

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03372

研究課題名(和文) プロテオーム解析によるDNA損傷応答システムの破綻により生じる疾患発症因子の同定

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular pathogenesis of genetic disorders caused by defects in DNA damage response using deep proteomic analysis

研究代表者

岡 泰由 (Oka, Yasuyoshi)

名古屋大学・環境医学研究所・講師

研究者番号：60762383

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)：DNA損傷応答システムの破綻によって、様々な病態を示す遺伝性疾患を発症することが知られている。昨今の大規模ゲノム解析研究から、健常人のゲノムにも数多くの機能変化を生じうる遺伝子変異が多数存在することが明らかになってきた。全エキソーム解析を行ったとしても、疾患原因遺伝子変異の絞り込みが困難なため、確定診断に至るのは30%程度といわれており、疾患原因因子の同定のための新たな探索技術の開発が喫緊の課題である。本研究では、ゲノム解析結果とプロテオーム解析データを統合することで、全エキソーム解析のみでは同定に至らなかった症例から、イントロン深部の新規RNASEH2B変異を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、全エキソーム解析のみでは疾患発症因子の同定に至らなかった症例について、プロテオーム解析を実施することで、原因因子を特定することが可能となった。全エキソーム解析に加えて、全ゲノム解析、RNAシーケンス解析、本研究で実施したプロテオーム解析を組み合わせた、マルチオミクス解析を実施することにより、診断率の向上ならびに未診断遺伝性疾患の病態解明へと繋がること期待される。

研究成果の概要(英文)：DNA damage response is prerequisite for the maintenance of genomic stability. Mutations in genes encoding many components of DNA damage response can result in a number of genetic disorders. Recent extensive studies using NGS analysis identify pathogenic mutations in patients with genomic instability. Because the average healthy person has dozens of genetic variants predicted to severely disrupt protein-coding genes, known as loss-of-function variants, and WES is not able to detect chromosomal translocations, large chromosomal deletions and non-canonical splicing mutations, it is difficult to narrow down and identify pathogenic mutations from patients with extremely rare genetic diseases using only NGS technologies. Using deep proteome analysis, we found the novel disease-causing mutation in the RNASEH2B gene from the patient with microcephaly, cerebral atrophy, and basal ganglia calcification, who was undiagnosed using a WES analysis.

研究分野：分子生物学

キーワード：DNA損傷応答システム ゲノム不安定性 遺伝性疾患 プロテオーム解析 疾患ゲノム解析 マルチオミクス解析

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。

1. 研究開始当初の背景

DNA 損傷応答システムの破綻により、Fanconi 貧血、Seckel 症候群、Cockayne 症候群、色素性乾皮症、Werner 症候群、毛細血管拡張性運動失調症など、多様な病態を示す遺伝性疾患を発症することが知られている（発症頻度は数万～100 万人に 1 人程度）。これら疾患発症に関連する遺伝子は、現在までに少なくとも数十個以上が同定されているが、いまだに疾患発症の責任遺伝子変異が見つかっていないが、強く遺伝性疾患が疑われる患者が多数存在するのが現状である。

昨今の大規模ゲノム解析研究の成果から、健常人においても遺伝子変異/バリエーションが無数に存在し、このうち、蛋白質の機能変化を生じる可能性のあるアミノ酸置換を伴うホモ接合/複合ヘテロ接合変異が、1 個人のゲノムあたり数十個程度存在することが明らかとなってきた。このため、発症頻度が極めて低い遺伝性疾患（数万～100 万人に 1 人程度）の孤発例で、ゲノム解析データのみを用いて、過去に報告の無い疾患発症原因となる遺伝子変異を絞り込むことは極めて困難である。事実、希少遺伝性疾患患者とその近親者のトリオ全エクソーム解析を行ったとしても、確定診断に至るのはおよそ 30%程度といわれている。また、遺伝子発現はゲノム解析のみでは予想が困難な、イントロン深部（エキソン-イントロン境界から離れた部位）のスプライシング配列や、DNA のメチル化/ヒストンの翻訳後修飾などのエピジェネティックな変化、染色体の核内三次元配置などにより高度に制御されている。このため、従来のゲノム解析のみでは責任因子の同定に至らなかった希少遺伝性疾患の症例が数多く残されており、これらの疾患発症要因を特定するための新たな解析アプローチが必要とされている。

2. 研究の目的

従来は、遺伝性疾患の原因因子を同定するために『ゲノム DNA 上の変異を探す』という手法が広く用いられてきた。本研究の目的は、ゲノム DNA を設計図として作られた『蛋白質の発現量』を網羅的に調べ、DNA 配列情報と蛋白質発現情報を統合解析した結果から、DNA 損傷応答システムの破綻によって生じた遺伝性疾患の発症原因を特定することである。

3. 研究の方法

サンプル調整と質量分析測定

JCRB 細胞バンクより購入したヒト健常人由来の不死化細胞ならびに患者末梢血から Epstein-Barr virus により不死化した細胞から、全蛋白質を抽出した。抽出蛋白質は filter-aided sample preparation (FASP) 法によりトリプシン・リシルエンドペプチダーゼ分解ならびにペプチド精製を行った (Wisniewski et al., 2009)。精製ペプチドは、高 pH 逆相クロマトグラフィーにより分画した後に、それぞれの分画を低 pH 溶媒を用いたナノフロー逆相高速液体クロマトグラフィーにより分離してから精密質量分析装置 (Q Exactive Orbitrap mass spectrometer, Thermo Fisher Scientific) を用いて、マスペクトラムを取得した。

プロテオーム解析

Raw データは MaxQuant を用いてラベルフリー定量解析を行い (Cox et al., 2011)、得られたラベルフリー定量値は Perseus を用いて統計解析を実施した (Tyanova et al., 2016)。

4. 研究成果

胎児期からの発育不全、小頭症、大脳基底核と脳室周囲の石灰化、多発関節脱臼、血球減少（血小板減少、貧血）、両側難聴などが見られた症例の解析を実施した。TORCH 症候群は陰性であったが、両親が近親婚で、3 人の子どもが全員死産であったことから、劣性遺伝性疾患であることが予想され、当初はゼッケル症候群疑いと診断されていた。患者とその両親のトリオ全エクソーム解析を行ったが、既知の病的変異は見つからず、候補因子を絞り込むことはできなかった。

そこで、健常人ならびに患者由来の不死化血球系細胞から全蛋白質を回収し、トリプシン・リシルエンドペプチダーゼを用いて分解した後、高 pH 逆相クロマトグラフィーにより分画したペプチドに対して、精密質量分析装置を用いたショットガンプロテオーム解析を行った (図 1)。

およそ 7000 個の同定することができた蛋白質の中から (図 2)、健常人と比較して患者細胞特異的に発現量が低下したものを 58 個に絞り込んだ後に ($P < 0.05$, Difference < -3)、DAVID ならびに STRING を用いた遺伝子オンロジー解析を実施した (Huang et al., 2009, Szklarczyk

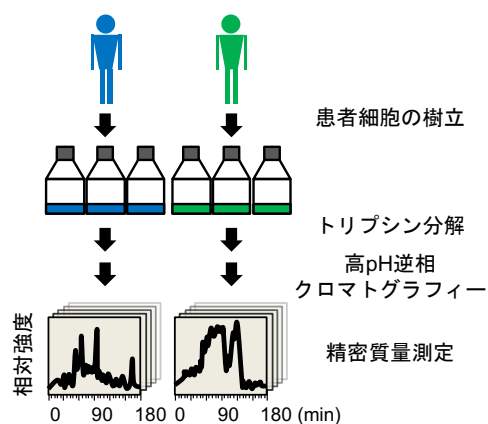


図1: 患者細胞のプロテオーム解析

et al., 2021)。その結果、DNA:RNA ハイブリッド中の RNA の分解に関与することが知られている RNASEH2 複合体が、疾患原因因子の候補として得られた。ウェスタンブロット法にて、健常人と比較して、患者細胞では RNASEH2 複合体の構成因子である RNASEH2A、RNASEH2B、RNASEH2C の発現量が著しく低下していること、定量的逆転写 PCR 法により、患者細胞では *RNASEH2B* の mRNA 量が低下していることを明らかにした。

RNASEH2B は Aicardi-Goutières 症候群の疾患関連遺伝子である。Aicardi-Goutières 症候群は、早期発症型の脳症で、頭蓋内石灰化病変と幼少期からの慢性的な髄液内 I 型インターフェロンの増加、霜焼け様の皮膚症状を特徴とする遺伝性疾患である。これまでに、7 個の Aicardi-Goutières 症候群の責任遺伝子が報告されており、いずれも細胞内の核酸代謝に関与することが知られている。*RNASEH2B* の分子機能は、*RNASEH2A* と *RNASEH2C* と複合体を形成し、DNA/RNA ハイブリッドの分解やゲノム上のリボヌクレオチドの除去に関与することで、ゲノムの安定化を維持することである。*RNASEH2B* の変異によって発症する 2 型 Aicardi-Goutières 症候群は、これまでに 100 を超える症例報告があるが、患者の臨床症状は *TREX1* 変異で発症する 1 型 Aicardi-Goutières 症候群と比較して、軽度であることが多く、またその発症時期は比較的遅いと言われている (Rice et al., 2007)。また、これまでに *RNASEH2* 複合体を構成する *RNASEH2A*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C* の両アレルの機能喪失型変異は報告されておらず、また、*Rnaseh2b* 遺伝子のノックアウトマウスは胎生致死であることが知られている (Reijns et al., 2012)。以上のことから、本疾患の臨床症状が、これまでの 2 型 Aicardi-Goutières 症候群の症例と比較してより重篤である原因が、*RNASEH2B* の両アレルの機能喪失型変異のためではないかと考え、さらに詳細な解析を実施することにした。

上述のように、全エキソーム解析では *RNASEH2B* 遺伝子コード領域に変異が検出されなかったことから、non-canonical なイントロン上の変異によるスプライシング異常が生じている可能性を検討するため、全ゲノム解析を実施した。その結果、*RNASEH2B* 遺伝子の exon 6 の上流、およそ 1 kb 付近に既存のデータベースには載っていない機能未知の変異を同定した。次に、患者細胞より cDNA を回収し、当該変異を挟むようにいくつかのプライマーをセットし PCR を行った結果、健常人とは異なったサイズの PCR 産物が得られた (図 3)。この PCR 産物をダイレクトシーケンス法により解析した結果、exon 6 の上流、およそ 1 kb 付近で、全ゲノム解析により同定した変異に伴い、新たなスプライシング供与部位が生じたことが明らかになった。

次に、2 型 Aicardi-Goutières 症候群の典型例の細胞と当該患者由来細胞の *RNASEH2* 複合体のリボヌクレアーゼ活性に違いがあるかを検討した。*RNASEH2* 複合体の DNA/RNA ハイブリッド分解活性を測定するため、片側 1 塩基を RNA に置換した DNA/RNA ハイブリッド 2 本鎖に、FITC とクエンチャーとして DABCYL を付加したものを作成し、細胞より抽出した蛋白質と混合した後に、リボヌクレアーゼ活性を測定した (Reijns et al., 2012)。その結果、当該患者由来の細胞では、既知の変異を持った 2 型 Aicardi-Goutières 症候群典型例の細胞と比較した場合、よりリボヌクレアーゼ活性が低下していることが明らかになった。これらの結果は、当該患者で見つかったイントロン深部の変異が、これまでに報告されている 2 型 Aicardi-Goutières 症候群で見つかった変異と比較して、*RNASEH2* 複合体のリボヌクレアーゼ活性により影響を与えることを示唆している。

全エキソーム解析のみでは同定に至らなかった症例について、プロテオーム解析を実施した結果、新規の *RNASEH2B* 変異が原因で発症する重症型の Aicardi-Goutières 症候群を同定した。*Rnaseh2b* のノックアウトマウスが胎生致死であること (Reijns et al., 2012)、これまでに報告されている *RNASEH2B* 遺伝子変異により発症した Aicardi-Goutières 症候群患者の表現型が比較的軽度であることから (Rice et al., 2007)、本症例は、胎生期の発達過程において最低限の *RNASEH2* 複合体のリボヌクレアーゼ活性を残した症例であると考えられる。

また、今回のプロテオーム解析では、遺伝子変異が生じている *RNASEH2B* の蛋白質発現量の低下のみならず、*RNASEH2B* と複合体を形成する *RNASEH2A* と *RNASEH2C* の蛋白質発現量の低下を検出した。DNA 損傷応答システムの異常が原因で発症する疾患では、蛋白質発現量の低下を伴う両アレルの機能喪失型変異が多いことが知られている。プロテオーム解析を実施することで、ゲノム解析のみでは同定に至らなかった症例について、疾患原因因子と複合体を構成する蛋白質発現

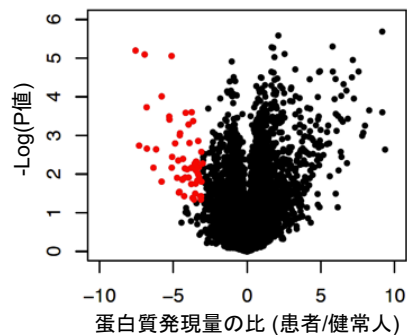


図2: プロテオーム解析により得られた患者細胞の蛋白質発現プロファイル

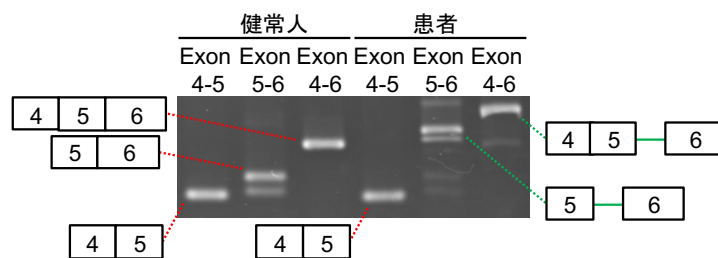


図3: 患者細胞での*RNASEH2B*イントロン深部の変異により生じた異常な転写産物

量の低下を検出することが可能となり、責任遺伝子変異の同定率の向上に繋がることが期待される。

[参考文献]

- Cox J, Neuhauser N, Michalski A, Scheltema RA, Olsen JV, Mann M (2011). Andromeda: a peptide search engine integrated into the MaxQuant environment. *J. Proteome Res.* 10: 1794-1805.
- Huang D, Sherman B, Lempicki R. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc* 4: 44-57.
- Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, ... & Crow YJ (2007). Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 81: 713-725.
- Reijns MA, Rabe B, Rigby RE, Mill P, Astell KR, Lettice LA, Boyle S, Leitch A, Keighren M, Kilanowski F, Devenney PS, Sexton D, Grimes G, Holt IJ, Hill RE, Taylor MS, Lawson KA, Dorin JR, Jackson AP (2012). Enzymatic removal of ribonucleotides from DNA is essential for mammalian genome integrity and development. *Cell.* 149: 1008-22.
- Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, Doncheva NT, Legeay M, Fang T, Bork P, Jensen LJ, von Mering C (2021). The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.* 49: D605-12.
- Tyanova S, Temu T, Sinitcyn P, Carlson A, Hein MY, Geiger T, Mann M, Cox J (2016) The Perseus computational platform for comprehensive analysis of (prote)omics data. *Nat Methods* 13: 731-740.
- Wiśniewski J, Zougman A, Nagaraj N, Mann M (2009). Universal sample preparation method for proteome analysis. *Nat Methods* 6: 359-362.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Kato Kohji, Miya Fuyuki, Oka Yasuyoshi, Mizuno Seiji, Saitoh Shinji	4. 巻 66
2. 論文標題 A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 491 ~ 498
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-020-00868-9	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 Yoshioka Naoki, Tanaka Miyako, Ochi Kozue, Watanabe Akiko, Ono Kenji, Sawada Makoto, Ogi Tomoo, Itoh Michiko, Ito Ayaka, Shiraki Yukihiro, Enomoto Atsushi, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro, Ogawa Yoshihiro, Suganami Takayoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor Tofogliflozin prevents the progression of nonalcoholic steatohepatitis-associated liver tumors in a novel murine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111738 ~ 111738
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2021.111738	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 Jia Nan, Guo Chaowan, Nakazawa Yuka, van den Heuvel Diana, Luijsterburg Martijn S., Ogi Tomoo	4. 巻 106
2. 論文標題 Dealing with transcription-blocking DNA damage: Repair mechanisms, RNA polymerase II processing and human disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 103192 ~ 103192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dnarep.2021.103192	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 van der Weegen Yana, (著者19人), Ogi Tomoo, Wolthuis Rob M. F., Luijsterburg Martijn S.	4. 巻 23
2. 論文標題 ELOF1 is a transcription-coupled DNA repair factor that directs RNA polymerase II ubiquitylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 595 ~ 607
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41556-021-00688-9	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 該当する

1. 著者名 Murase Chiaki, Takeichi Takuya, Nomura Toshifumi, Ogi Tomoo, Akiyama Masashi	4. 巻 141
2. 論文標題 Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1596 ~ 1598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2020.09.035	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 Jiang Wenjun, Jia Nan, Guo Chaowan, Wen Juan, Wu Lingqian, Ogi Tomoo, Zhang Huiwen	4. 巻 1867
2. 論文標題 Predominant cellular mitochondrial dysfunction in the TOP3A gene-caused Bloom syndrome-like disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease	6. 最初と最後の頁 166106 ~ 166106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2021.166106	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 該当する

1. 著者名 van den Heuvel Diana, van der Weegen Yana, Boer Daphne E.C., Ogi Tomoo, Luijsterburg Martijn S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Transcription-Coupled DNA Repair: From Mechanism to Human Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 359 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2021.02.007	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 Takahashi Noriyuki, Takeichi Takuya, Nishida Tetsuya, Sato Juichi, Takahashi Yasuhiro, Yamamura Masahiro, Ogi Tomoo, Akiyama Masashi	4. 巻 73
2. 論文標題 Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arthritis & Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1896 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41775	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 Kato Kohji, Mizuno Seiji, Morton Jenny, Toyama Miho, Hara Yuichiro, Wasmer Evangeline, Lehmann Alan, Ogi Tomoo	4. 巻 185
2. 論文標題 Expanding the phenotype of biallelic loss of function variants in the <i>NSUN2</i> gene: Description of four individuals with juvenile cataract, chronic nephritis, or brain anomaly as novel complications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 282 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61927	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 Oka Yasuyoshi, (著者39人), Ogi Tomoo	4. 巻 6
2. 論文標題 Digenic mutations in <i>ALDH2</i> and <i>ADH5</i> impair formaldehyde clearance and cause a multisystem disorder, AMeD syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd7197	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 Saha Liton Kumar, Wakasugi Mitsuo, Akter Salma, Prasad Rajendra, Wilson Samuel H., Shimizu Naoto, Sasanuma Hiroyuki, Huang Shar-yin Naomi, Agama Keli, Pommier Yves, Matsunaga Tsukasa, Hirota Kouji, Iwai Shigenori, Nakazawa Yuka, Ogi Tomoo, Takeda Shunichi	4. 巻 117
2. 論文標題 Topoisomerase I-driven repair of UV-induced damage in NER-deficient cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14412 ~ 14420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920165117	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 Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T S.	4. 巻 180
2. 論文標題 Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1228 ~ 1244.e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2020.02.010	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 該当する

1. 著者名 Nagata T, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Kato K, Toyama M, Ogi T, Ishiguro N, Kitoh H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Severe achondroplasia due to two de novo variants in the transmembrane domain of FGFR3 on the same allele: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1148	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 Takeichi T, Matsumoto T, Nomura T, Takeda M, Niwa H, Kono M, Shimizu H, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 182
2. 論文標題 A novel NCSTN missense mutation in the signal peptide domain causes hidradenitis suppurativa, which has features characteristic of an autoinflammatory keratinization disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 491 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18445	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 Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 97
2. 論文標題 Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 50 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.12.001	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 Kono M, Kodera M, Inasaka Y, Hasegawa I, Muro Y, Nakazawa Y, Ogi T, Akiyama M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Hailey-Hailey disease with oesophageal involvement due to a previously unreported ATP2C1 mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2019.3507	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 Theil AF, Botta E, Raams A, Smith DEC, Mendes MI, Caligiuri G, Giachetti S, Bione S, Carriero R, Liberi G, Zardoni L, Swagemakers SMA, Salomons GS, Sarasin A, Lehmann A, van der Spek PJ, Ogi T, Hoesjmakers JHJ, Vermeulen W, Orioli D.	4. 巻 105
2. 論文標題 Bi-allelic TARS Mutations Are Associated with Brittle Hair Phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 434 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.06.017	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 該当する

1. 著者名 Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, Suzuki K, Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N.	4. 巻 29
2. 論文標題 JAK/STAT3 and NF- B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 674 ~ 682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0212	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 Kono M, Sawada M, Nakazawa Y, Ogi T, Muro Y, Akiyama M.	4. 巻 99
2. 論文標題 A Japanese Case of Galli-Galli Disease due to a Previously Unreported POGlut1 Mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Dermato Venereologica	6. 最初と最後の頁 458 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3119	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 Marin M, Ramirez MJ, Carmona MA, Jia N, Ogi T, Bogliolo M, Surrallés J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional Comparison of XPF Missense Mutations Associated to Multiple DNA Repair Disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 60 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes10010060	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 該当する

1. 著者名 Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T§, Lehmann A.	4. 巻 55
2. 論文標題 Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 329 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104877	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 該当する

1. 著者名 Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F.	4. 巻 63
2. 論文標題 Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 417 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0408-5	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 岡泰由、荻朋男
2. 発表標題 プロテオーム解析を用いたDNA損傷応答機構の破綻により発症する遺伝性疾患の分子病態解明
3. 学会等名 日本放射線影響学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荻朋男
2. 発表標題 RNA polymerase IIのユビキチン化修飾による転写共役修復開始反応の分子機構とその破綻により発症する哺乳類の神経変性のメカニズム.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華, 原雄一郎, 岡泰由, 小峯起, Diana van den Heuvel, 郭朝万, 大学保一, 磯野真由, 何予希, 嶋田繭子, 加藤香奈, 賈楠, 橋下悟, 小谷祐子, 三好由夏, 田中都, 祖父江顕, 光武範史, 菅波孝祥, 増田章男, 大野欽司, 中田慎一郎, 真下知士, 山中宏二, Martijn S. Luijsterburg, 荻朋男
2. 発表標題 転写共役ヌクレオチド除去修復機構に重要なRNAポリメラーゼコピキチン化部位の同定
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原雄一郎, 中沢由華, 岡泰由, 小峯起, Diana van den Heuvel, 郭朝万, 大学保一, 磯野真由, 何予希, 嶋田繭子, 加藤香奈, 賈楠, 橋下悟, 小谷祐子, 三好由夏, 田中都, 祖父江顕, 光武範史, 菅波孝祥, 増田章男, 大野欽司, 中田慎一郎, 真下知士, 山中宏二, Martijn S. Luijsterburg, 荻朋男.
2. 発表標題 ChIP-seqを利用したDNA損傷およびヌクレオチド除去修復のモニタリング.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤耕治, 岡泰由, 村松秀城, Vasilev F, 大友孝信, 大石久史, 河野好彦, 中沢由華, 荻朋男, 高橋義行, 齋藤伸治.
2. 発表標題 VPS35Lの両アレルにおける機能喪失型バリエーションは 3C/Ritscher-Schinzel 症候群に類似の先天異常症候群の原因となる
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華, 原雄一郎, 遠山美穂, 岡泰由, 荻朋男.
2. 発表標題 希少未診断疾患におけるゲノム解析およびデータ評価パイプラインの構築
3. 学会等名 第4回名大医薬系3部局交流シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato K, Oka Y, Muramatsu H, Vasilev F, Otomo T, Oishi H, Kawano Y, Nakazawa Y, Ogi T, Takahashi Y, Saitoh S.
2. 発表標題 Biallelic VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome through dysfunction of retriever complex
3. 学会等名 ASHG 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 泰由, 荻 朋男.
2. 発表標題 マルチオミクス解析により同定した重症アイカルディ・ゴーティエ症候群の分子病態解析.
3. 学会等名 第41回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Oka Y, Ogi T.
2. 発表標題 Identification of pathogenic mutations in patients with rare diseases using multiomics approaches.
3. 学会等名 Japanese Proteomics Society 2018 Conference (JPrOS 2018), 9th Asia-Oceania Human Proteome Organization (AOHUP0), and 66th Annual Conference on Mass Spectrometry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ogi T.
2. 発表標題 Alterations in RNA polymerase IIo ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect.
3. 学会等名 International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakazawa Y, Ogi T.
2. 発表標題 Alterations in RNA polymerase Ilo ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect.
3. 学会等名 International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻 朋男.
2. 発表標題 ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少難治性疾患の次世代マルチオミクス解析と難病プラットフォーム連携による疾患原因変異の検索.
3. 学会等名 難病プラットフォーム公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻 朋男.
2. 発表標題 DNA損傷依存的なRNAポリメラーゼのユビキチン化修飾の異常はDNA修復経路の欠損マウスで老化表現型を示す.
3. 学会等名 国立遺伝学研究所・研究会「ゲノムの維持継承を支える分子基盤の包括的理解とその発展」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華, 荻 朋男.
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の分子病態.
3. 学会等名 第3回名大医薬系3部局交流シンポジウム～岐阜薬科大学・岐阜大学G-CHAIN・ラクオリア創薬合同シンポジウム～
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻 朋男.
2. 発表標題 RNAポリメラーゼのコピキチン化修飾による転写共役ヌクレオチド除去修復の反応制御とコケイン症候群の病態.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻 朋男, 中沢由華.
2. 発表標題 コケイン症候群の疾患責任遺伝子変異を特定する解析方法について.
3. 学会等名 コケイン症候群勉強会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 老化マウスモデル	発明者 荻朋男	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-203237	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 造血不全、発育遅滞、高発がん性、精神機能障害のモデル動物	発明者 荻朋男、岡泰由	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-166756	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋大学環境医学研究所HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/index.html 名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝分野HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/genetics/index.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
研究 分 担 者	荻 朋男 (Ogi Tomoo) (80508317)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	

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