Zerem Ayelet, Lev Dorit, Blumkin Luba, Yokochi Kenji, Fujita Atsushi, Imagawa Eri, Iwama Kazuhiro, Nakashima Mitsuko, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Saito Hiroto, van der Knaap Marjo S., Lerman-Sagie Tally, Matsumoto Naomichi	4. 巻 63
2. 論文標題 Expanding the phenotype of IBA57 mutations: related leukodystrophy can remain asymptomatic	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1223 ~ 1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0516-x	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 Miyatake Satoko, Schneeberger Sacha, Koyama Norihisa, Yokochi Kenji, Ohmura Kayo...Takata Atsushi, Miyake Noriko, Saitsu Hiroto, Tanaka Fumiaki, Ogata Kazuhiro, Hennet Thierry, Matsumoto Naomichi	4. 巻 84
2. 論文標題 Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25367	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 Tsuchida Naomi, Hamada Keisuke, Shiina Masaaki, Kato Mitsuhiro, Kobayashi Yu, Tohyama Jun, Kimura Kazue, Hoshino Kyoko, Ganesan Vigneswari, Teik Keng W., Nakashima Mitsuko, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Saitsu Hiroto, Ogata Kazuhiro, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 94
2. 論文標題 GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 538 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13454	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 Uchiyama Yuri, Yanagisawa Kunio, Kunishima Shinji, Shiina Masaaki, Ogawa Yoshiyuki, Nakashima Mitsuko, Hirato Junko, Imagawa Eri, Fujita Atsushi, Hamanaka Kohei, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Ogata Kazuhiro, Handa Hiroshi, Matsumoto Naomichi, Mizuguchi Takeshi	4. 巻 94
2. 論文標題 A novel CYCS mutation in the helix of the CYCS C terminal domain causes non syndromic thrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 548 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13423	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 Hamanaka K., Takahashi K., Miyatake S., Mitsuhashi S., Hamanoue H., Miyaji Y., Fukai R., Doi H., Fujita A., Imagawa E., Iwama K., Nakashima M., Mizuguchi T., Takata A., Miyake N., Takeuchi H., Tanaka F., Matsumoto N.	4. 巻 94
2. 論文標題 Confirmation of SLC5A7-related distal hereditary motor neuropathy 7 in a family outside Wales	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 274 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13369	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 高田 篤	4. 巻 28
2. 論文標題 【基礎研究で活躍する精神科医の魂はいずこに宿るか?】 ゲノム研究でDisorderをDiseaseにする試み	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 140-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田 篤、吉川 武男	4. 巻 30
2. 論文標題 【精神医学研究の発展可能性に関する長期展望:臨床への還元の視点とともに】 ゲノム研究発展の長期展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 206-212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田 篤、松本 直通	4. 巻 17
2. 論文標題 【自閉スペクトラム症(ASD)研究の動向】 自閉スペクトラム症のゲノム研究 Exome, whole genome and beyond	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 分子精神医学	6. 最初と最後の頁 17254-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takata A., Miyake N., Tsurusaki Y. et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 734-747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.12.074	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 Atsushi Takata, Naomichi Matsumoto & Tadafumi Kato	4. 巻 NA
2. 論文標題 Genome-wide identification of splicing QTLs in the human brain and their enrichment among schizophrenia-associated loci	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14519	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 高田 篤	4. 巻 16
2. 論文標題 統合失調症のエクソーム解析、その現在地	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 分子精神医学	6. 最初と最後の頁 167-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高田 篤, 吉川 武男	4. 巻 30
2. 論文標題 ゲノム研究発展の長期展望	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 206-212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 うつ病以外の精神神経疾患のPrecision Medicineからのヒント
3. 学会等名 28回日本臨床精神神経薬理学会・48回日本神経精神薬理学会合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 精神神経疾患のrare variant解析とその解釈
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 シン・ゲノム研究でdisorderをdiseaseにする試み
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 Integrative genetic analysis of neuropsychiatric disorders
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 最先端の遺伝研究が解き明かすゲノム因性精神神経発達障害
3. 学会等名 第113回 日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 ゲノム研究でdisorderをdiseaseにする試み
3. 学会等名 第38回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

De novo変異の統合的ビッグデータ解析により 自閉スペクトラム症の新たな生物学的知見を獲得
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/20180117Matsumoto.html>
 統合失調症の新たな遺伝的メカニズムを解明
http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170227_3/
 発達性およびてんかん性脳症(DEE)が 単純なメンデル型遺伝病の集合体ではないことを大規模エクソーム解析により発見
https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2019/201906matsumoto_NC_n.html

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