定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群とSweeney-Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸であるAspへ置換する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of		•
Author	Title	頭蓋骨縫合早期癒合症の病態解明と早期診断のための研究
Publisher 慶應義塾大学 2019 2019 3title 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.) 3LC DOI Abstract 研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1の特定のアミノ酸置換変異(p.Glu117Asp)は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1のルプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の地域上で得域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu17V3lおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu175Aby)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症と大いなこれまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症と大いないのでは、同じないのでは、同じないのでは、関連では、これでは、関連では、関連を表にしている。本患者の頭蓋骨盆や早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu111などのようなアミノ酸へ着る系pへ置換する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu111なら、p.Glu11では、同じは対象のと考えられた。In the present study、we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome. Notes Genre Research Paper	Sub Title	Research on pathophysiology and early diagnosis of craniosynostosis
Publication year	Author	武内, 俊樹(Takenouchi, Toshiki)
Jalc DOI Abstract 研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1の特定のアミノ酸置換変異(p.Glu117Asp)は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無限瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の加速性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれ&weeney-Cox症候群、Barber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群とSweeney-Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突炎(p.Glu117Asp)を認め、weeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群を発症は、局に117を有いる場合に会様は表する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome. Notes Genre Research Paper	Publisher	慶應義塾大学
Abstract 研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1の特定のアミノ酸置換変異(p.Glu117Asp)は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群とSweeney-Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、weeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST10特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群と共通要骨縫合早期癒合症を表によるいよりな表に大きないの表に異なると表と表によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome. Notes Genre Research Paper	Publication year	2019
Abstract 研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1の特定のアミノ酸置換変異(p.Glu117Asp)は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valtaよびp.Glu17Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群に持つたついては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox症候群と影断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症と対の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症は外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸であるAspへ置換する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu1117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu1117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117とのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117といれらいな形式を対していた。など、p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome. Notes Genre Research Paper	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共適に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群とSweeney-Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で面側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸であるAspへ置換する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。In the present study、we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome. Notes Genre Research Paper	JaLC DOI	
Genre Research Paper		縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とするSaethre-Chotzen症候群が発症する。TWIST1の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Valおよびp.Glu117Gly)およびTWIST2のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln およびp.Glu75Lys)により、それぞれSweeney-Cox症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群が発症する。Sweeney-Cox症候群とBarber-Say/Alepharon-Macrostomia症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen症候群とSweeney-Cox症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox症候群と診断した。In silicoおよび既報告のin vivoの解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまでSaethre-Chotzen症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症をTWIST1の特定の変異(p.Glu117Asp)を有するSweeney-Cox症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸であるAspへ置換する変異によってSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことから、p.Glu117はどのようなアミノ酸へ置換されてもSweeney-Cox症候群を発症したことを対していた。するは対しないないのは、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なのは、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なら、p.Clu117なのなり、p.Clu117なら、p.C
	Notes	
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180328		•
	URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180328

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	- 補助額	300 (A) 1	·H
	氏名	武内 俊樹	氏名 (英語)	Toshiki Takenouchi		300 (A) T	

研究課題 (日本語)

頭蓋骨縫合早期癒合症の病態解明と早期診断のための研究

研究課題 (英訳)

Research on pathophysiology and early diagnosis of craniosynostosis

1. 研究成果実績の概要

研究代表者は、本研究を通じて、TWIST1 の特定のアミノ酸置換変異(p.Glu117Asp)は、頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症を呈することを世界で初めて示し、関連専門学会で報告、American Journal of Medical Genetics 誌に筆頭著者として論文発表した。TWIST1 のハプロ不全により、頭蓋骨縫合早期癒合症を特徴とする Saethre-Chotzen 症候群が発症する。TWIST1 の塩基性領域の特定のヘテロ接合性アミノ酸置換変異(p.Glu117Val) および p.Glu117Gly) および TWIST2 のそれ(p.Glu75Ala, p.Glu75Gln および p.Glu75Lys)により、それぞれ Sweeney-Cox 症候群、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia 症候群が発症する。Sweeney-Cox 症候群と Barber-Say/Alepharon-Macrostomia 症候群が発症する。Sweeney-Chotzen 症候群と Sweeney-Cox 症候群は、無眼瞼症、眼間解離などの顔貌の特徴を共通に持つ。一方で、Saethre-Chotzen 症候群と Sweeney-Cox 症候群が、共通の表現型を持つかについては不明であった。研究代表者は、無眼瞼症、眼間解離などを認め、頭部画像検査で両側冠状縫合早期癒合症を認めた男性患者に対して、網羅的遺伝子解析を行い、TWIST1 の塩基性領域に新生突然変異(p.Glu117Asp)を認め、Sweeney-Cox 症候群と診断した。In silico および既報告の in vivo の解析結果から同変異の病原性が示唆された。これまで Saethre-Chotzen 症候群に特徴的と考えられてきた頭蓋骨縫合早期癒合症を TWIST1 の特定の変異(p.Glu117Asp)を有する Sweeney-Cox 症候群患者でも認めた。本患者の頭蓋骨縫合早期癒合症以外の表現型の多くは、Barber-Say/Ablepharon-Macrostomia 症候群と共通していた。本患者では、p.Glu117を、同じく負電荷をもつアミノ酸である Asp へ置換する変異によって Sweeney-Cox 症候群を発症したことから、p.Glu117 はどのようなアミノ酸へ置換されても Sweeney-Cox 症候群を発症、あるいは致死的となると考えられた。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

In the present study, we documented a boy with the ablepharon, hypertelorism, and bilateral coronal suture craniosynostosis who had a de novo heterozygous mutation in the basic domain of TWIST1, i.e., c.351C>G p.Glu117Asp. In silico and in vivo evidence supported the pathogenicity of this variant. Sweeney-Cox syndrome appears to share many characteristics with Barber-Say and ablepharon-macrostomia syndromes except for craniosynostosis, which is a cardinal feature of Saethre-Chotzen syndrome.

3. 本研究課題に関する発表									
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題) 発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)		学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)						
Sakamoto, Hironori Sato,	Ablepharon and craniosynostosis in a patient with a localized TWIST1 basic domain substitution		Am J Med Genet A. 2018 Dec;176(12):2777-2780. doi: 10.1002/ajmg.a.40525.						
武内俊樹	新規疾患概念の確立と治療法開発 についての今後の課題	日本人類遺伝学会第 63 回大会	2018年10月						
武内俊樹、坂本好昭、佐藤 裕範、鈴木寿人、上原朋子、 大曽根義輝、小崎健次郎	頭蓋骨縫合早期癒合症と無眼瞼症 を認めた Sweeney-Cox 症候群の 1例	第 41 回日本小児遺伝学会学術集 会	2019 年 1 月						