

令和 5 年 4 月 28 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03641

研究課題名(和文) 多面的アプローチによる小児脳神経疾患の遺伝要因と分子病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of genetic factors and molecular pathology of neurodevelopmental disorders by a multifaceted approach

研究代表者

才津 浩智 (Saito, Hirotomo)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：40402838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：最先端のインフォマティクス解析によるエクソームデータの再解析および尿細胞を用いたRNA-seqと全ゲノム解析を組み合わせたマルチオミクス解析によって、50%の症例で原因となる遺伝子異常の同定に成功した。特にイントロン領域のバリエーションの同定に有用であった。ゲノムベースのスプライス異常予測とRNA-seqによるスプライス異常の評価はお互いに補完的な部分も大きく、非侵襲的に採取可能な尿細胞を用いたマルチオミクス解析によって遺伝子診断率の向上が見込まれる成果が得られた。更に、ゲノム編集マウスによる分子病態の解明についても計4報を報告することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿細胞は、皮膚線維芽細胞の代替細胞として非侵襲的に取得可能である点が優れており、今後採取方法に更なる改良を加えることで、マルチオミクス解析を用いた遺伝子解析研究におけるパラダイムシフトを起こすことが期待される。実際に尿細胞を用いたRNA-seq解析で原因未同定であった3症例の原因同定に成功しており、疾患原因が不明で苦しむ患者の助けになる臨床的意義の高い研究成果である。

研究成果の概要(英文)：By reanalyzing exome data using state-of-the-art informatics analysis and by performing a multi-omics analysis combining RNA-seq and whole genome analysis using urinary cells, we succeeded in identifying causative genetic abnormalities in 50% of the cases. The analysis was particularly useful in identifying variants in intronic regions, and the prediction of splice aberrations and the evaluation of splice aberrations by RNA-seq are highly complementary to each other. The multi-omics analysis using urine cells, which can be collected noninvasively, are expected to improve the gene diagnosis rate. In addition, we reported four reports on the elucidation of molecular pathophysiology using genome-edited mice.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：マルチオミクス解析 インフォマティクス解析 尿細胞 ゲノム編集マウス

## 1. 研究開始当初の背景

希少遺伝性疾患の遺伝子・ゲノム解析は患者の管理・治療方針に重要であり、新たな責任遺伝子の同定は疾患の分子基盤の理解と診断率の向上に不可欠である。エクソーム解析は、コストを抑えて遺伝子の全エクソムの塩基配列(ゲノムの約2%を占める)を一度に解析できる網羅的遺伝子解析手法で、欠失や重複といったコピー数異常(Koderaら *Epilepsia* 2013)、ミトコンドリアDNAの変異、ヘテロ接合性の消失(Miyatakeら *Clin Genet.* 2015)といった異常に加えて、体細胞モザイク変異(Nakashima, Saitsuら *Ann Neurol.* 2015; Saitsuら *Ann Clin Transl Neurol.* 2016)も検出可能であることから、遺伝子解析のゴールドスタンダードである。我々のエクソーム解析による小児脳神経疾患の病的変異・コピー数異常の同定率は49.6%と高いものの、更なる原因特定に当たっては新しい解析技術の導入が必須である。これには大きく、(1)新しいインフォマティクス解析によるエクソームデータの再解析と、(2)変異未同定例に対する新しいゲノム解析手法の導入、の2つがある。また、希少疾患に特有の問題として、新規遺伝子に病的と考えられる変異が同定されたとき、同じ遺伝子に変異を有する患者が複数名見つけられなければその遺伝子が新規責任遺伝子と結論付けられないという問題がある(N=1問題)。これを克服するための試みとして、(3)変異マウスを用いて疾患発症との因果関係を実験的に証明、がある。

## 2. 研究の目的

本研究は以下の目的を有する。

- (1)最先端のインフォマティクス解析によるエクソームデータの再解析:標準化表現型情報を用いた変異の順位付けとディープラーニングによるスプライス異常予測による、これまでのエクソーム解析で見逃されてきた病的変異の同定
- (2)病的変異未同定例に対するマルチオミクス(全ゲノム+RNA-seq)解析:エクソーム解析では同定できない、イントロンや転写調節領域の変異・ゲノム構造異常の同定と、RNA解析情報に基づいた変異・ゲノム構造異常の意味づけ
- (3)同定された変異をゲノム編集マウスで再現:同定された変異と疾患発症の因果関係を、変異マウスを用いて実験的に証明すると同時に、その分子病態に迫る

## 3. 研究の方法

- (1)最先端のインフォマティクス解析によるエクソームデータの再解析と新規症例のエクソーム解析

HPO term による変異の順位付け(Phenotype matching module, *N Engl J Med.* 2019, Deep learning によるスプライス異常予測(SpliceAI, Jaganathanら *Cell* 2019)ヘテロ接合性の消失領域の検出(H3M2 プログラム, Magiら *Bioinformatics* 2014)2つのプログラムによるコピー数解析(XHMM プログラム, jNord プログラム)最新の病的予測スコア(CADD, MCAP, MutationTaster2021等)ミトコンドリア変異の検出

上記6つの特色を有するインフォマティクス解析で、病的変異未同定例のエクソームデータを再解析した。また、新規症例についても同様に解析を行った。

- (2)変異未同定例に対するマルチオミクス(全ゲノム+RNA-seq)解析

過去の解析症例を含めて変異未同定に対してマルチオミクス解析を行った。RNA-seqに用いる検体は当初は末梢血単核細胞を用いていたが、研究過程で尿細胞(human urine-derived cells: hUDCs)が皮膚線維芽細胞を似た発現プロファイルをもち、末梢血単核細胞よりも多くの神経疾患の原因遺伝子が発現していることが分かった。尿細胞は非侵襲的に採取可能であることから、末梢血単核細胞でなく、尿細胞を用いたRNA-seqを施行することとした。

- (3)ゲノム編集マウスによる病的意義の評価と分子病態の解明

我々が同定した新規原因遺伝子である *ATP6V0A1* の変異ノックインマウス、*CAMK2B* の変異ノックインマウスに加えて、2018年にてんかん性脳症の原因遺伝子として報告した *CNPY3* の HA タグ挿入マウスを作成し、分子病態や発現パターンの解析を行った。

## 4. 研究成果

- (1)最先端のインフォマティクス解析によるエクソームデータの再解析と新規症例のエクソーム解析

(エクソームデータの再解析)

最先端のインフォマティクス解析による再解析によって、合計12例で原因となる変異が同定された。初回解析後に報告された新規原因遺伝子の病的バリエーションや、スプライス異常をきたすシノニマスバリエーションやイントロンバリエーションも同定できており、最先端のインフォマティクス解析による再解析の重要性が明らかになった。特筆すべき点として、エクソン-イントロン境界

から 8 塩基離れた病的イントロンバリエーションの同定に成功した (Miyamoto ら Neurogenetics. 2022) (図 1)。SpliceAI と Pangolin の 2 つのスプライス異常予測プログラムで病的と判断されており、Deep learning によるスプライス異常予測が病的なイントロンバリエーションの同定に有用であった。

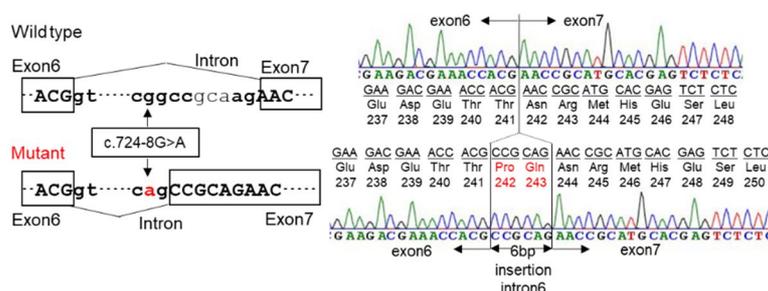


図 1. *GNAO1* のイントロンバリエーションによるスプライシング異常 (6 塩基挿入)

### (新規症例のエクソーム解析)

計 228 症例の全エクソーム解析を行い、108 例 (47.4%) で原因となる遺伝子変異あるいはコピー数異常を同定した。特筆すべき点として、jNord (Uchiyama ら Human Mutation 2020) プログラムを用いることで、*KCNQ2* 遺伝子のエクソン 13 からエクソン 17 までの約 9kb の欠失をエクソーム解析データから同定しており、本プログラムの微細欠失同定に関する有用性を示す知見であった。

### (2) 変異未同定例に対するマルチオミクス (全ゲノム + RNA-seq) 解析

エクソーム解析で原因となる変異未同定 46 例に対して全ゲノム解析を行った。うち 5 例で尿細胞による RNA-seq を行った。15 例 (32.6%) で病的バリエーションを同定でき、うち 5 例は逆位 (図 2) や染色体微細欠失であり、ゲノム構造異常の検出における全ゲノム解析の有用性が明らかになった。

また、深部イントロンバリエーションの同定にも威力を発揮し、エクソンから 312-bp 離れた深部イントロンバリエーションの同定と末梢血単核球を用いた RNA 解析によるスプライス異常の証明 (Hiraide ら *J Hum Genet.* 2020) *CC2D2A* 遺伝子の深部イントロンバリエーションと *Alu* 配列のエクソンへの挿入の同定と尿細胞を用いた RNA 解析でのスプライス異常の証明 (Miyamoto ら *Ann Hum Genet.* Mar 7, online publication) といった、全ゲノム解析による候補バリエーションの同定から RNA 解析による病的意義確定という流れだけでなく、2 例においては尿細胞を用いた RNA-seq 解析と組み合わせたマルチオミクス解析によって、原因となるゲノム異常の同定に成功した (Hiraide ら *J Hum Genet.* 2022; Hiraide ら *J Hum Genet.* Mar 10, online publication)。

この原因遺伝子 (*FBN1* と *TCTN2*) は血液ではほとんど発現しておらず (図 2) かつ SpliceAI では異常が示唆されていなかった。このことから、尿細胞を用いた RNA-seq 解析がスプライス異常を引き起こすイントロンバリエーションの検出に有用であることが示された。

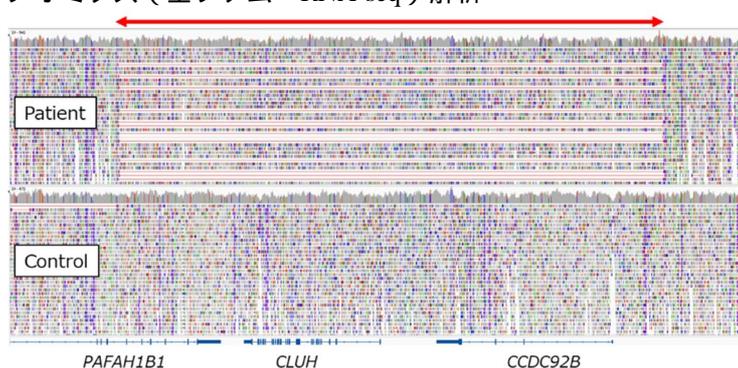


図 2. *PAFAH1B1* に逆位の切断点を有する症例 (上段) とコントロール検体 (下段)

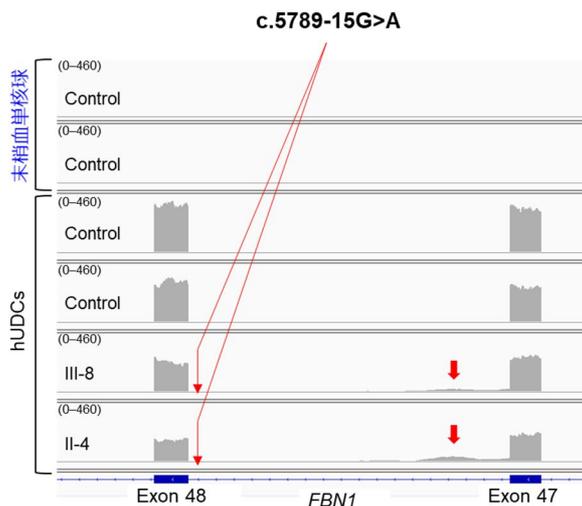


図 3. RNA-seq による *FBN1* のイントロンバリエーション (矢印) によるイントロン保持 (矢頭) 末梢血単核球ではほとんど発現しておらず、尿細胞 (hUDCs) が RNA 解析に有用であった。

### (3) ゲノム編集マウスによる病的意義の評価と分子病態の解明

#### (*ATP6VOA1* の変異ノックインおよびノックアウトマウス)

てんかん性脳症患者の 4 名で *de novo* あるいは両アレル性の変異を *ATP6VOA1* 遺伝子に同定した。その病態を解明するために、*de novo* の R741Q 変異と両アレル性で見つかった A512P 変異を導入したノックインマウスおよびノックアウトマウスを作成した。このうち R741Q 変異ホモ接合性マウスとノックアウトマウスは胎内で死亡し、また A512P 変異ホモ接合性マウスも、患

者と同様、大脳、小脳の神経細胞に異常を示し、生後間もなく体重増加の不良や運動失調などが見られ、2週間以内に死亡した。マウスの脳の各部位を電子顕微鏡で調べたところ、遺伝子変異によってプロトンポンプがうまく機能しないことにより、シナプスの数が減少していることも分かり、これがてんかんの原因になっていると考えられた（図4. Aotoら *Nature Communications* 2021）。

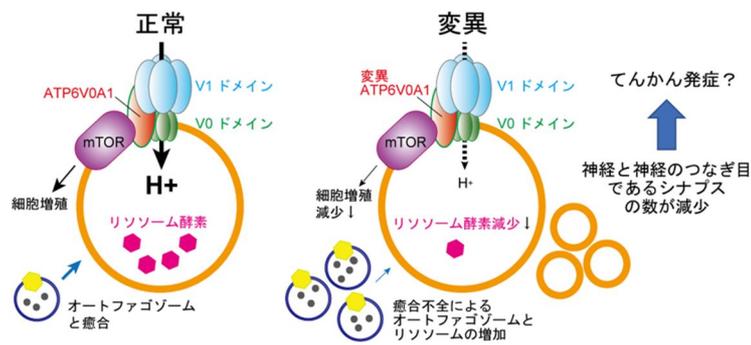


図4. ATP6V0A1の機能と疾患発症のメカニズム。オレンジ色の○がリソソーム、青い○がオートファゴソームを表す

（*CAMK2B* 遺伝子の変異ノックインおよびノックアウトマウス）

てんかん性脳症と小脳失調を呈する患者で同定された *CAMK2B* 遺伝子の P213L 変異をマウスに導入し、またノックアウトマウスも作成して病態解明を行った。ホモ接合型 CaMKIIβ P213L ノックインマウスは、生後2週間から年齢依存的な運動機能障害と成長障害を示した。小脳では、変異は mRNA 転写レベルを変化させなかったが、CaMKIIβ タンパク質レベルは劇的に減少した。さらに、細胞培養からの以前の結果とは対照的に、CaMKIIβ の Thr287 リン酸化も減少していた。CaMKIIβ P213L ノックインマウスは、CaMKIIβ ノックアウトマウスと同様の運動機能障害を示した。このことから、P213L 変異は機能獲得ではなく機能喪失によって疾患を引き起こしていると考えられた。私たちの疾患モデルマウスは、てんかん発作を除いて患者と同様の表現型を示した。その病態機序は脳内変異型 CaMKIIβ の減少であり、*in vivo* と細胞培養では変異の生理的側面が大きく異なることを明確に示す結果となった（Mutohら *J Neurosci Res.* 2022）。

（タグ挿入マウス）

2018年に我々が報告したてんかん性脳症の原因遺伝子 *CNPY3* に関して、HA タグを挿入したマウスを作成し、*Cnpy3* の発現が神経細胞で認められること、またシナプトソームと小胞体に局在していること、生後早期に発現が増加するが、成人に近づくにつれ減少することを明らかにすることができた（Islamら *J Neurosci Methods.* 2023）。また、タグ挿入マウスの有用性についてまとめた論文も報告した（Aotoら *Int J Mol Sci.* 2022）。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計57件（うち査読付論文 57件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Miyamoto Sachiko, Nakamura Kazuyuki, Kato Mitsuhiro, Nakashima Mitsuko, Saitzu Hiroto	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of pathogenic deep intronic variant and exonic LINE 1 insertion in a patient with Meckel syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals 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) 10.1111/ahg.12507	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 Nakashima Mitsuko, Argilli Emanuela, Nakano Sayaka, Sherr Elliott H., Kato Mitsuhiro, Saitzu Hiroto	4. 巻 68
2. 論文標題 De novo CLCN3 variants affecting Gly327 cause severe neurodevelopmental syndrome with brain structural abnormalities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 291 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01106-0	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 Komatsu Kazuyuki, Sakaguchi Kimiyoshi, Shimizu Daisuke, Yamoto Kaori, Kato Fumiko, Miyairi Isao, Ogata Tsutomu, Saitzu Hiroto	4. 巻 70
2. 論文標題 Characterization of <i>KMT2A::MATR3</i> fusion in a patient with acute lymphoblastic leukemia and monitoring of minimal residual disease by nanoplate digital PCR	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	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) 10.1002/pbc.30120	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 Watanabe Kazuki, Nakashima Mitsuko, Wakatsuki Rie, Bunai Tomoyasu, Ouchi Yasuomi, Nakamura Tomohiko, Miyajima Hiroaki, Saitzu Hiroto	4. 巻 8
2. 論文標題 Cognitive Impairment in a Complex Family With AAGGG and ACAGG Repeat Expansions in RFC1 Detected by ExpansionHunter Denovo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e682 ~ e682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000682	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 Islam Md. Monirul, Mutoh Hiroki, Aoto Kazushi, Belal Hazrat, Saitsu Hirotomo	4. 巻 383
2. 論文標題 Cnpy3 mice reveal neuronal expression of Cnpy3 in the brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 109730 ~ 109730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2022.109730	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 Hiraide Takuya, Akita Tenpei, Uematsu Kenji, Miyamoto Sachiko, Nakashima Mitsuko, Sasaki Masayuki, Fukuda Atsuo, Kato Mitsuhiro, Saitsu Hirotomo	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel de novo KCNB1 variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01090-5	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, Takabayashi Shuji, Mutoh Hiroki, Saitsu Hirotomo	4. 巻 23
2. 論文標題 Generation of Flag/DYKDDDDK Epitope Tag Knock-In Mice Using i-GONAD Enables Detection of Endogenous CaMKII and Proteins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11915 ~ 11915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911915	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 Kawashima Sayaka, Yuno Akiko, Sano Shinichiro, Nakamura Akie, Ishiwata Keisuke, Kawasaki Tomoyuki, Hosomichi Kazuyoshi, Nakabayashi Kazuhiko, Akutsu Hidenori, Saitsu Hirotomo, Fukami Maki, Usui Takeshi, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo	4. 巻 37
2. 論文標題 Familial Pseudohypoparathyroidism Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4652	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 Abe Kazuo, Ando Kumiko, Kato Mitsuhiro, Saitsu Hiroto, Nakashima Mitsuko, Aoki Shintaro, Kimura Takashi	4. 巻 8
2. 論文標題 A New Case With Cortical Malformation Caused by Biallelic Variants in <i>LAMC3</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e680 ~ e680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXG.0000000000000680	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 Komatsu Kazuyuki, Fukumura Shinobu, Minagawa Kimio, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto	4. 巻 44
2. 論文標題 A new case of concurrent existence of PRRT2-associated paroxysmal movement disorders with c.649dup variant and 16p11.2 microdeletion syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 474 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.03.008	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 Sakata Yuka, Sano Kentaro, Aoki Shintaro, Saitsu Hiroto, Takanashi Jun-ichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with SPTAN1-related developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	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.braindev.2022.02.001	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 -

1. 著者名 Furukawa Shogo, Miyamoto Sachiko, Fukumura Shinobu, Kubota Kazuo, Taga Toshiaki, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto	4. 巻 9
2. 論文標題 Two novel heterozygous variants in ATP1A3 cause movement disorders	5. 発行年 2022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/s41439-022-00184-y	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 Miyamoto Sachiko, Nakashima Mitsuko, Fukumura Shinobu, Kumada Satoko, Saitsu Hiroto	4. 巻 23
2. 論文標題 An intronic GNAO1 variant leading to in-frame insertion cause movement disorder controlled by deep brain stimulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 neurogenetics	6. 最初と最後の頁 129 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10048-022-00686-5	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 Matsushita Hiroko Baber, Hiraide Takuya, Hayakawa Katsumi, Okano Sozo, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Kato Mitsuhiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Compound heterozygous ADAMTS9 variants in Joubert syndrome-related disorders without renal manifestation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.10.004	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 -

1. 著者名 Hiraide Takuya, Shimizu Kenji, Miyamoto Sachiko, Aoto Kazushi, Nakashima Mitsuko, Yamaguchi Tomomi, Kosho Tomoki, Ogata Tsutomu, Saitsu Hiroto	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome sequencing and RNA sequencing of urinary cells reveal an intronic FBN1 variant causing aberrant splicing	5. 発行年 2022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/s10038-022-01016-1	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 Mutoh Hiroki, Aoto Kazushi, Miyazaki Takehiro, Fukuda Atsuo, Saitsu Hiroto	4. 巻 100
2. 論文標題 Elucidation of pathological mechanism caused by human disease mutation in CaMKII	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 880 ~ 896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.25013	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 Hiraide Takuya, Masunaga Yohei, Honda Akira, Kato Fumiko, Fukuda Tokiko, Fukami Maki, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Ogata Tsutomu	4. 巻 67
2. 論文標題 Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 303 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01000-1	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 Watanabe Kazuki, Nakashima Mitsuko, Kumada Satoko, Mashimo Hideaki, Enokizono Mikako, Yamada Keitaro, Kato Mitsuhiro, Saitsu Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1193 ~ 1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00956-4	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 Hiraide Takuya, Yamoto Kaori, Masunaga Yohei, Asahina Miki, Endoh Yusaku, Ohkubo Yumiko, Matsubayashi Tomoko, Tsurui Satoshi, Yamada Hidetaka, Yanagi Kumiko, Nakashima Mitsuko, Hirano Kouichi, Sugimura Haruhiko, Fukuda Tokiko, Ogata Tsutomu, Saitsu Hiroto	4. 巻 100
2. 論文標題 Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole exome sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 40 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13951	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 Miyamoto Sachiko, Kato Mitsuhiro, Sugiyama Kenji, Horiguchi Ryo, Nakashima Mitsuko, Aoto Kazushi, Mutoh Hiroki, Saitsu Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 A boy with biallelic frameshift variants in TTC5 and brain malformation resembling tubulinopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1189 ~ 1192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00953-7	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 -

1. 著者名 Hiraide Takuya, Tanaka Taihei, Masunaga Yohei, Ohkubo Yumiko, Nakashima Mitsuko, Fukuda Tokiko, Ogata Tsutomu, Saito Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1185 ~ 1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00948-4	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 Hiraide Takuya, Wada Yoshinao, Matsubayashi Tomoko, Kadoya Machiko, Masunaga Yohei, Ohkubo Yumiko, Nakashima Mitsuko, Okamoto Nobuhiko, Ogata Tsutomu, Saito Hiroto	4. 巻 43
2. 論文標題 Novel ALG12 variants and hydronephrosis in siblings with impaired N-glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 945 ~ 951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.05.013	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 Miyamoto Sachiko, Kato Mitsuhiro, et al and Saito Hiroto	4. 巻 66
2. 論文標題 Comprehensive genetic analysis confers high diagnostic yield in 16 Japanese patients with corpus callosum anomalies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1061 ~ 1068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00932-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 -

1. 著者名 Aoto Kazushi, Kato Mitsuhiro, Akita Tenpei, et al. and Matsumoto Naomichi, Saito Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6V0A1 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 Kagami Masayo, Hara-Isono Kaori, Matsubara Keiko, Nakabayashi Kazuhiko, Narumi Satoshi, Fukami Maki, Ohkubo Yumiko, Saitsu Hirotomu, Takada Shuji, Ogata Tsutomu	4. 巻 13
2. 論文標題 ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	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/s13148-021-01106-5	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 Fukuda Tokiko, Hiraide Takuya, Yamoto Kaori, Nakashima Mitsuko, Kawai Tomoko, Yanagi Kumiko, Ogata Tsutomu, Saitsu Hirotomu	4. 巻 63
2. 論文標題 A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 103804 ~ 103804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2019.103804	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 Hiraide Takuya, Kubota Kazuo, Kono Yu, Watanabe Seiji, Matsubayashi Tomoko, Nakashima Mitsuko, Kaname Tadashi, Fukao Toshiyuki, Shimozawa Nobuyuki, Ogata Tsutomu, Saitsu Hirotomu	4. 巻 42
2. 論文標題 POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 363 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.12.012	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 Nakashima Mitsuko, Kato Mitsuhiro, Matsukura Masaru, Kira Ryutarou, Ngu Lock-Hock, Lichtenbelt Klaske D., van Gassen Koen L. I., Mitsuhashi Satomi, Saitsu Hirotomu, Matsumoto Naomichi	4. 巻 65
2. 論文標題 De novo variants in CUL3 are associated with global developmental delays with or without infantile spasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 727 ~ 734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0758-2	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 Itai Toshiyuki et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medical 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) 10.1136/jmedgenet-2020-106896	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 Andelman-Gur Michal M., Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi, Spiegel Ronen, Yosovich Keren, Lev Dorit, Lerman-Sagie Tally, Blumkin Lubov	4. 巻 63
2. 論文標題 Myoclonic tremor status as a presenting symptom of adenylosuccinate lyase deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 104061 ~ 104061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2020.104061	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 Hiraide Takuya, Nakashima Mitsuko, Ikeda Takahiro, Tanaka Daisuke, Osaka Hitoshi, Saito Hiroto	4. 巻 65
2. 論文標題 Identification of a deep intronic POLR3A variant causing inclusion of a pseudoexon derived from an Alu element in Pol III-related leukodystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 921 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0786-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 -

1. 著者名 Hiraide Takuya, Fukumura Shinobu, Yamamoto Akiyo, Nakashima Mitsuko, Saito Hiroto	4. 巻 43
2. 論文標題 Familial periodic paralysis associated with a rare KCNJ5 variant that supposed to have incomplete penetrance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 470 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.10.010	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 Kashiki Hitoshi, Li Heng, Miyamoto Sachiko, Ueno Hiroe, Tsurusaki Yoshinori, Ikeda Chizuru, Kurata Hirofumi, Okada Takumi, Shimazu Tomoyuki, Imamura Hoseki, Enomoto Yumi, Takanashi Jun-ichi, Kurosawa Kenji, Saitsu Hiroto, Inoue Ken	4. 巻 6
2. 論文標題 POLR1C variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology 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) 10.1212/NXG.0000000000000524	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 才津浩智
2. 発表標題 希少疾患の診断の進歩: WES再解析/WGS/RNA-seq解析の現状と有用性
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 才津浩智
2. 発表標題 全ゲノムおよびトランスクリプトーム解析による疾患原因の同定
3. 学会等名 第62回日本先天異常学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 才津浩智
2. 発表標題 網羅的遺伝子解析による病的意義不明例の検出と病態・機能解析
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 Hiroto Saito et al.
2. 発表標題 ATP6V0A1 encoding the 1-subunit of the V0 domain of vacuolar H <sup>+</sup> -ATPases is essential for brain development in humans and mice
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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 才津浩智
2. 発表標題 シンポジウム「ゲノム異常と先天異常」
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 才津浩智
2. 発表標題 教育講演「小児神経疾患の遺伝学的原因検索から病態解明へ」
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020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
研究協力者	中島 光子  (Nakashima Mitsuko)		

6. 研究組織（つづき）

	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	青戸 一司  (Aoto Kazushi)		
研究協力者	武藤 弘樹  (Mutoh Hiroki)		

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