

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22913

研究課題名（和文）放射線被ばくによる構造異常発生率の推定法開発

研究課題名（英文）New method to evaluate radiation effect by detecting structural variation

研究代表者

吉浦 孝一郎（Yoshiura, Koh-ichiro）

長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授

研究者番号：00304931

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、培養細胞に放射線1グレイが照射された際にDNA損傷（DNA変異）がどれほど残存するのかを算出することである。1グレイ照射によって1細胞には全ゲノム中に40～50個二本鎖切断が発生すると考えられているが、それらの二本鎖切断は細胞の修復機構によって修復され、実際に後世に残存する変異数は不明である。

一塩基置換（single nucleotide variation）数検索において、3グレイ照射群2細胞、非照射群3細胞の比較を行ったが、その差はない。解析対象が少ないがSNVにおいては、少なくとも10個以上細胞に残存することはなさそうである。欠失数は、解析途中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により放射線1グレイ当たりの細胞に残存する変異数が算出できれば、放射線照射を受けた際の、当該部位での腫瘍形成および次世代への影響（遺伝的影響）の確率が計算できるはずである。腫瘍形成においては幹細胞の数、遺伝的影響においては性腺での修復能など、さらなる考慮すべき点は残るものの確率計算のための基本値が取得できたことになる。

これまで、基本量と考えられる「放射線1グレイ当たりの細胞に残存する変異数」が不明なことが問題であり、本研究によって放射線の影響を定量的に議論できる基盤情報を提供することに意義がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to calculate how much DNA damage (DNA mutation) remains when cultured cells are irradiated with 1 Gray of radiation. It is believed that 1 gray irradiation causes double-strand breaks in 40～50 DNA in one cell whole genome, but those double-strand breaks are repaired by the cell's repair mechanism and the actual number of mutations retained in one cell is unknown.

In the single nucleotide variation number search, 2 cells in the 3 gray irradiated group and 3 cells in the non-irradiated group were compared, but there was no difference. Although the number of analyzed targets is small, it is unlikely that at least 10 or more single nucleotide variation will remain in one cell. The number of deletions, which is the most interested kind of mutation, is in the process of being analyzed.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：DNA変異 一塩基変異 欠失 放射線 残存変異

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線照射によって、急性障害、慢性障害と様々な健康被害が出現する。放射線による影響のうち、晩発性に発生する腫瘍発生や後世への遺伝的影響については、特に長崎・広島原爆被ばく者の疫学調査の結果をもって算出されている。つまり、照射量と最終出現健康被害の発症頻度によってのみ関連付けられ、その途中の細胞内の変異、細胞の反応等から積み上げられて説明・計算された数値ではない。その結果として、疫学上発症率に差がない100 mSv以下の被ばく線量でのがん発症率は計算できない。また、遺伝的影響について(被ばく二世への影響について)は、結論が出ていない状況である。

分子遺伝学の立場から被ばくを考えると、晩発性障害は、放射線によって細胞に導入される変異が原因であるに違いないと思われるが、その変異数も正確には分からず、リスク計算ができない状況である。しかし、近年、次世代シーケンサー登場によって、個々の細胞からある程度の量のDNAさえ入手出来れば、全ゲノム内の変異数が検出可能なほどの技術的な進歩があった。次世代シーケンサー技術を活用して、放射線照射によって細胞に導入される変異数という「基本統計量」を算出すれば、計算値として腫瘍発生確率や遺伝的影響確率が算出できる、つまりリスク計算ができると考えたのが本研究の背景である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、培養細胞に放射線1グレイが照射された際に細胞に残存するDNA損傷(DNA変異)数を算出することである。一般的に1グレイ照射被ばくによって1細胞には40～50個の二本鎖切断がDNAに発生すると考えられている。ただ、それらの二本鎖切断は細胞の修復機構によって修復され、晩発性障害に関与するであろう“細胞に残存する変異数”は不明のままである。本研究では、培養細胞において1グレイ当たり、1細胞当たり導入される変異(一塩基置換、欠失など)を算出するのが目的である。

本研究が達成出来れば、線形モデルの適用を容認するなら100ミリグレイ以下の少量の放射線照射による場合でも、細胞に導入される変異数が計算可能となる。それらの基礎数値データのもとで、人体の細胞数、幹細胞の数、性腺での変異修復機構などを考慮した上で、ある値の放射線を浴びた際のリスクを、計算可能とすることが期待できる。

### 3. 研究の方法

- (1) 正常に近い不死化線維芽細胞(TERT遺伝子により不死化されているBJ1-hTERT)を培養し、放射線非照射、放射線照射1グレイ照射、3グレイ照射、6グレイ照射群の4群を作成し、希釈分散培養し単一細胞からコロニーを形成させクローン化し、各クローン細胞を培養後に次世代シーケンサー(NGS)解析のために充分量のDNAを得た。
- (2) クローン化してDNA抽出した数は、非照射群10、1グレイ照射群10、3グレイ12、6グレイ20細胞である。
- (3) 得られたDNAを用い、一分子長鎖解読次世代シーケンサー(Long Read New Generation Sequencer: LR-NGS)によりDNAの構造解析を行った。LR-NGSは、ゲノム支援事業で1グレイ照射3クローンと3グレイ照射2クローン、外注で6グレイ照射の2クローン、合計7クローン分の塩基配列情報をPacBio社のSequel IIIのHiFiモードで取得した。
- (4) PacBio社のSequel IIIでLR-NGS解析対象とした7細胞は、Oxford Nanopore社のPromethIONでもLR-NGS情報を得た。別機器でのLR-NGS情報取得、機種比較のために実施した。
- (5) PacBio社のSequel IIIでLR-NGS解析対象としたうちの1グレイ、3グレイ照射の5クローンは、短鎖解読次世代シーケンサー(Short Read Next Generation Sequencer: SR-NGS)

によってもDNA塩基配列情報を取得した。

- (6) 一塩基置換変異、欠失等の大きな構造変異など、非被ばく線維芽細胞間、放射線被ばく線維芽細胞間、非被ばく細胞と被ばく細胞間での比較検討を行い、放射線被ばくによって惹起される変異率を算出する。

まずは、解析手法の技術的な流れを確立するために SR-NGS の解析から開始した。Burrows-Wheeler Aligner (BWS) で参照配列上にマッピングし、参照配列とは異なる部位を全て抽出し、少なくとも2細胞間で共有される変異は、放射線に無関係な事前の培養時に導入された変異であるとして観察対象から取り除いた。両方向のリードが存在すること、read depth が読み込んだ平均depth と大きくずれないことなどで観察対象変異部位を絞りながら、各クローン固有の変異を抽出した。各クローンに特有として抽出された変異は、再度別法によって、その存在の確認および variant allele frequency を確認して放射線照射直後の損傷なのかあるいは、その後の分裂時の損傷なのかを区別する必要があるが、現状ではその確認まで至っていない。ただし、NGSで変異と判断したものは、Integrative Genomics Viewer (IGV) で確認することで、本当に変異なのか情報解析時のエラーなのかの推測がほぼ可能なので、結果の推測 議論は可能である。

放射線特異的変異の解析作業を進める中で、本実験で使った BJ1-hTERT 細胞がそもそも一個体(ヒト)に由来するクローン細胞であるので、培養によってクローン化した細胞がどのような系譜の細胞なのかを系統樹 (phylogenetic tree) で可視化することが可能であることに気付いた。各細胞にある細胞提供者に由来する personal 変異と各細胞に固有に入った変異を抽出して、細胞系譜を明らかにすることで、培養細胞によって実験することの良否、注意点を明らかにする作業も実施している。

Short NGS データを用いた上記の解析フローは、HiFi modeシーケンス情報における 1bp ~数十bp の小さな欠失や大きい範囲の欠失等の LR-NGS 構造解析にも同様に適用できる。本研究では、放射線によるDNAの二重鎖切断の修復後に残存する欠失を観察対象とすることに主眼をおいているため、PacBio社の HiFi mode と OxfordNanopore社の PromethION 解析から得られる情報解析が行われるべき解析である。こちらの解析は、現在進行中である。

#### 4. 研究成果

解析フローの確立のために SR-NGS のデータ解析から開始した。さまざまな条件をつけてフィルタリングし、変異の存在が確認される部位だけに特化して解析対象とした。short read NGS のデータを取得した5細胞間の各ペア間で共通の変異は、放射線照射される前から存在した変異として解析対象から取り除き、各細胞に特有の変異だけを数えた。NGS 情報処理だけで各細胞に 15~40 個程度であった(まだ、キャピラリーシーケンスによる再確認をしていない)。つまり、放射線によって導入された変異と、各細胞が系統分岐した後に自然導入された変異の合計数である。各細胞でのそれらの変異は2倍程度の差があるが、非照射群と3グレイ照射群に目立った差は認められない。つまり3グレイ程度の放射線照射では、一塩基置換に関しては細胞にそれほど多く導入されることはないと考えられた。解析数が少ないため、解析数を増やして統計的に差があるかを検討する必要があるが、少なくとも細胞培養自体によって導入されてくる一塩基変化の10倍以上が出現することはないようである。一塩基置換の数自体は、放射線照射とは関係なく多様で、元のクローンからの分岐数が大きく異なる可能性が考えられるため、まだ塩基データを取得していない細胞の short read NGS データを取得して、系統樹を各方向で研究を進めている。結果によっては、培養細胞を用いた実験の限界を示すことになりうるため、慎重に解析を進めている。

今後は、正確な欠失数を解析するために HiFi read の解析を実施していく。HiFi read では、SR-NGS で解析した SNV も含めて解析し、放射線照射によって1細胞に導入される欠失数の基本値を算出する。放射線による DNA 障害は、欠失が多くなると考えられ HiFi read データを用いた解析以外では検出できないため、当初の目的を達成するために、情報解析を進める。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morita Shuhei, Takeshima Ken, Ariyasu Hiroyuki, Furukawa Yasushi, Kishimoto Shohei, Tsuji Tomoya, Uraki Shinsuke, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Takahashi Yuichi, Inaba Hidefumi, Iwakura Hiroshi, Furuta Hiroto, Nishi Masahiro, Doi Asako, Murata Shin-ichi, Yoshiura Koh-ichiro, Akamizu Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Expression of unfolded protein response markers in the pheochromocytoma with Waardenburg syndrome: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-020-00574-9	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 Yamashita Yusuke, Morita Shuhei, Hosoi Hiroki, Kobata Hiroshi, Kishimoto Shohei, Ishibashi Tatsuya, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Backes Bradley J., Yoshiura Koh-ichiro, Papa Feroz R., Sonoki Takashi, Tamura Shinobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Targeting Adaptive IRE1 Signaling and PLK2 in Multiple Myeloma: Possible Anti-Tumor Mechanisms of KIRA8 and Nilotinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6314 ~ 6314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176314	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 Otsuki Yuki, Ueda Koichi, Nuri Takashi, Satoh Chisei, Maekawa Ryuta, Yoshiura Koh-ichiro	4. 巻 99
2. 論文標題 EEC-LM-ADULT syndrome caused by R319H mutation in TP63 with ectrodactyly, syndactyly, and teeth anomaly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e22816 ~ e22816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000022816	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 Satoh Chisei, Kondoh Tatsuro, Shimizu Hitomi, Kinoshita Akira, Mishima Hiroyuki, Nishimura Gen, Miyazaki Mutsuko, Okano Kunihiro, Kumai Yoshihiko, Yoshiura Koh-ichiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Brothers with novel compound heterozygous mutations in COL27A1 causing dental and genital abnormalities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 104125 ~ 104125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2020.104125	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 Morimoto Yoshiro, Ono Shinji, Yoshida Shintaro, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Tanaka Takeshi, Komohara Yoshihiro, Kurotaki Naohiro, Kishino Tatsuya, Okazaki Yuji, Ozawa Hiroki, Yoshiura Koh-ichiro, Imamura Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 A unique missense variant in the E1A-binding protein P400 gene is implicated in schizophrenia by whole-exome sequencing and mutant mouse models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01258-1	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 Dateki S, Watanabe S, Mishima H, Shirakawa T, Morikawa M, Kinoshita E, Yoshiura KI, Moriuchi H.	4. 巻 64(4)
2. 論文標題 A homozygous splice site ROB01 mutation in a patient with a novel syndrome with combined pituitary hormone deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 341-346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0566-8	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 Shimizu H, Watanabe S, Kinoshita A, Mishima H, Nishimura G, Moriuchi H, Yoshiura KI, Dateki S.	4. 巻 64(5)
2. 論文標題 Identification of a homozygous frameshift variant in RFLNA in a patient with a typical phenotype of spondylocarpotarsal synostosis syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 467-471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0581-9	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 Morimoto Y, Yoshida S, Kinoshita A, Satoh C, Mishima H, Yamaguchi N, Matsuda K, Sakaguchi M, Tanaka T, Komohara Y, Imamura A, Ozawa H, Nakashima M, Kurotaki N, Kishino T, Yoshiura KI, Ono S.	4. 巻 92(20)
2. 論文標題 Nonsense mutation in CFAP43 causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e2364-e2374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007505	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 Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S.	4. 巻 109(6)
2. 論文標題 Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International of Hematology	6. 最初と最後の頁 744-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02595-0	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 -

1. 著者名 Matsuno S, Furuta H, Kosaka K, Doi A, Yorifuji T, Fukuda T, Senmaru T, Uraki S, Matutani N, Furuta M, Mishima H, Iwakura H, Nishi M, Yoshiura K, Fukui M, Akamizu T.	4. 巻 10(4)
2. 論文標題 Identification of a variant-associated with early-onset diabetes in the intron of INS gene with exome sequencing.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 947-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12974	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 Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S, Matsumoto T, Morifuji K, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T, Kosaki K.	4. 巻 64(8)
2. 論文標題 Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 789-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0619-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 -

1. 著者名 Masui D, Fukahori S, Mizuochi T, Watanabe Y, Fukui K, Ishii S, Saikusa N, Hashizume N, Higashidate N, Sakamoto S, Takato A, Yoshiura KI, Tanaka Y, Yagi M.	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Cystic biliary atresia with paucity of bile ducts and gene mutation in KDM6A: a case report.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-019-0688-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, Yano H, Nishihara E, Hirokawa M, Suzuki K, Miyauchi A, Eguchi S, Yoshiura KI, Yamashita S, Nagayasu T, Mitsutake N.	4. 巻 29(8)
2. 論文標題 TERT mRNA Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 1105-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Y, Koga T, Nakashima M, Mishima H, Yoshiura KI, Kawakami A.	4. 巻 37 Suppl 121(6)
2. 論文標題 Atypical phenotype without fever in a Japanese family with an autosomal dominant transmission of familial Mediterranean fever due to heterozygous MEFV Thr577Asn mutations.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 161-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shibano M, Watanabe A, Takano N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Shibahara T.	4. 巻 57(1)
2. 論文標題 Target Capture/Next-Generation Sequencing for Nonsyndromic Cleft Lip and Palate in the Japanese Population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Cleft Palate-Craniofacial Journal	6. 最初と最後の頁 80-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1055665619857650	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 Hamaguchi Y, Aoki M, Watanabe S, Mishima H, Yoshiura KI, Moriuchi H, Dateki S.	4. 巻 64(4)
2. 論文標題 KAT6B-related disorder in a patient with a novel frameshift variant (c.3925dup).	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Humane Genome Variation	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-019-0085-3	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 -

1. 著者名 Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, Miyazaki Y.	4. 巻 105(2)
2. 論文標題 Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 358-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.219386	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 Shimizu K, Oba D, Nambu R, Tanaka M, Oguma E, Murayama K, Ohtake A, Yoshiura KI, Ohashi H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Possible mitochondrial dysfunction in a patient with deafness, dystonia, and cerebral hypomyelination (DDCH) due to BCAP31 Mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e1129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.1129	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 Sato Chisei, Kondoh Tatsuhiro, Shimizu Hitomi, Kinoshita Akira, Mishima Hiroyuki, Nishimura Gen, Miyazaki Mutsuko, Okano Kunihiko, Kumai Yoshihiko, Yoshiura Koh-ichiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Brothers with novel compound heterozygous mutations in COL27A1 causing dental and genital abnormalities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 104125 ~ 104125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2020.104125	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 Kurohama Hirokazu, Matsuda Katsuya, Kishino Mio, Yoshino Miruki, Yamaguchi Yuka, Matsui-Matsuyama Mutsumi, Kondo Hisayoshi, Mitsutake Norisato, Kinoshita Akira, Yoshiura Ko-ichiro, Nakashima Masahiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Comprehensive analysis for detecting radiation-specific molecules expressed during radiation-induced rat thyroid carcinogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 i78 ~ i87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa139	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 Kinoshita Akira, Ohyama Kaname, Tanimura Susumu, Matsuda Katsuya, Kishino Tatsuya, Negishi Yutaka, Asahina Naoko, Shiraishi Hideaki, Hosoki Kana, Tomiwa Kiyotaka, Ishihara Naoko, Mishima Hiroyuki, Mori Ryoichi, Nakashima Masahiro, Saitoh Shinji, Yoshiura Koh-ichiro	4. 巻 148
2. 論文標題 Itp1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev.188755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.188755	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 Tamura Shinobu, Kosako Hideki, Furuya Yoshiaki, Yamashita Yusuke, Mushino Toshiki, Mishima Hiroyuki, Kinoshita Akira, Nishikawa Akinori, Yoshiura Ko-ichiro, Sonoki Takashi	4. 巻 145
2. 論文標題 A Patient with Kabuki Syndrome Mutation Presenting with Very Severe Aplastic Anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Haematologica	6. 最初と最後の頁 89 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518227	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 Kanako Kojima-Ishii, Sakakibara Nana, Murayama Kei, Nagatani Koji, Murata Satoshi, Otake Akira, Koga Yasutoshi, Suzuki Hisato, Uehara Tomoko, Kosaki Kenjiro, Yoshiura Koh-ichiro, Mishima Hiroyuki, Ichimiya Yuko, Mushimoto Yuichi, Horinouchi Tomoko, Nagano China, Yamamura Tomohiko, Iijima Kazumoto, Nozu Kandai	4. 巻 67
2. 論文標題 BCS1L mutations produce Fanconi syndrome with developmental disability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 143 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00984-0	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 -

1. 著者名 Kanazawa Nobuo, Hemmi Hiroaki, Kinjo Noriko, Ohnishi Hidenori, Nakanishi Koichi, Murata Shigeo, Yoshiura Koh-ichiro, Kaisho Tsuneyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterozygous missense variant of the proteasome subunit -type 9 causes neonatal-onset autoinflammation and immunodeficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27085-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 吉浦孝一郎
2. 発表標題 新しいゲノム解析技術 -メチル化解析-
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾理沙, 里 龍晴, 林田 拓也, 西口奈菜子, 渡辺 聡, 吉浦孝一郎, 森内浩幸
2. 発表標題 A case of COL4A1-related disorder diagnosed by exome sequencing at adult period.
3. 学会等名 第62回 日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Mishima, Tetsuro Kitahara, Koh-Ichiro Yoshiura, Tomoko Komatsu, Masaichi Lee, Tatsuro Kondoh
2. 発表標題 PatacaraPlus: The project for individuals with Down Syndrome to develop oral and physical training and evaluation.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉浦 孝一郎, 森本芳郎, 吉田真太郎, 菰原義弘, 松田勝也, 中島正洋, 三嶋博之, 木下晃, 小野慎治.
2. 発表標題 ヒト正常圧水頭症の原因遺伝子
3. 学会等名 第4回 放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉浦孝一郎
2. 発表標題 Genome Sequence for diagnosis and successive research of genetic disorders .
3. 学会等名 The 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation , 第59回 日本先天異常学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高尾真未, 宮田海香子, 松本 正, 三嶋博之, 三浦清徳, 吉浦孝一郎 .
2. 発表標題 当院のIRUD の実績と遺伝カウンセリングの実際 .
3. 学会等名 第26回 出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田海香子, 松本 正, 高尾真未, 三嶋博之, 三浦清徳, 吉浦孝一郎 .
2. 発表標題 IRUDによって原因遺伝子が確定した家族の出生前検査に対する思い .
3. 学会等名 第26回 出生前から小児期にわたるゲノム医療フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川ゆり, 宮田海香子, 三浦生子, 吉浦孝一郎, 三浦清徳 .
2. 発表標題 周産期領域における遺伝カウンセリング .
3. 学会等名 第64回 日本人類遺伝学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 及川将弘, 瀬戸口優美香, 榎本康子, 久松和史, 濱田哲夫, 大坪竜太, 松本 恵, 矢野 洋, 永安 武, 三嶋博之, 木下 晃, 吉浦孝一郎.
2. 発表標題 乳がん患者における血漿遊離DNA (cfDNA) 濃度と血漿循環腫瘍DNA (ctDNA) の解析.
3. 学会等名 第64回 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀智裕, 三嶋博之, 宮田海香子, 三浦清徳, 吉浦孝一郎, 川上 純.
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた日本全域の家族性地中海熱患者におけるMEFV遺伝子の包括的解析.
3. 学会等名 第64回 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊達木澄人, 里 龍晴, 渡辺 聡, 宮田海香子, 近藤達郎, 松本 正, 吉浦孝一郎, 森内浩幸.
2. 発表標題 LARP7遺伝子複合ヘテロ接合体変異によるAlazami症候群の2症例.
3. 学会等名 第64回 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三嶋博之, 鈴木寿人, 近藤達郎, 吉浦孝一郎, 小崎健次郎.
2. 発表標題 本邦における先天性形態以上症候群患者の顔貌画像を用いた他診断補助システムFace2Geneの評価.
3. 学会等名 第64回 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川野奈々江, 福島直喜, 吉浦孝一郎, 井原健二.
2. 発表標題 重度の成長障害, 精神運動発達遅滞を認めたOgden症候群の女兒例.
3. 学会等名 第42回小児遺伝学会学術集会 (コロナウイルス禍により開催中止)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoriko Watanabe, Kaori Fukui K, Koichiro Yoshiura, Yushiro Yamashita.
2. 発表標題 A case of CREBBP exon 31 de novo missense mutation presented with insomnia and intellectual disability without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype.
3. 学会等名 2020 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting (コロナウイルス禍により開催中止) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Mishima, Yo Hamaguchi, Koh-ichiro Yoshiura
2. 発表標題 Direct detection of genomic DNA methylation using Nanopore long-read sequencing technology
3. 学会等名 放射線災害・医科学研究拠点 第5回シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧口 陽, 三嶋博之, 河合智子, 斎藤伸治, 秦 健一郎, 木下 晃, 吉浦孝一郎.
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の新規DNAメチル化サイトの検索
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会/第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (監修)新川詔夫、(著者)太田 亨, 吉浦孝一郎, 三宅紀子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 196
3. 書名 遺伝医学への招待(改訂第6版)	

〔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
---------	---------