

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07873

研究課題名（和文）トランスポゾンと核内高次構造から解き明かす複雑な染色体構造異常の発生メカニズム

研究課題名（英文）Mechanisms of complex chromosome structural abnormalities elucidated from transposons and three-dimensional structures

研究代表者

山本 俊至（Yamamoto, Toshiyuki）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：20252851

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）：研究代表者は、原因不明の神経発達障害の成因を明らかにするため、これまで数千例の患者のゲノムコピー数解析を行ってきた。その結果、疾患の原因遺伝子の同定に繋がるような貴重な染色体微小異常を数多く報告してきた。その中にはこれまでに知られているメカニズムだけでは説明しきれない複雑な染色体構造異常が存在することから、それらのメカニズムを解明するための研究に取り組んだ。その結果、欠失や重複が近傍に隣接する場合、互いに関連したより複雑な構造異常を来していることなど、これまで知られていないメカニズムが明らかになった。そして切断点にはレトロトランスポゾン由来に反復配列がしばしば関係してい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

染色体構造異常は先天性疾患、未診断難病の原因になるだけでなく、反復流産や不育症の原因にも関係している。染色体構造異常の発生メカニズムを明らかにすることはヒトを含む生物における染色体の安定やゲノム修復機構を理解することであり、将来的な疾患の予防や治療のための研究にとって欠かせない基本的な知見となる。本研究の成果がその1つとなることと考える。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator has so far conducted genome copy number analysis of thousands of patients in order to clarify the causes of unknown neurodevelopmental disorders. As a result, we have reported many valuable chromosomal abnormalities that may lead to the identification of disease-causing genes. Since there are complex chromosomal structural abnormalities that cannot be explained by the mechanisms known so far, we conducted research to elucidate these mechanisms. Consequently, a previously unknown mechanism was revealed, such as that when deletions or duplications are adjacent to each other, they result in more complex structural abnormalities that are related to each other. They also found that the breakpoints are often associated with repeat sequences derived from retrotransposons.

研究分野：臨床遺伝学

キーワード：染色体構造異常 long-read sequencer 全ゲノム解析 染色体サブテロメア INV-DUP-DEL DUP-TRP/INV-DUP

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。

## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者はこれまで一貫して小児の精神運動発達遅滞の原因を究明するための研究に従事してきた。そして、マイクロアレイを用いた網羅的なゲノムコピー数解析の手法を導入してこれまでに多くの染色体異常を明らかにしてきたが、そのほとんどは染色体中間部において、染色体断片のコピー数が1コピーlossするdeletion (DEL)、あるいは1コピーgainするduplication (DUP)であった。一方、染色体断片のコピー数が2コピー以上gainするtriplication (TRP)も時に認められる。ところがTRP時の染色体切断端の構造は非常に複雑で、複数の切断端からなることが多く、そのうちTRPがDUPの領域に挟まれたDUP-TRP-DUPのパターンはMECP2遺伝子領域などで報告がある。DUP-TRP-DUPパターンにおけるTRP領域はinverted (INV)していることが多く、研究代表者が関わったケースにおいても、先天性大脳白質形成不全の原因遺伝子であるPLP1遺伝子領域がINV-TRPしていることを世界で初めて明らかにした。

このケースは、microarray-based comparative genomic hybridization (aCGH)によって明らかになった切断点にprimerを設定し、long PCRを行うことによって融合点を明らかにすることができた数少ない成功例であった。実際には切断点にはレトロトランスポゾン等による繰り返し配列が存在することが多く、PCRでは融合点を確認することができないケースが多いのが現状である。そのため、複雑な染色体構造異常のメカニズムを同定するには技術的なbreakthroughを必要とした。

他施設からの報告では、いわゆる第1世代の次世代シーケンサー(next-generation sequencer; NGS)を用いてdiscordant readの情報を辿ることで染色体の切断点を明らかにできたとするものがあった。ただ、第1世代のNGSは125-bp程度の短いDNA断片の配列(short-read)を、超大量に解析するシステムである。このシステムでは、信頼性を高めるためにshort-readの情報を十分なread depthをもって収集することによって、ユニークなゲノム配列領域における塩基置換の検出に最も威力を発揮する。しかしながら、125-bp以上繰り返し配列が続く領域の解析には不向きである。

それに対して、このbehindを克服することができる新たな技術的なbreakthroughがいわゆる第2世代のNGSとなるlong-read sequencerであった。特にOxford Nanopore社によるnanoporeシーケンスでは30-kbもの長い塩基配列情報を得ることができる。nanoporeシーケンスの弱点として読み取りエラー率が高いことが挙げられるが、染色体構造異常を解析する目的においては、readのmapping効率に影響するほどではなく、何よりも1つの長いreadが得られれば、染色体の切断・融合を一気に解析することができるため、大きなadvantageとなる。研究代表者はこの技術をいち早く取り入れ、複雑な染色体構造異常のメカニズムを解明できることを示すことができた。

具体的には過去に報告のないDUPの両端がTRPを示す(TRP-DUP-TRP)非常に稀なケース2例についてlong-read sequenceを行い、たった2か所の融合点で構成されていることを世界で初めて明らかにすることができた。このうちの1例では、切断・融合点に共通の配列がloop形成をなして挿入されていた。この配列はLINE (L1MB7)に由来しており、染色体上を移動するレトロトランスポゾンが誘導した可能性が強く示唆された。DUP-INV/TRP-dupにおいても反復配列が関わっていたことから、反復配列の存在そのものがこのような複雑な構造異常を惹起しているのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究においては、レトロトランスポゾン由来の反復配列が複雑な染色体構造異常を来した可能性を追求するため、複雑な染色体構造異常の切断・融合点をlong-read sequenceによって同定することとした。これによって染色体構造異常全体の構造を確定させ、過去に存在が知られていない新たなメカニズムを明らかにすることを目的とした。

本研究では研究代表者がこれまでにゲノムコピー数を解析してきた症例のうち、発生メカニズムが説明つかない複雑な構造異常を示す症例を研究対象として利用した。

## 3. 研究の方法

### (1)全ゲノムシーケンスによる切断点の同定

先行研究で複雑な構造異常がすでに同定されている患者のうち、本研究の主旨に賛同し、患者あるいはその家族から同意が得られた患者由来細胞を研究対象試料とし、患者由来リンパ球にEBウイルスを感染させ、芽球化細胞系を樹立させ、断片化されていないゲノムDNAを抽出するため、カラム法ではなく、ビーズ吸着法を用いて長鎖DNAを抽出し、Nanopore-sequence (Oxford Nanopore Technologies)を用いて全ゲノムシーケンスを行った。得られたfastq・BAMなどのfileを用いてIGVおよびRibbonを用いて切断・融合点を可視化・同定した。

## (2)染色体構成の確認

患者由来細胞から metaphase 標本を作製し、全ゲノムシーケンスで同定された inversion 等の構造を FISH で確認した。そして患者 DNA を用いて droplet-digital PCR でコピー数の再確認を行った。

## (3)Sanger 法による塩基配列の決定

上記の方法により同定された切断・融合点近傍に primer を設計して融合点の塩基配列を決定し、microhomology の有無などを検証した。

## 4. 研究成果

同じ染色体腕内に2つ以上の欠失や欠失と重複が連続する症例が複数例あり、解析したところ、それら近傍の2つの異常はそれぞれ独立して形成されているのではなく、お互いに複雑な構造異常を形成していることを明らかにした。これらは chromothripsis というメカニズムによって説明することができたが、切断点に由来不明の塩基配列が挿入されている場合もあり、そのような場合は alternative nonhomologous end-joining が関わっていると考えられた。この結果から、複数の染色体欠失や重複が連続する場合、より複雑な構造異常が生じていることが示唆された。

一方、染色体テロメア領域において時に観察される INV-DUP-DEL では末端に別の小さな染色体断片が付着しているパターンが存在している場合があることを発見した。このような所見はこれまで知られておらず、INV-DUP-DEL の発生メカニズムを考える上で示唆に富む。

そして3重複を伴う DUP-TRP/INV-DUP の解析にも取り組んだが、一般的に相同性の高い染色体領域が逆向きに存在する場合に誘発されやすい DUP-TRP/INV-DUP には、離れた場所での切断が関係する非典型例が存在することを明らかにした(manuscript preparing)。

このように、複雑な染色体構造異常にはさらに多様性が存在することが明らかになったことから、さらに研究を進める必要があると考える。

### <引用文献>

Shimajima K, Mano T, Kashiwagi M, Tanabe T, Sugawara M, Okamoto N, Arai H, Yamamoto T. Pelizaeus-Merzbacher disease caused by a duplication-inverted triplication-duplication in chromosomal segments including the PLP1 region. *Eur J Med Genet.* 2012 Jun;55(6-7):400-3. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.02.013. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22490426.

Kato T, Inagaki H, Miyai S, Suzuki F, Naru Y, Shinkai Y, Kato A, Kanyama K, Mizuno S, Muramatsu Y, Yamamoto T, Shinya M, Tazaki Y, Hiwataishi S, Ikeda T, Ozaki M, Kurahashi H. The involvement of U-type dicentric chromosomes in the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications. *Hum Genet.* 2020 Nov;139(11):1417-1427. doi: 10.1007/s00439-020-02186-8. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488466.

Yanagishita T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Yano T, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T. Breakpoint junction analysis for complex genomic rearrangements with the caldera volcano-like pattern. *Hum Mutat.* 2020 Dec;41(12):2119-2127. doi: 10.1002/humu.24108. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32906213.

Tamura T, Yamamoto Shimajima K, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements. *Am J Med Genet A.* 2023 Jan;191(1):112-119. doi: 10.1002/ajmg.a.62997. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36282026.

Shimajima Yamamoto K, Tamura T, Okamoto N, Nishi E, Noguchi A, Takahashi I, Sawaiishi Y, Shimizu M, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T. Identification of small-sized intrachromosomal segments at the ends of INV-DUP-DEL patterns. *J Hum Genet.* 2023 Nov;68(11):751-757. doi: 10.1038/s10038-023-01181-x. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37423943.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakahara E, Shimojima Yamamoto K*, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E, Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H	4. 巻 10
2. 論文標題 Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-023-00235-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 Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, Ezoe K, Aoyama N, Usami A, Miki T, Yamamoto T, Takeshita T	4. 巻 30
2. 論文標題 Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35-42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 974-983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-022-01073-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 Tamura T, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Sakazume S, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Yamamoto T	4. 巻 191
2. 論文標題 Interstitial microdeletions of 3q26.2q26.31 in two patients with neurodevelopmental delay and distinctive features	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 400-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.63034	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 T, Shimojima Yamamoto K, Okamoto N, Yagasaki H, Morioka I, Kanno H, Minakuchi Y, Toyoda A, Yamamoto T	4. 巻 191
2. 論文標題 Long-read sequence analysis for clustered genomic copy number aberrations revealed architectures of intricately intertwined rearrangements	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 112-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62997	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 Inoue Y, Machida O, Kita Y, Yamamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 Need for revision of the ACMG/AMP guidelines for interpretation of X-linked variants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intractable & Rare Diseases Research	6. 最初と最後の頁 120-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5582/iridr.2022.01067	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 Machida O, Yamamoto Shimojima K, Shiihara T, Akamine S, Kira R, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Nagata S, Yamamoto T	4. 巻 11
2. 論文標題 Interstitial deletions in the proximal regions of 6q: 12 original cases and a literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intractable & Rare Diseases Research	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) 10.5582/iridr.2022.01065	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 Muramatsu M, Shimojima Yamamoto K, Pin Fee Chong P-F, Ryutaro Kira R, Nobuhiko Okamoto N, Yamamoto T	4. 巻 54
2. 論文標題 Genotype-phenotype correlation in six patients with interstitial deletions spanning 13q31	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 No To Hattatsu	6. 最初と最後の頁 317-322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11251/ojjsn.54.317	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 Eto K, Machida O, Yanagishita T, Yamamoto Shimojima K, Chiba K, Aihara Y, Nagata M, Isihara Y, Miyashita Y, Asano Y, Nagata S, Toshiyuki Yamamoto T	4. 巻 9
2. 論文標題 Novel BCL11B truncation variant in a patient with developmental delay, distinctive features, epilepsy, and early craniosynostosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-022-00220-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 Kaneko S, Shimbo A, Irabu H, Yamamoto T, Shimizu M	4. 巻 65
2. 論文標題 Inverted-duplication-deletion of chromosome 10q identified in a patient with systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15396	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 Okuda T, Moroto M, Yamamoto T	4. 巻 48
2. 論文標題 Non-invasive prenatal testing suggesting an abnormality in chromosome 15 confirmed to be a case of Prader-Willi syndrome caused by trisomy rescue in the neonatal period	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynecology Research	6. 最初と最後の頁 2214-2218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15236	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 Aso K, Soutome T, Satoh M, Aoki T, Ogura H, Yamamoto T, Kanno H, Takahashi H	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of autosomal-recessive-type distal renal tubular acidosis and Glanzmann thrombasthenia as a consequence of runs of homozygosity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e06070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.6070	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 Yamamoto Keiko Shimojima, Utshigisawa Taiju, Ogura Hiromi, Aoki Takako, Kawakami Takahiro, Ohga Shoichi, Ohara Akira, Ito Etsuro, Yamamoto Toshiyuki, Kanno Hitoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical and genetic diagnosis of thirteen Japanese patients with hereditary spherocytosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00179-1	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 Numata-Uematsu Yurika, Uematsu Mitsugu, Yamamoto Toshiyuki, Saitsu Hiroto, Katata Yu, Oikawa Yoshitsugu, Saijyo Naoya, Inui Takehiko, Murayama Kei, Ohtake Akira, Osaka Hitoshi, Takanashi Jun-ichi, Kure Shigeo, Inoue Ken	4. 巻 29
2. 論文標題 Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants treated with ketogenic diet	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 100800 ~ 100800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2021.100800	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 Yanagishita Tomoe, Hirade Takuya, Shimojima Yamamoto Keiko, Funatsuka Makoto, Miyamoto Yusaku, Maeda Makiko, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Nagata Satoru, Nagata Miho, Ishihara Yasuki, Miyashita Yohei, Asano Yoshihiro, Sakata Yasushi, Kosaki Kenjiro, Yamamoto Toshiyuki	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 American Journal of Medical Genetics Part 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 Nishi Eriko, Uehara Tomoko, Yanagi Kumiko, Hasegawa Yuiko, Ueda Kimiko, Kaname Tadashi, Yamamoto Toshiyuki, Kosaki Kenjiro, Okamoto Nobuhiko	4. 巻 185
2. 論文標題 Clinical spectrum of individuals with de novo EBF3 variants or deletions	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 2913 ~ 2921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62369	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 Ichise Eisuke, Chiyonobu Tomohiro, Ishikawa Mitsuru, Tanaka Yasuyoshi, Shibata Mami, Tozawa Takenori, Taura Yoshihiro, Yamashita Satoshi, Yoshida Michiko, Morimoto Masafumi, Higurashi Norimichi, Yamamoto Toshiyuki, Okano Hideyuki, Hirose Shinichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Impaired neuronal activity and differential gene expression in STXBP1 encephalopathy patient iPSC-derived GABAergic neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1337 ~ 1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab113	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 Shimojima Yamamoto Keiko, Yanagishita Tomoe, Yamamoto Hisako, Miyamoto Yusaku, Nagata Miho, Ishihara Yasuki, Miyashita Yohei, Asano Yoshihiro, Sakata Yasushi, Yamamoto Toshiyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Recurrent de novo pathogenic variant of WASF1 in a Japanese patient with neurodevelopmental disorder with absent language and variable seizures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00176-4	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 Ueda Kimiko, Ogawa Satoru, Matsuda Keiko, Hasegawa Yuiko, Nishi Eriko, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Yamamoto Toshiyuki, Okamoto Nobuhiko	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 American Journal of Medical Genetics Part 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 Keiko, Akagawa Hiroyuki, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Okamoto Nobuhiko, Yamamoto Toshiyuki	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 Human Genome Variation	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakaue Taka aki, Obata Yoshinari, Fujishima Yuya, Kozawa Junji, Otsuki Michio, Yamamoto Toshiyuki, Maeda Norikazu, Nishizawa Hitoshi, Shimomura Iichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 A Japanese patient with a 2p25.3 terminal deletion presented with early onset obesity, intellectual disability and diabetes mellitus: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 391 ~ 396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13645	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7件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 【シンポジウム8】「NIPT(Non-Invasive Prenatal Genetic Testing)の現状と今後」
3. 学会等名 第58回 日本周産期・新生児医学会学会集會（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 マイクロアレイ検査とてんかんについて
3. 学会等名 第13回 北海道小児神経研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 【教育講演】出生前診断・着床前診断の現状と課題
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学会集會（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 マイクロアレイ染色体検査結果の解釈について
3. 学会等名 第7回認定遺伝カウンセラーアドバンスド研修会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 アレイCGHの臨床現場での活用
3. 学会等名 New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 染色体微細構造異常とてんかん症候群
3. 学会等名 第54回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本俊至
2. 発表標題 保険診療となるマイクロアレイ染色体検査の小児神経疾患領域での運用
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山本 俊至	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 136
3. 書名 Prof. 山本のマイクロアレイ染色体検査入門	

〔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
---------	---------