

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03646

研究課題名（和文）脳オルガノイドを用いた巨脳症発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Uncover pathomechanism of megalencephaly using brain organoids.

研究代表者

齋藤 伸治（Saitoh, Shinji）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：00281824

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）：巨脳症患者89例を集積し、42例（47.1%）に病因バリエーションを同定し、巨脳症レジストリーを構築した。

巨脳症患者変異を導入したMYCN-KIマウスおよびMYCNの機能喪失変異ヘテロ接合性に有するMYCN-hKOマウスを作成した。それぞれ、脳サイズの増大と減少が再現され、ヒト疾患が再現された。

ヒトiPS細胞をゲノム編集し、PNPLA8、MYCN、SZT2に変異を導入した細胞を樹立した。それぞれから脳オルガノイドを分化誘導し、解析を行った。脳サイズとsubventricular zone (SVZ)のサイズおよびSVZに存在する外側放射状グリア（oRG）数が関連することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

巨脳症の発症メカニズムを患者集積、マウスモデル、脳オルガノイドの組み合わせにより解明した。巨脳症は脳サイズが大きくなり、様々な神経症状を呈する疾患であり、治療法は存在しない。そのメカニズムを解明することで、創薬への基盤を築くことができた。さらに、脳サイズはヒトの進化の理解に重要である。脳発生における外側放射状グリアが脳サイズ決定に重要な役割を果たしていることを明らかにした今回の研究は、ヒト進化の理解への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We collected 89 cases of megalencephaly patients and identified causative variants in 42 case (47.1%), constructing a megalencephaly registry.

We created MYCN-KI mice introducing mutations identified in megalencephaly patients and MYCN-hKO mice with heterozygous loss-of-function mutations in MYCN. Both models reproduced brain size enlargement and reduction, recapitulating the human disease.

We edited the genome of iPS cells to introduce mutations in PNPLA8, MYCN, and SZT2, establishing cell lines. From each, we induced differentiation into brain organoids and conducted analyses, revealing the association between brain size, sub ventricular zone (SVZ) size, and the number of outer radial glial cells (oRG) in the SVZ.

研究分野：小児科学、遺伝学

キーワード：巨脳症 脳オルガノイド 神経発生 外側放射状グリア 神経幹細胞

1. 研究開始当初の背景

巨脳症は脳容量の増加と神経症状を示す疾患群である。巨脳症の原因として mTOR 経路の機能亢進が明らかにされ、その発症機構解明に大きな進展が得られた (図 1)。mTOR 経路に関連する結節性硬化症では mTOR 阻害剤が有効であり、遺伝性巨脳症に対しても治療可能性が注目されている。私たちは独自の遺伝子パネル解析とエクソーム解析により、巨脳症の原因遺伝子変異の集積を進めると同時に、新規原因遺伝子 *MYCN* の同定に世界に先駆けて成功した。これらの原因遺伝子の集積により一定の遺伝子型表現型連関が示されている。しかし、これらは遺伝子レベルについてであり、それぞれの相互関係や脳の発生的メカニズムとしての理解は進んでいない。

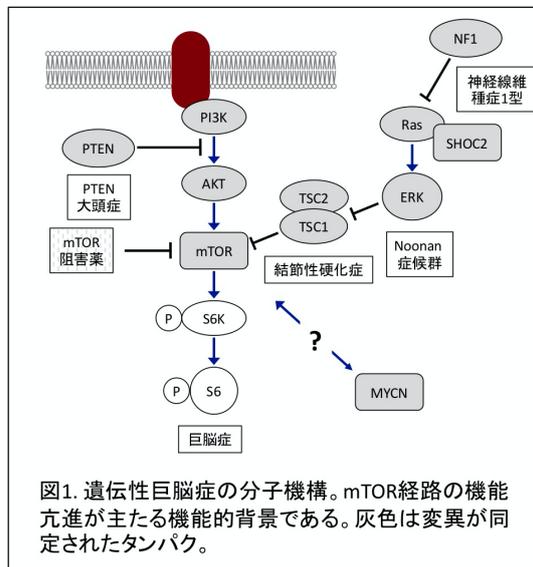
mTOR 経路の機能亢進は巨脳症の主たる原因である (図 1)。一方、私たちの同定した *MYCN* の機能亢進は著明な巨脳症を来すが、白質容量はむしろ減少しており mTOR 経路の機能亢進による巨脳症と異なる所見を有する。*MYCN* も細胞増殖を促進するが、同様の作用がある mTOR 経路との関連は不明である。このように巨脳症の原因となる遺伝子間のクロストークとそれらが支える脳発生における役割は十分に解明されていない。

未診断疾患イニシアチブ (IRUD) に代表されるエクソーム解析の普及により既報告の原因遺伝子以外の遺伝子に機能不明なバリエーションが同定される。これらの未知のバリエーションの意義を知るためには、機能解析が必要になる。しかし、巨脳症の発症メカニズムとしての脳発生のシステムを再現することができないため、機能解析は困難である。モデル動物としてマウスが用いられているが、マウスの脳は人の滑脳症に相当するため、モデルマウスのみで機能解析を行うには限界がある。

2. 研究の目的

上述した課題を解決するためには、マウスではなく、ヒトの脳発生における機能解析が必要である。そこで、本研究の目的はヒトの脳発生を再現する脳オルガノイドを用いて巨脳症の病態を再現することである。そして、巨脳症患者に同定される遺伝子変異の機能解析系を確立する。さらに、マウスモデルと比較検討することで、巨脳症の発生的メカニズムの解明と分類を目的とする。

脳形成・皮質形成の研究は数多い。また、脳サイズに関する研究も様々な観点から多く行われている。しかし、実際の巨脳症患者を集積し、その臨床情報・遺伝学的情報に立脚してそのメカニズムを統合的に行う研究は存在せず、独自のものである。ヒトの脳は近縁の類人猿に比べてもサイズが極めて大きく、脳のサイズの決定はヒトの進化と深く関連している。そのため、ヒトの脳サイズの研究をマウスなどのモデル動物のみで行うことには限界がある。そのため、



ヒト患者のデータに基づく研究には医学的側面のみならず進化論的側面からも価値がある。巨脳症の発生的メカニズムの解明を通して、ヒトの脳の進化のメカニズムに迫りたい。

医学的観点からは、エクソーム解析の普及により意義不明のバリエーションが多く同定されるようになり、その解釈には機能評価の系が必須である。さらに、特に小分子化合物を用いる創薬研究には遺伝子レベルではなく機能単位としての分類が重要である。脳オルガノイドを用いた機能解析系を樹立することで、これらの基盤を構築する。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために下記の研究を実施する。

1) 巨脳症患者の集積とゲノム解析

全国から巨脳症患者を集積し、体系的な遺伝学的解析を実施する。遺伝学的解析としては、mTOR 経路を中心としたパネル解析を実施する。パネル解析で原因バリエーションが同定されない場合は、エクソーム解析もしくは全ゲノム解析の対象とする。

臨床症状と脳 MRI 画像の臨床情報および遺伝学的解析結果を集積し、データベース化を行い、レジストリーを構築する。

2) 患者由来もしくは遺伝子改変 iPS 細胞からの脳オルガノイド作成と解析

正常ヒト iPS 細胞に CRISPR/Cas9 を用いて目的となるバリエーションを導入する。また、患者から末梢血を採血し、単核球を分離し iPS 細胞を作成する。

作成した iPS 細胞から脳オルガノイドを分化誘導する。

作成した脳オルガノイドを用いて免疫組織化学、Western blot 解析、トランスクリプトーム解析を実施する。

3) マウスモデルと脳オルガノイドの比較検討

私たちは先行研究で既に *MYCN* 変異マウスの作製を行った。これまでに患者変異に相当する変異を導入した p. Thr58Met マウス (*MYCN*-KI マウス) および *MYCN* の機能喪失変異である p. Pro60Valfs*49 をヘテロ接合性に有するモデルマウス (*MYCN*-hKO マウス) を作成した²⁾。これらのマウスモデルを用いて、ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドでの表現型と変異導入マウスの発生期脳の表現型との比較検討を行う。

4. 研究成果

1) 巨脳症患者の集積とゲノム解析

巨脳症患者の解析を全国から引き受け、89 例を集積した。その内、mTOR 経路パネル解析にて 39 例 (43.8%) に原因と考えられるバリエーションを同定した。原因遺伝子では *PTEN* 19 例、*AKT3* 6 例、*PIK3R2* 5 例、*PIK3CA* 4 例、*MTOR* 2 例、*CCND2* 1 例であった。パネル解析陰性の患者を対象として、エクソーム解析を 3 例に行い、2 例 (66.7%) に原因と考えられるバリエーションを同定した (*SHOC2* 1 例、*MYCN* 1 例)。さらに、全ゲノム解析を 3 例に行い、1 例 (33.3%) で原因と考えられるバリエーションを同定した (*ZDHHC9* 1 例)。

これらの症例の臨床症状、脳 MRI 画像および遺伝学的解析情報を集積したデータベースを作成した。

2) 患者由来もしくは遺伝子改変 iPS 細胞からの脳オルガノイド作成と解析

まず、脳オルガノイド作成手技を確立するために、小頭症と脳形成異常を呈する *PNPLA8* 遺伝子異常をモデルとして、正常ヒト iPS 細胞および患者由来 iPS 細胞から脳オルガノイドを作成

し、解析を行った¹⁾。その結果、PNPLA8-KO 脳オルガノイドでは subventricular zone (SVZ) のサイズが減少し、SVZ に存在する外側放射状グリア (oRG) が減少することを示した¹⁾。さらに、空間トランスクリプトーム解析を行ったところ、PNPLA8-KO 脳オルガノイドでは神経幹細胞からの分化傾向が促進することが明らかになった¹⁾。

PNPLA8 により実験系が確立したので、私たちが世界で初めて同定した MYCN 機能亢進バリエーション (p. Thr58Met) をヘテロ接合性に導入した MYCN-KI iPS 細胞を樹立し、脳オルガノイドを作成した。同時に、MYCN にフレームシフト変異をヘテロ接合性に導入した MYCN-hKO iPS 細胞を樹立し、同様の脳オルガノイドを作成した。8 週の段階でそれぞれの脳オルガノイドを比較検討したところ、MYCN-KI 脳オルガノイドでは正常対照と比較して SVZ のサイズが増加し、SVZ に存在する oRG も増加することが明らかになった (図 2)。

MYCN-hKO 脳オルガノイドでは逆に、SVZ のサイズが減少し、SVZ に存在する oRG が減少していた。これらの結果は、患者由来 iPS 細胞を用いた実験においても再現された (図 2)。実験結果から、MYCN は oRG の運命決定に重要な役割を果たすことが明らかになった。

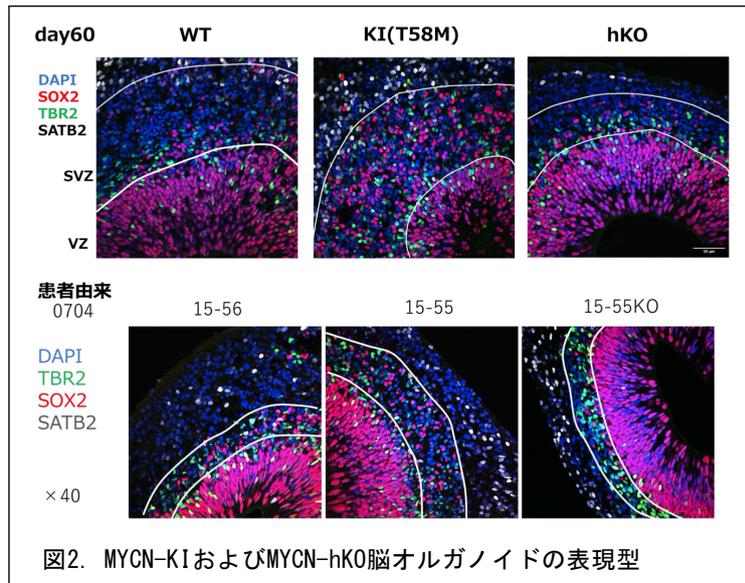


図2. MYCN-KIおよびMYCN-hKO脳オルガノイドの表現型

次に、同様の手法で、SZT2 遺伝子の解析も実施した。SZT2 はアミノ酸依存的に mTOR を抑制する役割が知られている。SZT2 の両アレル性機能喪失により大頭症を伴う知的障害が引き起こされる。私たちは、SZT2 を両アレル性にノックアウトした SZT2-KO iPS 細胞を樹立し、脳オルガノイドを作成した。作成した脳オルガノイドは MYCN-KI 脳オルガノイドと同様に SVZ サイズの増加と oRG の増加を示した。さらに、SZT2-KO 脳オルガノイドではリン酸化 S6 が亢進しており、mTOR 経路の活性化が確認された。

これらの結果から、遺伝子編集を行ったヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドは巨脳症における脳発生過程を再現し、発症メカニズム解明において強力な方法であることが示された。小頭症を示す PNPLA8、巨脳症を示す MYCN および SZT2 脳オルガノイドの結果から、脳のサイズは脳発生過程における oRG の数と関連する可能性が示唆された。oRG はマウスにおいてはほとんど存在せず、ヒトに豊富に存在する。脳発生においては SVZ に存在し、分化能と自己再生能の両方を併せもつ神経幹細胞である。ヒトの脳が著明に増大した背景として、oRG の存在が指摘されている。

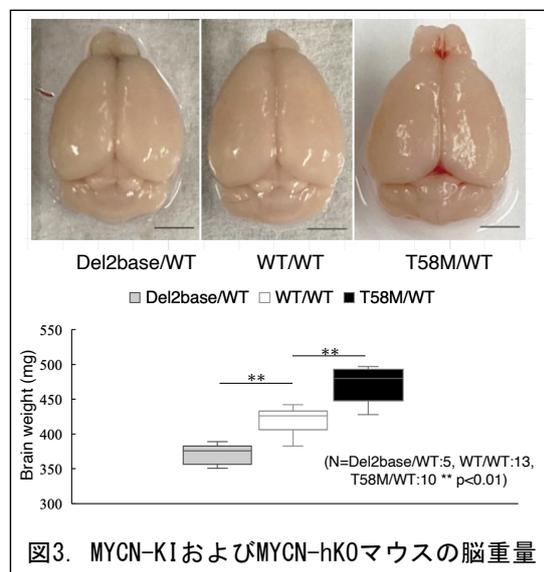


図3. MYCN-KIおよびMYCN-hKOマウスの脳重量

今回の研究により oRG の自己再生と分化の運命決定の制御に様々な遺伝子が関連していることが明らかになった。また、その制御のメカニズムの一つとして、mTOR 経路の活性化が関連していることが示された。

3) マウスモデルと脳オルガノイドの比較検討

MYCN-KI マウスと MYCN-hKO マウスの脳サイズを検討したところ、MYCN-KI マウスでは脳サイズが増大したのに対して、MYCN-hKO マウスでは減少していた (図 3)²⁾。さらに、MYCN-KI マウスでは大脳皮質の厚さが増大し、MYCN-hKO マウスでは減少していた²⁾。また、MYCN-KI マウスでは神経幹細胞の増殖が促進し、神経細胞の遊走が遅延していた²⁾。

これらの結果はヒト脳オルガノイドにおける結果と一致し、異なったモダリティーでの実験結果が互いの結果の理解を補完することを示した。

これらの結果から、脳のサイズ決定の研究には患者情報、マウスモデル、脳オルガノイドでの評価が重要であり、マルチモダリティーアプローチにより脳サイズ決定のメカニズム解明に貢献するとともに、巨脳症発症メカニズムを解明し、創薬の基盤を構築できることを示すことができた。

本研究の支援による主たる論文成果

- 1) Nakamura Y, et al. Biallelic null variants in PNPLA8 cause microcephaly by reducing the number of basal radial glia. Brain (in press)
- 2) Nishio Y, et al. Gain-of-function MYCN causes a megalencephaly- polydactyly syndrome manifesting mirror phenotypes of Feingold syndrome. HGG Adv. 2023;4(4):100238.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakamoto M et al, Saitoh Sは30番目	4. 巻 24
2. 論文標題 Genetic and clinical landscape of childhood cerebellar hypoplasia and atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 2453 ~ 2463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gim.2022.08.007	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 該当する

1. 著者名 Otsuji Shiomi, Nishio Yosuke, Tsujita Maki, Rio Marlene, Huber Celine, Anton-Plagaro Carlos, Mizuno Seiji, Kawano Yoshihiko, Miyatake Satoko, Simon Marleen, van Binsbergen Ellen, van Jaarsveld Richard H, Matsumoto Naomichi, Cormier-Daire Valerie, J.Cullen Peter, Saitoh Shinji, Kato Kohji	4. 巻 60
2. 論文標題 Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 359 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmg-2022-108602	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 Fujimoto Masanori, Nakamura Yuji, Iwaki Toshihiko, Sato Emi, Ieda Daisuke, Hattori Ayako, Shiraki Anna, Mizuno Seiji, Saitoh Shinji	4. 巻 68
2. 論文標題 Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy suggestive of mitotic nondisjunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 87 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01088-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 Narita K et al. Saitoh Sはcorresponding author	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-14161-6	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 Kato Daiki, Mitsuhashi Satomi, Miya Fuyuki, Saitoh Shinji, Okamoto Nobuhiko, Tsunoda Tatsuhiko, Kochi Yuta	4. 巻 67
2. 論文標題 Utility of tissue-specific gene expression scores for gene prioritization in Mendelian diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 739 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01071-8	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 Yamaguchi Naoya, Suzuki Atsushi, Yoshida Aya, Tanaka Tatsushi, Aoyama Kohei, Oishi Hisashi, Hara Yuichiro, Ogi Tomoo, Amano Izuki, Kameo Satomi, Koibuchi Noriyuki, Shibata Yasuhiro, Ugawa Shinya, Mizuno Haruo, Saitoh Shinji	4. 巻 12
2. 論文標題 The iodide transporter Slc26a7 impacts thyroid function more strongly than Slc26a4 in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15151-4	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 Yamamoto Kosuke, Ohashi Kei, Fujimoto Masanori, Ieda Daisuke, Nakamura Yuji, Hattori Ayako, Kaname Tadashi, Ieda Kuniko, Nishino Ichizo, Saitoh Shinji	4. 巻 44
2. 論文標題 Long-term follow-up of a patient with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular atrophy-2 due to a BICD2 variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 578 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.04.006	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 Isobe Kouji, Ieda Daisuke, Miya Fuyuki, Miyachi Rieko, Otsuji Shiomi, Asai Masami, Tsunoda Tatsuhiko, Kosaki Kenjiro, Hattori Ayako, Saitoh Shinji, Mizuno Mihoko	4. 巻 44
2. 論文標題 Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome in a patient with a de novo heterozygous variant in KIF1A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 249 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.11.007	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 Okamoto Nobuhiko, Miya Fuyuki, Tsunoda Tatsuhiko, Kanemura Yonehiro, Saitoh Shinji, Kato Mitsuhiro, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Kosaki Kenjiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Four pedigrees with aminoacyl-tRNA synthetase abnormalities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2765 ~ 2774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-021-05626-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 Hayakawa Kozue, Kawase Koya, Fujimoto Masanori, Nakamura Yuji, Saitoh Shinji	4. 巻 63
2. 論文標題 Utility of breakpoint specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1534 ~ 1536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14644	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 Aiba Kaori, Nakamura Yuji, Sugimoto Mari, Yatsuka Yukiko, Okazaki Yasushi, Murayama Kei, Ohtake Akira, Yokochi Kenji, Saitoh Shinji	4. 巻 64
2. 論文標題 A case of ATR-X syndrome with mitochondrial respiratory chain dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 104251 ~ 104251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2021.104251	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 Negishi Yutaka, Aoki Yusuke, Itomi Kazuya, Yasuda Kazushi, Taniguchi Hiroaki, Ishida Atsushi, Arakawa Takeshi, Miyamoto Sachiko, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Saitoh Shinji	4. 巻 43
2. 論文標題 SCN8A-related developmental and epileptic encephalopathy with ictal asystole requiring cardiac pacemaker implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 804 ~ 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.03.004	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 -

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 dev188755
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 Okamoto Nobuhiko, Miya Fuyuki, Kitai Yukihiro, Tsunoda Tatsuhiko, Kato Mitsuhiro, Saitoh Shinji, Kanemura Yonehiro, Kosaki Kenjiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Homozygous ADCY5 mutation causes early-onset movement disorder with severe intellectual disability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 2975 ~ 2978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-021-05152-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 Ohashi Kei, Fukuhara Satomi, Miyachi Taishi, Asai Tomoko, Imaeda Masayuki, Goto Masahide, Kurokawa Yoshie, Anzai Tatsuya, Tsurusaki Yoshinori, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Yamagata Takanori, Saitoh Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Comprehensive Genetic Analysis of Non-syndromic Autism Spectrum Disorder in Clinical Settings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 4655 ~ 4662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-021-04910-3	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 Hori Ikumi, Ieda Daisuke, Ito Shogo, Ebe Seimi, Nakamura Yuji, Ohashi Kei, Aoyama Kohei, Hattori Ayako, Kokubo Minoru, Saitoh Shinji	4. 巻 43
2. 論文標題 Peripheral nerves are involved in hypomyelinating leukodystrophy-3 caused by a homozygous AIMP1 variant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 590 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.12.008	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 Kondo Yuto, Aoyama Kohei, Suzuki Hisato, Hattori Ayako, Hori Ikumi, Ito Koichi, Yoshida Aya, Koroki Mari, Ueda Kentaro, Kosaki Kenjiro, Saitoh Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 De novo 2q36.3q37.1 deletion encompassing TRIP12 and NPPC yields distinct phenotypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-0107-1	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 Itai Toshiyuki, Miyatake Satoko, Taguri Masataka, et al.	4. 巻 58
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 505 ~ 513
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 Kato Kohji, Miya Fuyuki, Oka Yasuyoshi, Mizuno Seiji, Saitoh Shinji	4. 巻 66
2. 論文標題 A novel missense variant in CUL3 shows altered binding ability to BTB-adaptor proteins leading to diverse phenotypes of CUL3-related disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 491 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00868-9	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 -

〔学会発表〕 計11件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Otsuji S, Nishio Y, Tsujita M, Rio M, Huber C, Anton-Plagaro C, Mizuno S, Kawano Y, Miyatake S, Simon M, van Binsbergen E, van Jaarsveld RH, Matsumoto N, Cormier-Daire V, J Cullen P, Saitoh S, Kato K
2. 発表標題 Clinical diversity and molecular mechanism of VPS35L-associated Ritscher-Schinzel syndrome.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura Y, Shimada IS, Fujimoto M, Sato E, Ieda D, Hattori A, Miya F, Tsunoda T, Okubo Y, Haginoya K, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Arioka Y, Ozaki N, Kato Y, Saitoh S.
2. 発表標題 Biallelic variants in PNPLA8 disrupt cortical gyrification through aberrant mitochondrial dynamics.
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 Fujimoto M, Nakamura Y, Iwaki T, Sato E, Ieda D, Hattori A, Shiraki A, Mizuho S, Saitoh S.
2. 発表標題 Angelman syndrome with mosaic paternal uniparental disomy caused by mitotic nondisjunction.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura Y, Shimada I, Fujimoto M, Sato E, Ieda D, Hattori A, Miya F, Tsunoda T, Okubo Y, Haginoya K, Koshimizu E, Miyatake S, Matsumoto N, Arioka Y, Ozaki N, Kato Y, Saitoh S
2. 発表標題 PNPLA8 deficiency induces microcephaly and reduces neurogenesis in a brain organoid model.
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大橋圭、川岡奈緒実、谷合弘子、三宅紀子、松本直通、齋藤伸治
2. 発表標題 NAA15遺伝子の変異に伴う重度知的発達症ならびに自閉スペクトラム症の男児の一例.
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村勇治、嶋田逸誠、加藤洋一、齋藤伸治
2. 発表標題 ミトコンドリアホスホリパーゼPNPLA8機能喪失は神経系細胞においてミトコンドリアダイナミクス異常を引き起こす。
3. 学会等名 第66回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Otsuji S, Kato K, Lequesne CH, Mizuno S, Rio M, Miyatake S, Nishio Y, Matsumoto N, Cormier-Daire V, Saitoh
2. 発表標題 VPS35L pathogenic variants cause 3C/Ritscher-Scinzel-like syndrome: Description of two novel cases confirming the pathogenicity and clinical diversity.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics Virtual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Nishio, Kohji Kato, Tran Mau-Them Frederic, Shiomi Otsuji, Chloe Quelin, Hisashi Oishi, Yoshiyuki Takahashi, Shinji Saitoh
2. 発表標題 MYCN gain-of-function variants induce excess proliferation of neurons and cause a novel megalencephaly syndrome.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics Virtual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuji Nakamura, Kana Hosoki, Daisuke Ieda, Ikumi Hori, Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Shinji Saitoh
2. 発表標題 Mild Phenotypic features associated with non-truncating UBE3A mutations in Angelman syndrome.
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 堀いくみ, 宮冬樹, 中島光子, 中村勇治, 家田大輔, 大橋圭, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 角田達彦, 才津浩智, 金村米博, 小崎健次郎, 齋藤伸治
2. 発表標題 当院でエキソーム解析を実施した小児神経疾患症例の臨床的検討.
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 Shiomi Otsuji, Kohji Kato, Seiji Mizuno, Satoko Miyatake, Naomichi Matsumoto, Shinji Saitoh
2. 発表標題 A novel case with biallelic VPS35L variants confirms VPS35L as a causative gene of 3C/Ritscher-Schinzel-like syndrome.
3. 学会等名 第65回人類遺伝学会
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
研究分担者	加藤 洋一 (Kato Yoichi) (10815161)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	大石 久史 (Oishi Hisashi) (30375513)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	嶋田 逸誠 (Shimada Issei) (40833265)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	

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
研究分担者	宮 冬樹 (Miya Fuyuki) (50415311)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	

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