

令和元年6月24日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02654

研究課題名(和文) ゲノム不安定性を誘発する先天性稀少疾患と小児がんコホートの分子遺伝疫学調査

研究課題名(英文) Molecular epidemiology studies on rare genetic disorders and pediatric cancer cohorts associated with genome instability

研究代表者

萩 朋男 (OGI, Tomoo)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：80508317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝情報を担うDNAは様々な要因により損傷を受けており、ゲノムを安定的に維持・伝達するためには「DNA損傷応答・修復システム」が必須である。このシステムが破綻するとゲノムの不安定化を引き起こし、発がんや老化の原因となると考えられる。本研究では、ゲノム不安定性を示すヒト遺伝性疾患を世界的に収集し、疾患原因変異の決定と病態の集約を実施した。これらの結果をもとに、疾患原因変異と病態の相関データベースを構築した。また、疾患原因未同定の症例解析を進めることで、ゲノムの安定化に寄与する新規遺伝子の同定やシステムの解明に取り組み、いくつかの新規疾患責任遺伝子変異を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム不安定性疾患群は、多種類の遺伝性疾患が含まれるが、それぞれ病態がオーバーラップすることも多く、診断に難渋するケースも少なくない。また、個々の疾患は非常に希少であり、疾患に関する情報が少ないことも大きな問題である。本研究で、希少疾患の原因(遺伝子変異)と病態の相関について検討し、成果を論文報告したことで、今後の診断へも貢献してゆくと期待される。また、「ゲノム不安定性」は、がん発症と悪性化の主因の一つであると考えられ、「ゲノムを安定に維持する種々の分子メカニズム」を詳細に理解することは、がんそのものの理解にも大きく寄与すると期待され、重要な研究分野である。

研究成果の概要(英文)：Genomic DNA is constitutively exposed to various DNA damaging sources; therefore, the DNA repair and damage response system is essential for the maintenance and stable transmission of the genetic information. A failure in this system elicits genome instability and causes carcinogenesis and ageing. In this study, we have collected various hereditary disorder cases world-widely to identify genetic factors associated with congenital genome instability. We generated a pathogenic mutation database as well as a cell-bank from the analysis of collected samples. We have identified several new DNA repair genes with novel pathogenic mutations. We are currently working on the molecular pathogenesis of newly identified mutations and their associated genetic disorders.

研究分野：DNA修復学、分子生物学、人類遺伝学、病態医化学

キーワード：DNA修復 ゲノム不安定性疾患

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝情報を担う DNA は、様々な損傷要因（放射線・環境変異源・代謝産物など）にさらされており、ゲノムを安定的に維持・伝達するためには「DNA 損傷応答・DNA 修復システム」が必須である。ゲノム不安定性を示すヒト遺伝性疾患の症例解析から、多くの DNA 損傷応答・DNA 修復遺伝子が同定され、分子機能が明らかにされてきた。ゲノムの不安定化は、発がんや老化の主因と考えられるため、当該分野の研究推進は社会的要請が大きい。研究代表者は、「高精度 DNA 修復活性測定法と次世代ゲノム解析を組み合わせた基盤技術」を開発したことで、高度な解析技術を提供するとともに、新規 DNA 損傷応答・修復遺伝子を効率的に同定し機能解析を実施することが可能となった（中沢ら, *Nature Genetics* 2012; 荻ら, *PLoS Genetics* 2012; 榎山ら, *Am J Human Genetics* 2013; Walker ら, *J Clinical Invest* 2013)。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに確立した技術的背景を活かして研究ネットワークを構築・拡大し、世界規模でのゲノム不安定性症例の収集と、ゲノム・分子機能解析に取り組んだ。特に、(1) ゲノム不安定化を誘発する先天性稀少疾患と小児がん（どちらも有病率は数十万～百万人に 1 名程度）症例を国際的に収集し、ゲノム・分子疫学調査を実施した。収集した症例から (2) 新規疾患責任遺伝子の同定を進め、分子機能解析を実施することで、「ゲノム安定性」に関する新たな分子機構の探索に取り組んだ。さらに (3) DNA 修復・損傷応答システム全体の疾患-変異相関データベースの構築を進めた。併せて (4) 疾患細胞/遺伝子バンクを整備し、研究資材の共有を促進することで研究分野のアクティビティ向上に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

これまで交流のあった海外拠点の患者家族会や臨床医との連携を強化し、ゲノム不安定性を示す稀少な DNA 損傷応答・DNA 修復異常症例の収集に取り組んだ。イギリスの Sussex 大学や Guy's 病院との連携では、ヌクレオチド除去修復機構の異常や DNA 二重鎖切断修復機構の異常により、好発がん性や小頭症を示していると疑われる症例のサンプル収集を行った。現地へ赴き、患者家族及び主治医と直接面談することにより、各々の患者の病歴についても詳しく調査した。既存の連携研究者以外とも積極的に交流し、新たな研究ネットワーク構築に努めた。中国、フランス、イタリア、オランダ、ロシアなどを中心に新たな連携の開拓に取り組み、免疫不全や白血病等のゲノム不安定性により造血機能異常あるいは血液がん等を発症する症例や、小頭症、発育異常、神経変性などを示す症例、さらにウェルナー症候群やブルーム症候群などの早老症関連疾患についても収集を行った。

収集した DNA 損傷応答・DNA 修復異常が疑われる症例については、DNA 損傷応答・DNA 修復活性（二重鎖切断修復・ヌクレオチド除去修復・DNA 損傷チェックポイントの活性等）を評価した。レンチウイルス相補性試験を実施することで責任遺伝子・責任変異の決定をおこない、解析結果は症例の提供元へフィードバックした。既知の疾患関連遺伝子に変異が同定されなかったケースについては、次世代ゲノム解析（全 exome 解析、RNA-Seq 解析、全ゲノム解析）を実施することで新規の疾患発症原因となる変異を持つ遺伝子の同定を試みた。新規の疾患原因因子が明らかになった検体に関しては、生化学的・細胞生物学的・分子生物学的な手法により機能解析を実施した。また研究期間途中より、遺伝子改変マウスの作製も可能になり、疾患モデルマウスの作製と病態解析も開始した。

DNA 損傷応答・DNA 修復異常が疑われる症例の収集と並行して、小児がんコホート試料（チェルノブイリ原発事故-乳幼児被ばく世代等）の収集とゲノム解析を実施し、好発がん性に寄与する遺伝的バックグラウンドの調査に取り組んだ。チェルノブイリ事故により乳幼児期に被ばくした世代（事故時年齢 0～5 歳）の現地再調査を実施し、事故後四半世紀を経て 30 歳前後となった集団について、甲状腺がんの発症例とその家族・同胞コントロールのゲノム収集を実施した。

さらに、これらの収集した症例に関して、疾患患者由来細胞と DNA のバンク及び疾患変異データベースの構築に取り組んだ。疾患データベース構築では、国外の既存の疾患変異データベースプロジェクト（コケイン症候群・色素性乾皮症データベース）とも協議を重ねた。疾患細胞/遺伝子バンクの構築では、災害等による損失軽減を考慮したシステム整備を進めた。

4. 研究成果

イギリス、フランス、イタリア、オランダ、中国、ロシア、ベラルーシなどを中心に、患者家族会や研究者、臨床医、関連施設・病院の協力のもと、好発がん性や早期老化、小頭症、発育異常、奇形など様々な病態を示す遺伝性疾患を収集した他、小児/若年性がんサンプル、免疫不全・白血病などゲノム不安定性により造血機能異常あるいは血液がんなどを発症した症例の収集を行った。1000 例を超える症例を収集し、これらのサンプルについて、研究代表者の研究室にて疾患原因変異の特定を進めた。疾患原因が特定された症例の多くは、既知の遺伝子上に変異が確認され、これらの情報は検体提供元へ還元した。一方、次世代ゲノム解析（全 exome 解析、RNA-Seq 解析、全ゲノム解析）の結果、新規の疾患原因遺伝子変異が同定されたケースが複数例あった。コケイン症候群が疑われ、新規の疾患責任遺伝子変異が同定された症例に関しては、本遺伝子の分子機能解析を進めながら、疾患モデルマウスを作製し、その病態についても検討を実施している。ブルーム症候群が疑われ、新規の疾患責任遺伝子変異が同定された症例に関しても、本遺伝子の分子機能解析、疾患発症メカニズムの解明、疾患モデルマウスによる病態解析を進めている。その他、いくつかのケースに関して、現在論文投稿準備中である。

また、チェルノブイリ原発事故関連の小児がんコホート試料の収集を実施し、次世代ゲノム解析を行うことで、好発がん性に寄与する新たな分子メカニズムの探索を実施した。DNA 修復遺伝子との関連を示唆するデータが得られ、現在詳細を検討中である。

本研究にて収集した様々なゲノム不安定性疾患のうちコケイン症候群に関して、海外の共同研究拠点および患者家族会と協力して、病態と疾患原因変異についての情報を集約した。これらの情報を広く共有することで、迅速な診断に役立てることを目指して協議を重ねた。結果の

一部については論文報告した (Calmels et al. *Journal of Medical Genetics*, 55: 329-343, 2017)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 37 件) Scorresponding author 全て査読有

- (1) Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, Suzuki K, Saenko V, Xu S, Umezawa K, Yamashita S, Tsukamoto K, Mitsutake N. JAK/STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid*, 2019 in press. doi: 10.1089/thy.2018.0212.
- (2) Marín M, Ramírez MJ, Carmona MA, Jia N, Ogi T, Bogliolo M, Surrallés J. Functional Comparison of XPF Missense Mutations Associated to Multiple DNA Repair Disorders. *Genes (Basel)*, 10: E60 (2019). doi: 10.3390/genes10010060.
- (3) Kono M, Sawada M, Nakazawa Y, Ogi T, Muro Y, Akiyama M. A Japanese Case of Galli-Galli Disease due to a Previously Unreported POGlut1 Mutation. *Acta Dermato Venereologica*, 99: 458-459 (2019). doi: 10.2340/00015555-3119.
- (4) 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, S, Lehmann A. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 55: 329-343 (2018). doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104877.
- (5) 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. Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations. *Journal of Human Genetics*, 63: 417-423 (2018). doi:10.1038/s10038-017-0408-5.
- (6) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji M, Furue M, Moriwaki S. An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. *British Journal of Dermatology*, 177: 253-257 (2017). doi: 10.1111/bjd.15051.
- (7) Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A. Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *Journal of Dermatology*, 44: 644-650 (2017). doi: 10.1111/1346-8138.13727.
- (8) Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A. Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGXX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules. *PLoS One*, 12: e0177375 (2017). doi: 10.1371/journal.pone.0177375.
- (9) Yan C, Luo L, Urata Y, Goto S, Guo CY, Li TS. Nicaraven, a potential radioprotective agent, has very limited effect on the survival of cancer cells and the growth of established tumors. *Radiation Research*, 187: 339-345 (2017). doi: 10.1667/RR4614.1.
- (10) Yan C, Luo L, Guo CY, Goto S, Urata Y, Shao JH, Li TS. Doxorubicin-induced mitophagy contributes to drug resistance in cancer stem cells from HCT8 human colorectal cancer cells. *Cancer Letters*, 388: 34-42 (2017). doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.018.
- (11) Luo L, Yan C, Urata Y, Hasan AS, Goto S, Guo CY, Zhang S, Li TS. Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in cardiac explant-derived cells of mice. *Scientific Reports*, 7: 40959 (2017). doi: 10.1038/srep40959.
- (12) Luo L, Nishi K, Urata Y, Yan C, Hasan AS, Goto S, Kudo T, Li ZL, Li TS. Ionizing radiation impairs endogenous regeneration of infarcted heart: an in vivo 18F-FDG PET/CT and 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT study in mice. *Radiation Research*, 187: 89-97 (2017). doi: 10.1667/RR14543.1.
- (13) Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, Ashizawa M, Ookouchi C, Suzuki S, Mizunuma H, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPF1BP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid*, 27: 811-818 (2017). doi: 10.1089/thy.2016.0673.
- (14) Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, Hirokawa M, Nishihara E, Suzuki K, Yamashita S, Miyauchi A, Mitsutake N. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Scientific Reports*, 7: 41752 (2017). doi: 10.1038/srep41752.
- (15) Shimamura M, Kurashige T, Mitsutake N, Nagayama Y. Aldehyde dehydrogenase activity plays no functional role in stem cell-like properties in anaplastic thyroid cancer cell lines. *Endocrine*, 55: 934-943 (2017). doi:10.1007/s12020-016-1224-y.
- (16) Nikitski AV, Rogounovitch TI, Bychkov A, Takahashi M, Yoshiura KI, Mitsutake N, Kawaguchi T, Matsuse M, Drozd VM, Demidchik Y, Nishihara E, Hirokawa M, Miyauchi A, Rubanovich AV, Matsuda F, Yamashita S, Saenko VA. Genotype Analyses in the Japanese and Belarusian Populations Reveal Independent Effects of rs965513 and rs1867277 but Do Not Support the Role of FOXE1 Polyalanine Tract Length in Conferring Risk for Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*, 27: 224-235 (2017).

doi: 10.1089/thy.2015.0541.

- (17) Ono R, Masaki T, Mayca Pozo F, Nakazawa Y, Swagemakers SM, Nakano E, Sakai W, Takeuchi S, Kanda F, Ogi T, van der Spek PJ, Sugasawa K, Nishigori C. A ten-year follow up of a child with mild case of xeroderma pigmentosum complementation group D diagnosed by whole genome sequencing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, **32**: 174–180 (2016). doi: 10.1111/phpp.12240.
- (18) Yan C, Luo L, Goto S, Urata Y, Guo CY, Doi H, Kitazato K, Li TS. Enhanced autophagy in colorectal cancer stem cells does not contribute to radio-resistance. *Oncotarget*, **7**: 45112–45121 (2016). doi: 10.18632/oncotarget.8972.
- (19) Long J, Guo H, Cui S, Zhang H, Liu X, Li D, Han Z, Xi L, Kou W, Xu J, Li TS, Ding Y. IL-35 expression in hepatocellular carcinoma cells is associated with tumor progression. *Oncotarget*, **7**: 45678–45686 (2016). doi: 10.18632/oncotarget.10141.
- (20) Luo L, Urata Y, Yan C, Hasan AS, Goto S, Guo CY, Tou FF, Xie Y, Li TS. Radiation exposure decreases the quantity and quality of cardiac stem cells in mice. *PLoS ONE*, **11**: e0152179 (2016). doi: 10.1371/journal.pone.0152179.
- (21) Luo L, Yan C, Urata Y, Hasan AS, Goto S, Guo CY, Zhang S, Li TS. Dose-dependency and reversibility of radiation-induced injury in cardiac explant-derived cells of mice. *Scientific Reports*, **7**: 40959 (2016). doi: 10.1038/srep40959.
- (22) Mussazhanova Z, Akazawa Y, Matsuda K, Shichijo K, Miura S, Otsubo R, Oikawa M, Yoshiura K, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Kozykenova Z, Zhetpisbaev B, Shabdarbaeva D, Sayakenov N, Amntayev B, Kondo H, Ito M, Nakashima M. Association between p53-binding protein 1 expression and genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid. *Endocrine Journal*, **63**: 457–467 (2016). doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0629.
- (23) Nikitski A, Saenko V, Shimamura M, Nakashima M, Matsuse M, Suzuki K, Rogounovitch T, Bogdanova T, Shibusawa N, Yamada M, Nagayama Y, Yamashita S, Mitsutake N. Targeted Foxe1 overexpression in mouse thyroid causes the development of multinodular goiter but does not promote carcinogenesis. *Endocrinology*, **157**: 2182–2195 (2016). doi: 10.1210/en.2015-2066.
- (24) Guo C, Nakazawa Y, Woodbine L, Björkman A, Shimada M, Fawcett H, Jia N, Ohyama K, Li TS, Nagayama Y, Mitsutake N, Pan-Hammarström Q, Gennery AR, Lehmann AR, Jeggo PA, Ogi T. XRCC4 deficiency in human subjects causes a marked neurological phenotype but no overt immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**: 1007–1017 (2015). doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.007.
- (25) Alagoz M, Katsuki Y, Ogiwara H, Ogi T, Shibata A, Kakarougkas A, Jeggo P. SETDB1, HP1 and SUV39 promote repositioning of 53BP1 to extend resection during homologous recombination in G2 cells. *Nucleic Acids Research*, **43**: 7931–7944 (2015). doi: 10.1093/nar/gkv722.
- (26) Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura K, Kanazawa N. Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, **160**: 255–260 (2015). doi: 10.1016/j.clim.2015.07.004.
- (27) Kashiwaba S, Kanao R, Masuda Y, Kusumoto-Matsuo R, Hanaoka F, Masutani C. USP7 Is a Suppressor of PCNA Ubiquitination and Oxidative-Stress-Induced Mutagenesis in Human Cells. *Cell Reports*, **13**: 2072–2080 (2015). doi: 10.1016/j.celrep.2015.11.014.
- (28) Osakabe A, Tachiwana H, Kagawa W, Horikoshi N, Matsumoto S, Hasegawa M, Matsumoto N, Toga T, Yamamoto J, Hanaoka F, Thoma NH, Sugasawa K, Iwai S, Kurumizaka H. Structural basis of pyrimidine-pyrimidone (6–4) photoproduct recognition by UV-DDB in the nucleosome. *Scientific Reports*, **5**: 16330 (2015). doi: 10.1038/srep16330.
- (29) Masuda Y, Kanao R, Kaji K, Ohmori H, Hanaoka F, Masutani C. Different types of interaction between PCNA and PIP boxes contribute to distinct cellular functions of Y-family DNA polymerases. *Nucleic Acids Research*, **43**: 7898–7910 (2015). doi: 10.1093/nar/gkv712.
- (30) Uchiyama M, Terunuma J, Hanaoka F. The Protein Level of Rev1, a TLS Polymerase in Fission Yeast, Is Strictly Regulated during the Cell Cycle and after DNA Damage. *PLoS One*, **10**: e0130000 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0130000.
- (31) Tsaalbi-Shtylik A, Ferras C, Pauw B, Hendriks G, Temviriyankul P, Carlee L, Calleia F, van Hees S, Akagi J, Iwai S, Hanaoka F, Jansen JG, de Wind N. Excision of translesion synthesis errors orchestrates responses to helix-distorting DNA lesions. *Journal of Cell Biology*, **209**: 33–46 (2015). doi: 10.1083/jcb.201408017.
- (32) Kanao R, Yokoi M, Ohkumo T, Sakurai Y, Dotsu K, Kura S, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Masutani C, Hanaoka F. UV-induced mutations in epidermal cells of mice defective in DNA polymerase η and/or ι . *DNA Repair (Amst)*, **29**: 139–146 (2015). doi: 10.1016/j.dnarep.2015.02.006.
- (33) Tanaka T, Li TS, Urata Y, Goto S, Ono Y, Kawakatsu M, Matsushima H, Hirabaru M, Adachi T, Kitatsuki M, Kuroki T, Eguchi S. Increased expression of PHD3 represses the HIF-1 signaling pathway and contributes to the poor neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology*, **50**: 975–983 (2015). doi: 10.1007/s00535-014-1030-3.
- (34) Kugimiya N, Nishimoto A, Hosoyama T, Enoki T, Li TS, Hamano K. The c-MYC-ABC5 axis plays a pivotal role in 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells.

Journal of Cellular and Molecular Medicine, **19**: 1569-1581 (2015).
doi: 10.1111/jcmm.12531.

- (35) Masuda S, Hisamatsu T, Seko D, Urata Y, Goto S, Li TS, Ono Y. Time- and dose-dependent effects of total-body ionizing radiation on muscle stem cells. *Physiological Reports*, **3**: e12377 (2015). doi: 10.14814/phy2.12377.
- (36) Mitsutake N, Fukushima T, Matsuse M, Rogounovitch T, Saenko V, Uchino S, Ito M, Suzuki K, Suzuki S, Yamashita S. BRAFV600E mutation is highly prevalent in thyroid carcinomas in the young population in Fukushima: a different oncogenic profile from Chernobyl. *Scientific Reports*, **5**: 16976 (2015). doi: 10.1038/srep16976.
- (37) Sahasrabudhe R, Estrada A, Lott P, Martin L, Polanco Echeverry G, Velez A, Neta G, Takahashi M, Saenko V, Mitsutake N; JTCMS Consortium, Jaeger E, Duque CS, Rios A, Bohorquez M, Prieto R, Criollo A, Echeverry M, Tomlinson I; CORGI Consortium; TCUKIN Consortiums, Carmona LG. The 8q24 rs6983267G variant is associated with increased thyroid cancer risk. *Endocrine-Related Cancer*, **22**: 841-849 (2015).
doi: 10.1530/ERC-15-0081.

[学会発表] (計 36 件)

- (1) Ogi T. Alterations in RNA polymerase II ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect. International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders. 2019 年.
- (2) Nakazawa Y, Ogi T. Alterations in RNA polymerase II ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect. International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders. 2019.
- (3) 萩 朋男. 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. 国立遺伝学研究所・研究集会「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」. 2019 年
- (4) 萩 朋男. RNA ポリメラーゼのユビ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. 第 41 回日本分子生物学会年会. 2018 年
- (5) Oka Y, Ogi T. Identification of pathogenic mutations in patients with rare diseases using multiomics approaches. Japanese Proteomics Society 2018 Conference (JPrOS 2018), 9th Asia-Oceania Human Proteome Organization (AOHUP0), and 66th Annual Conference on Mass Spectrometry. 2018 年.
- (6) Ogi T. Very mild Japanese Cockayne syndrome (type-IV) cases with a N-terminal truncation mutation in the ERCC6/CSB gene. 国際シンポジウム「早老症と関連疾患」. 2018 年
- (7) Ogi T. Human genetic disorders associated with TC-NER deficiency. 第 2 回神戸大学バイオシグナル総合研究センター国際シンポジウム. 2017 年
- (8) Ogi T. Very mild CS type-IV cases with mutation in the CSB gene. Cockayne Syndrome Meeting. 2017 年
- (9) Ogi T. Human genetics disorders associated with DNA repair deficiency. 6th US-Japan DNA Repair Meeting. 2017 年
- (10) 萩 朋男. DNA 損傷依存的な RNA ポリメラーゼの修飾とヒト疾患. 国立遺伝学研究所・研究集会「染色体構築と安定化を担う分子機構」. 2017 年
- (11) 萩 朋男. ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の次世代マルチオミクス解析. 第 7 回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム. 2017 年
- (12) 萩 朋男. ミニレクチャー「ゲノム不安定性疾患群を中心とした希少疾患の次世代マルチオミクス病態解析」 第 12 回東海小児遺伝カンファレンス. 2017 年
- (13) 萩 朋男. DNA 修復機構の異常と疾患. 太陽紫外線防御研究委員会第 27 回シンポジウム. 2017 年
- (14) 萩 朋男. DNA 修復・損傷応答機構の異常により発症する疾患の病態解明. 奈良先端科学技術大学院大学ワークショップ. 2017 年
- (15) Ogi T. Human genetic disorders associated with deficiencies in the DNA repair system. International Symposium on Immune Diversity and Cancer Therapy Kobe 2017. 2017 年
- (16) 萩 朋男. DNA 修復システムの異常により発症するヒト疾患の分子病態. 第 39 回日本分子生物学会年会. 2016 年
- (17) 萩 朋男. DNA 修復システムの異常とゲノム DNA の不安定性により発症する疾患の分子病態. 第 42 回北里医学学会総会. 2016 年
- (18) Ogi T. Human genetic disorders associated with deficiencies in the DNA repair system. 上海交通大学医学院附属上海新華医院セミナー. 2016 年
- (19) 萩 朋男. 新規の DNA 修復因子 WDR4 の欠損により発症する小頭症症例の分子病態. 国立遺伝学研究所・研究集会「生物ゲノム安定維持の分子機構」. 2016 年
- (20) 萩 朋男. ヒト WDR4 遺伝子の先天的な異常はゲノム不安定性に起因する発育異常を誘発する. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年
- (21) 萩 朋男. DNA 修復の異常により発症するゲノム不安定性疾患の分子病態解明研究. 東北大学学際科学フロンティア研究所第 1 回ワークショップ「多様な核酸サイエンス」. 2016 年
- (22) 萩 朋男. ゲノム不安定性により先天性小頭症を示すヒト遺伝性疾患の症例解析と病態解明研究. 日本遺伝学会第 88 回大会. 2016 年
- (23) 萩 朋男. DNA 損傷応答と遺伝病疾患. 平成 28 年度若手放射線生物学研究会専門研究会. 2016 年
- (24) 萩 朋男. 次世代マルチオミクス解析を用いた希少性難治性遺伝性疾患原因因子の新規同定法の開発. 第 29 回バイオメディカル分析化学シンポジウムランチョンセミナー. 2016 年

- (25) 荻 朋男. Human genetic disorders associated with deficiencies in the DNA repair system. 京都大学放射線生物研究センター第 32 回国際シンポジウム” Growing Edge of Radiation Biology, from principles to applications”. 2016 年
- (26) 荻 朋男. 次世代ゲノム解析と精密質量分析を基盤としたマルチオミクスデータの臨床診断へ応用. サーマフィッシャーサイエンティフィック 質量分析フォーラム 2016. 2016 年
- (27) 荻 朋男. コケイン症候群のゲノム診断. 日本コケイン症候群ネットワーク勉強会. 2016 年
- (28) Ogi T. New DNA-repair gene mutations associated with Cokayne syndrome like progeroid disorders. 2016 Spring International Conference of the Korean Society for Gerontology The 15th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting. 2016 年
- (29) 荻 朋男. ハイコンテントイメージングシステムを利用した難治性遺伝性疾患の臨床診断 サーマフィッシャーサイエンティフィック バイオサイエンス事業本部 2016HCA ユーザーミーティング. 2016 年
- (30) Ogi T. Genetics disorders associated with defects in transcription coupled nucleotide excision repair. 10th Quinquennial Conference on Responses to DNA damage: from molecule to disease. 2016 年
- (31) 荻 朋男. 「紫外線から遺伝子を守る」紫外線DNA損傷を修復する分子メカニズムとその破綻により発症する疾患の病態解明. 太陽紫外線防御研究委員会第26回シンポジウム. 2016 年
- (32) 荻 朋男, 中沢 由華, 唐田 清伸, 郭 朝万, 岡 泰由, 賈 楠, 嶋田 繭子, 宮崎 仁美, 千住 千佳子. ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の症例収集と病態解析研究. 第38回日本分子生物学会年会. 2015 年
- (33) 荻 朋男. 「転写の異常により発症する疾患の診断法と分子病態」. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2015 年
- (34) Ogi T. Molecular cloning and characterisation of novel pathogenic genes for DNA repair deficient disorders. “The Fourth Forum of International Translational Genetic Medicine in Beijing”. 2015 年
- (35) 荻 朋男. 「ヒトXRCC4 遺伝子機能の欠損は神経変性と強い放射線感受性を示すが正常な免疫機能を保持する」. 第74回日本癌学会学術総会. 2015 年
- (36) 荻 朋男. 「ゲノム不安定性疾患の症例収集と新規DNA修復遺伝子の同定」. 遺伝研研究集会. 2015 年

[その他]

ホームページ等

- (1) 名古屋大学環境医学研究所 HP <http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/index.html>
- (2) 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>
- (3) 名古屋大学 HP (2015 年). ゲノム不安定性を示す原因不明の難治性遺伝性疾患の新しい責任遺伝子を特定. http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20150724_env.pdf
- (4) 荻朋男. 中日メディカルサイト. 活用広がる遺伝子診断. <http://iryuu.chunichi.co.jp/article/detail/20150826141838540>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：花岡 文雄
 ローマ字氏名：(HANAOKA, Fumio)
 所属研究機関名：学習院大学
 部局名：理学部
 職名：研究員
 研究者番号 (8 桁)：50012670

研究分担者氏名：李 桃生
 ローマ字氏名：(LI, Taosheng)
 所属研究機関名：長崎大学
 部局名：原爆後障害医療研究所
 職名：教授
 研究者番号 (8 桁)：50379997

研究分担者氏名：光武 範吏
 ローマ字氏名：(MITSUTAKE, Norisato)
 所属研究機関名：長崎大学
 部局名：原爆後障害医療研究所
 職名：准教授
 研究者番号 (8 桁)：50404215

※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、研究者個人に帰属されます。