

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09916

研究課題名(和文) MAP3K7遺伝子変異に起因する骨異形疾患における表現型異質性発症機序の解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of phenotypic heterogeneity in MAP3K7 related disorders

研究代表者

柳 久美子 (Yanagi, Kumiko)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・研究員

研究者番号：90294701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心脊椎手根骨顔症候群(CSCF)症例の新規MAP3K7バリエーション機能と表現型発現との関連を明らかにした。MAP3K7バリエーションは自己リン酸化部位のミスセンスバリエーションで自己リン酸化の減弱を伴っていた。MAP3K7を選択的に抑制したゼブラフィッシュでは、CSCFで特徴的な表現型が現れる頭部や心に異常を確認した。また、患者細胞ではMAP3K7刺激に対する細胞接着性が減弱すること示した。さらに、CSCF様の表現型を呈する症例でMAP3K7と複合体を形成するTAB2に新規フレームシフトバリエーションを同定した。これらの結果よりCSCF様の表現型はMAP3K7シグナル経路の機能喪失によると考察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、心室中隔欠損、手根骨癒合、特異的な顔貌、歯の放出遅延などのCSCFの表現型発現にMAP3K7の機能喪失型バリエーションが関与していることがin vitroやin vivoでの解析を通じて明確に示すことができた。加えて、CSCF様の表現型を呈する別の症例でMAP3K7と複合体を形成するTAB2に新規のフレームシフトバリエーションを同定されたことは、MAP3K7を中心とする機能喪失型のシグナルカスケードがCSCF類似の表現型に関与することを示唆しており、あらたな疾患概念の提唱につながる可能性が高く、学術的にも意義のある発見となった。

研究成果の概要(英文)：MAP3K7 is known as a causative gene for cardiospinocarpal facies syndrome (CSCF) which is characterized by cardiac abnormalities, carpal fusion, and dysmorphic facial appearance. In this study, we identified a novel pathogenic variant of MAP3K7 (p.Ser192Gly) and analysed its function.

In silico analysis predicted that the variant would result in the loss of the phosphorylation site, and attenuation of its autophosphorylation was confirmed by in vitro analysis. In zebrafish in which MAP3K7 was selectively suppressed with MAP3K7 inhibitors or morpholino, the number of individuals with a CSCF-like phenotype was significantly increased. Peripheral blood cells obtained from the CSCF patient had reduced cell adhesion to MAP3K7 stimulation. We also identified a novel frameshift variant in TAB2 which formed a complex with MAP3K7 in patients with CSCF-like phenotype. These results suggested that loss of function of the MAP3K7 pathway might be involved in the CSCF-like phenotype.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：心脊椎手根骨顔症候群 前頭・骨幹端異形成症 MAP3K7 単一遺伝性疾患 表現型異質性 網羅的遺伝学的解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

(1) 研究開始当初の背景

網羅的な遺伝学的解析が浸透し知見が集積することで、単一遺伝子が原因とされる疾患であっても表現型が異なる例や、表現型が類似する疾患であっても異なる遺伝子が原因となっている例は、それほど稀なことではないことが知られるようになった。その機序として、同一遺伝子内の病的バリエーションであっても、バリエーションの部位や種類が異なればタンパク質としての機能が異なることや、複数の遺伝子が同一のシグナル経路に関与することで類似した表現型を発現することが想定されている。疾患表現型への分子病態の関与を解明するためには、個々の病的バリエーションについてその機能を解析していく必要がある。

本研究では心室中隔欠損、手根骨癒合、特異的な顔貌などを特徴とする心脊椎手根骨顔症候群(CSCF)の原因遺伝子として知られる *MAP3K7* 遺伝子の病的バリエーションについて遺伝学的、細胞生物学的、モデル生物学的に解析することで、本疾患の病態発症機序の解明を試みた。

(2) 研究の目的

CSCFに見出された *MAP3K7* 遺伝子バリエーションについて以下の作業仮定を検証し、バリエーションそのものの機能に基づく疾患発症の分子病態を解明する。

- 作業仮説 (1) CSCF は *MAP3K7* の機能喪失 (loss of function) により発症する
(2) FMD は *MAP3K7* の機能獲得 (gain of function) により発症する

(3) 研究の方法

(1) 網羅的遺伝学的解析

臨床的に CSCF 様の表現型を呈する患者について網羅的ゲノム解析を行い、病的バリエーションの同定を試みる。

(2) *In silico* 解析

CSCF 患者で検出された *MAP3K7* 病的バリエーション表現型の原因となるバリエーションについて *in silico* 解析により、機能発現への影響を予測する。

(3) *In vitro* 解析

In silico 解析で予測された結果を細生物学的に解析し検証する。

(4) *In vivo* 解析

ゼブラフィッシュでモデルを作成し、形態形成に及ぼす影響を観察する。

(4) 研究成果

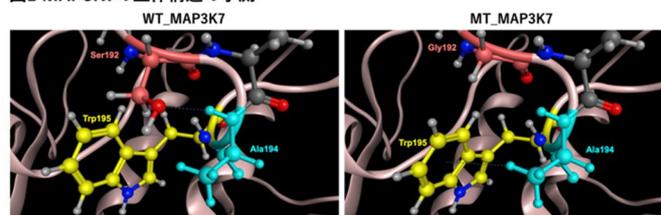
(1) 網羅的遺伝学的解析

臨床的に CSCF と診断された患者 1 例で *MAP3K7* の自己リン酸化部位とされるセリンに新規のミスセンスバリエーション (p.Ser192Gly) を同定した。加えて、CSCF 様の表現型を呈する別の 1 例で *MAP3K7* と複合体を形成する *TAB2* に新規のフレームシフトバリエーション (p.Arg420Glnfs*27) を同定した。これらのバリエーションは公開されている各種アレル頻度データベースおよび自験例に基づいて我々が独自に構築したアレル頻度データベースには登録されておらず、健常者には認められない非常に稀なバリエーションであることが判明した。また、検出されたバリエーションは、各種の予測ソフトウェア (CADD; <https://cadd.gs.washington.edu/>, PolyPhen2; <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>, SIFT; http://provean.jcvi.org/genome_submit_2.php?species=human) で影響が大きいと評価され、両バリエーションとも病的である可能性が高いと推察された。

(2) *In silico* 解析

MAP3K7 ミスセンスバリエーションは文献的に自己リン酸化部位であることが示されている。タンパク質の立体構造を予測した結果では、194 番目のセリンがグリシンに変化することで 194 番目のアラニンとの間の水素結合が失われ、立体構造も大きく変化すると予想された (図 1)。いっぽう、*TAB2* フレームシフトバリエーションから翻訳されるタンパク質は *MAP3K7* との結合に関わる領域が欠失していると予測され (図 2 *MT_TAB2*)、いずれのバリエーションも *MAP3K7* シグナル伝達経

図1 *MAP3K7* の立体構造の予測



192番目のアミノ酸付近の立体構造の予測図を示す。WT_MAP3K7は野生型、MT_MAP3K7は患者で認められたバリエーションを示す。*MAP3K7*の結晶構造 (PDB #2EVA) を立体構造予測ソフトウェアMOE (Molecular Operating Environment) にインポートし、標的となるアミノ酸を変化させて比較した。

図2 *TAB2* のドメイン構造とCSCF様の表現型を呈する患者で同定されたバリエーション



路の機能が喪失していると考えられる。

(3) *In vitro* 解析

ADP-Glo™ Kinase Assayにてリン酸化について測定した結果、新規ミスセンスバリエーションではMAP3K7の自己リン酸化が野生型に比較して減弱していることが明らかとなり、*in silico*での予測と一致する結果が得られた。

MAP3K7はT細胞ではT細胞受容体からのシグナルを受けて下流のNF- κ BおよびMAPKを活性化し、細胞増殖あるいは細胞間接着に働く。患者および健常者由来の末梢血単核球をCD3/CD28で刺激したところ、患者由来細胞、健常者由来細胞の両方で細胞増殖については有意差が認められなかったが、細胞接着性が患者由来細胞で明らかに減弱していることが判明した。患者から得られた試料に限界があり、今回は末梢血単核球のみでの検討になったが、少なくともT細胞では細胞接着性が減弱しており、CFCSの表現型発現に関与している可能性が強く示唆された。

(4) *In vivo* 解析

ヒトCSCF患者では特徴的な顔貌を呈し、心室中隔欠損や僧帽弁逆流など心に形態異常が認められることが多い。*In silico*および*in vitro*の解析結果を踏まえ、ゼブラフィッシュ胚をモルフォリノおよびTAK1選択的inhibitorで処理したところ、成長したゼブラフィッシュでは、ヒトCSCF患者で症状が強く現れる心臓や顔面に形態異常を認める個体が有意な頻度で観察されることが明らかとなった。

これらの結果をからMAP3K7経路の機能喪失がCFCSの表現型発現に深く関与していることが考察された。

(5) 国内外における位置づけとインパクト

本研究で、CSCFの病態発症にMAP3K7の機能喪失型バリエーションが関与していることが*in vitro*や*in vivo*での解析を通じて明確に示すことができた。加えて、CSCF様の表現型を呈する別の症例でMAP3K7と複合体を形成するTAB2に新規のフレームシフトバリエーションを同定されたことは、MAP3K7を中心とする抑制性のシグナルカスケードがCSCF類似の表現型に関与することを示唆しており、あらたな疾患概念の提唱につながる可能性が高く、学術的に意義のある発見となった。

(6) 今後の展望

本研究では心脊椎手根骨顔症候群(CSCF)の原因遺伝子としてのMAP3K7バリエーションについて機能解析を行い、MAP3K7機能喪失型バリエーションおよびMAP3K7と結合する領域を欠失したTAB2バリエーションがCSCF様の病態発症と関連することを示した。一方で、MAP3K7は頭蓋骨の進行性、弥漫性の骨増殖症を特徴とする前頭・骨幹端異形成症(FMD)の原因遺伝子としても知られる。後者の病的バリエーションは機能獲得型である可能性が示唆されているが、MAP3K7と複合体を構成する分子の機能獲得型バリエーションは報告されていない。今後、MAP3K7を中心としたシグナルの増強/減弱と表現型発現に関する研究はますます注目される分野になると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Haga Shunsuke, Takeguchi Ryo, Tanaka Ryosuke, Satake Akira, Makita Yoshio, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Takahashi Satoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical characteristics of muscle cramps in hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome associated with a novel COL4A1 pathogenic variant: A family case study	5. 発行年 2023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.2023.02.008	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 Yanagi Kumiko, Coker Jonathan, Miyana Kaori, Aso Seiji, Kobayashi Nana, Satou Kazuhito, Richman Adam, Indupuru Suneel, Matsubara Yoichi, Kaname Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic CC2D2A variants, SNV and LINE-1 insertion simultaneously identified in siblings using long-read whole-genome sequencing and haplotype phasing	5. 発行年 2023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/s10038-023-01130-8	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 Takeuchi Ichiro, Yanagi Kumiko, Takada Shuji, Uchiyama Toru, et.al.	4. 巻 151
2. 論文標題 STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1402 ~ 1409.e6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jaci.2022.12.802	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 Iijima Hiroyuki, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Kubota Mitsuru	4. 巻 64
2. 論文標題 Feeding disorder in a patient with Wiedemann?Steiner syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	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/ped.15203	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 Chinen Yasutsugu, Nakamura Sadao, Yanagi Kumiko, Kaneshi Takuya, Goya Hideki, Yoshida Tomohide, Satou Kazuhito, Kaname Tadashi, Naritomi Kenji, Nakanishi Koichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Additional findings of tibial dysplasia in a male with orofacioidigital syndrome type XVI	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/s41439-022-00187-9	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 Nishi Eriko, Takenouchi Toshiki, Miya Fuyuki, Uehara Tomoko, Yanagi Kumiko, Hasegawa Yuiko, Ueda Kimiko, Mizuno Seiji, Kaname Tadashi, Kosaki Kenjiro, Okamoto Nobuhiko	4. 巻 188
2. 論文標題 The novel and recurrent variants in exon 31 of <i>CREBBP</i> in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 446 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62533	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 Ueda K, Ogawa S, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Yanagi K, Kaname T, Yamamoto T, Okamoto N.	4. 巻 185
2. 論文標題 Blended phenotype of combination of HERC2 and AP3B2 deficiency and Angelman syndrome caused by paternal isodisomy of chromosome 15	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A	6. 最初と最後の頁 3092-3098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62371	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-Shimojima K, Akagawa H, Yanagi K, Kaname T, Okamoto N, Yamamoto T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Deep intronic deletion in intron 3 of PLP1 is associated with a severe phenotype of Pelizaeus-Merzbacher disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00144-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 Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kanemura Y, Saitoh S, Kato M, Yanagi K, Kaname T, Kosaki K	4. 巻 43
2. 論文標題 Four pedigrees with aminoacyl-tRNA synthetase abnormalities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurol Sci	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 Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saitsu H	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 Clin Genet	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 Okamoto T, Nakamura A, Hayashi A, Yamaguchi T, Ogawa Y, Natsuga K, Yanagi K, Hotta K	4. 巻 25
2. 論文標題 Successful kidney transplantation in a patient with neonatal-onset ILNEB	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant	6. 最初と最後の頁 e13971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/petr.13971	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 Yanagishita T, Hirade T, Shimojima Yamamoto K, Funatsuka M, Miyamoto Y, Maeda M, Yanagi K, Kaname T, Nagata S, Nagata M, Ishihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Sakata Y, Kosaki K, Yamamoto T	4. 巻 185
2. 論文標題 HECW2-related disorder in four Japanese patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am Med Genet A	6. 最初と最後の頁 2895-2902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62363	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 Takeuchi H, Higurashi N, Kawame H, Kaname T, Yanagi K, Nonaka Y, Hirotsu T, Matsushima S, Shimizu T, Gomi T, Fukasawa N	4. 巻 17
2. 論文標題 GFAP variant p.Tyr366Cys demonstrated widespread brain cavitation in neonatal Alexander disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiol Case Rep	6. 最初と最後の頁 771-774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.11.066	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 Kirikae H, Uematsu M, Numata-Uematsu Y, Saijo N, Katata Y, Oikawa Y, Kikuchi A, Yanagi K, Kaname T, Haginoya K, Kure S	4. 巻 44
2. 論文標題 Two types of early epileptic encephalopathy in a Pitt-Hopkins syndrome patient with a novel TCF4 mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 148-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.09.003	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 Nishi E, Takenouchi T, Miya F, Uehara T, Yanagi K, Hasegawa Y, Ueda K, Mizuno S, Kaname T, Kosaki K, Okamoto N	4. 巻 188
2. 論文標題 The novel and recurrent variants in exon 31 of CREBBP in Japanese patients with Menke-Hennekam syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A	6. 最初と最後の頁 446-453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62533	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 Kanamaru Y, Uchiyama T, Kaname T, Yanagi K, Ohara O, Kunishima S, Ishiguro A.	4. 巻 -
2. 論文標題 ETV6-related thrombocytopenia associated with a transient decrease in von Willebrand factor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol	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) 10.1007/s12185-021-03136-4	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 Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCD1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	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/s10038-021-00915-z	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 Okamoto T, Nakamura A, Hayashi A, Yamaguchi T, Ogawa Y, Natsuga K, Yanagi K, Hotta K	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful kidney transplantation in a patient with neonatal-onset ILNEB	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant.	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/ptr.13971	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 Kawano-Matsuda F, Maeda T, Kaname T, Yanagi K, Ihara K	4. 巻 30
2. 論文標題 X-linked mental retardation and severe short stature with a novel mutation of the KDM5C gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 61-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.30.61	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 Fukuhara Y, Miura A, Yamazaki N, So T, Kosuga M, Yanagi K, Kaname T, Yamagata T, Sakuraba H, Okuyama T	4. 巻 25
2. 論文標題 A cDNA analysis disclosed the discordance of genotype-phenotype correlation in a patient with attenuated MPS II and a 76-base deletion in the gene for iduronate-2-sulfatase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Genet Metab Rep	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.ymgmr.2020.100692	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 Okano S, Miyamoto A, Makita Y, Taketazu G, Kimura K, Fukuda I, Tanaka H, Yanagi K, Kaname T	4. 巻 63
2. 論文標題 Severe gastrointestinal symptoms caused by a novel DDX3X variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Med Genet	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.ejmg.2020.104058	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 Zarate YA, Uehara T, Kaname T, Ishitani T, Kosaki K. et. al.	4. 巻 -
2. 論文標題 CDK19-related disorder results from both loss-of-function and gain-of-function de novo missense variants.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genet Med.	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/s41436-020-01091-9	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 Chinen Y, Yanagi K, Nakamura S, Nakayama N, Kamiya M, Nakayashiro M, Kaname T, Naritomi K, Nakanishi K.	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel homozygous missense SLC25A20 mutation in three CACT-deficient patients: clinical and autopsy data.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	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/s41439-020-0098-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 Tanaka R, Takahashi S, Kuroda M, Takeguchi R, Suzuki N, Makita Y, Narumi-Kishimoto Y, Kaname T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Biallelic SZT2 variants in a child with developmental and epileptic encephalopathy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epileptic Disord	6. 最初と最後の頁 501-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/epd.2020.1187	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 Azuma N, Uchida T, Kikuchi S, Sadahiro M, Shintani T, Yanagi K, Higashita R, Yamashita A, Makita Y, Kaname T.	4. 巻 84
2. 論文標題 NT5E Genetic Mutation Is a Rare But Important Cause of Intermittent Claudication and Chronic Limb-Threatening Ischemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1183-1188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0153	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 Kaname T.	4. 巻 65
2. 論文標題 A commentary on germline mutations of multiple breast cancer-related genes are differentially associated with triple-negative breast cancers and prognostic factors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 589-590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0767-1	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 Uehara T, Abe K, Oginuma M, Ishitani S, Yoshihashi H, Okamoto N, Takenouchi T, Kosaki K, Ishitani T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pathogenesis of CDK8-associated disorder: two patients with novel CDK8 variants and in vitro and in vivo functional analyses of the variants.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 17575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74642-4.	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Miori Sato, Tomomi Hidai, Makiko Omata, Kazuhito Satou, Masahiko Yamamori, Arisa Igarashi, Taiga Aoki, Takaya Iida, Masato Kantake, Yosuke Baba, Kazuki Miyabayashi, Ichiro Nomura, Ryo Tanaka, Kazue Yoshida, Yukihiro Ohya, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 Whole genome sequencing resolved a whole exome negative patient with congenital ichthyosis and severe atopic dermatitis
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Arisa Igarashi, Tomomi Hidai, Taiga Aoki, Yasuyuki Fikuhara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 An aberrantly spliced FGFR2 transcript variant identified in the patient with craniosynostosis syndrome
3. 学会等名 2022日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Yasutsugu Chinen, Kazuhito Satou, Arisa Igarashi, Kenji Naritomi, Koichi Nakanishi, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 Two novel variants in POLA1 and BC1D8B identified in a Japanese patient with failure to thrive, mild intellectual delay, skin pigmentation and renal failure
3. 学会等名 The European Society of Human Genetics 2022(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Eriko Nishi, Arisa Igarashi, Maki Omata, Yukimi Abe, Nana Kobayashi, Kazuhito Satou, Kanako Ishii, Nobuhiko Okamoto, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 Clinical features and molecular characterization of three Japanese patients with autosomal dominant Robinow syndrome caused by DVL3 variants
3. 学会等名 European Society of Human Genetics
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Jonathan Coker, Kaori Miyana, Makiko Omata, Tomomi Hidai, Arisa Igarashi, Kazuhito Sato, Adam Richman, Suneel Indupuru, Yoichi Matsubara, Hemant Thapar, Tadashi Kaname.
2. 発表標題 Long-read whole-genome sequencing with phasing analysis reveals the cause of a suspected family with Joubert syndrome.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Suzuka Toguchi, Kazuhito Sato, Madoka Inoue, Kenji Naritomi, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 A Japanese girl with a novel variant of PIK3R1 showed deterioration of insulin resistance to biguanide treatment.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池敦夫、岩澤伸哉、柳久美子、小林康子、荻野谷和裕、松本浩、黒澤健司、落合正行、酒井康成、三宅紀子、新堀哲也、松本直通、要匡、青木洋子、東海林互、呉繁夫
2. 発表標題 JIP3をコードするMAPK8IP3のrecurrent de novo variantsは痙性麻痺、指摘障害、脳梁低形成を起こす
3. 学会等名 第27回日本遺伝子診療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳久美子、守本倫子、磯まなみ、五十嵐ありさ、松原洋一、要匡
2. 発表標題 A novel missense variant located within in GTP binding motif of GNAI3
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳久美子、守本倫子、松原洋一、要匡
2. 発表標題 Recognizable morphological characteristics of mandibular jaw distinguishing ARCND1 from other micrognathism Auriculocondylar
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kumiko Yanagi, Noriko Morimoto, Nana Kobayashi, Yukimi Abe, Yoichi Matsubara, Tadashi Kaname
2. 発表標題 A novel variant within the G4 box of GNAI3, one of the catalytic domains of guanine nucleotide-binding, in a Japanese patient with Auriculocondylar syndrome 1
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
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	要 匡 (KANAME TADASHI) (40264288)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部・部長 (82612)	
研究分担者	石谷 太 (Ishitani Tohru) (40448428)	大阪大学・微生物病研究所・教授 (14401)	

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
---------	---------