Nutritle Detecting abornmal splicing events of hepatic diseases using integrated analysis of exome analysis and RNA sequencing. Author 世界地球中央		tory of Academic resouces			
Author Publisher 型像素数大学 Publication year Juttle 学事規則資金研究規果実績報告書 (2019.) Abstract 学事規則資金研究規果実績報告書 (2019.) Abstract 学事規則資金研究規果実績報告書 (2019.) Abstract 学事規則登金研究規果実績報告書 (2019.) Abstract 学事規則登金研究規制を指揮した。進行性素液の連接や非洲の異常を起こす乳児期早期務違の遺伝性疾患 不研究では原因で明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性素族性肝内胆が静滞(PFIC)と貼門酸の運搬や非洲の異常を起こす乳児期早期務違の遺伝性疾患 で、典型的な症状は胆形等の、接痒患れ、ABCBH、ABCBH、TAP2、NR1+4が知られている。本研究では透影抵抗他の高田計物値念・肝療変を見上のこと診断され残運港を合いたと前式の現を対象とした。可能から慶應義数大学医学部倫理委員会の承諾の下、研究参画の同意を得た。エクソーム・RN4解析を行い、LSF機伝子とおけるたら2020-T1。AA2011/abはあたら1396dup. pArg4 66Profs1er51の接合へ了日接合を認めた。ミスセンス変異については病療性ありとの影響である。FIAをPRが開発性を持ちりで表しまいた。またいたス変量についておりが表から、またいたス変量についておりが表から、またいたス変量については知られているが、といたアルミルドレラータイトシャンクションにおいてお明から数とを表したの関連性については知られていなかったが、本研究によりLSRがPFICの新規則回遺伝子を表との関連性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表とと問題性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表との関連性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表とと明確性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表とと明確性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表とと明確性については知られていなかったが、本研究によりLSRがFFICの新規則回遺伝子を表といいました。さらに多くの研練形発の原因遺伝子の同定を進めら計画である。近年、スプライシング資常を軽減する低分子化合物が開発されており、本研究で開発した方法は、治療可能な肝疾患あることを確立した。こちによりエルティの場が表が表しましましましましましましましましましましましましましましましましましま	Title	人工知能を用いた原因不明肝臓疾患のスプライシング異常の検出			
Publication year Jatic DOI Abstract 参くの肝不全症例は未だに原因不明とされ、診断率の向上には革新的な技術開発が求められる。本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性家核性肝内胞汁鬱滞、保養感、成長の遅れてある。胆汁鬱布は肝硬をに過して、現ちて、果園的な症状に原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性家核性肝内胞汁鬱滞、接寒感、成長の遅れてある。胆汁鬱布は肝硬変に進つる。PTI Cに関与する遺伝子変異してATP881、ABC811、ABC84、TJP2、NR1H4が知られている。研究では療機比核の高胞汁酸血症、肝硬変を呈し下門にと診断され設達遅落を合作した過数之界を対象とした。両親から慶應義数六学医学部治理変更会の承諾の下、研究等画の同意を得た。エフシーム・RNA解体を行い、LSR程元子における6.002C-T、p.Ala201741およびに304の月、20分のよ、LSR(ilpolysis-stimulated lipoprotein receptor)は、肝臓や健康に発現し、細胞間溶症がよいているがよい、STR型では大き状態である。足汁鬱糖は大き、医状の内臓が発生の原効を検を行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションの構成ダンパクである。肝細胞においてLSRの免疫療をを行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションの構成ダンパクである。肝細胞においてLSRの免疫療をを行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションの構成ダンパクである。上を確立した。本研究によりエフソーム解析とRNA解析を統合する手法で、新規肝疾患を同定可能であることをでした。とこを確立した。本研究によりエフソーム解析とRNA解析を統合する手法で、新規肝疾患を同定可能であることを示した。とらに多くの新規肝疾患の原因遺伝子の同定を進める計画である。近年、スプライシング異常を整減する低分子化合物が開発されるが、PRDを力に表した方法は、治療可能な肝疾患患者の同定にも寄与する上解待される。 The pathogenesis of substantial cases with hepatic failure remains unknown. Innovative approach is awaited. In this project, we evaluated mRNA obtained from liver biopsy with RNA-sequencing and exome analysis. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)refers to a group of genetic disorders that are characterized by defects in the transport or excretion of bile salts. The phenotype of patients with PFIC include cholestasis, often with onset during early infancy, purity infan	Sub Little	analysis and RNA sequencing.			
Publication year Jatic	Author				
Jutite 学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.) Abstract 多くの肝不全症例は未だに原因不明とされ、診断率の向上には革新的な技術開発が求められる。本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患機気の確立を目指した。進行性素体性肝内肌計響の同じには肝影物の運搬や排水の風寒を起こつ現り、原甲現地面に性疾患で、鬼型的な症状は胆汁鬱滞、掻痒感、成長の遅れである。胆汁鬱滞は肝硬室に進度しうる。PFI Cに関与する遺伝子変異としてATPのB1、ABC91、ABC94、TJP2、NR1Hが知られている本研究では治療抵抗性の周別で指導を持てい、LSR境では一ているの2027で、内型の1014割などの1014割ないのよりを関係したる場な力、を対象とした。一般がある遺伝子変異としてATPのB1、ABC94、TJP2、NR1Hが知られている本研究では治療抵抗性の周別では一般で表した。一般では治療抵抗性の周別では一般である。胆汁鬱滞は肝硬室に進度しうる。PFI Cに関与する遺伝子変異としてATPのB1、ABC94、TJP2、NR1Hが知られている本研究では治療抵抗性の周別では一般で表しままで、研究から機能がある。アリストでは治療性が見ずるではいるというでは、PFI ではいました。で、現場が最近には、PFI ではいました。 TH型を NTM ではいました。 TH型 NTM ではいました。 THM NTM THM THM THM THM THM THM THM THM THM T	Publisher	慶應義塾大学			
Abstract 参くの肝不全症例は未だに原因不明とされ、診断率の向上には革新的な技術開発が求められる。本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患患者の確立を目指した。進行性家族性肝内胆汁鬱滞に呼には胆汁酸の運搬や排泄の異常を起こす乳見期早期発症の適宜かな。PFI Cに関与する遺伝子型異としてATPBB1、ABCB11、ABCB4、Th22、MR1H4が知られている。本研究では冷療地抗性の高肥汁酸血症・肝硬変を星しPFI Cと診断され発速速滞を合併した5歳女見を対象とした。両親から腹膚熱数大学医学部倫理委員会の承諾の下、研究等面同意を得た。エクソーム・RNA解析を行い、LSR遺伝子におけるc602C5・T, p.Ala201Valあよびc.1396dup, p.Arg4 66Prof51er51の複合へ万日接合を認めた。ミスナンス要集については病原性ありとの評値であった。LSR(lipolysis-stimulated lipoprotein receptor)は、肝臓や他臓器に発現し、細胞間壊滅において3組的が接する面の残差で見ずる。PVカータイトジャンクションの構成シンパクである。肝細胞においてLSRの免疫染色を行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションにおいてLSRの免疫染色を行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションにおいてLSRの変染色を持つたところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションにおいてLSRの変染色を行ったところ。正常ではトリセルラータイトジャンクションにおいてLSRの変染を多を大きなが無くであることを確立した。本研究によりエクソーム解析をNAの括析が表とりLSRがPFICの新規原因遺伝子であることを確立した。本研究によりエクソーム解析をNAの括析を統合する手法で、新規序疾患を同定定能をあることをでした。さらと多くの刺類肝疾患の原因遺伝子の同定を進める計画である。近年、スプライシング異常を軽減する低分子化合物が開発されており、本研究で開発した方法は、治療可能な肝疾患患者の同定にも寄与すると期待される。 The pathogenesis of substantial cases with hepatic failure remains unknown. Innovative approach is awaited. In this project, we evaluated mRNA obtained from liver biopsy with RNA-sequencing and exome analysis. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) refers to a group of genetic disorders that are characterized by defects in the transport or excretion of bile salts. The phenotype of patients with PFIC include cholestasis, often with onset during early infancy, pruritus, and growth retardation. Mutations in the ATP881, ABCB11, ABCB4, TJP2, and NR1H4 genes have been implicated in the teiology of PFIC, in which the cholestasis often progresses to liver cirrhosis. In this research, a 5-year-old female patient who has treat-resistant hyper bile acidemia, liver cirrhosis and developmental delay was the proband. On approval of the local institutional review board and informed consent from the parents of the child, molecular studies were performed. The nonsynonymous variant of the LSR gene, chr19(GRCh37) 3, 35749851C>T(c, 602C>T, p. Ala201Val) was detected in exon3. Furthermore the heterozygous frameshift variant, chr19(G	Publication year	2020			
Abstract 多くの所不全症例は未だに原因不明とされ、診断率の向上には革新的な技術開発が求められる。本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患機会の確立を目指した。進行性家族性肝内胆汁糖滞(PFIC)は胆汁酸の運搬や排泄の異常を起こす乳児剤早剤発症の遺在性疾患で、典型的な症状は胆汁酸滞、接痒感、成長の遅れてある。肥汁酸消化肝硬変に進度しつる。PFICに関する遺伝で変異としてATP8B1、ABCB1、ABCB1、ABCB1、TB72、NR114が知られている。本研究では治療抵抗性の高胆汁酸血症・肝硬変を呈しPFICと診断され発達温滞を合併した危难分別を対象とした。両親から慶應整数大学医学部倫理委員会の承諾の下、研究参画の同意を得た。エクソーム・RNA解析を行い、LSR遺伝子における6.602C3-T、P.Ala2011valあよびc.1395dup、p.Ang466ProfsTer51の複合ヘテロ接合を認めた。ミスセンス要異については病療性ありとの評価であった。LSR(jliop)viss-timulated lioporotein receptor)は、肝臓や性臓器に発現し、細胞腫療臓において3細胞が接毛に関与するトリセルラータイトシャンクションにおいて発現するLSR遺伝子は当弦患者では発現していなかった。マウスにおいて見味の変に大力をある。肝細胞においてLSRの免疫染色を行ったところ、正常ではトリセルラータイトシャンクションにおいて発現するLSR遺伝子は当弦患者では発現していなかった。マウスにおいて見まの発生失損を未している場合、肝低形成あよび胎仔期死亡を来すことが知られているが、ヒトにおけら疾患との関連性については知られているが、ヒトにおけら疾患との関連性については知られているが、カティのでは、カティのでは、カティのでは、大きないで発現を持ちが表しましましましましましましましましましましましましましましましましましましま	Jtitle				
本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性家族性肝内胆汁鬱滞(PFIC)は胆汁酸の運搬や排泄の異常を起こす乳児期早期発症の遺伝性疾患で、典型的な症状は胆汁鬱滞(経浄感、成長の遅れである。胆汁鬱滞は肝硬変に進度しろる。PFI Cに関与する遺伝子変異としてATPBB1、ABCB11、ABCB41 ABCB41 ABCB4	JaLC DOI				
abnormal splicing would open a door to pharmacologic intervention of the new liver diseases.		本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性家族性肝内胆汁鬱滞(PFIC)は胆汁酸の運搬や排泄の異常を起こす乳児期早期発症の遺伝性疾患で、典型的な症状は胆汁鬱滞、経痒感、成長の遅れてある。胆汁鬱滞は肝硬変に進展しずる。PFI Cに関与する遺伝子変異としてATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4が知られている。本研究では治療抵抗性の高胆汁酸血症・肝硬変を呈しPFICと診断され発達遅滞を合併した5歳欠月を対象とした。両親から慶應義整大学医学部倫理委員会の悪態の下、研究参画の同意を得た。エクソーム・RNA解析を行い、LSR遺伝子におけるc.602C>T、p.Ala201Valおよびc.1396dup、p.Arg466ProfsTer51の複合ヘテロ接合を認めた。ミスセンス変異については病原性ありとの評価である。LSR(fliopsyiss-stimulated lipoprotein receptor)は、肝臓や破機能に発現し、細胞間接着において3細胞が接する面の接着に関与するトリセルラータイトジャンクションの構成タンパクである。肝細胞においてLSRの免疫染色を行ったところ、正常ではトリセルラータイトジャンクションの構成タンパクである。肝細胞においてLSRの免疫染色を行ったところ、正常ではトリセルラータイトジャンクションの構成タンパクである。正知でするLSR(fliopsy)は大いなかったが、マウスにあいて15Rの完全欠損を来している場合、肝低形成および胎仔期死亡を来すことが知られているが、ヒトにおける疾患との関連性については知られていなかったが、本研究によりLSRがPFICの新規原因遺伝子であることを確立した。本研究によりエクソーム解析とRNA解析を統合する手法で、新規肝疾患を同定可能であることを示した。さらに多くの新規肝疾患の原因遺伝子の同定を進める計画である。近年、スプライシング異常を経滅する低分チ化合物が開発されており、本研究で開発した方法は、治療可能な肝疾患患者の同定にも寄与すると期待される。 The pathogenesis of substantial cases with hepatic failure remains unknown. Innovative approach is awaited. In this project, we evaluated mRNA obtained from liver biopsy with RNA-sequencing and exome analysis. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) refers to a group of genetic disorders that are characterized by defects in the transport or excretion of bile salts. The phenotype of patients with PFIC include cholestasis, often with onset during early infancy, pruritus, and growth retardation. Mutations in the ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, and NR1H4 genes have been implicated in the teiology of PFIC, in which the cholestasis often progresses to liver cirrhosis. In this research、a 5-year-old female patient who has treat-resistant hyper bile acidemia, liver cirrhosis and developmental delay was the proband. On approval of the local institutional review board and informed consent from the parents of the child, molecular studies were performed. The nonsynonymous variant of the LSR gene, chr19(GRCh37): g.35749851C>T(c.602C>T, p.Ala201Val) was detected in exon3. Furthermore the heterozygous frameshift variant, the informatio			
Notes					
Genre Research Paper	Genre	Research Paper			

URL

https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190307

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.

2019 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

	777 day 10, +t +t.	所属	医学部クラスター部門	職名	助教(有期・医学部)	一補助額	500 (特B)千円
研究代表者	训允八夜有	氏名	山田 茉未子	氏名(英語)	Mamiko Yamada		JUU (19D) T.	f4D) ⊤□

研究課題 (日本語)

人工知能を用いた原因不明肝臓疾患のスプライシング異常の検出

研究課題 (英訳)

Detecting abnormal splicing events of hepatic diseases using integrated analysis of exome analysis and RNA sequencing.

1. 研究成果実績の概要

多くの肝不全症例は未だに原因不明とされ、診断率の向上には革新的な技術開発が求められる。本研究では原因不明の肝疾患患者の肝組織を解析し、新規の肝疾患概念の確立を目指した。進行性家族性肝内胆汁鬱滞(PFIC)は胆汁酸の運搬や排泄の異常を起こす乳児期早期発症の遺伝性疾患で、典型的な症状は胆汁鬱滞、掻痒感、成長の遅れである。胆汁鬱滞は肝硬変に進展しうる。PFICに関与する遺伝子変異としてATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4が知られている。本研究では治療抵抗性の高胆汁酸血症・肝硬変を呈しPFICと診断され発達遅滞を合併した5歳女児を対象とした。両親から慶應義塾大学医学部倫理委員会の承諾の下、研究参画の同意を得た。エクソーム・RNA解析を行い、LSR遺伝子におけるc.602C>T, p.Ala201Valおよびc.1396dup, p.Arg466ProfsTer51の複合へテロ接合を認めた。ミスセンス変異については病原性ありとの評価であった。LSR(lipolysis-stimulated lipoprotein receptor)は、肝臓や他臓器に発現し、細胞間接着において3細胞が接する面の接着に関与するトリセルラータイトジャンクションの構成タンパクである。肝細胞においてLSRの免疫染色を行ったところ、正常ではトリセルラータイトジャンクションにおいて発現するLSR遺伝子は当該患者では発現していなかった。マウスにおいてLSRの完全欠損を来している場合、肝低形成および胎仔期死亡を来すことが知られているが、とトにおける疾患との関連性については知られていなかったが、本研究によりLSRがPFICの新規原因遺伝子であることを確立した。

本研究によりエクソーム解析とRNA解析を統合する手法で、新規肝疾患を同定可能であることを示した。さらに多くの新規肝疾患の原因遺伝子の同定を進める計画である。近年、スプライシング異常を軽減する低分子化合物が開発されており、本研究で開発した方法は、治療可能な肝疾患患者の同定にも寄与すると期待される。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

The pathogenesis of substantial cases with hepatic failure remains unknown. Innovative approach is awaited. In this project, we evaluated mRNA obtained from liver biopsy with RNA-sequencing and exome analysis.

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)refers to a group of genetic disorders that are characterized by defects in the transport or excretion of bile salts. The phenotype of patients with PFIC include cholestasis, often with onset during early infancy, pruritus, and growth retardation. Mutations in the ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, and NR1H4 genes have been implicated in the etiology of PFIC, in which the cholestasis often progresses to liver cirrhosis.

In this research, a 5-year-old female patient who has treat-resistant hyper bile acidemia, liver cirrhosis and developmental delay was the proband. On approval of the local institutional review board and informed consent from the parents of the child, molecular studies were performed. The nonsynonymous variant of the LSR gene, chr19(GRCh37): g.35749851C>T(c.602C>T, p.Ala201Val) was detected in exon3. Furthermore the heterozygous frameshift variant, chr19(GRCh37): g.35758119dup (c.1396dup, p.Arg466ProfsTer51) was detected in exon8 and was derived from the mother. Both variants were confirmed by Sanger sequencing. The nonsynonymous variant p.Ala201Val located within the Ig domain was predicted to be deleterious.

The lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) is expressed in the liver and other organs and represents a component protein of tricellular tight junctions, where three epithelial cells meet. The immunohistochemical staining using anti-LSR antibodies showed absent expression of LSR which is normally expressed at the tricellular tight junctions in this patient. Complete loss of function of the LSR protein has been shown to result in liver hypoplasia and fetal death in mice. The role of LSR in human health and disease have not yet been established. We hereby established biallelic pathogenic mutations in the LSR gene as a novel cause of pediatric cholestasis.

In this study we have demonstrated that RNA-seq with exome analysis facilitate identification of new human disorder. We plan to apply this method to discover more disease-causing genes of which splicing is disrupted. Recent development of low molecular compounds which alleviate abnormal splicing would open a door to pharmacologic intervention of the new liver diseases.

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)			
Yamada, Shuichiro Umetsu,	Biallelic mutations in the LSR gene cause a novel type of infantile intrahepatic cholestasis	The journal of pediatrics	2020年 in press			
上原朋子、山田茉未子、梅 津守一郎、入戸野博、鈴木 寿人、藤澤知雄、武内俊樹、 乾あやの、小崎健次郎		第 123 回日本小児科学会学術集 会	2020 年 8 月開催			

上原朋子、山田茉未子、梅	LSR は遺伝性胆汁鬱滞の新規原	第 42 回日本小児遺伝学会学術集	2020 年 2 月開催予定でした
津守一郎、入戸野博、鈴木	因遺伝子である	会	がコロナウイルスのため中止
寿人、藤澤知雄、武内俊樹、			
乾あやの、小崎健次郎			