

令和 3 年 4 月 26 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07803

研究課題名（和文）染色体微細構造異常による神経発達障害の成因解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism for neurodevelopmental disorder derived from chromosomal microstructural abnormalities

研究代表者

山本 俊至（Yamamoto, Toshiyuki）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：20252851

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ゲノム解析技術の進歩により、複雑なゲノム構造異常が神経発達障害患者の原因になっていることが明らかになってきた。本研究では、nanopore sequencingによるlong read解析により、複雑な構造異常の切断点解析を行った。その結果、複数の欠失や重複を示す複雑な構造異常がchromothripsis、あるいはchromoanasythesisによって生じたことを明らかにした。さらに、重複の両端が3重複している複雑な異常を示す2例において見出し、たった2か所の切断・融合点によって構成されていることを世界で初めて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の発達したゲノム解析技術により、神経発達障害患者の3割程度は原因を明らかにすることができるようになってきている。しかしながら、半数以上の患者においては未だに原因が明らかでない。このような患者の発症原因の1つとしてコピー数変化のないゲノム構造異常が考えられる。本研究で明らかになったゲノム構造異常の発生メカニズムの理解は、今後ゲノム解析技術の進歩を臨床面に応用する際に大いに参考になると考える。

研究成果の概要（英文）：Advanced technologies in genomic analysis have revealed that previously unknown complex genomic structural abnormalities are responsible for patients with neurodevelopmental disorders. The purpose of this study was to clarify the mechanism of complex structural abnormalities revealed by microarray chromosomal examination. For this purpose, nanopore sequence technology was used for a long sequencing. Consequently, some of the complex structural abnormalities consisted with multiple deletions and duplications were caused by chromothripsis or chromoanasythesis. Furthermore, we analyzed two cases showing complicated abnormalities associated with triplications in both ends of the duplication, and clarified for the first time in the world that it is composed of only two breakpoint-junctions.

研究分野：小児神経学

キーワード：ゲノム構造異常 次世代シーケンス ゲノムコピー数変化 神経発達障害

## 1. 研究開始当初の背景

染色体構造異常における発生メカニズムの研究は、古くから行われてきた。それらの多くは古典的な染色体検査で明らかになるマクロの構造異常であるが、ヒトゲノムプロジェクトが終了し、ヒトゲノムの一次構造情報を応用したマイクロアレイや次世代シーケンス技術が広まってきたことによって、より微細な構造異常が存在し、中には複雑なメカニズムによって生じていることが明らかになった。

染色体の切断端に何ら特徴がなく、2か所の切断端がそのまま接合されたパターンは nonhomologous end joining (NHEJ) と呼ばれる。一方、共通の短い配列を介した組換による non-allelic homologous recombination (NAHR) も少なくない。これ以外にも fork stalling and template switching (FoSTeS) や microhomology-mediated break-induced replication (MMBIR) などのメカニズムによるものの報告もある。

申請者はこれまで、Xq22 領域のゲノム構造異常に注目してきた。この領域に存在する PLP1 遺伝子は先天性大脳白質形成不全症 (Pelizaeus-Merzbacher 病; PMD) 原因遺伝子であり、遺伝子変異によって生じるほか、PLP1 コピーの重複によっても生じる。PLP1 重複のほとんどは、FoSTeS によって生じ、extra copy はタンデム方向に挿入されている (Shimojima et al. 2010)。同じく X 染色体上の MECP2 領域は、重複によって神経発達障害を引き起こすが、そのメカニズムは PLP1 領域のそれとほぼ同じである (Shimada et al. 2013)。

これらの重複に対して、PLP1 コピーが 3 重複している患者を世界で初めて明らかにした。切断端を詳細に解析したところ、2 重複断片の間に、もう 1 コピーが逆向きに挿入されている duplication-inverted triplication-duplication (DUP-TRP/INV-DUP) であることが明らかになった (Shimojima et al. 2012)。このメカニズムは、同じく X 染色体上の MECP2 領域の 3 重複例の解析で明らかになっている。これ以外にも、PLP1 の翻訳領域に切断端を示す稀な 2 重複例も明らかにしてきた (Shimojima et al. 2012)。PLP1 による PMD や MECP2 重複症候群などは、比較的臨床症状が特徴的であるとともに、責任遺伝子近傍に、逆向き挿入された繰り返し配列構造が存在しており、このことがこの染色体領域の不安定性に関係している。

一方、原因不明の神経発達障害患者を対象とした網羅的ゲノムコピー数解析によって、疾患原因となる微細な構造異常がしばしば認められる。微細なゲノムコピー数異常はマイクロアレイを用いた comparative genomic hybridization (CGH) 法によって明らかになるが、申請者は、次世代シーケンスによるクリニカル・エクソーム解析によって得られた派生ファイル (BAM file) を 2 次解析することによって、より微細なゲノム構造異常を明らかにすることができることを示してきた (Yamamoto et al. 2016)。このような解析方法で明らかになったゲノム構造異常の中には、既知のメカニズムでは説明できないユニークなパターンを示すものが存在する。そのようなユニークなゲノム構造異常がどのようなメカニズムで生じているのかを明らかにすることが本研究の目的である。

## 2. 研究の目的

ヒトゲノムの一次構造情報を応用したマイクロアレイや次世代シーケンス技術が広まってきたことによって、微細なゲノム構造異常を同定することが可能となった。特に、神経発達障害患者においては、このようなゲノム構造異常がしばしば発症に関わっていることが明らかになってきた。中には、リピート配列やレトロトランスポゾン挿入等、一次構造の特徴から生じたものもあるが、今のところメカニズムが明らかでない複雑なゲノム構造異常も存在する。本研究では、デジタル PCR やロングリードシーケンスを駆使してそれらの発生メカニズムを明らかにし、当該領域の遺伝子発現の変化や、それによって生じる細胞の表現型の変化を患者由来リンパ芽球や iPS 細胞等も用いて解析し、最終的には神経発達障害の成因を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 全ゲノム解析

一般的な次世代シーケンサーにおいては、短く断片化された DNA を大量に解読することにより、同一領域を反復し解析精度を高めている。ただし、この方法では repeat 領域の解析や染色体再構成を同定することは困難である。そこで、本研究においては最大 40kb の DNA 断片の解析が可能なナノポアシーケンサーによるロングリードシーケンスを用いて切断端を解析した。

### (2) PCR による切断点解析

先行研究によるマイクロアレイを用いたゲノムコピー数解析の結果から、切断点領域の情報を抽出し、上記ロングリードシーケンス結果の当該領域を参照して切断点を含む read の情報を得た。得られた情報から切断点近傍に PCR primer を設計し、切断点を含む断片を増幅した。

### (3) 再構成パターンの確認

PCR で増幅された染色体融合点が連続して繋がるパターンを検討し、最終的な染色体再構成パターンを明らかにする。

(4) 切断・融合点の配列決定

得られた PCR 産物をサンガーシーケンスし、切断点に homologous region がないかどうか、由来不明な挿入がなかったかどうか検証する。

(5) 最終的な検証

理論的に考えられるゲノムコピー数が正しいかどうかデジタル PCR で確認する。

(6) 芽球化細胞を用いた遺伝子発現の解析

明らかになったゲノム構造異常が、当該領域に存在する遺伝子の発現にどのような変化を生じさせるのか。さらにそのことが、細胞レベルでの表現型にどのような変化を生じさせ、神経発達障害を引き起こすのかを明らかにするため、芽球化により不死化した患者由来リンパ球細胞での遺伝子発現を解析した。

神経細胞特異的に発現する遺伝子においては、末梢血細胞では遺伝子発現を確認できない可能性があるため、患者由来細胞から樹立した疾患 iPS 細胞を用いた。

#### 4 . 研究成果

本研究において、複数の複雑な染色体異常における染色体再構成パターンを明らかにした。

1 つ目は 7 番染色体上に 3 つの連続する欠失を示した例である。事前に行った FISH 法で、欠失のない染色体領域の逆位などが確認されていた。最終的に 4 つの切断・融合点からなる再構成が明らかになった。ほとんど全ての切断・融合点は non-homologous end-joining で生じており、chromothripsis というメカニズムが想定された。

2 つ目は 21 番染色体に複数の重複や 3 重複が入り乱れた構造を示した例である。この例では 6 つの切断・融合点が認められ、全ての切断・融合点に由来不明の挿入が認められた。多くの重複が認められたことから、chromoanasythesis がメカニズムとして考えられた。

3 つ目は重複の両端がさらに 3 重複している稀な 2 例である。解析の結果、このパターンはわずか 2 つの切断・融合点からなることが明らかになった。2 例のうちの 1 例は、切断・融合点にレトロトランスポゾンの挿入が確認された。

このように、複雑な染色体構造異常には、単純な構造異常にはない特殊な修復メカニズムが働いていることが明らかになった。今後症例数を増やし、さらに詳細を明らかにしていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita Tomoe, Imaizumi Taichi, Yamamoto Shimojima Keiko, Yano Tamami, Okamoto Nobuhiko, Nagata Satoru, Yamamoto Toshiyuki                        | 4. 巻<br>41                |
| 2. 論文標題<br>Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano like pattern  | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Mutation  | 6. 最初と最後の頁<br>2119 ~ 2127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/humu.24108  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Imaizumi Taichi, Yamamoto-Shimojima Keiko, Yanagishita Tomoe, Ondo Yumiko, Nishi Eriko, Okamoto Nobuhiko, Yamamoto Toshiyuki                          | 4. 巻<br>139               |
| 2. 論文標題<br>Complex chromosomal rearrangements of human chromosome 21 in a patient manifesting clinical features partially overlapped with that of Down syndrome | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Genetics  | 6. 最初と最後の頁<br>1555 ~ 1563 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00439-020-02196-6  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Imaizumi Taichi, Yamamoto-Shimojima Keiko, Yanagishita Tomoe, Ondo Yumiko, Yamamoto Toshiyuki   | 4. 巻<br>65                |
| 2. 論文標題<br>Analyses of breakpoint junctions of complex genomic rearrangements comprising multiple consecutive microdeletions by nanopore sequencing             | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Human Genetics   | 6. 最初と最後の頁<br>735 ~ 741   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s10038-020-0762-6   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimojima Keiko, Akagawa Hiroyuki, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Okamoto Nobuhiko, Yamamoto Toshiyuki                                       | 4. 巻<br>8                 |
| 2. 論文標題<br>Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease                                     | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>14 ~ 14     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-021-00144-y  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto Shimojima Keiko, Osawa Mitsujiro, Saito Megumu K., Yamamoto Toshiyuki  | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>Induced pluripotent stem cells established from a female patient with Xq22 deletion confirm that BEX2 escapes from X chromosome inactivation | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies  | 6. 最初と最後の頁<br>63 ~ 67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12403   | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Cappuccio Gerarda, . . . ., Yamamoto Toshiyuki, Okamoto Nobuhiko, et al.  | 4. 巻<br>22                |
| 2. 論文標題<br>De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Genetics in Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>1838 ~ 1850 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41436-020-0898-y   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Hirose Shinichi, Tanaka Yasuyoshi, Shibata Mami, Kimura Yuichi, Ishikawa Mitsuru, Higurashi Norimichi, Yamamoto Toshiyuki, Ichise Eisuke, Chiyonobu Tomohiro, Ishii Atsushi | 4. 巻<br>108                   |
| 2. 論文標題<br>Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy  | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Molecular and Cellular Neuroscience   | 6. 最初と最後の頁<br>103535 ~ 103535 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.mcn.2020.103535   | 査読の有無<br>無                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fujita Takako, Ihara Yukiko, Hayashi Hitomi, Ishii Atsushi, Ideguchi Hiroshi, Inoue Takahito, Imaizumi Taichi, Yamamoto Toshiyuki, Hirose Shinichi | 4. 巻<br>60              |
| 2. 論文標題<br>Coffin Siris syndrome with bilateral macular dysplasia caused by a novel exonic deletion in ARID1B  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Congenital Anomalies   | 6. 最初と最後の頁<br>189 ~ 193 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12383  | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kato Takema, Inagaki Hidehito, Miyai Syunsuke, Suzuki Fumihiko, Naru Yuki, Shinkai Yasuko, Kato Asuka, Kanyama Kazuo, Mizuno Seiji, Muramatsu Yukako, Yamamoto Toshiyuki, Shinya Mitsuhisa, Tazaki Yukiko, Hiwatashi Sayuri, Ikeda Toshiro, Ozaki Mamoru, Kurahashi Hiroki | 4. 巻<br>139               |
| 2. 論文標題<br>The involvement of U-type dicentric chromosomes in the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Genetics   | 6. 最初と最後の頁<br>1417 ~ 1427 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00439-020-02186-8   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Tomoko, Togawa Takao, Kanno Hitoshi, Ogura Hiromi, Yamamoto Toshiyuki, Sugiura Takahiro, Kouwaki Masanori, Saitoh Shinji   | 4. 巻<br>43                |
| 2. 論文標題<br>A Novel $\alpha$ -Spectrin Pathogenic Variant in Trans to $\beta$ -Spectrin LELY Causing Neonatal Jaundice With Hemolytic Anemia From Hereditary Pyropoikilocytosis Coexisting With Gilbert Syndrome | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Pediatric Hematology/Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>e250 ~ e254 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/MPH.0000000000001796  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kanda S, Ohmuraya M, Akagawa H, Horita S, Yoshida Y, Kaneko N, Sugawara N, Ishizuka K, Miura K, Harita Y, Yamamoto T, Oka A, Araki K, Furukawa T, Hattori M. | 4. 巻<br>31            |
| 2. 論文標題<br>Deletion in the cobalamin synthetase W domain-containing protein 1 gene is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract.            | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Am Soc Nephrol   | 6. 最初と最後の頁<br>139-147 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1681/ASN.2019040398.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimojima K, Imaizumi T, Akagawa H, Kanno H, Yamamoto T.                             | 4. 巻<br>182           |
| 2. 論文標題<br>Primrose syndrome associated with unclassified immunodeficiency and a novel ZBTB20 mutation. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Am J Med Genet A  | 6. 最初と最後の頁<br>521-526 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.61432.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. | 4. 巻<br>41            |
| 2. 論文標題<br>Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.  | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain Dev.  | 6. 最初と最後の頁<br>776-782 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2019.05.007.   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto H, Yamamoto T.   | 4. 巻<br>60          |
| 2. 論文標題<br>Establishment of a simple and rapid method to detect MECP2 duplications using digital polymerase chain reaction. | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Congenit Anom (Kyoto).  | 6. 最初と最後の頁<br>10-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12325.  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Yamamoto T, Kato T, Kurahashi H, Kuroda T, Aoyama N, Kato K, Kobayashi R, Fukuda A, Utsunomiya T, Kuwahara A, Saito H, Takeshita T, Irahara M.       | 4. 巻<br>34              |
| 2. 論文標題<br>Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Hum Reprod.  | 6. 最初と最後の頁<br>2340-2348 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/humrep/dez229.   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Okumura A, Shimajima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. | 4. 巻<br>71        |
| 2. 論文標題<br>PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia.   | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Seizure   | 6. 最初と最後の頁<br>1-5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.seizure.2019.05.017.  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Koike T, Nasu H, Takahashi Y, Akiyama T, Nagata S, Yamamoto T.                         | 4. 巻<br>3           |
| 2. 論文標題<br>Compound heterozygous ALDH7A1 mutation causes the hemi-allelic expression in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy. | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Tokyo Women's Medical University Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>73-77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.24488/twmuj.2019005.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Hoshina T, Seto T, Shimono T, Sakamoto H, Okuyama T, Hamazaki T, Yamamoto T.                               | 4. 巻<br>6        |
| 2. 論文標題<br>Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion. | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>Hum Genome Var.  | 6. 最初と最後の頁<br>47 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-019-0079-1.   | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, Okamoto N, Yokochi K, Yamamoto T. | 4. 巻<br>59            |
| 2. 論文標題<br>Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenit Anom (Kyoto).  | 6. 最初と最後の頁<br>169-173 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12318.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Tomita Y, Chong P-F, Yamamoto T, Akaminea S, Imaizumi T, Kira R.               | 4. 巻<br>100           |
| 2. 論文標題<br>Sequential radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Diagn Interv Imaging.  | 6. 最初と最後の頁<br>529-531 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.diii.2019.04.001.                                  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |



|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yamamoto T.           | 4. 巻<br>8             |
| 2. 論文標題<br>Advantages of ddPCR in detection of PLP1 duplications. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Intractable Rare Dis Res.                               | 6. 最初と最後の頁<br>198-202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/irdr.2019.01067.              | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto-Shimajima K, Imaizumi T, Aoki Y, Inoue K, Kaname T, Okuno Y, Muramatsu H, Kato K, Yamamoto T.  | 4. 巻<br>64            |
| 2. 論文標題<br>Elucidation of the pathogenic mechanism and potential treatment strategy for a female patient with spastic paraplegia derived from a single-nucleotide deletion in PLP1. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>J Hum Genet   | 6. 最初と最後の頁<br>665-671 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s10038-019-0600-x.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Miyamoto S, Nakashima M, Ohashi T, Hiraide T, Kurosawa K, Yamamoto T, Takanashi J, Osaka H, Inoue K, Miyazaki T, Wada Y, Okamoto N, Saito H. | 4. 巻<br>7          |
| 2. 論文標題<br>A case of de novo splice site variant in SLC35A2 showing developmental delays, spastic paraplegia, and delayed myelination.                 | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>Mol Genet Genomic Med.   | 6. 最初と最後の頁<br>e814 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/mgg3.814.  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yanagishita T, Yamamoto-Shimajima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T.                                       | 4. 巻<br>41            |
| 2. 論文標題<br>Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBXO28 are clinically recognizable: The first case from Japan. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain Dev.   | 6. 最初と最後の頁<br>452-455 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.12.006.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi T, Mogami Y, Okamoto N, Yamamoto-Shimojima K, Yamamoto T.                                | 4. 巻<br>59            |
| 2. 論文標題<br>De novo 1p35.2 microdeletion including PUM1 identified in a patient with sporadic West syndrome. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Congenit Anom (Kyoto).  | 6. 最初と最後の頁<br>193-194 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cga.12322.  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>村松みゆき, 白井謙太郎, 今泉太一, 柳下友映, 山本圭子, 山本俊至.          | 4. 巻<br>52          |
| 2. 論文標題<br>Duchenne型筋ジストロフィー患者の母親で認められたモザイク変異と遺伝カウンセリング. | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>脳と発達   | 6. 最初と最後の頁<br>41-44 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                           | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Imaizumi Taichi, Kumakura Akira, Yamamoto-Shimojima Keiko, Ondo Yumko  | 4. 巻<br>7               |
| 2. 論文標題<br>Identification of a rare homozygous <i>SZT2</i> variant due to uniparental disomy in a patient with a neurodevelopmental disorder | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Intractable & Rare Diseases Research   | 6. 最初と最後の頁<br>245 ~ 250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.5582/irdr.2018.01117  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimada Shino, Hirasawa Kyoko, Takeshita Akiko, Nakatsukasa Hidetsugu, Yamamoto-Shimojima Keiko, Imaizumi Taichi, Nagata Satoru, Yamamoto Toshiyuki                            | 4. 巻<br>176               |
| 2. 論文標題<br>Novel compound heterozygous EPG5 mutations consisted with a missense mutation and a microduplication in the exon 1 region identified in a Japanese patient with Vici syndrome | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics Part A  | 6. 最初と最後の頁<br>2803 ~ 2807 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.40500   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimada Shino, Oguni Hirokazu, Otani Yui, Nishikawa Aiko, Ito Susumu, Eto Kaoru, Nakazawa Tomoyuki, Yamamoto-Shimojima Keiko, Takanashi Jun-ichi, Nagata Satoru, Yamamoto Toshiyuki                    | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Brain and Development  | 6. 最初と最後の頁<br>813 ~ 818 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.braindev.2018.05.010   | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Babaya Naru, Noso Shinsuke, Hiromine Yoshihisa, Ito Hiroyuki, Taketomo Yasunori, Yamamoto Toshiyuki, Kawabata Yumiko, Ikegami Hiroshi | 4. 巻<br>2                 |
| 2. 論文標題<br>Early-Onset Diabetes Mellitus in a Patient With a Chromosome 13q34qter Microdeletion Including IRS2                                  | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of the Endocrine Society  | 6. 最初と最後の頁<br>1207 ~ 1213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1210/js.2018-00175   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yamamoto Toshiyuki, Yamamoto-Shimojima Keiko, Ueda Yuki, Imai Katsumi, Takahashi Yukitoshi, Imagawa Eri, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi | 4. 巻<br>5             |
| 2. 論文標題<br>Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders ? leukodystrophy and autism   | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation   | 6. 最初と最後の頁<br>18 ~ 18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-018-0020-z  | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Akahoshi Keiko, Yamamoto Toshiyuki   | 4. 巻<br>Volume 14         |
| 2. 論文標題<br>Interstitial deletion within 7q31.1q31.3 in a woman with mild intellectual disability and schizophrenia | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Neuropsychiatric Disease and Treatment   | 6. 最初と最後の頁<br>1773 ~ 1778 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2147/NDT.S168469  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Akizawa Yoshika, Yamamoto Toshiyuki, Tamura Kazuo, Kanno Toshiyuki, Takahashi Nobuko, Ohki Takeshi, Omori Teppei, Tokushige Katsutoshi, Yamamoto Masakazu, Saito Kayoko | 4. 巻<br>5             |
| 2. 論文標題<br>A novel MLH1 mutation in a Japanese family with Lynch syndrome associated with small bowel cancer  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation  | 6. 最初と最後の頁<br>13 ~ 13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-018-0013-y   | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Shimojima Keiko, Okamoto Nobuhiko, Ohmura Kayo, Nagase Hiroaki, Yamamoto Toshiyuki | 4. 巻<br>5                   |
| 2. 論文標題<br>Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA           | 5. 発行年<br>2018年             |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation   | 6. 最初と最後の頁<br>18007 ~ 18007 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/hgv.2018.7   | 査読の有無<br>無                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakayama Tojo, Ishii Atsushi, Yoshida Takeshi, Nasu Hiroosato, Shimojima Keiko, Yamamoto Toshiyuki, Kure Shigeo, Hirose Shinichi | 4. 巻<br>176             |
| 2. 論文標題<br>Somatic mosaic deletions involving SCN1A cause Dravet syndrome  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Medical Genetics Part A  | 6. 最初と最後の頁<br>657 ~ 662 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajmg.a.38596   | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至                                     |
| 2. 発表標題<br>【シンポジウム：わが国におけるNIPTの在り方を考える】「小児科医の立場から」  |
| 3. 学会等名<br>第12回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム-出生前診断を考える-（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年                                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子, 岡本伸彦                               |
| 2. 発表標題<br>SMARCA2のhot spot変異は従来のSWI/SNF複合体症候群とは異なる表現型を示す |
| 3. 学会等名<br>第43回日本小児遺伝学会学術集会                               |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至                                    |
| 2. 発表標題<br>【生殖シンポジウム1: PGT】日本における遺伝学的検査の現状とPGTの問題点 |
| 3. 学会等名<br>第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術集会(招待講演)              |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至  |
| 2. 発表標題<br>【シンポジウム1 わが国のPGT-Aはどこへ?】解析技術; Pros and cons |
| 3. 学会等名<br>第65回 日本生殖医学会学術講演会(招待講演)                     |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至   |
| 2. 発表標題<br>【シンポジウム4; 日本におけるPGT-臨床研究から倫理まで~】PGT-Aにおける本邦の課題 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会(招待講演)                           |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 柳下友映, 今泉太一, 山本圭子, 岡本伸彦 |
| 2. 発表標題<br>ナノボアシーケンスによって明らかになるゲノム構造異常   |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第65回大会               |
| 4. 発表年<br>2020年                         |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本俊至                   |
| 2. 発表標題<br>小児神経科医が知っておくべき出生前診断の現状 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会       |
| 4. 発表年<br>2020年                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子                     |
| 2. 発表標題<br>疾患特異的iPS細胞を用いたCDKL5てんかん脳症の病態解明 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本小児神経学会学術集会               |
| 4. 発表年<br>2020年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 谷本綾子, 藤井裕士         |
| 2. 発表標題<br>G分染法では2つの染色体間での均衡転座と診断された3染色体間での不均衡転座 |
| 3. 学会等名<br>第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yanagishita T, Seto T, Okamoto N.   |
| 2. 発表標題<br>Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders.   |
| 3. 学会等名<br>The 59th Annual Meeting of the Japanese Teratology Society/ The 13th World Congress of the International Cleftlip and Palate Foundation -CLEFT 2019- (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本圭子, 恩藤由美子, 青山直樹, 黒田知子, 加藤恵一.                            |
| 2. 発表標題<br>着床前染色体異数性診断(PGT-A)に用いる染色体数的異常の診断方法の検討.                          |
| 3. 学会等名<br>臨床遺伝2019 in Sapporo/第26回日本遺伝子診療学会大会・第43回日本遺伝カウンセリング学会学術集会合同学術集会 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 今泉太一, 山本圭子, 柳下友映, 瀬戸俊之, 岡本伸彦. |
| 2. 発表標題<br>神経発達障害に対するクリニカルシーケンスの診断効率.          |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第64回大会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本俊至                    |
| 2. 発表標題<br>小児神経科医が知っておくべき臨床遺伝学的検査. |
| 3. 学会等名<br>第20回常総セミナー (招待講演)       |
| 4. 発表年<br>2020年                    |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本俊至                    |
| 2. 発表標題<br>小児神経科医が知っておくべきゲノム医療     |
| 3. 学会等名<br>第69回日本小児神経学会関東地方会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                    |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山本俊至              |
| 2. 発表標題<br>着床前染色体異数性診断の現状と課題 |
| 3. 学会等名<br>日本人類遺伝学会第63回大会    |
| 4. 発表年<br>2019年              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山本俊至, 山本-下島圭子, 幸脇正典, 鞆嶋有紀, 糸見和也, 百崎謙, 小篠史郎, 岡本伸彦, 横地健治 |
| 2. 発表標題<br>4pモノソミー症候群10例における遺伝子型・表現型相関解析                          |
| 3. 学会等名<br>第60回日本小児神経学会学術集会                                       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

〔図書〕 計1件

|                                 |                 |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>山本俊至                  | 4. 発行年<br>2019年 |
| 2. 出版社<br>診断と治療社                | 5. 総ページ数<br>212 |
| 3. 書名<br>症例でわかる小児神経疾患の遺伝学的アプローチ |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-



6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                        | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                      | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 連携研究者 | 下島 圭子<br><br>(Shimajima Keiko)<br><br>(30578935) | 東京女子医科大学・医学部・助教<br><br><br><br><br>(32653) |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |