

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03621

研究課題名（和文）Multi-Omics解析から迫る稀少遺伝性難治疾患の疾患遺伝子同定と病態解明

研究課題名（英文）Gene identification of rare genetic diseases by Multi-Omics analysis

研究代表者

三宅 紀子（Miyake, Noriko）

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所・疾患ゲノム研究部 部長

研究者番号：40523494

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝要因未知の稀少難治性疾患の症例と詳細な臨床情報を集積し、主に全エクソーム解析を用いた網羅的ゲノム解析を行った。主な成果として中枢神経異常と特徴的な頭蓋顔面異常をきたす新たな先天性奇形症候群の原因となる遺伝子MN1を同定した。発症病態を明らかにするためにMulti-Omics解析を行い、MN1遺伝子の機能獲得型変異により本症候群が発症することを明らかにした。それ以外にも、まだ世界で数例しか報告のないABHD16A遺伝子、COG1遺伝子の新規病的バリエーションと臨床症状を詳細に解析し、それぞれの遺伝子の病的バリエーションにより発症する臨床像を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明の稀少遺伝性難治疾患における原因究明は、患者・家族や医療者を含めた周囲の精神的・経済的負担の軽減の観点でも急務である。疾患原因遺伝子を同定することは、変異が来す分子病態・発症メカニズムを明らかにするための第一歩と位置づけられ、予防・治療法開発の契機となる。稀少遺伝性難治疾患の原因となりうるde novo 遺伝子変異は、一定の頻度で生じ、世界中どこでも発症する。本研究の成果は、日本に限定することなく、世界中の稀少遺伝子疾患の患者の診断や遺伝子カウンセリング、また医療側が適切な医療を行う上で非常に重要な情報を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：We performed comprehensive genetic analysis, mainly exome sequencing, to identify novel human disease genes. We collected samples together with detailed clinical information to understand the main phenotype, complications, and clinical course. The most impactful work is the identification of the MN1 gene for a new syndrome with craniofacial and brain abnormalities. Using Multi-Omics analysis, we revealed that this disease was caused by gain-of-function mechanism of MN1. In addition, we reported the extremely rare cases caused by relatively newly identified disease genes, ABHD16A and COG1, in which only a few patients have been reported. By our review of the previously reported cases and our cases, we reported the common clinical features which would be a great help for clinical diagnosis.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：単一遺伝子疾患 網羅的ゲノム解析 発症病態解明

1. 研究開始当初の背景

稀少遺伝性難治疾患の多くは、稀少単一遺伝子疾患である。稀少単一遺伝子疾患での世界的なカタログである OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) によれば、登録されている 8,654 のメンデル遺伝性形質のうち、原因遺伝子が解明されたのは 5,311 形質で、残りの 3,343 形質 (38%) は未解明であった (2018 年 8 月時点)。

2. 研究の目的

稀少単一遺伝子疾患の新規遺伝子を一つでも多く同定し、その遺伝子の病的バリエーションによって引き起こされる疾患の発症病態を明らかにする。更に、その新しい疾患の症状や経過を収集し、新しい疾患の疾患概念を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

遺伝要因が考えられる稀少単一遺伝子疾患の症例の臨床情報と生体試料 (血液等) を集積した。

生体試料から抽出した DNA を用いて全エクソーム解析を行った。

既に病気の原因遺伝子として知られている遺伝子にバリエーションが同定された場合には、その病原性について評価した。

同定した時点で病気との関連が知られていない場合には、国内外の研究者とのマッチングにより同じ遺伝子にバリエーションを持つ症例を収集して遺伝学的・臨床的に共通点を検討し、主症状、合併症、遺伝形式等を明らかにした。

新しい疾患遺伝子を同定した場合には、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析を併用した Multi-Omics 解析を行い、発症のメカニズムを明らかにした。

4. 研究成果

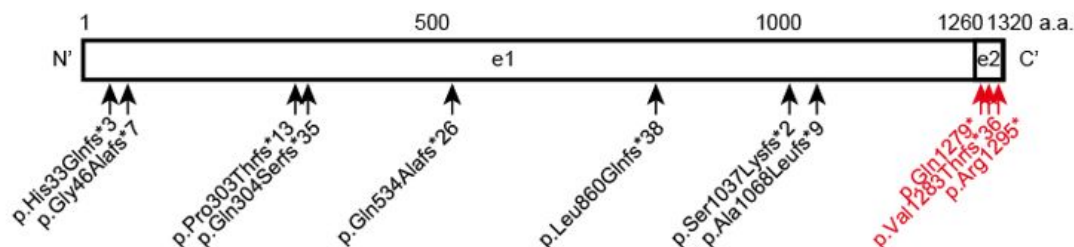
中枢神経異常と特徴的な頭蓋顔面異常をきたす新たな先天性奇形症候群の原因となる遺伝子 *MNI* の同定

MNI 遺伝子は転写制御因子の一つである MN1 タンパク質をコードしている。本遺伝子は、髄膜腫や骨髄増殖性疾患において染色体の転座により切断されているとの報告があり、がん抑制遺伝子として知られる一方、予後が悪い急性白血病で *MNI* 遺伝子が高発現していることも報告されており、がん遺伝子との報告もありました。*Mn1* 遺伝子ノックアウトマウスの研究により、頭蓋顔面異常の発生に *Mn1* 遺伝子が重要であることが示唆されていたが、ヒト疾患遺伝子としては確立していなかった。

我々は、精神運動発達遅延、言語障害、特徴的な頭蓋顔面異常 (長頭症、平坦な顔、眼間解離、耳介低位、上向きの鼻孔など)、過食症、脳構造の異常を呈する新たな臨床像を呈する 3 症例を対象に、全エクソーム解析を用いて遺伝子変異の解析を行い、3 症例それぞれに *MNI* 遺伝子のエクソン 2 に短縮型変異を同定した。

MNI 遺伝子は二つのエクソン領域から構成されるが、健常者もしくはコントロール集団に認められた短縮型変異は、すべてエクソン 1 に存在しナンセンス変異依存 mRNA 分解 (NMD)* を受けるため、MN1 タンパク質が産生されないのに対し、患者に同定された変異はエクソン 2 にあり (図 1) NMD を受けないため、C 末端の欠けた短い MN1 タンパク質が産生される。もともと MN1 タンパク質には細胞増殖を抑制することが知られていたが、変異型を導入すると野生型よりも強い細胞増殖を抑制する効果が認められ、今回の変異が機能獲得型変異 (細胞増殖抑制の増強) であることを明らかにした。

図 1



変異 MN1 タンパク質は、野生型と同様に転写活性を保持していたが、野生型より安定して細胞内に存在し、核内で凝集体を形成しやすい傾向が認められた。その凝集体が弱い疎水結合を阻害する溶媒(1,6-ヘキサンジオール)により可逆的に消失することから、MN1 タンパク質が相分離を呈する分子であることを明らかにした。MN1 タンパク質は大部分が特定の三次構造を持たない天然変性領域から構成されており、C 末端にある三次構造をとる領域の欠損により天然変性領域の占める割合が増えることと、タンパク質の安定性が増し細胞内での濃度の上昇により凝集体が増加することが考えられ、MN1 タンパク質による転写制御に相分離が関与している可能性が示唆された。

MN1 は転写活性化因子であるが、どの転写因子と結合し活性化させるのかがわかっていなかった。そこで我々は野生型と変異型の MN1 タンパク質を強制発現させる安定発現株を作成し、免疫沈降後マスペクトロメトリーを用いたプロテオーム解析を行った。その結果、MN1 タンパク質が転写因子 PBX1, PKNOX1, ZBTB24 に結合すること(図4) MN1 タンパク質は通常 RING1 を含むユビキチンプロテアソーム系により速やかに分解されていること、変異 MN1 タンパク質では、ZBTB24 と RING1 との結合が阻害されていることを明らかにした。

以上より、本症候群発症のメカニズムとして、C 末端が消失する MN1 遺伝子の変異により RING1 との結合が阻害され、タンパク質の安定性が増し、通常 MN1 タンパク質による転写制御の ON, OFF のスイッチが適切に切り替わらないことで、下流の遺伝子の転写制御に異常をきたすことを本症候群の発症モデルとして提唱した。¹

*ナンセンス変異依存 mRNA 分解：最終のスプライス部位の 50-55 塩基以上の上流に、中途型終始コドン(本来の位置よりも早い位置でタンパク質合成を終わらせるような終始コドン)が含まれる mRNA 分子を特異的に分解する機構。

両アレル性 ABHD16A 変異による痙性対麻痺の症例報告と臨床像の確立

知的障害を合併する痙性対麻痺の兄弟例の全エクソーム解析により、ABHD16A 遺伝子のホモ接合性ナンセンス変異を同定した。同定した当時は、まだ疾患遺伝子としての報告がなく、GeneMatcher という遺伝子と遺伝形式をマッチングサイトで他の症例を収集しようとしていたところ、他の研究グループから新規の痙性対麻痺の疾患遺伝子としての報告がなされた。我々の症例の変異は新規の変異であったが、臨床症状は報告例と同じように小児期発症、発達遅延、知的障害、言語障害、錐体外路障害、精神症状、脳画像異常所見(薄い脳梁、T2 MRI で高信号を認める)を呈しており、新しいタイプの痙性対麻痺であることが確立された。一方、我々の兄弟では特徴的な顔貌、睡眠障害、結節状の低色素性病変を呈していたが、他の症例では認められなかった。²

両アレル性 COG1 変異による先天性クリコシド異常症の症例報告と臨床像の確立

先天性クリコシド異常症のうち、COG1 変異による報告は世界で 5 症例しか報告されていなかった。我々の解析により、新規の COG1 変異を持つ 1 症例が同定された。変異例が 5 例報告されているが、臨床情報が報告されているのが 3 例であったため、今回の自験例をまとめて COG1 変異による先天性クリコシド異常症の臨床像をまとめたところ、成長障害、発達遅延、特徴的な顔貌(小頭症、眼裂斜下、薄い口唇等)、短頸、脳・心臓・腎臓・骨格系の様々な異常を伴うことが分かった³。

1. Miyake, N., Takahashi, H., Nakamura, K., Isidor, B., Hiraki, Y., Koshimizu, E., Shiina, M., Sasaki, K., Suzuki, H., Abe, R., et al. (2020). Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities. *American journal of human genetics* 106, 13-25.
2. Miyake, N., Silva, S., Troncoso, M., Okamoto, N., Andachi, Y., Kato, M., Iwabuchi, C., Hirose, M., Fujita, A., Uchiyama, Y., et al. (2022). A homozygous ABHD16A variant causes a complex hereditary spastic paraplegia with developmental delay, absent speech, and characteristic face. *Clinical genetics* 101, 359-363.
3. Salazar, M., Miyake, N., Silva, S., Solar, B., Papazoglu, G.M., Asteggiano, C.G., and Matsumoto, N. (2021). COG1-congenital disorders of glycosylation: Milder presentation and review. *Clinical genetics* 100, 318-323.

5. 主な発表論文等

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

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
1. 著者名 Haginoya Kazuhiro, Sekiguchi Futoshi, Munakata Mitsutoshi, Yokoyama Hiroyuki, Hino-Fukuyo Naomi, Uematsu Mitsugu, Jin Kazutaka, Nagamatsu Kenichi, Ando Tadashi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Kure Shigeo	4. 巻 15
2. 論文標題 A patient with a 6q22.1 deletion and a phenotype of non-progressive early-onset generalized epilepsy with tremor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior Reports	6. 最初と最後の頁 100405 ~ 100405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebr.2020.100405	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 Ishihara Tasuku, Okamoto Tomoko, Saida Ken, Saitoh Yuji, Oda Shinji, Sano Terunori, Yoshida Takuhiro, Morita Yuki, Fujita Atsushi, Fukuda Hiromi, Miyake Noriko, Mizuguchi Takeshi, Saito Yuko, Sekijima Yoshiki, Matsumoto Naomichi, Takahashi Yuji	4. 巻 6
2. 論文標題 Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with an MELAS-like episode in chronic polyneuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e531 ~ e531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000531	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 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 43 ~ 43
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 Takeshi, Okamoto Nobuhiko, Yanagihara Keiko, Miyatake Satoko, Uchiyama Yuri, Tsuchida Naomi, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 113
2. 論文標題 Pathogenic 12-kb copy-neutral inversion in syndromic intellectual disability identified by high-fidelity long-read sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2020.10.038	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, others, 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 Hagiwara Hidetoshi, Matsumoto Hiroshi, Uematsu Kenji, Zaha Kiyotaka, Sekinaka Yujin, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Nonoyama Shigeaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Immunodeficiency in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I as compared to Roifman syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 337 ~ 342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.09.007	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 -

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 Hiroto, 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 Sakamoto Masamune, Kouhei Den, Haniffa Muzhirah, Silva Sebastian, Troncoso Mariana, Santander Paola, Schonstedt Valeria, Stecher Ximena, Okamoto Nobuhiko, Hamanaka Kohei, Mizuguchi Takeshi, Mitsuhashi Satomi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 65
2. 論文標題 A novel ITPA variant causes epileptic encephalopathy with multiple-organ dysfunction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 751 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0765-3	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 Lei Ming, Liang Desheng, Yang Yifeng, Mitsuhashi Satomi, Katoh Kazutaka, Miyake Noriko, Frith Martin C., Wu Lingqian, Matsumoto Naomichi	4. 巻 65
2. 論文標題 Long-read DNA sequencing fully characterized chromothripsis in a patient with Langer-Giedion syndrome and Cornelia de Lange syndrome-4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 667 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0754-6	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 Hamanaka Kohei, Imagawa Eri, Koshimizu Eriko, others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 106
2. 論文標題 De Novo Truncating Variants in the Last Exon of SEMA6B Cause Progressive Myoclonic Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 549 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2020.02.011	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 Lei Ming, Liang Desheng, Yang Yifeng, Mitsuhashi Satomi, Katoh Kazutaka, Miyake Noriko, Frith Martin C., Wu Lingqian, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-read DNA sequencing fully characterized chromothripsis in a patient with Langer-Giedion syndrome and Cornelia de Lange syndrome-4	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 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/s10038-020-0754-6	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 Hamanaka Kohei, Imagawa Eri, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Tohyama Jun, others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 106
2. 論文標題 De Novo Truncating Variants in the Last Exon of SEMA6B Cause Progressive Myoclonic Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 549 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2020.02.011	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 -

1. 著者名 Lennox Ashley L., Hoye Mariah L., Jiang Ruiji, Johnson-Kerner Bethany L., others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Fujita Atsushi, others, Sherr Elliott H.	4. 巻 106
2. 論文標題 Pathogenic DDX3X Mutations Impair RNA Metabolism and Neurogenesis during Fetal Cortical Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 404 ~ 420.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.01.042	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 Lautrup Charlotte K., Teik Keng W., Unzaki Ai, Mizumoto Shuji, Syx Delfien, Sin Heng H., Nielsen Irene K., Markholt Sara, Yamada Shuhei, Malfait Fransiska, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Kosho Tomoki	4. 巻 8
2. 論文標題 Delineation of musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome caused by dermatan sulfate epimerase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1197	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, Hiraki Yoko, Koshimizu Eriko, Shiina Masaaki, Sasaki Kazunori, Suzuki Hidefumi, Abe Ryota, Kimura Yayoi, Akiyama Tomoko, Tomizawa Shin-ichi, others, Matsumoto Naomichi	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 Yigit Gokhan, Saida Ken, DeMarzo Danielle, Miyake Noriko, Fujita Atsushi, others, Matsumoto Naomichi, Altmuller Janine	4. 巻 41
2. 論文標題 The recurrent postzygotic pathogenic variant p.Glu47Lys in RHOA causes a novel recognizable neuroectodermal phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 591 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23964	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 Kouhei, Kudo Yosuke, Kato Mitsuhiro, Watanabe Kosuke, Doi Hiroshi, Tanaka Fumiaki, Oguni Hirokazu, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Mitsuhashi Satomi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 19
2. 論文標題 Recurrent NUS1 canonical splice donor site mutation in two unrelated individuals with epilepsy, myoclonus, ataxia and scoliosis - a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-019-1489-x	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 Fiordaliso Sarah K., Iwata-Otsubo Aiko, Ritter Alyssa L., Quesnel-Vallieres Mathieu, Fujiki Katsunori, Nishi Eriko, Hancarova Miroslava, Miyake Noriko, others, Shirahige Katsuhiko, Izumi Kosuke	4. 巻 105
2. 論文標題 Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 987 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.09.009	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 Sekiguchi Futoshi, Tsurusaki Yoshinori, Okamoto Nobuhiko, Teik Keng Wee, Mizuno Seiji, others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0667-4	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 該当する

1. 著者名 Alkanaq Ahmed N., Hamanaka Kohei, Sekiguchi Futoshi, Taguri Masataka, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Comparison of mitochondrial DNA variants detection using short- and long-read sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1107 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0654-9	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 Aoi Hiromi, others, Miyake Noriko, Takeda Satoru, Itakura Atsuo, Bertola Debora R., Kim Chong Ae, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis of 57 families with clinically suspected Cornelia de Lange syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 967 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0643-z	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 Snijders Blok L, others, Okamoto Nobuhiko, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Vitobello Antonio, Faivre Laurence, Philippe Christophe, Gilissen Christian, Wiel Laurens, Pfundt Rolph, Deriziotis Pelagia, Brunner Han G., Fisher Simon E.	4. 巻 105
2. 論文標題 De Novo Variants Disturbing the Transactivation Capacity of POU3F3 Cause a Characteristic Neurodevelopmental Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 403 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.06.007	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 -

1. 著者名 Saida Ken, Kim Chong Ae, Ceroni Jos? Ricardo Magliocco, Bertola Debora Romeo, Honjo Rachel Sayuri, Mitsuhashi Satomi, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Hemorrhagic stroke and renovascular hypertension with Grange syndrome arising from a novel pathogenic variant in YY1AP1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 885 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0626-0	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 Peter Virginie G., others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Engle Elizabeth C., Unger Sheila, Shapiro Frederic, Superti-Furga Andrea, Rivolta Carlo, Campos-Xavier Belinda	4. 巻 21
2. 論文標題 The Liberfarb syndrome, a multisystem disorder affecting eye, ear, bone, and brain development, is caused by a founder pathogenic variant in the PISD gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2734 ~ 2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-019-0595-x	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 Fujita Atsushi, Higashijima Takefumi, Shirozu Hiroshi, Masuda Hiroshi, Sonoda Masaki, Tohyama Jun, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Tsurusaki Yoshinori, Mitsuhashi Satomi, Mizuguchi Takeshi, Takata Atsushi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Fukuda Masafumi, Kameyama Shigeki, Saitsu Hiroto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Pathogenic variants of DYNC2H1, KIAA0556, and PTPN11 associated with hypothalamic hamartoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e237 ~ e251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000000774	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 Takata Atsushi, others, Miyake Noriko, others, Matsumoto Naomichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10482-9	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 Den Kouhei, Kato Mitsuhiro, Yamaguchi Tokito, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyake Noriko, Mitsuhashi Satomi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 A novel de novo frameshift variant in SETD1B causes epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 821 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0617-1	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 Raible Sarah E., Mehta Devanshi, others, Miyake Noriko, Piccione Joseph, Allen Julian, Matsumoto Naomichi, Pipan Mary, Krantz Ian D., Izumi Kosuke	4. 巻 179
2. 論文標題 Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 1126-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.61174	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 Bell Scott, Rousseau Justine, others, Miyake Noriko, others, Michaud Jacques L., Lessard Julie, Ernst Carl, Campeau Philippe M.	4. 巻 104
2. 論文標題 Mutations in ACTL6B Cause Neurodevelopmental Deficits and Epilepsy and Lead to Loss of Dendrites in Human Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 815 ~ 834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.03.022	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 Otomo Nao, others, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, others, Ikegawa Shiro	4. 巻 56
2. 論文標題 Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 622 ~ 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105920	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 Lei Ming, Mitsuhashi Satomi, Miyake Noriko, Ohta Tohru, Liang Desheng, Wu Lingqian, Matsumoto Naomichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Translocation breakpoint disrupting the host SNHG14 gene but not coding genes or snoRNAs in typical Prader-Willi syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 647 ~ 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0596-2	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 Hamanaka Kohei, Takata Atsushi, Uchiyama Yuri, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, others, Matsumoto Naomichi	4. 巻 28
2. 論文標題 MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2319 ~ 2329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddz066	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 Guo Long, others, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Spranger Jurgen, Schiffmann Raphael, Vanderver Adeline, Nishimura Gen, Passos-Bueno Maria Rita dos Santos, Simons Cas, Ishikawa Kinya, Ikegawa Shiro	4. 巻 104
2. 論文標題 Bi-allelic CSF1R Mutations Cause Skeletal Dysplasia of Dysosteosclerosis-Pyle Disease Spectrum and Degenerative Encephalopathy with Brain Malformation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 925 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.03.004	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 該当する

1. 著者名 Nixon Kevin C.J., Rousseau Justine, Stone Max H., Sarikahya Mohammed, Ehresmann Sophie, Mizuno Seiji, Matsumoto Naomichi, Miyake Noriko, Baralle Diana, McKee Shane, Izumi Kosuke, Ritter Alyssa L., Heide Solveig, Heron Delphine, Depienne Christel, Titheradge Hannah, Kramer Jamie M., Campeau Philippe M.	4. 巻 104
2. 論文標題 A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 596 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2019.02.001	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4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三宅紀子
2. 発表標題 Identification of a novel gene for a newly recognizable syndrome and understanding its pathomechanism
3. 学会等名 第65回 日本人類遺伝学会、JSHG-APSHG Joint Symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅紀子
2. 発表標題 稀少疾患の遺伝子同定と 発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第43回日本小児遺伝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅紀子
2. 発表標題 染色体異常の診断・解釈に関する課題とその対応
3. 学会等名 日本人類遺伝学会 第64回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Miyake
2. 発表標題 Genetic analysis for Mendelian disorders with new technologies
3. 学会等名 the Genomic Medicine 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
イラン	Tarbiat Modares University	Isfahan University of Medical Sciences	Tehran University of Medical Sciences	
マレーシア	Hospital Kuala Lumpur			
チリ	Hospital de Puerto Montt	Universidad de Chile	Clinica Alemana de Santiago	他1機関
中国	Astronaut Research and Training Center	Central South University		
ブラジル	Universidade de Sao Paulo			
中国	Central South University	The Second Xiangya Hospital	The University of Hong Kong	
デンマーク	Aalborg University Hospital,	Aarhus University Hospital		
マレーシア	Hospital Kuala Lumpur			
フランス	Universitaire de Nantes	Hopital Armand Trousseau	Sorbonne Universite	他2機関