

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08236

研究課題名(和文)人工知能(AI)とRNA-Seqの融合による遺伝性小児神経疾患の新たな病因解明

研究課題名(英文)Combining Artificial Intelligence and RNA-Seq to elucidate new etiologies of genetic neurological disorders in childhood.

研究代表者

加藤 光広 (Kato, Mitsuhiro)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：10292434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児期発症の希少難治性神経疾患は遺伝性が高い。しかし、全ゲノム解析でも原因同定率は60%程度であり、新たな解析方法の開発が求められている。人工知能(AI)技術を用いたスプライス部位の予測アルゴリズムSpliceAIを用いて、従来のスプライス部位予測アルゴリズムでは検出できていなかった変異を検出した。株化リンパ球を用いた同変異の発現実験を行い、正常とは異なる長さの転写産物を認め、スプライス異常を確認した。発端者と家族計488検体のエクソームデータを、SpliceAIで解析し、7例で疾患原因と考えられるスプライス異常が予測される変異を同定した。新たな病因解明におけるAIの有用性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子どもの神経、特にてんかんや発達に影響する脳の稀な遺伝性疾患の原因として、それまで解析が進んでいなかったスプライス異常に着目した。人工知能(AI)を用いたスプライス部位の予測アルゴリズムSpliceAIを用いてそれまで同定されなかったスプライス異常をきたす数多くの病因変異を同定した。AIを用いることで、疾患原因としての遺伝子変異同定率を改善し、原因不明例を減少させることができた。

研究成果の概要(英文)：Rare and intractable neurological diseases with childhood onset are highly heritable. However, even with whole genome sequencing, the causative gene identification rate is around 60%. New analysis methods need to be developed. Using SpliceAI, a splice site prediction algorithm based on artificial intelligence (AI) technology, we detected variants that had not been detected by conventional splice site prediction algorithms. An expression study of the variants using LCL showed aberrant transcripts suggesting splice abnormalities. Exome data of 488 samples from the probands and their families were analyzed using SpliceAI. Seven pathogenic splicing variants were identified. We confirmed the usefulness of AI in detecting new genetic etiologies.

研究分野：小児神経学

キーワード：エクソーム スプライス異常 SpliceAI 人工知能 小児神経 遺伝子解析 ゲノム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

小児期発症の神経疾患は遺伝性疾患が多く、全エクソーム解析(WES)が標準的な解析手法になっている。私たちのてんかん症候群 757 家系に対する WES では 353 家系(46.6%)で遺伝要因が同定され (Takata A, et al. Nat Commun 2019)、他の報告でも原因同定率は WES で 40-60%、全ゲノム解析(WGS)でも 50-70%程度である (Schwarze K, et al. Genet Med 2018)。WES と WGS で得られた配列データから病的変異を同定する情報処理がボトルネックになっており、新たな情報処理技術が求められている。

近年、人工知能(artificial intelligence:AI)技術が深層学習(deep learning)の開発と発展によってさまざまな分野で使われ始めている。深層学習には大量のデータが必要であり、希少疾患への応用は困難と考えられていた。2019 年初頭、深層学習モデルを用いたスプライス部位の予測アルゴリズム「SpliceAI」が開発された(Jaganathan K, et al. Cell 2019)。

転写産物における異所性のスプライシングを検出する手法として次世代シーケンサーを用いた RNA 分子の網羅的配列解析(RNA-Seq)がある。RNA シークエンスのためには、発現組織が必要であり、脳組織の入手が困難な神経疾患では、線維芽細胞やリンパ芽球様細胞株(LCL)が代替組織として用いられることが多いが、毛根は脳組織にクローン性が近いことが示されている(Kato M et al. Ann Neurol 2001)。

### 2. 研究の目的

本研究の主要な目的は、全エクソーム解析もしくは全ゲノム解析で遺伝要因が明らかにされない遺伝性小児神経疾患の原因を明らかにすることである。そのために AI や RNA-Seq、ロングリードシーケンスなど最新の解析手技を用い、スプライス変異の関与、毛根解析の実用性、遺伝診断における新技術の有用性を明らかにすることが副次的な目的である。

### 3. 研究の方法

これまでに収集した疾患原因変異が未同定の検体に対し、網羅的に SpliceAI を用いてスプライス異常候補変異を探索する。毛根やてんかん外科切除脳組織、リンパ芽球を用いてスプライス変異の検出を行い、SpliceAI 解析結果と比較する。ロングリードシーケンサーによる新規変異の同定を行い、小児期発症の神経疾患の原因を明らかにする。

### 4. 研究成果

SpliceAI を用いて、従来のスプライス部位予測アルゴリズムでは検出できていなかった変異を検出した。株化リンパ球を用いた同変異の発現実験を行い、正常とは異なる長さの転写産物を認め、スプライス異常を確認した。SpliceAI のアルゴリズムをエクソームデータの解析プラットフォームに組み込み、新規にエクソーム解析を行った発端者 295 例 + 家族 193 検体の計 488 検体についてスプライス異常の検出を試みた。その結果、発端者 50 例でスプライス異常が予測された。多くは親由来で病原性は否定的であったが、7 例で疾患原因と考えられる de novo のスプライス異常が予測される変異を認めた。他に 10 家系 12 例でスプライス異常を同定した。うち 1 例はエクソンイントロン境界から 27bp 離れていたが、SpliceAI のスコアは高く、RT-PCR を行い 21 アミノ酸のインフレーム挿入が生じるスプラ

イス異常であることを確認した。SpliceAI でスコアの低かった 1 例に対し、血液から抽出した RNA を用いて RT-PCR を行いスプライス異常の有無を検討した。スプライス異常を示すバンドは得られず、SpliceAI の予測通り、スプライス異常ではなく、アミノ酸置換によるタンパク質の機能異常が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hiraide Takuya, Akita Tenpei, Uematsu Kenji, Miyamoto Sachiko, Nakashima Mitsuko, Sasaki Masayuki, Fukuda Atsuo, Kato Mitsuhiro, Saitsu Hiroto	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel de novo KCNB1 variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01090-5	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 Fujita Atsushi, Kato Mitsuhiro, Sugano Hidenori, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformed lesions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-023-01532-x	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 Saida Ken, Chong Pin Fee, Yamaguchi Asuka, ...Mitsuhiro Kato, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Monogenic causes of pigmentary mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-022-02437-w	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 Matsushita Hiroko Baber, Hiraide Takuya, Hayakawa Katsumi, Okano Sozo, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Kato Mitsuhiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.10.004	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 Marafi Dana, Kozar Nina, Duan Ruizhi, ... Mitsuhiro Kato, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 A reverse genetics and genomics approach to gene paralog function and disease: Myokymia and the juxtapanode	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1713 ~ 1723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2022.07.006	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 Kobayashi Hikaru, Matsushige Takeshi, Hoshide Madoka, Hoshide M, Hidaka I, Ichiyama T, Kato M. et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Discordant phenotypes in monozygotic twins with STXP1 mutation: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 8 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2022.06.019	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 Kishimoto, K. Nabatame, S. Kagitani-Shimono, K. Kato, M. Tohyama, J. Nakashima, M. Matsumoto, N. Ozono, K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Ketogenic diet for focal epilepsy with	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Epileptic Disorders	6. 最初と最後の頁 726 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/epd.2022.1441	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 Hoshino Hiroki, Miya Fuyuki, Kato Mitsuhiro, Kanemura Hideaki	4. 巻 64
2. 論文標題 Efficacy of ethosuximide on atonic seizures with KCNB1 mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e14871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14871	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, Miyoshi Keita, Sun Jia-Hui, ... Mitsuhiro Kato, et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 283 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-021-02416-7	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, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi, ... Mitsuhiro Kato, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Medicine	6. 最初と最後の頁 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13073-022-01042-w	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 Guerrini Renzo, Mei Davide, Kerti-Szigeti Katalin, ... Mitsuhiro Kato, et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Phenotypic and genetic spectrum of ATP6V1A encephalopathy: a disorder of lysosomal homeostasis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2687 ~ 2703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awac145	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 Abe Kazuo, Ando Kumiko, Kato Mitsuhiro, Saito Hiroto, Nakashima Mitsuko, Aoki Shintaro, Kimura Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in LAMC3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000680	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 Watanabe Kazuki, Nakashima Mitsuko, Kumada Satoko, Mashimo Hideaki, Enokizono Mikako, Yamada Keitaro, Kato Mitsuhiro, Saito Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00956-4	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 -

1. 著者名 Morichi Shinichiro, Ishida Yu, Yamanaka Gaku, Kato Mitsuhiro, Kawashima Hisashi	4. 巻 63
2. 論文標題 Epileptic encephalopathy patients with SCN2A variant initiated by neonatal seizure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 971 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14509	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 Mizuno Tomoko, Miyata Rie, Hojo Akira, Tamura Yumie, Nakashima Mitsuko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Kato Mitsuhiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical variations of epileptic syndrome associated with PACS2 variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 343 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.10.006	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 T, Toyota T, Miyatake S, Mitsuhashi S, Doi H, Kudo Y, Kishida H, Hayashi N, Tsuburaya RS, Kinoshita M, Fukuyama T, Fukuda H, Koshimizu E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Takata A, Miyake N, Kato M, Tanaka F, Adachi H, Matsumoto N	4. 巻 144
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing and Cas9-mediated enrichment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	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 S, Kato M, Kumamoto T, Miya F, Tsunoda T, Togawa M, Saitsu H, Ohtaka-Maruyama C, Matsumoto N, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 De novo ATP1A3 variants cause polymicrogyria	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd2368	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 Miyamoto Sachiko, Kato Mitsuhiro, Sugiyama Kenji, Horiguchi Ryo, Nakashima Mitsuko, Aoto Kazushi, Mutoh Hiroki, Saitsu Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1189 ~ 1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00953-7	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 Miyamoto S, Kato M, Hiraide T, Shiohama T, Goto T, Hojo A, Ebata A, Suzuki M, Kobayashi K, Chong PF, Kira R, Matsushita HB, Ikeda H, Hoshino K, Matsufuji M, Moriyama N, Furuyama M, Yamamoto T, Nakashima M, Saitsu H	4. 巻 66
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1061 ~ 1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00932-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 Matsumoto Ayumi, Kojima Karin, Miya Fuyuki, Miyauchi Akihiko, Watanabe Kazuhisa, Iwamoto Sadahiko, Kawai Kensuke, Kato Mitsuhiro, Takahashi Yukitoshi, Yamagata Takanori	4. 巻 43
2. 論文標題 Two cases of DYNC1H1 mutations with intractable epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 857 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.05.005	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 Kalantari S, Carlston C, Alsaleh N, Abdel-Salam GMH, Alkuraya F, Kato M, Matsumoto N, Miyatake S, Yamamoto T, Fares-Taie L, Rozet JM, Chassaing N, Vincent-Delorme C, Kang-Bellin A, McWalter K, Bupp C, Palen E, Wagner MD, Niceta M, Cesario C, Milone R, Kaplan J, Wadman E, Dobyns WB, Filges I	4. 巻 185
2. 論文標題 Expanding the KIF4A associated phenotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 3728 ~ 3739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62443	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 Hatano Maiko, Fukushima Hiroko, Ohto Tatsuyuki, Ueno Yuichi, Saeki Saki, Enokizono Takashi, Tanaka Ryuta, Tanaka Mai, Imagawa Kazuo, Kanai Yu, Kato Mitsuhiro, Shiraku Hiroshi, Suzuki Hisato, Uehara Tomoko, Takenouchi Toshiki, Kosaki Kenjiro, Takada Hidetoshi	4. 巻 185
2. 論文標題 Variants in KIF2A cause broad clinical presentation; the computational structural analysis of a novel variant in a patient with a cortical dysplasia, complex, with other brain malformations 3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62084	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 Fatima A, Hoerber J, Schuster J, Koshimizu E, Maya-Gonzalez C, Keren B, Mignot C, Akram T, Ali Z, Miyatake S, Tanigawa J, Koike T, Kato M, Murakami Y, Abdullah U, Ali MA, Fadoul R, Laan L, Castillejo-Lopez C, Liik M, Jin Z, Birnir B, Matsumoto N, Baig SM, Klar J, Dahl N	4. 巻 108
2. 論文標題 Monoallelic and bi-allelic variants in NCDN cause neurodevelopmental delay, intellectual disability, and epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 739 ~ 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2021.02.015	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 den Hoed J, de Boer E, Voisin N, Dingemans AJM, Guex N, Wiel L, Chew HB, Chrast J, Cimbalistiene L, Hachiya Y, Abedi YH, Hanebeck J, Hehir-Kwa JY, Horist B, Itai T, Jackson A, Jewell R, Jones KL, Joss S, Kashii H, Kato M, et al.	4. 巻 108
2. 論文標題 Mutation-specific pathophysiological mechanisms define different neurodevelopmental disorders associated with SATB1 dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 346 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2021.01.007	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 Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6VOA1 encoding the a1-subunit of the VO domain of vacuolar H <sup>+</sup> -ATPases is essential for brain development in humans and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22389-5	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 Uchiyama Yuri, Yamaguchi Daisuke, Iwama Kazuhiro, Kato Mitsuhiro, Koike Takayoshi, Takahashi Yukitoshi, Tanda Koichi, Hyodo Yuki, Honjo Rachel S., Bertola Debora Romeo, Kim Chong Ae, Matsumoto Naomichi, 他	4. 巻 42
2. 論文標題 Efficient detection of copy number variations using exome data: Batch and sex based analyses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 50 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24129	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 Yamanaka Gaku, Takamatsu Tomoko, Morichi Shinichiro, Yamazaki Takashi, Mizoguchi Izuru, Ohno Koko, Watanabe Yusuke, Ishida Yu, Oana Shingo, Suzuki Shinji, Kashiwagi Yasuyo, Takata Fuyuko, Sakuma Hiroshi, Yoshimoto Takayuki, Kato Mitsuhiro, Kawashima Hisashi	4. 巻 352
2. 論文標題 Interleukin-1 in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2021.577475	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 Kobayashi Yu, Tohyama Jun, Takahashi Yukitoshi, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi, 他	4. 巻 43
2. 論文標題 Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic CDKL5 variants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 505 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.12.006	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 Arisaka Atsuko, Nakashima Mitsuko, Kumada Satoko, Inoue Kenji, Nishida Hiroya, Mashimo Hideaki, Kashii Hirofumi, Kato Mitsuhiro, Maruyama Koichi, Okumura Akihisa, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi, Fukuda Mitsumasa	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements ? Case series and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebr.2020.100417	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 Sugawara Yuji, Mizuno Tomoko, Moriyama Kengo, Ishiwata Hisako, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid abnormalities in developmental and epileptic encephalopathy with a de novo CDK19 variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000527	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 Nakashima Mitsuko, Kato Mitsuhiro, Matsukura Masaru, Kira Ryutaro, Ngu Lock-Hock, Lichtenbelt Klaske D., van Gassen Koen L. I., Mitsuhashi Satomi, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 65
2. 論文標題 De novo variants in CUL3 are associated with global developmental delays with or without infantile spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 727 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0758-2	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 Miyake Noriko, Takahashi Hidehisa, Nakamura Kazuyuki, Isidor Bertrand, Kato Mitsuhiro, Ogata Kazuhiro, Matsumoto Naomichi, 他	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 該当する

1. 著者名 Hinokuma Nodoka, Nakashima Mitsuko, Asai Hideyuki, Nakamura Kazuyuki, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi, Kato Mitsuhiro, 他	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical and genetic characteristics of patients with Doose syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 442 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12417	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 Endo Wakaba, Ikemoto Satoru, Okubo Yukimune, Inui Takehiko, Kato Mitsuhiro, Sengoku Toru, Ogata Kazuhiro, Hamanaka Kohei, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Nakashima Mitsuko, Matsumoto Naomichi, Haginoya Kazuhiro, 他	4. 巻 42
2. 論文標題 Phenotype-genotype correlations in patients with GNB1 gene variants, including the first three reported Japanese patients to exhibit spastic diplegia, dyskinetic quadriplegia, and infantile spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 199 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.10.006	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8件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Mitsuhiro Kato
2. 発表標題 Epilepsy genetics in the next-generation sequencing era.
3. 学会等名 Korean Child Neurology Society 30th Anniversary International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 E Koshimizu, S Miyatake, K Misawa, Y Uchiyama, N Tsuchida, K Hamanaka, A Fujita, T Mizuguchi, M Kato, N Matsumoto
2. 発表標題 Identification of a novel deep intronic DDC variant in patients with aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency.
3. 学会等名 Human Genetics Asia 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 S Miyamoto, K Nakamura, M Kato, M Nakashima, H Saito
2. 発表標題 Identification of pathogenic deep intronic variant and exonic LINE-1 insertion in a patient with Meckel syndrome
3. 学会等名 Human Genetics Asia 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsuhiro Kato
2. 発表標題 Rare epileptic diseases
3. 学会等名 14th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Satellite Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Dana Marafi, Nina Kozar, Ruizhi Duan, ... Mitsuhiro Kato, et al.
2. 発表標題 A reverse genetics and genomics approach to gene paralog function and disease: myokymia and the juxtapanode
3. 学会等名 2022 American Society of Human Genetics Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsuhiro Kato
2. 発表標題 Genetics in Brain malformation and Epilepsy
3. 学会等名 Future Leaders in Child Neurology Association (FLICNA): Live talk on the Web (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuhiro Kato
2. 発表標題 Genetics of neonatal-onset epileptic encephalopathies:A tribute to Prof. Ohtahara
3. 学会等名 The 21st Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020) Web (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤光広
2. 発表標題 てんかん診療における遺伝子検査の重要性と課題
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔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	宮 冬樹 (Miya Fuyuki) (50415311)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・講師  (12602)	
研究分担者	中村 和幸 (Nakamura Kazuyuki) (20436215)	山形大学・医学部・助教  (11501)	

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
---------	---------