

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17936

研究課題名（和文）限局性皮質異形成における体細胞変異、コピー数異常検出による遺伝的原因の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the genetic causes of focal cortical dysplasia by detection of somatic variants and copy number variants

研究代表者

藤田 京志（FUJITA, Atsushi）

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：20805113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：限局性皮質異形成等を認める64症例に対して、病変部脳組織由来DNAを用いた解析を行い、37症例において遺伝的原因が判明した。これらのうち、報告の少ないまたは新規の原因遺伝子は、PTPN11とMAP2K1のバリエーション、MTORのインフレームバリエーションであった。限局性皮質異形成はmTORパスウェイ上に位置する遺伝子が主に解析対象とされているが、本研究において検出されたRAS/MAPKパスウェイの遺伝子にも着目していく必要がある事が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

限局性皮質異形成（FCD）では原因バリエーションの大部分がmTORパスウェイの遺伝子であるため、これらに着目した遺伝子解析が行われていることが多い。また、FCDの治療は抗てんかん薬や外科的治療の他にmTOR阻害薬の治療が実施されている。本研究ではmTORパスウェイにつながるRAS/MAPKパスウェイの遺伝子のバリエーションを検出した。今後、mTORパスウェイの異常の有無が治療薬選択の情報となる可能性もあるため、RAS/MAPKパスウェイの遺伝子を含む遺伝子解析も原因バリエーション検出に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Genetic analysis using DNA from brain lesion tissues identified causal variants in 37 of 64 cases with focal cortical dysplasia (FCD) or other abnormalities of cortical development. Of these, somatic variants of PTPN11 and MAP2K1 and in-frame deletion in MTOR have rarely or never been reported in FCD. This study indicates that genetic analysis for FCD and other types of cortical developmental malformations should also focus on the RAS/MAPK pathway genes, in addition to mTOR pathway genes which are often responsible for FCD.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：難治性てんかん 体細胞変異 次世代シーケンス mTOR 単一遺伝子疾患

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

限局性皮質異形成 (Focal cortical dysplasia, FCD) は大脳皮質における局所の形成異常で、皮質層構造において細胞配列の異常や異型細胞を認め、難治性てんかんの原因として知られている。FCDの原因として、mTOR パスウェイ関連遺伝子 (*MTOR*, *DEPDC5*, *TSC1*, *TSC2*) の脳組織特異的な体細胞バリエントが報告されており、FCD の遺伝子変異解析においては同パスウェイに着目した解析が行われている。また、近年には *DEPDC5* や *TSC2* の生殖細胞系列バリエントと脳組織特異的な体細胞バリエントの 2 ヒットも少数ではあるが報告されている。

所属研究室において、これまでに FCD 症例に対して血液・脳組織由来のペア DNA サンプルと次世代シーケンサーを用いた高感度な体細胞バリエント解析を実施したが、69% (42/61) は原因バリエントを見いだせていない。また、1 症例においては全エクソーム解析データから脳組織特異的な体細胞 CNV を検出した。このことから、未解決症例の脳組織特異的な体細胞 CNV の関与が示唆された。

FCD の治療においては抗てんかん薬や外科的治療の他に mTOR 阻害薬の治験が実施されており、mTOR パスウェイの異常の有無が治療薬選択の重要な情報となる可能性が推測される。

2. 研究の目的

本研究では FCD において脳組織特異的な体細胞バリエントまたは体細胞 CNV の検出を行い、新規原因遺伝子の同定を目指す。

3. 研究の方法

(1) mTOR パスウェイ関連遺伝子のディープシーケンス: 分子バーコードを組み合わせた正確性の高いターゲットキャプチャーを用いて、3,000x の読み取り深度を目標に実施し、アレル頻度 0.5% 以上の低頻度体細胞バリエントを対象に解析を行った。検出されたバリエントの検証は候補バリエントを含む PCR 産物と次世代シーケンサーを用いたディープシーケンス (10,000x の読み取り深度によりアレル頻度 1% 程度まで検証可能) により行った。

(2) 脳組織と血液由来 DNA を用いた全エクソーム解析: 読み取り深度は生殖細胞系列バリエント解析の場合の 70-90x よりも多い 200x を目標にシーケンスを実施した。また、体細胞バリエント検出ソフトは Mutect2, VarScan2 を使用してバリエントアレル頻度 5% 以上を対象に網羅的な解析を行なった。生殖細胞系列バリエントについては所属研究室の解析系 (UnifiedGenotyper) を使用した。

(3) 脳組織特異的な CNV の検出: 次世代シーケンスデータを用いた CNV 解析を実施した。所属研究室の生殖細胞系列の解析系においてはアレル頻度 20-30% までの CNV の場合には検出可能である。また、SNP アレイはアレル頻度 10% 程度までは目視で検出可能であるため、並行して行った。体細胞 CNV が認められた場合には高感度なドロップレットデジタル PCR を用いて多重測定することで検証を実施した。

4. 研究成果

研究開始当初から終了までに集積された、限局性皮質異形成等の症例は 64 症例で、病変部脳組織と血液由来 DNA を用いた解析により遺伝的原因の同定を行った。原因が判明したのは 37 症例でそのバリエントは生殖細胞系列バリエントが 4 個、病変部脳組織特異的な体細胞バリエントが 35 個であった。これらのバリエントのうち、3 個は遺伝子コピー数の変化、36 個は一塩基置換や小さいサイズの挿入欠失であった。

今回検出されたバリエントのうち、これまでに報告の少ない、または新規の原因遺伝子として *PTPN11* と *MAP2K1* のバリエント、*MTOR* のインフレームバリエントがある。これらのバリエントに対して、培養細胞と発現ベクターを用いた実験により、以前より FCD の原因として考えられている mTOR パスウェイの活性化を確認した。その結果、*MTOR* のインフレームバリエント、*MAP2K1* のバリエントでは mTOR パスウェイの活性化が野生型に比べて有意に上昇していた。また、*PTPN11*

では統計的に有意差は認められなかったが、実験条件によっては野生型と比べて mTOR パスウェイの活性が上昇している傾向が認められ、疾患発症への関与が考えられた (図 1)。

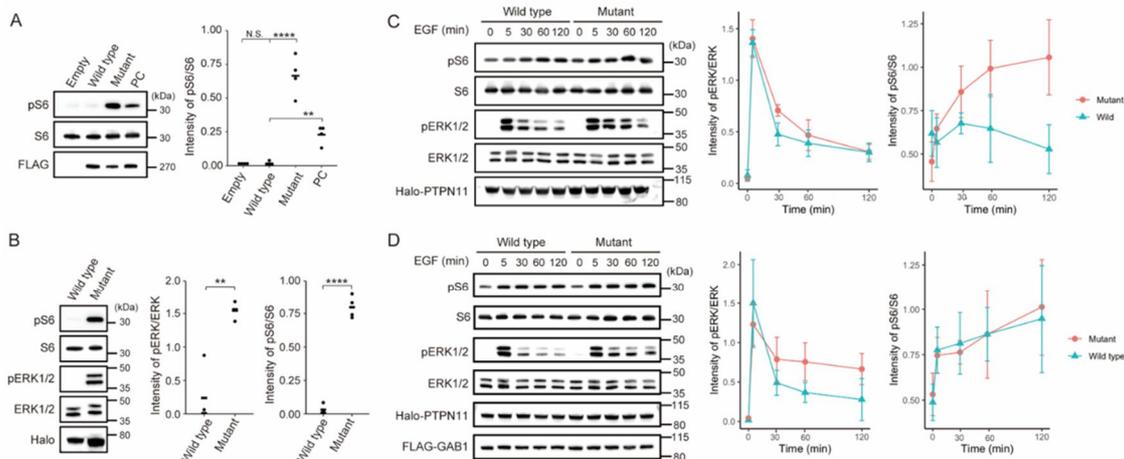


図 1. HEK293T細胞と変異型 プラスミドを用いたウェスタンブロットによるmTORパスウェイまたはRAS/MAPKパスウェイ活性評価
A. MTORインフレーム欠失, p.(Ala1447_Glu1451del)
B. MAP2K1インフレーム欠失, p.(Gln58_Glu62del)
C, D. PTPN11ミスセンスバリエーション, p.(Gly60Arg)のEGF刺激下での経時的変化(C)、GAB1と変異型PTPN11を共発現 (D)

脳組織由来 DNA での遺伝子コピー数の変化を認めた 2 症例では、その領域に FCD の原因として知られている遺伝子である *TSC1* または *DEPDC5* が含まれていた。*DEPDC5* 遺伝子を含む CNV を有する症例は同遺伝子に体細胞バリエーションも有しており、以前より少数の症例で報告されている 2 ヒットであることが示唆された (図 2)。

FCD や片側巨脳症は mTOR パスウェイ上に位置する遺伝子の塩基置換や小さいサイズの挿入欠失が解析対象とされていることが多いが、本研究において検出された RAS/MAPK パスウェイ上にある遺伝子 (*PTPN11*, *MAP2K1*) や体細胞 CNV にも着目していく必要があることが考えられた。

研究開始当初は FCD などのてんかん原組織の *PTPN11* 体細胞バリエーションの報告はされていなかったが、本研究の論文作成中に 2 報の論文から報告がされた^{1,2}。本研究においては 1 例のみであったため³、これらの論文によって、*PTPN11* の体細胞バリエーションの関与が更に示唆された。

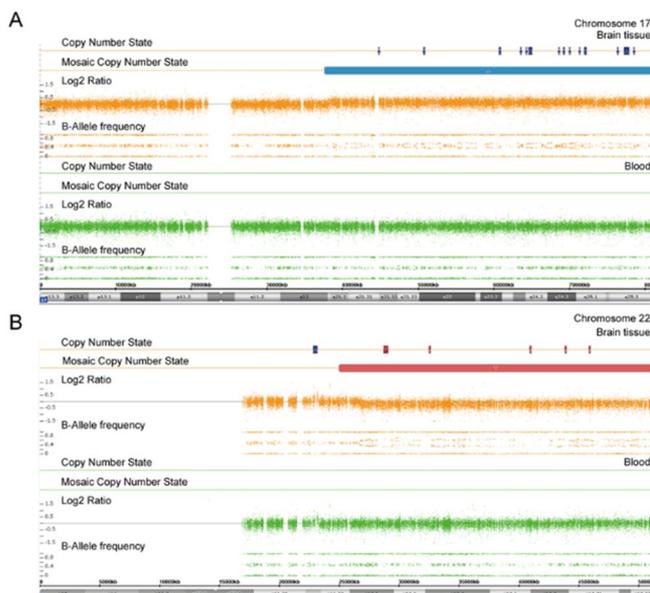


図 2. 病変部脳組織に体細胞CNVを認めた 1 症例
A. 17番染色体長腕の増幅、B. 22番染色体の長腕の欠失
プロットの黄色が脳組織、緑が血液由来DNA。青と赤の四角の領域がそれぞれ増幅、欠失領域を示す。欠失領域に *DEPDC1* が含まれる。

< 引用文献 >

1. Bedrosian TA, Miller KE, Grischow OE, Schieffer KM, LaHaye S, Yoon H, Miller AR, Navarro J, Westfall J, Leraas Ket al (2022) Detection of brain somatic variation in epilepsy-associated developmental lesions. *Epilepsia*: Doi 10.1111/epi.17323
2. Lopez-Rivera JA, Leu C, Macnee M, Khoury J, Hoffmann L, Coras R, Kobow K, Bhattarai N, Perez-Palma E, Hamer Het al (2022) The genomic landscape across 474 surgically accessible epileptogenic human brain lesions. *Brain*: Doi 10.1093/brain/awac376
3. Fujita A, Kato M, Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tohyama J, Fukuda M, Ito Y, Baba S, Okanishi Tet al (2023) An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformed lesions. *Acta Neuropathol Commun* 11: 33 Doi 10.1186/s40478-023-01532-x

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Fujita Atsushi, Kato Mitsuhiro, Sugano Hidenori, others, Nakashima Mitsuko, Saitu Hirotomo, Miyake Noriko, Kakita Akiyoshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 11
2. 論文標題 An integrated genetic analysis of epileptogenic brain malformed lesions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica 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) 10.1186/s40478-023-01532-x	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mishima Kenichi, Fujita Atsushi, Mizuno Seiji, Matsushita Masaki, Nagata Tadashi, Kamiya Yasunari, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Imagama Shiro, Kitoh Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Legg Calve Perthes disease in a patient with Bardet Biedl syndrome: A case report of a novel <i>MKKS/BBS6</i> mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 3109 ~ 3114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3357	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 Aoi Hiromi, others, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mitsuhashi Satomi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Takeda Satoru, Itakura Atsuo, Matsumoto Naomichi	4. 巻 66
2. 論文標題 Whole exome sequencing of fetal structural anomalies detected by ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 499 ~ 507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00869-8	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 Fukuda Hiromi, Yamaguchi Daisuke, Nyquist Kristofor, Yabuki Yasushi, Miyatake Satoko, others, Fujita Atsushi, others, Tanaka Fumiaki, Matsumoto Naomichi, Mizuguchi Takeshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing	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/s13148-021-01192-5	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 -

1. 著者名 Itai Toshiyuki, Hamanaka Kohei, Sasaki Kazunori, others, Fujita Atsushi, others, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 42
2. 論文標題 De novo variants in CELF2 that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 66 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.24130	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 Itai Toshiyuki, Miyatake Satoko, others, Fujita Atsushi, others, Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizuguchi Takeshi, Toyota Tomoko, Miyatake Satoko, others, Fujita Atsushi, Takata Atsushi, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Tanaka Fumiaki, Adachi Hiroaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 144
2. 論文標題 Complete sequencing of expanded SAMD12 repeats by long-read sequencing and Cas9-mediated enrichment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1103 ~ 1117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab021	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, Tamaoki Junya, others, Fujita Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Ogata Kazuhiro, Miyake Noriko, Miyatake Satoko, Kobayashi Makoto, Matsumoto Naomichi	4. 巻 100
2. 論文標題 Pathogenic variants in the survival of motor neurons complex gene GEMIN5 cause cerebellar atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 722 ~ 730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14066	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, Sasaki Kazunori, Sugie Atsushi, others, Fujita Atsushi, others, Takahashi Hidehisa, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 31
2. 論文標題 De novo ARF3 variants cause neurodevelopmental disorder with brain abnormality	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 69 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab224	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, others, Fujita Atsushi, Takata Atsushi, 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 -

1. 著者名 Ueda Kimiko, Araki Atsushi, Fujita Atsushi, Matsumoto Naomichi, Uehara Tomoko, Suzuki Hisato, Takenouchi Toshiki, Kosaki Kenjiro, Okamoto Nobuhiko	4. 巻 8
2. 論文標題 A Japanese adult and two girls with NEDMIAL caused by de novo missense variants in DHX30	5. 発行年 2021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/s41439-021-00155-9	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 Hamanaka Kohei, others, Fujita Atsushi, Erturk Biray, Hiraki Yoko, Ch'ng Gaik-Siew, Kato Mitsuhiro, Okamoto Nobuhiko, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Medicine	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/s13073-022-01042-w	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 Hamanaka Kohei, Miyoshi Keita, Sun Jia-Hui, Hamada Keisuke, Komatsubara Takao, Saida Ken, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Fujita Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Gerard Benedicte, Bayat Allan, Rinaldi Berardo, Kato Mitsuhiro, Tohyama Jun, Ogata Kazuhiro, Shi Yun Stone, Saito Kuniaki, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 283 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-021-02416-7	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 該当する

1. 著者名 Itai Toshiyuki, Miyatake Satoko, Tsuchida Naomi, Saida Ken, Narahara Sho, Tsuyusaki Yu, Castro Matheus Augusto Araujo, Kim Chong Ae, Okamoto Nobuhiko, Uchiyama Yuri, Koshimizu Eriko, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 67
2. 論文標題 Novel CLTC variants cause new brain and kidney phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00957-3	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 Itai Toshiyuki, Wang Zheng, others, Fujita Atsushi, Uchiyama Yuri, Tsuchida Naomi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi, Ikegawa Shiro	4. 巻 102
2. 論文標題 De novo heterozygous variants in KIF5B cause kyphomelic dysplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 3~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14133	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 Kameyama Shinichi, Mizuguchi Takeshi, Doi Hiroshi, Koyano Shigeru, Okubo Masaki, Tada Mikiko, Shimizu Hiroshi, Fukuda Hiromi, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Koshimizu Eriko, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Misawa Kazuharu, Miyatake Satoko, Kanai Kazuaki, Tanaka Fumiaki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 114
2. 論文標題 Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NLC exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 110469 ~ 110469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2022.110469	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 Inoue Yuta, Tsuchida Naomi, Okamoto Nobuhiko, Shuichi Shimakawa, Ohashi Kei, Saitoh Shinji, Ogawa Atsushi, Hamada Keisuke, Sakamoto Masamune, Miyake Noriko, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Ogata Kazuhiro, Uchiyama Yuri, Matsumoto Naomichi	4. 巻 103
2. 論文標題 Three KINSSHIP syndrome patients with mosaic and germline AFF3 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	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) 10.1111/cge.14292	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 Itai Toshiyuki, others, Fujita Atsushi, Hamanaka Kohei, Uchiyama Yuri, Tsuchida Naomi, Miyake Noriko, Misawa Kazuharu, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel NONO variant that causes developmental delay and cardiac phenotypes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-023-27770-6	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 Miyake Noriko, Tsurusaki Yoshinori, Fukai Ryoko, others, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Takata Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Ozaki Norio, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular diagnosis of 405 individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European 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/s41431-023-01335-7	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 Mori Tatsuo, Sakamoto Masamune, Tayama Takahiro, Goji Aya, Toda Yoshihiro, Fujita Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Urushihara Maki, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of epilepsy with myoclonic atonic seizures caused by SLC6A1 gene mutation due to balanced chromosomal translocation	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.2023.03.001	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 Moriyama Kengo, Mizuno Tomoko, Suzuki Tomonori, Inaji Motoki, Maehara Taketoshi, Fujita Atsushi, Kato Mitsuhiro, Matsumoto Naomichi	4. 巻 45
2. 論文標題 ATP1A3-related early childhood onset developmental and epileptic encephalopathy responding to corpus callosotomy: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 77 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.08.009	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 -

1. 著者名 Saida Ken, Maroofian Reza, others, Fujita Atsushi, Uchiyama Yuri, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, others, Lupski James R., Houlden Henry, Matsumoto Naomichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Brain monoamine vesicular transport disease caused by homozygous SLC18A2 variants: A study in 42 affected individuals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 90 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gim.2022.09.010	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 該当する

1. 著者名 Sakamoto Masamune, Shiiki Toshihide, Matsui Shuji, Okamoto Nobuhiko, Koshimizu Eriko, Tsuchida Naomi, Uchiyama Yuri, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Miyatake Satoko, Misawa Kazuharu, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel homozygous CHMP1A variant arising from segmental uniparental disomy causes pontocerebellar hypoplasia type 8	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 247 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01098-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 Seyama Rie, Uchiyama Yuri, Kaneshi Yosuke, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Tsuchida Naomi, Koshimizu Eriko, Misawa Kazuharu, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Makino Shintaro, Itakura Atsuo, Okamoto Nobuhiko, Matsumoto Naomichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Distal arthrogryposis in a girl arising from a novel TNNI2 variant inherited from paternal somatic mosaicism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 363 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01117-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 Yamamoto Kaoru, Baba Shimpei, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Sugai Kenji, Iwasaki Masaki, Fujita Atsushi, Fukuda Hiromi, Mizuguchi Takeshi, Kato Mitsuhiro, Matsumoto Naomichi, Sasaki Masayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Synchronous heart rate reduction with suppression burst pattern in KCNT1 related developmental and epileptic encephalopathies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	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/epi4.12705	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 Mitsubishi Satomi, Fujita Atsushi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Detecting the NOTCH2NLC Repeat Expansion in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomic Structural Variants in Nervous System Disorders	6. 最初と最後の頁 121 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2357-2_7	査読の有無 無
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 Mitsuhiro, Kada Akiko, Shiraiishi Hideaki, Tohyama Jun, Nakagawa Eiji, Takahashi Yukitoshi, Akiyama Tomoyuki, Kakita Akiyoshi, Miyake Noriko, Fujita Atsushi, Saito Akiko M., Inoue Yushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type <scp>ll</scp>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 181 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51505	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 Kimura Hiroki, Nakatochi Masahiro, Aleksic Branko, Guevara James, Toyama Miho, Hayashi Yu, Kato Hidekazu, Kushima Itaru, Morikawa Mako, Ishizuka Kanako, Okada Takashi, Tsurusaki Yoshinori, Fujita Atsushi, Miyake Noriko, Ogi Tomoo, Takata Atsushi, Matsumoto Naomichi, Buxbaum Joseph, Ozaki Norio, Sebat Jonathan	4. 巻 12
2. 論文標題 Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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/s41398-022-02033-6	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 Miyake Noriko, Silva Sebastian, Troncoso Monica, Okamoto Nobuhiko, Andachi Yoshiki, Kato Mitsuhiro, Iwabuchi Chisato, Hirose Mio, Fujita Atsushi, Uchiyama Yuri, Matsumoto Naomichi	4. 巻 101
2. 論文標題 A homozygous ABHD16A variant causes a complex hereditary spastic paraplegia with developmental delay, absent speech, and characteristic face	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Genetics	6. 最初と最後の頁 359 ~ 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.14097	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 Miyatake Satoko, Koshimizu Eriko, Fujita Atsushi, Doi Hiroshi, Okubo Masaki, others, Adachi Hiroaki, Yoshida Kunihiro, Tanaka Fumiaki, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Genomic Medicine	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/s41525-022-00331-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 Miyatake Satoko, Yoshida Kunihiro, Koshimizu Eriko, Doi Hiroshi, others, Fujita Atsushi, others, Tanaka Fumiaki, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi	4. 巻 145
2. 論文標題 Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1139 ~ 1150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab363	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 Park Hongsun, Yamanaka Tomoyuki, Toyama Yumiko, Fujita Atsushi, Doi Hiroshi, Nirasawa Takashi, Murayama Shigeo, Matsumoto Naomichi, Shimogori Tomomi, Ikegawa Masaya, Haltia Matti J., Nukina Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Hornerin deposits in neuronal intranuclear inclusion disease: direct identification of proteins with compositionally biased regions in inclusions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica 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) 10.1186/s40478-022-01333-8	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 Saida Ken, Chong Pin Fee, others, Fujita Atsushi, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Miyake Noriko, Kato Mitsuhiro, Kira Ryutaro, Matsumoto Naomichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Monogenic causes of pigmentary mosaicism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1771 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-022-02437-w	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, others, Fujita Atsushi, Hamanaka Kohei, Misawa Kazuharu, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Miyake Noriko, Matsumoto Naomichi	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 -

1. 著者名 Seyama Rie, Tsuchida Naomi, Okada Yasuyuki, Sakata Sonoko, Hamada Keisuke, Azuma Yoshiteru, Hamanaka Kohei, Fujita Atsushi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Makino Shintaro, Itakura Atsuo, Okada Satoshi, Okamoto Nobuhiko, Ogata Kazuhiro, Uchiyama Yuri, Matsumoto Naomichi	4. 巻 67
2. 論文標題 Two families with TET3-related disorder showing neurodevelopmental delay with craniofacial dysmorphisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 157 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00986-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 Seyama Rie, Uchiyama Yuri, others, Fujita Atsushi, Tsuchida Naomi, others, Kim Chong Ae, Matsumoto Naomichi	4. 巻 114
2. 論文標題 Pathogenic variants detected by RNA sequencing in Cornelia de Lange syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 110468 ~ 110468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2022.110468	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 Suzuki Toshifumi, Osaka Hitoshi, Miyake Noriko, Fujita Atsushi, Uchiyama Yuri, Seyama Rie, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Mizuguchi Takeshi, Takeda Satoru, Matsumoto Naomichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Distal 2q duplication in a patient with intellectual disability	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/s41439-022-00215-8	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Fujita Atsushi, Kato Mitsuhiro, Sugano Hidenori, others, Nakashima Mitsuko, Saitsu Hiroto, Miyake Noriko, Kakita Akiyoshi, Matsumoto Naomichi
2. 発表標題 Genetic analysis of epileptogenic brain lesions
3. 学会等名 the 56th annual European Human Genetics Conference 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------