

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H05777

研究課題名（和文）クラスタ/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析

研究課題名（英文）Identification of genes and key molecular pathways determining cluster/hub cells and analysis of their association with human diseases

研究代表者

高田 篤 (Takata, Atsushi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90643693

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,500,000円

研究成果の概要（和文）：広視野神経活動測定に基づいてクラスタ/ハブ細胞を高速に同定し、これらを標識したうえで一細胞RNA-seq解析を行うための技術開発を、村山班、竹田班と密に連携をとりながら行い、実験・解析パイプラインのプロトタイプを構築した。当計画研究班では、関心細胞を標識したサンプルの一細胞RNA-seqデータから、人工的に発現させた標識用遺伝子を含めて発現定量を行い、関心細胞集団を特徴づける遺伝子を検出し、それらと疾患関連遺伝子等との重複を統計的に解析する手法を確立した。また、この手法を精神疾患動物モデルの一細胞RNA-seqデータに適応し、疾患関連転写プロファイル変動を強く認める細胞種を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本領域では、神経活動データ・一細胞RNA-seqデータ・神経形態データ等を、神経科学者・数理情報学者・バイオインフォマティストの密な連携を通じて統合的に解析し、その対応関係等を明らかにするためのパイプライン開発を進めた。この枠組みは、本領域で主要対象としたハブ/クラスタ細胞のみならず、あらゆるタイプの関心細胞集団を対象としたマルチモーダル研究に応用可能であるため、学術的意義が高いものと考え（ただし、さらなる性能向上の必要性があるとも認識している）。また、こういった解析手法を用いたヒト脳疾患の研究は、病態理解に新たな洞察をもたらす治療・予防法開発にも繋がるといえるという点で社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：In this project, we developed a prototype of an experimental and analytical pipeline to rapidly identify clusters/hub cells from wide field-of-view neural activity recording data, artificially label these cells, and analyze their transcriptomic profiles using single-cell RNA-seq, by closely collaborating with the Murayama and Takeda groups. Our Planned Research group established an informatics pipeline for single-cell RNA-seq data to quantify expression levels of genes including artificially expressed genes for labeling, identify genes characterizing the cell population of interest, and statistically evaluate the overlap between these genes and disease-associated genes or genomic loci. We also applied this pipeline to single-cell RNA-seq data from the brain of an animal model of neuropsychiatric disorder and identified cell types with prominent disease-associated alterations in the transcriptomic profile.

研究分野：ゲノム医科学

キーワード：マルチモーダル一細胞 RNAシーケンス 精神神経疾患 遺伝統計 機械学習

## 1. 研究開始当初の背景

神経科学、計算科学における近年の技術革新により、多数の神経細胞の活動を同時記録し、それらの連関について解析する手法が確立されつつある。また並行して分子ゲノミクス分野では、一細胞単位で遺伝子発現状態を網羅的に解析することが可能な手法である、一細胞 RNA シーケンス (single-cell RNA sequencing: scRNA-seq) が開発され、現在盛んに用いられている。前者の大規模神経活動計測においては、ときに特異な挙動を示す神経細胞集団が同定される。そういった集団の一つとして、A01 班の代表である村山らは、マウス大脳皮質において、機能的にクラスタを形成する神経細胞群 (クラスタ細胞) と、クラスタ内ネットワークで中心となる細胞 (ハブ細胞) が存在することを明らかにした。しかしながら、これらの細胞が、なぜクラスタ/ハブとしての挙動を示すかの生物学的基盤は全く不明である。本研究計画では、クラスタ/ハブ細胞を標識した組織の scRNA-seq 解析を行い、これらの細胞の活動特性を遺伝子発現レベルで規定する要因を明らかにすることを、課題の核心をなす学術的「問い」として設定する。

一方、こういった解析を行うためには、神経活動パターンと遺伝子発現の情報を連結させる必要があるが、そのための技術は未だ発展途上である。具体的手法としては、パッチクランプ法で神経活動を記録したのち、細胞の中身を吸い取り、RNA を抽出して解析する Patch-seq 法 (Fuzik et al., Nat Biotechnol 2016, Cadwell et al., Nat Biotechnol 2016) などが開発されているが、スループットが低く、主に脳スライスでの解析であり、また極めて高い技術的習熟を要するなどの制約がある。本研究計画では、photoactivatable 蛍光タンパク質を用いたラベリングによる、より簡便かつスループットが高い、マルチモーダル一細胞解析技術の確立を行う。本技術の確立により、今回の領域研究で主たる解析対象とするクラスタ/ハブ細胞だけでなく、あらゆる神経細胞種について、神経活動パターンと遺伝子発現を連結させた解析を行うことが可能となる。そのため、本研究開発計画は、本課題における中核的問いに対する解を求めるだけでなく、分子神経科学コミュニティ全体に貢献するものである。

## 2. 研究の目的

本研究計画は、クラスタ/ハブ細胞の神経活動特性を遺伝子発現レベルで規定する要因を解明するために、(1) クラスタ/ハブ細胞を特異的に抽出する技術基盤開発、(2) ハブ細胞を規定する要因の生物学的解釈、(3) 分類器によるハブ細胞増減疾患の探索という三つの目的を設定して研究を実施した。

## 3. 研究の方法

上述の (1) - (3) の目的に対応させる形で、以下に記載する。

### (1) クラスタ/ハブ細胞を特異的に抽出する技術基盤開発

本項目では、クラスタ/ハブ細胞を A02 班が構築したアルゴリズムで超高速・高精度に同定した後、これらの細胞群を蛍光標識し、神経活動パタンの情報を保持したうえで、scRNA-seq 解析を行うための技術開発を行う。まず、ハブ細胞を標識し、非ハブ細胞と比較する実験系を構築する。引き続いて、異なったクラスタを比較する手法を試みる。本研究班は、取得したデータの解析・評価を主に行う。具体的には、十分な数の遺伝子が各細胞で同定されているか、死細胞の割合が一定の範囲内に抑えられているか、一細胞ソーティングが適切に行われているか、既知マーカー遺伝子を用いた分類と概ね一致した結果が得られるかなどを評価する。

### (2) ハブ細胞を規定する要因の生物学的解釈

上記 (1) で開発した技術を用いて scRNA-seq データを取得した後は、まず、クラスタ/ハブ細胞を特徴づける遺伝子 (群) の同定を試みる。取得したシーケンスデータから、各細胞で各遺伝子にマップされた Unique Molecular Index (UMI) 数 (遺伝子発現量に相当) のマトリックスを作成し、主成分分析、教師なし機械学習によるクラスタリング、次元圧縮による可視化 (UMAP [Uniform Manifold Approximation and Projection] 等) を行う。こういった手法で scRNA-seq データを解析すると、通常、細胞種ごとに集団を形成する形で結果がプロットされる。この解析を行うことによって、神経活動パターンに基づいた分類でクラスタを形成する細胞は、遺伝子発現パターンにおいてもクラスタを形成するのか? という興味深い学術的疑問に対する解をまず得ることができる。クラスタ/ハブ細胞の集積パターンを特定した後は、同じ細胞種内で、ハブ細胞と非ハブ細胞を比較した際、およびクラスタ間で比較した際の発現変動遺伝子を特定する。これらの発現変動遺伝子が、クラスタ/ハブ細胞を mRNA レベルで特徴づける遺伝子群であると考えられる。引き続いて、発現変動遺伝子の遺伝子オンロジー解析を行い (Panther, ToppGene などを使用) どのような生物学的経路に集積しているかを明らかにする。A01 班で解析を行う剛的因子、すなわち神経形態の解析から得られる情報を活用し、統合的な生物学的解釈を試みる。また、クラスタ/ハブ細胞における発現変動遺伝子と、精神神経疾患のゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) や、レアバリエント解析で見いだされた関連遺伝子の重複について解析し、クラスタ/ハブ細胞を特徴づける遺伝子が関連する疾患について仮説推論を行う。それにあたって、連鎖不平衡や遺伝子サイズを考慮した手法を開発し、また疾患関連遺伝子のデータソ

ースを整備する。

### (3) 分類器によるハブ細胞増減疾患の探索

A02 班では、細胞の遺伝子発現プロファイルからハブ性を逆推定する、「トランスクリプトームファーストアプローチ」のモデルを構築する。本研究班では、このモデルを用いて、ヒト精神神経疾患や遺伝子改変モデルマウスの公共 scRNA-seq データ (dbGaP、Sequence Read Archive などに登録されているもの) を解析し、ハブ細胞と近い遺伝子発現パターンを示すと判定される細胞 (ハブ-like 細胞) が、有意に減少もしくは増加している疾患、モデル動物を探索する。

## 4. 研究成果

### (1) クラスタ/ハブ細胞を特異的に抽出する技術基盤開発

クラスタ/ハブ細胞のような関心細胞を蛍光標識し、単離した後に scRNA-seq (もしくは single-nucleus RNA-seq: snRNA-seq) 解析を実施した。本研究班は、人工的に発現させた遺伝子を含めて発現量を定量し、発現プロファイルに基づいたクラスタリングを行い、関心細胞の特徴づけを行うための解析パイプラインを構築し、その動作を検証した。より具体的には、関心細胞がどの細胞種クラスタに含まれるかを明らかにし、同じ細胞種クラスタの関心細胞と非関心細胞間での発現変動遺伝子を検出する手法を確立した。また一細胞 cDNA ライブラリ作成の実験プロトコル最適化を進めた。標識分子の種類によっては snRNA-seq では殆ど発現が検出されず、scRNA-seq を行う必要があることなどの tips も取得した。

### (2) ハブ細胞を規定する要因の生物学的解釈

(1) のパイプラインを用いて抽出した関心細胞を特徴付ける発現変動遺伝子について、遺伝子オントロジー、疾患ゲノムワイド関連解析、疾患レアバリエーション解析などの結果を用いて、統計的に正確な方法 (遺伝子サイズや連鎖不平衡を考慮) で生物学的解釈を行うための手法を確立した。これを自閉症スペクトラム障害 (ASD) モデルマウスの scRNA-seq データに適用し、最も強いヒト ASD 関連発現変動を認める細胞種を明らかにした (投稿準備中)。また一部の手法を応用し、ヒト前部帯状回 snRNA-seq データに適用することで、双極性障害との関連が示唆される興奮性神経細胞亜集団を抽出するなどの結果を報告した (図 1: Nishioka et al., Nature Communications 2021) ほか、大規模ヒトゲノム解析で見出した新規疾患遺伝子候補と共発現する遺伝子が強く発現している脳部位・細胞種の同定などを行った (投稿準備中)。さらに、ゲノムの三次元構造を考慮することで疾患と関連する非コード領域ゲノム変異を抽出する手法についても提唱し、これを用いて ASD 全ゲノムシーケンスデータを解析した成果をまとめた (投稿中)。

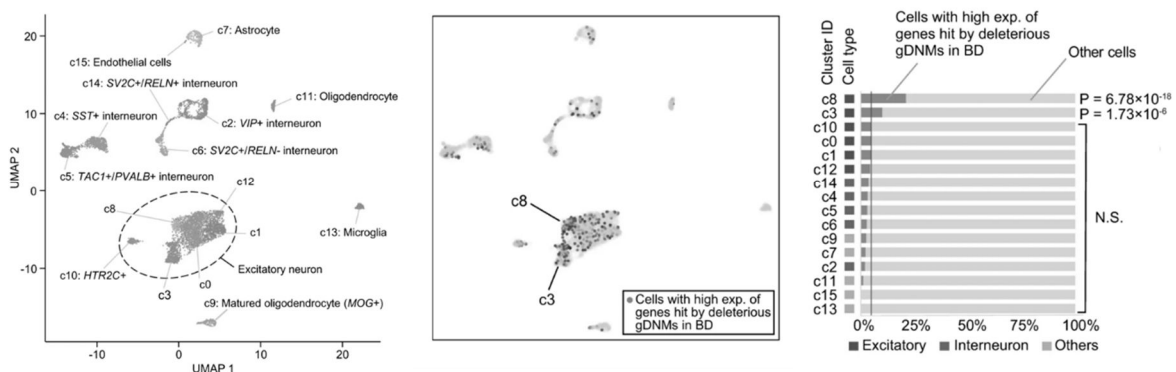


図 1 (Nishioka et al., Nature Communications 2021 より): (左) ヒト前部帯状回 snRNA-seq データの細胞種クラスタリングと UMAP による可視化。(中) 左図 UMAP 上に、双極性障害で有害 (deleterious) な生殖細胞系列 de novo 変異 (gDNM) を認めた遺伝子を高発現する細胞 (濃い黒のポイント) をプロットしたもの。興奮性神経細胞の亜集団 (クラスタ 8 および 3) に多くの高発現細胞を認め、これらは統計学的に期待値よりも多いことが示された (右)。

(3) 分類器によるハブ細胞増減疾患の探索

遺伝子発現プロファイルからのハブ性の逆推定については、遺伝子発現情報単独でハブ性を正確に予測するモデルの構築に期間内には至らなかったため、実用化のためには更なる検討を要する。一方、この課題を進める中で蓄積した知見を活かし、スタートコドン喪失変異の病原性を既存のツールよりも正確に予測する分類器(図2: Takata et al., Med 2021)や、さまざまな遺伝子アノテーションから有望な神経発達障害遺伝子を探索する機械学習モデル(図3: Hamanaka et al., Genome Medicine 2022)を構築し、その成果を報告した。

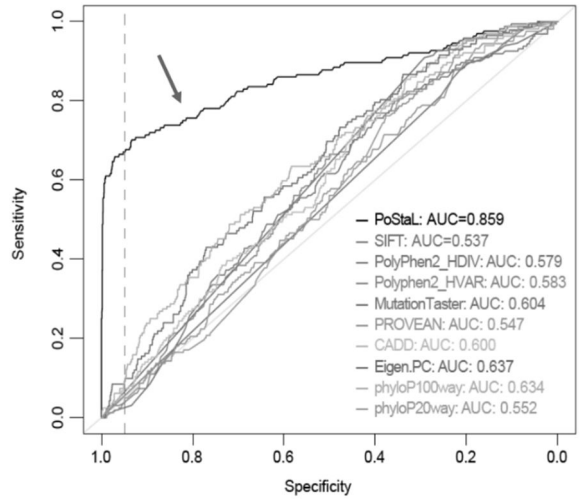


図2 (Takata et al., Med 2021 より): 既知病原性スタートコドン喪失変異 (Human Gene Mutation Database: HGMD および ClinVar より抽出) と、非病原性スタートコドン喪失変異 (Genome Aggregation Database: gnomAD より抽出) を、様々な病原性予測ツールで評価した際の Receiver Operatorating Characteristic (ROC) 曲線。X 軸は特異度、Y 軸は感度を示す。右下にツール名および Area Under Curve (AUC) を示す。左上矢印で示した最も AUC が大きいものが、本領域研究の一環として開発したツール (Pathogenicity of Start-Lost variants: PoStaL)。

(4) その他の関連する研究成果

上記以外に、統合失調症の分子病理についての最新の知見を、研究間の比較統合解析結果を含めてまとめた総説論文 (Nakamura and Takata, Molecular Psychiatry 2023) を報告した他、共同研究を通じて、大規模ゲノムワイド関連解析の結果に基づいた妥当性が高い双極性障害マウスモデルの包括的解析結果を報告した論文 (Yamamoto et al., Molecular Psychiatry 2023) や、日本人を対象としたものとしては最大級の規模の自閉スペクトラム症患者エクソームデータ解析の結果を報告した論文 (Kimura et al., Translational Psychiatry 2022) 等を成果発表した。

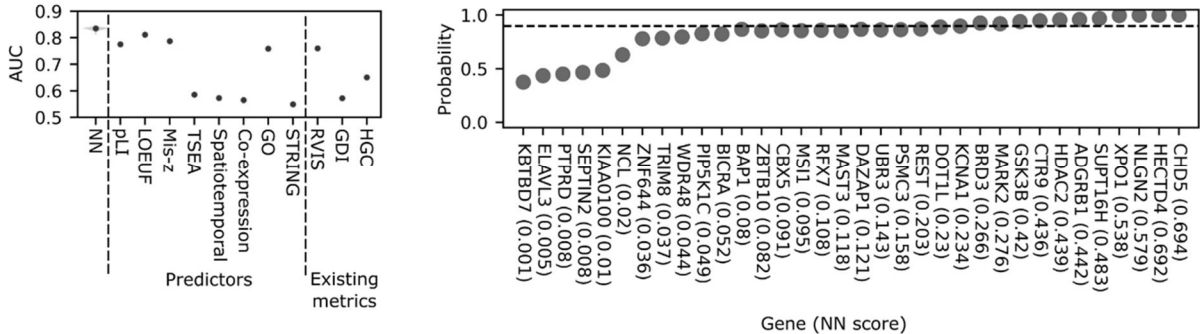


図3 (Hamanaka et al., Genome Medicine 2022 より): (左) 本領域研究の一環として開発したニューラルネットワーク (NN) モデルと、既存ツールやメトリクスによる神経発達障害原因遺伝子判別性能比較。NN モデルが最も大きい AUC を示した。(右) 大規模ゲノムデータの統計解析から抽出した 34 の新規神経発達障害原因遺伝子候補の NN モデルによるスコアと真の原因遺伝子である事後確率。11 個の遺伝子は事後確率 90% 以上に相当するスコアを示し、特に神経発達障害原因遺伝子としての妥当性が高いと考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyake Noriko, Tsurusaki Yoshinori, Fukai Ryoko, Kushima Itaru, Okamoto Nobuhiko, Ohashi Kei, Nakamura Kazuhiko, Hashimoto Ryotao...Hara Toshiro, Uno Yota, Seiwa Chizuru, Ishizuka Kanako, Shirahata Emi, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Ozaki Norio, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Human Genetics	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/s41431-023-01335-7	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 該当する
1. 著者名 Nakamura Takumi, Takata Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 The molecular pathology of schizophrenia: an overview of existing knowledge and new directions for future research	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	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/s41380-023-02005-2	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 -
1. 著者名 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki	4. 巻 -
2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	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/s41380-023-01988-2	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 -
1. 著者名 Kimura Hiroki, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, Guevara James, Toyama Miho, Hayashi Yu, Kato Hidekazu, Kushima Itaru, Morikawa Mako, Ishizuka Kanako, Okada Takashi, Tsurusaki Yoshinori, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Ogi Tomoo, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Buxbaum Joseph, Ozaki Norio, Sebat Jonathan	4. 巻 12
2. 論文標題 Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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/s41398-022-02033-6	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 該当する

1. 著者名 Hara Tomonori, Owada Yuji, Takata Atsushi	4. 巻 68
2. 論文標題 Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 183 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01046-9	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 Hamanaka Kohei, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi...Okamoto Nobuhiko, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi	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 -
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 Nishioka Masaki, Kazuno An-a, Nakamura Takumi, Sakai Naomi...Oka Takashi, Matoba Nana, Kataoka Muneo, Alkanaq Ahmed N., Hamanaka Kohei, Tsuboi Takashi, Sengoku Toru, Ogata Kazuhiro, Iwata Nakao, Ikeda Masashi, Matsumoto Naomichi, Kato Tadafumi, Takata Atsushi	4. 巻 12
2. 論文標題 Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder	5. 発行年 2021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/s41467-021-23453-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 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi...Fukuda Hiromi, Koshimizu Eriko, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Fujita Atsushi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Tanaka Fumiaki, Adachi Hiroaki, Matsumoto Naomichi	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 Aoto Kazushi, Kato Mitsuhiro, Akita Tenpei, Nakashima Mitsuko...Ago Yasuhiko, Tanaka Ryuta, Epstein Orna, Ben-Haim Revital, Heyman Eli, Miyazaki Takehiro, Belal Hazrat, Takabayashi Shuji, Ohba Chihiro, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Fukuda Atsuo, Matsumoto Naomichi, Saitsu Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6VOA1 encoding the a1-subunit of the V0 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 -
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 Takata Atsushi, Hamanaka Kohei, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Refinement of the clinical variant interpretation framework by statistical evidence and machine learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Med	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) 10.1016/j.medj.2021.02.003	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, Kato Mitsuhiro, Kumamoto Takuma, Hirose Tomonori, Koshimizu Eriko, Matsui Takaaki, Takeuchi Hideyuki, Doi Hiroshi, Hamada Keisuke, Nakashima Mitsuko, Sasaki Kazunori, Yamashita Akio, Takata Atsushi...Takahashi Hidehisa, Tanaka Fumiaki, Ogata Kazuhiro, Ohtaka-Maruyama Chiaki, Matsumoto Naomichi	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 eabd2368-2368
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 Hiromoto Yoshitaka, Azuma Yoshiteru, Suzuki Yuichi, Hoshina Megumi, Uchiyama Yuri, Mitsuhashi Satomi, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Matsumoto Naomichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Hemizygous FLNA variant in West syndrome without periventricular nodular heterotopia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-020-00131-9	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 Aoi Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Suzuki Toshifumi, Makino Shintaro, Yamamoto Yuka...Takata Atsushi, Miyake Noriko, Takeda Satoru, Itakura Atsuo, Matsumoto Naomichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 499 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00869-8	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 Itai Toshiyuki, Hamanaka Kohei, Sasaki Kazunori, Wagner Matias, Kotzaeridou Urania...Takata Atsushi, Miyake Noriko, Takahashi Hidehisa, Miyagi Etsuko, Tsurusaki Yoshinori, Doi Hiroshi, Taguri Masataka, Antonarakis Stylianos E., Nakashima Mitsuko, Saitsu Hirotomo, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 42
2. 論文標題 De novo variants in CELF2 that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 66 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24130	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 Uchiyama Yuri, Yamaguchi Daisuke, Iwama Kazuhiro, Miyatake Satoko, Hamanaka Kohei, Tsuchida Naomi...Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	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 Sakamoto Masamune, Iwama Kazuhiro, Sekiguchi Futoshi, Mashimo Hideaki, Kumada Satoko, Ishigaki Keiko, Okamoto Nobuhiko, Behnam Mahdiyeh, Ghadami Mohsen, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Saitsu Hirotomo, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Novel EXOSC9 variants cause pontocerebellar hypoplasia type 1D with spinal motor neuronopathy and cerebellar atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 401 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00853-2	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, Heydari Sherminah, Garshasbi Masoud, Saitoh Shinji, Nasiri Jafar, Hamanaka Kohei, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Beheshti Farnaz Hosseini, Chaleshtori Ahmad Reza Salehi	4. 巻 66
2. 論文標題 The identification of two pathogenic variants in a family with mild and severe forms of developmental delay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 445 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0809-8	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

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 統合失調症のゲノム研究最前線・分かってきたことと、分かっていないこと
3. 学会等名 第17回日本統合失調症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 クラスタ/ハブ細胞を決定する遺伝子・鍵分子経路の特定およびヒト疾患との関連解析
3. 学会等名 学術変革B領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 クラスタ/ハブ細胞の遺伝子発現特性解明に向けた一細胞シーケンス 解析の取り組み
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト・冬のシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 体細胞変異と精神神経疾患
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田篤
2. 発表標題 5.データ駆動型アプローチによるてんかん性脳症のゲノム解析と分子診断精度向上にむけての取り組み
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 クラスタ/ハブ細胞を決定する 遺伝子・鍵分子経路の 特定およびヒト疾患 との関連解析
3. 学会等名 学術変革B領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 Investigation of newly arising mutations in psychiatric disorders and their implication in abnormal aging
3. 学会等名 RIKEN Aging Project Annual Meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 The rare variant genetics of neuropsychiatric disorders; exome sequencing and beyond
3. 学会等名 The 1st CJK (China-Japan-Korea) International Meeting on Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 統計学と人工知能で世界標準の遺伝子診断ガイドラインをカイゼンする
3. 学会等名 AMEDゲノム医療基盤研究開発課・令和2年度成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 クラスタ/ハブ細胞を決定する 遺伝子・鍵分子経路の 特定およびヒト疾患 との関連解析
3. 学会等名 クラスタ/ハブダイナミズムの決定剛軟因子キックオフシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 篤
2. 発表標題 自閉スペクトラム症のゲノム解析
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース「双極性障害に先天的・後天的デノボ変異がともに関連 双極性障害の病態理解が一步前進」  
[https://www.riken.jp/press/2021/20210622\\_3/index.html](https://www.riken.jp/press/2021/20210622_3/index.html)  
統計学と人工知能で世界標準の遺伝子診断ガイドラインをカイゼンする  
<https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/202103takata.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
研究協力者	中村 匠  (Nakamura Takumi)		
研究協力者	水野 翔太  (Mizuno Shota)		
研究協力者	西岡 将基  (Nishioka Masaki)		
研究協力者	原 伯徳  (Hara Tomonori)		

#### 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1件

国際研究集会 学術変革B領域 ハブ決定剛軟因子 領域シンポジウム	開催年 2023年～2023年
-------------------------------------	--------------------

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