慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | 先天性側弯症に対する遺伝的解析による病態の解明 |
| Sub Title | Genetic analysis of causative factors for congenital scoliosis |
| Author | 渡邉, 航太(Watanabe, Kōta)<br>武田, 和樹(Takeda, Kazuki) |
| Publisher | |
| Publication year | 2020 |
| Jtitle | 科学研究費補助金研究成果報告書 (2019. ) |
| JaLC DOI | |
| Abstract | 先天性側弯症 (以下、CS)<br>は脊椎の椎体の形成異常に起因する脊柱側弯症である。一方、脊椎肋骨異形成症 (以下、SCDO)<br>は極めて稀な骨系統疾患で、肋骨や脊柱にCSよりもはるかに重篤な形成異常を引き起こす。共同研究グループは、CS 196例、SCDO 4例の日本人患者においてTBX6遺伝子の異常を調べた結果、TBX6を含む16番染色体の16p11.2の欠失例を5例、スプライスサイト変異を1例、ミスセンス変異を5例に同定した。さらに78例のCSに対して全エクソン解析を行い、78例中1例にLFNG遺伝子にミスセンス変異を発見し、CSの新規原因遺伝子であることを明らかにした。<br>We investigated the novel causal genes of congenital scoliosis (CS) and spondylocostal dysostosis (SCDO) in 200 patients by next generation sequencing. We identified null mutations in TBX6 in 18 CS and one SCDO patients and novel missense mutations in LFNG in one CS patient. In vitro functional assays revealed that not only deleterious mutations (deletion, frame-shift and nonsense mutations) but also missense mutations had loss of function by decreased transcriptional activities, enzyme activities or mis-localization of proteins. Bi-allelic loss of function mutations in TBX6 and LFNG caused a spectrum of malformation of spine and rib including CS and SCDO according to the severity of the loss of function. |
| Notes | 研究種目 : 基盤研究 (C) (一般)<br>研究期間 : 2017 ~ 2019<br>課題番号 : 17K10986<br>研究分野 : 整形外科 (脊椎外科) |
| Genre | Research Paper |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17K10986seika |

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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ９ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１０９８６

研究課題名（和文）先天性側弯症に対する遺伝的解析による病態の解明

研究課題名（英文）genetic analysis of causative factors for congenital scoliosis

研究代表者
渡邉　航太（WATANABE, Kota）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：６０３１７１７０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：先天性側弯症（以下、CS）は脊椎の椎体の形成異常に起因する脊柱側弯症である。一方、脊椎肋骨異形成症（以下、SCDO）は極めて稀な骨系統疾患で、肋骨や脊柱にCSよりもはるかに重篤な形成異常を引き起こす。共同研究グループは、CS 196例、SCDO 4例の日本人患者においてTBX6遺伝子の異常を調べた結果、TBX6を含む16番染色体の16p11.2の欠失例を5例、スプライスサイト変異を1例、ミスセンス変異を5例に同定した。さらに78例のCSに対して全エクソン解析を行い、78例中1例にLFNG遺伝子にミスセンス変異を発見し、CSの新規原因遺伝子であ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
原因遺伝子とその遺伝様式が解明されれば、妊娠前の発症予測、出生後の進行予測が可能になる可能性がある。進行が予測される場合には、軽度の側弯症の段階で進行予防の低侵襲手術が可能になる。妊娠前の予測が可能になると、発症の可能性がない場合は、精神衛生上の問題も解決される。またCS発症進行予測モデル（キット）の製品化の可能性がある。本モデルは日本人だけでなく、中国人、アジア人、欧米人に対して適応できる可能性が高いため、製品はそれらの国々で使用される可能性がある。さらに、発症遺伝子の解明、進行遺伝子の同定により発症のメカニズムが解明されれば、創薬の開発等も現実になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the novel causal genes of congenital scoliosis (CS) and spondylocostal dysostosis (SCDO) in 200 patients by next generation sequencing. We identified null mutations in TBX6 in 18 CS and one SCDO patients and novel missense mutations in LFNG in one CS patient. In vitro functional assays revealed that not only deleterious mutations (deletion, frame-shift and nonsense mutations) but also missense mutations had loss of function by decreased transcriptional activities, enzyme activities or mis-localization of proteins. Bi-allelic loss of function mutations in TBX6 and LFNG caused a spectrum of malformation of spine and rib including CS and SCDO according to the severity of the loss of function.

研究分野：整形外科（脊椎外科）

キーワード：先天性側弯症　脊椎肋骨異形成症　全エクソン解析

※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、研究者個人に帰属されます。

１．研究開始当初の背景

先天性側弯症（以下 CS）低年齢で発症し、重症度の高い側弯へと進行する可能性が高い側弯症である。特に新生児、乳幼児期に高度の側弯症を発症すると、胸郭変形も高度になり、胸郭容量の減少により肺成長が阻害されて呼吸機能が著しく低下し、いわゆる胸郭不全症候群の病態を呈し QOL や生命予後を低下させる可能性があるため早期に診断し、集学的治療が必要な疾患である。本疾患は 10 歳以下の小児において 2000 人以下の発症頻度であること、発病の機構が不明であること、効果的な治療方法が未確立であることが判明しており、指定難病となっている。申請者らは、日本人 CS 196 症例、SCD 4 症例に対して遺伝子解析を行い、日本人 CS の約 10% が TBX6 遺伝子の変異によって起こることを明らかにした。しかし、未だ CS の約 10-15%程度しか原因が分かっておらず未だ不明な点が多い。

２．研究の目的

本研究では全エクソンレベルでの網羅的解析 (エクソーム解析) と被験者の健常な両親から採取したサンプルも使うトリオ解析により、より効率的に原因遺伝子が同定を行うことである。さらに、この解析で特定された遺伝子に関して Big data を用いた in silico 解析および in vitro/vivo 機能解析することにより、病態解明を目指す。

３．研究の方法

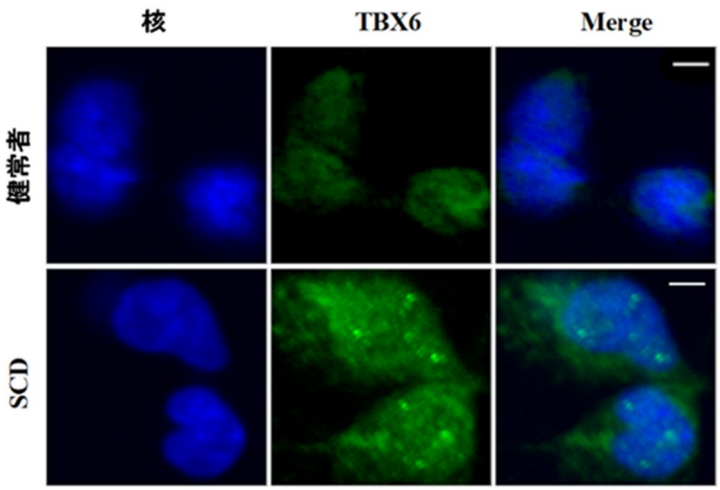
難治性疾患実用化研究事業『脊柱変形由来の胸郭不全症候群の実態調査とその診断・治療方針の検討』(研究代表者：川上紀明) および、申請者の教室が中心となり日本全国 18 の側弯症の専門治療施設で構成される Japan Early Onset Scoliosis Research Group (JEOSRG) の協力体制により、網羅的な DNA サンプルを収集する。収集した被験者および健常な両親のトリオ DNA サンプルに対して、全エクソンレベルでの網羅的解析を行うことにより、様々な遺伝形式を想定しての解析が可能となり候補遺伝子を効率的に絞り込む。得られた結果は、国際 Consortium (ICSG：International Consortium for Scoliosis Genetics) において validation が可能であり、日本人だけでなく多人種に共通する疾患感受性遺伝子の同定をより迅速に正確に行うことが可能である。同定した遺伝子変異に対し、タンパク質構造予測データベースを用いた変異タンパク質の機能予測、あるいは変異タンパク質を用いた機能解析を行う。同定した遺伝子が発現調節に関わる場合には、ルシフェラーゼアッセイやゲルシフト法を用いた転写調節機構の解明を行い、疾患発症のメカニズムを明らかにする。また骨芽細胞や in vitro 軟骨多段階分化モデル細胞 (ATDC5 細胞)、CS/SCD 患者由来の iPS 細胞などを用いて、同定した遺伝子の骨形成過程における発現変化を検討する。 また、これらの細胞株を用いた疾患感受性遺伝子のノックダウンあるいは高発現解析を行い、疾患感受性遺伝子の骨形成における役割を解明する。

４．研究成果

先行研究でわれわれは、日本人 CS196 症例、SCD 4 症例に対して遺伝子解析を行い、日本人 CS の約 10%が *TBX6* 遺伝子の変異によって起こることを明らかにした (Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis. Takeda et al. Hum Mut. 2017; 38(3): 317-23)。そして、中国の研究グループと我々のコホートの結果を統合し、解析した。その結果、TBX6 関連 CS は半椎が胸腰椎移行部に有意に集積し、腎奇形が有意に多く合併しているなど、TBX6 関連 CS の特異的な臨床所見を明らかにした(TBX6-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis: further evidence supporting the compound inheritance and TBX6 gene dosage model. Liu et al, Genet Med. 2019; 21(7): 1548-1558.)。また、nonsense mutation や frameshift mutation といった null mutation だけではなく、missense variant の病原性を、変異予測プログラムを用いた in silico 解析および機能解析で評価した。機能解析の結果、機能喪失を来す missense mutation と risk haplotype のヘテロ接合性でも CS を発症する事を、明らかにした (Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis. Takeda et al. Hum Mut. 2017; 38(3): 317-23)。さらに機能解析を進め、この機能喪失を来す機序には転写活性の喪失と TBX6 タンパク質の細胞内局在異常の 2 種類が存在し、後者が機能喪失を来す主な病因である事を明らかにした。そして、両アレルに TBX6 タンパク質細胞内局在異常を来す missense mutation を持つ、自験例の SCD 患者の iPS 細胞を確立し、TBX6 タンパク質細胞内局在異常が iPS 細胞でも再現されるか否か確認した。先の研究で、TBX6 は発生期体節形成期に最も強く発現している事が報告されている。われわれは、TBX6 が最も発現している体節形成期まで誘導し、TBX6 タンパク質細胞内局在の有無を確認した。すると、当該例の TBX6 細胞内局在異常を iPS 細胞でも確認する事ができた (図)。更に、体節形成期の TBX6 の発現を確認すると、TBX6 およびその下流の遺伝子の発現が低下している事が明らかになった。最後に表現型と遺伝型の関係を検討すると、両アレルに機能喪失を来す変異を有すると、より重症な表現型を呈する SCD を発症する事を明らかにした。以上より、TBX6 において、今まで全く異なる疾患と考えられていた両疾患は、一連の疾患群であり、表現型は変異の重症度に依存しているが明らかになった (Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. Otomo et al. J Med Genet.

2019; 56(9): 622-8)。そして、機能喪失を来す missense mutation を加味した TBX6 遺伝子関連 CS の頻度は 10%以上であった。

さらにわれわれは、別の DNA サンプルを用いて CS に対する全エクソン解析を行い、CS の新規原因遺伝子の探索を行った。明らかな併存症を有していない日本人 CS 78 例に対し、全エクソン解析を行い、in silico 解析（変異予測プログラム（SIFT、PolyPhen2、Mutation Taster）を用いた変異の有害性の検討）及び in vitro 機能解析（酵素活性実験）を行った。78 例中 1 例に LFNG 遺伝子に missense mutation（c.467T>G: p.L156R、c.856C>T: p.R286W）のヘテロ接合性を認めた。in silico 解析および in vitro 機能解析の結果、LFNG 遺伝子は、CS の新規原因遺伝子であることを明らかにした。LFNG 遺伝子は、体節形成において非常に重要な遺伝子として知られている。先の研究で、同遺伝子の常染色体優性遺伝型および常染色体劣勢遺伝型の SCD 症例も報告されており、本研究により、LFNG でも CS と SCD が同一疾患である事を証明した（Screening of known disease genes in congenital scoliosis. Takeda et al. Mol Genet Genomic Med. 2018; 6(6): 966-74, Identification of novel LFNG mutations in spondylocostal dysostosis. Otomo et al, J Hum Genet 2019; 64(3): 261-264 ）。




図：iPS細胞の免疫染色
SCD例でTBX6タンパク質が核外に存在（細胞内局在異常）

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計6件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　3件／うちオープンアクセス　6件）

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Otomo N, Takeda K, Kawai S, Kou I, Guo L, Osawa M, Alev C, Kawakami N, Miyake N, Matsumoto N, Yasuhiko Y, Kotani T, Suzuki T, Uno K, Sudo H, Inami S, Taneichi H, Shigematsu H, Watanabe K, Yonezawa I, Sugawara R, Taniguchi Y, Minami S, Kaneko K, Nakamura M, Matsumoto M, Toguchida J, Watanabe K, Ikegawa S. | ４．巻<br>- |
| ２．論文標題<br>Bi-allelic loss of function variants of TBX6 causes a spectrum of malformation of spine and rib including congenital scoliosis and spondylocostal dysostosis. | ５．発行年<br>2019年 |
| ３．雑誌名<br>Journal of Medical Genetics | ６．最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1136/jmedgenet-2018-105920 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Liu J, Wu N, Takeda K,  Watanabe K, Matsumoto M, Qiu G. | ４．巻<br>- |
| ２．論文標題<br>TBX6-associated congenital scoliosis (TACS) as a clinically distinguishable subtype of congenital scoliosis: further evidence supporting the compound inheritance and TBX6 gene dosage model. | ５．発行年<br>2018年 |
| ３．雑誌名<br>Genetics in Medicine | ６．最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41436-018-0377-x | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Otomo N, Mizumoto S, Lu HF, Takeda K, Campos-Xavier B, Mittaz-Crettol L, Guo L, Takikawa K, Nakamura M, Yamada S, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S. | ４．巻<br>- |
| ２．論文標題<br>Identification of novel LFNG mutations in spondylocostal dysostosis. | ５．発行年<br>2019年 |
| ３．雑誌名<br>Journal of human genetics | ６．最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s10038-018-0548-2 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する |

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Takeda K, Kou I, Mizumoto S, Yamada S, Kawakami N, Nakajima M, Otomo N, Ogura Y, Miyake N, Matsumoto N, Kotani T, Sudo H, Yonezawa I, Uno K, Taneichi H, Watanabe K, Shigematsu H, Sugawara R, Taniguchi Y, Minami S, Nakamura M, Matsumoto M; Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Watanabe K, Ikegawa S. | ４．巻<br>- |
| ２．論文標題<br>Screening of known disease genes in congenital scoliosis. | ５．発行年<br>2018年 |
| ３．雑誌名<br>Molecular Genetics & Genomic Medicine | ６．最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/mgg3.466 | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>- |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>Takeda K, Kou I, Kawakami N, Iida A, Nakajima M, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N, Yasuhiko Y, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S | 4．巻<br>38 |
| 2．論文標題<br>Compound Heterozygosity for Null Mutations and a Common Hypomorphic Risk Haplotype in TBX6 Causes Congenital Scoliosis. | 5．発行年<br>2017年 |
| 3．雑誌名<br>Human Mutation | 6．最初と最後の頁<br>317-323 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>doi: 10.1002/humu.23168. | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

| | |
|---|---|
| 1．著者名<br>Takeda K, Kou I, Kawakami N, Yasuhiko Y, Ogura Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N, Sudo H, Kotani T, Japan Early Onset Scoliosis Research Group, Nakamura M, Matsumoto M, Watanabe K, Ikegawa S. | 4．巻<br>92 |
| 2．論文標題<br>Response to Lefebvre et al. | 5．発行年<br>2017年 |
| 3．雑誌名<br>Clinical Genetics | 6．最初と最後の頁<br>563-564 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1111/cge.13011. | 査読の有無<br>有 |
| オープンアクセス<br>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<br>－ |

〔学会発表〕　計13件（うち招待講演　6件／うち国際学会　3件）

| |
|---|
| 1．発表者名<br>Kazuki Takeda, Nao Otomo, Anna Grauers, Yan-Hui Fan, Yoji Ogura, Yohei Takahashi, Elisabet Einarsdottir, Juha Kere Japan Scoliosis Clinical Research Group (JSCRG), Morio Matsumoto, Yong Qiu, You-Qiang Song, Paul Gerdhem, Shiro Ikegawa, Kota Watanabe |
| 2．発表標題<br>A Multi-ethnic Meta-analysis Defined the Association of rs12946942 with Progression of Adolescent Idiopathic Scoliosis |
| 3．学会等名<br>SRS 54th Annual Meeting（国際学会） |
| 4．発表年<br>2019年 |

| |
|---|
| 1．発表者名<br>Kazuki Takeda, Shiro Ikegawa, Kota Watanabe |
| 2．発表標題<br>Association studies for Adolescent Idiopathic Scoliosis and Degenerative Lumbar Scoliosis. |
| 3．学会等名<br>The International Consortium for Spinal Genetics Development and Disease Conference (ICSGDD)（招待講演）（国際学会） |
| 4．発表年<br>2018年 |

１．発表者名
Kazuki Takeda, Shiro Ikegawa, Kota Watanabe

２．発表標題
Genetic study for congenital scoliosis

３．学会等名
The 33rd Annual Research Meeting of the Japanese Orthopaedic Association（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
大伴直央，武田和樹，小倉洋二，川上紀明，小谷俊明，須藤英毅，米澤郁穂，宇野耕吉，種市 洋，渡辺 慶，三宅紀子，南 昌平，重松英樹，菅原 亮，谷口優樹，中村雅也，松本守雄，渡邉航太，千葉一裕，池川志郎

２．発表標題
BX6 遺伝子の missense 変異は TBX6 の細胞内局在異常による機能の喪失により 先天性側弯症を引き起こす

３．学会等名
第33回 日本整形外科学会基礎学術集会

４．発表年
2018年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二、川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
先天性側弯症に対する遺伝子解析の現状

３．学会等名
第33回 日本整形外科学会基礎学術集会（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二、川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
先天性側弯症の新規原因遺伝子の探索

３．学会等名
第47回日本脊椎脊髄病学会学術集会（招待講演）

４．発表年
2018年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二、川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
Investigation for the novel genes of congenital scoliosis

３．学会等名
第52回日本側弯症学会

４．発表年
2018年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
TBX6遺伝子関連の先天性側弯症における表現型と遺伝型の関連性の検討

３．学会等名
第51回日本側弯症学会

４．発表年
2017年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
TBX6遺伝子のnull mutationとhypomorphic risk haplotypeのcompound heterozygoteは先天性側弯症およびSpondylocostal dysostosisを引き起こす.

３．学会等名
第32回日本整形外科学会基礎学術集会

４．発表年
2017年

１．発表者名
武田和樹、黄郁代、小倉洋二川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎

２．発表標題
日本人におけるTBX6遺伝子関連の先天性側弯症の検討（続報).

３．学会等名
第46回日本脊椎脊髄病学会学術集会

４．発表年
2017年

| |
|---|
| １．発表者名<br>武田和樹、黄郁代、小倉洋二、川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎 |
| ２．発表標題<br>脊柱側弯症に対する遺伝子解析の現状 |
| ３．学会等名<br>第35回日本骨代謝学会学術集会（招待講演） |
| ４．発表年<br>2017年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>武田和樹、黄郁代、小倉洋二、川上紀明、小谷俊明、須藤英毅、米澤郁穂、宇野耕吉、種市洋、渡辺慶、三宅紀子、南昌平、重松英樹、菅原亮、谷口優樹、中村雅也、松本守雄、渡辺航太、池川志郎 |
| ２．発表標題<br>脊柱側弯症に対する遺伝子解析の現状 |
| ３．学会等名<br>第28回日本小児整形外科学会（招待講演） |
| ４．発表年<br>2017年 |

| |
|---|
| １．発表者名<br>Kazuki Takeda, Ikuyo Kou, Yoji Ogura, Noriaki Kawakami, Toshiaki Kotani, Hideki Sudo, Noriko Miyake, Ikuho Yonezawa, Koki Uno, Hiroshi Taneichi, Kei Watanabe, Shohei Minami, Hideki Shigematsu, Ryo Sugawara, Yuki Taniguchi, Masaya Nakamura, Morio Matsumoto, Kota Watanabe, Shiro Ikegawa |
| ２．発表標題<br>Compound heterozygosity for null mutations and a common hypomorphic risk haplotype in TBX6 causes a spectrum of disorders from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis |
| ３．学会等名<br>15th International Phillip Zorab Symposium（国際学会） |
| ４．発表年<br>2017年 |

〔図書〕　計1件

| | |
|---|---|
| １．著者名<br>Wu N, Giampietro PF, Takeda K, Kota Watanabe | ４．発行年<br>2018年 |
| ２．出版社<br>Springer | ５．総ページ数<br>195 |
| ３．書名<br>The Genetics and Development of Scoliosis, 2nd Edition | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

6．研究組織

| | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|---|---|---|---|
| 研究分担者 | 武田　和樹<br>(TAKEDA Kazuki)<br>(50594735) | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・訪問研究員<br>(32612) | |