

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略
研究機関・ 部局・職名	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
氏名	青木 洋子

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	126,000,000	126,000,000	0	126,000,000	126,000,000	0	0
間接経費	37,800,000	37,800,000	0	37,800,000	37,800,000	0	0
合計	163,800,000	163,800,000	0	163,800,000	163,800,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	400,000	23,627,114	13,999,222	21,639,184	59,665,520
旅費	0	1,402,890	1,120,920	1,222,875	3,746,685
謝金・人件費等	0	10,994,770	11,343,501	11,364,387	33,702,658
その他	0	7,425,226	14,336,357	7,123,554	28,885,137
直接経費計	400,000	43,450,000	40,800,000	41,350,000	126,000,000
間接経費計	113,380	13,041,620	12,240,000	12,405,000	37,800,000
合計	513,380	56,491,620	53,040,000	53,755,000	163,800,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
シュアセレクトヒューマンオールエキソンv2	10反応ABソリッド	1	1,191,382	1,191,382	2011/4/20	東北大学
超低温フリーザー	MDF-C8V1	1	575,925	575,925	2011/4/28	東北大学
回転式マイクローム	RM2235	1	1,851,150	1,851,150	2011/9/28	東北大学
実体顕微鏡	M165C	1	1,639,890	1,639,890	2012/2/17	東北大学
MiSeqシーケンシングシステム	MS-J-001-Y1	1	14,794,500	14,794,500	2012/3/16	東北大学
96-well GeneAmp PCRシステム 9700	Life technologies Japan	2	821,100	1,642,200	2012/6/14	東北大学
Bigdye Terminator v1.1 cycle sequencing lit	Life technologies Japan	1	887,040	887,040	2012/6/26	東北大学
自動精製装置 MAXwell 16 instrument	Promega	1	1,890,000	1,890,000	2012/10/18	東北大学
ImageQuant LAS5000	GEヘルスケア	1	2,362,500	2,362,500	2012/11/29	東北大学
GeneAmp PCR システム	0.2mL,96ウェルシルバ	1	724,500	724,500	2013/11/28	東北大学

5. 研究成果の概要

RAS/MAPK症候群は、心臓疾患・特徴的な顔・発達の遅れなどを示し、少数に癌を合併する先天異常症である。これまでにRASシグナル伝達系路に関連する原因遺伝子が次々と同定されたが、患者の約40%は未だに原因が不明である。また、症状が起こる病態メカニズムや治療法は未だに明らかではない。本研究では新しいテクノロジーである次世代シーケンサーを用いた解析法を確立し、RAS/MAPK症候群の新しい原因遺伝子RIT1を同定し世界に先駆けて報告した。これまでにRAS/MAPKシグナル伝達異常症約700検体の遺伝子診断を行い、網羅的な遺伝子診断システムを構築した。またモデルマウスの作製と解析を行い同疾患の病態の解明や治療への可能性を示した。

課題番号	LS004
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	RAS/MAPKシグナル伝達異常症の原因・病態の解明とその治療戦略
	Molecular basis of disorders with dysregulated RAS-MAPK signaling
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東北大学・大学院医学系研究科・准教授
	Associate professor, Tohoku University School of Medicine
氏名 (下段英語表記)	青木 洋子
	Yoko Aoki

研究成果の概要

(和文): RAS/MAPK 症候群は、心臓疾患・特徴的な顔・発達の遅れなどを示し、少数に癌を合併する先天異常症である。私達が RAS/MAPK 症候群であるコストロ・CFC 症候群の原因遺伝子を世界で初めて同定して以来原因遺伝子が次々と同定されたが、患者さんの約 40% は未だに原因が不明である。また、症状が起こるメカニズムは未だに明らかではない。本研究では新しいテクノロジーである次世代シーケンサーを用いた解析法を確立し、RAS/MAPK シグナル伝達異常症の新しい原因遺伝子 RIT1 を同定し世界に先駆けて報告した。またモデルマウスの作製と解析を行い同疾患の病態の解明や治療への可能性を示した。

(英文): The Ras/MAPK syndromes are congenital anomaly syndromes characterized by a distinctive face, heart defects, mental retardation and predisposition to tumors. Mutations in genes in the RAS-MAPK signaling pathway have been identified. However, mutations have not been identified in approximately 40% of patients and pathogenetic mechanisms of those disorders have not been elucidated. The purpose of the study is to identify new causative genes and pathogenetic mechanisms of the Ras/MAPK syndromes and related disorders. Using whole exome sequencing, we have identified a total of nine missense, nonsynonymous mutations in RIT1 GTPase in 17 of 180 individuals (9%) with Noonan syndrome and related conditions, who had no detectable mutations in

様式21

known Noonan-related genes. RIT1 shows the highest homology with RIT2/RIN, which is another member of GTPase without the CAAX prenylation motif. The downstream effectors of RIT1 have not been fully elucidated. Luciferase assays in NIH3T3 cells showed that five RIT1 mutations identified in children with Noonan syndrome enhanced ELK1 transactivation. The introduction of mRNAs of mutant RIT1 into one cell-stage zebrafish embryos was found to result in a significant increase of embryos with craniofacial abnormalities, heart defects and an elongated yolk sac. These results demonstrated that gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, showing a similar biological effect to mutations in other RASopathy genes. We also generated analyzed disease model organisms to explore the pathogenetic mechanisms for these disorders.

1. 執行金額 163,800,000 円

(うち、直接経費 126,000,000 円、間接経費 37,800,000 円)

2. 研究実施期間 平成 23 年 2 月 10 日～平成 26 年 3 月 31 日

3. 研究目的

RAS/MAPK 症候群は、心臓疾患・特徴的な顔・発達の遅れなどを示し、少数に癌を合併する先天異常症である。私達は RAS/MAPK 症候群であるコストロ・CFC 症候群の原因遺伝子を世界で初めて同定した。その後も原因遺伝子が次々と同定されたが患者さんの約 40% は未だに原因が不明である。また、症状が起こるメカニズムは未だに明らかではない。新しいテクノロジーを用いた解析法を確立し、RAS/MAPK シグナル伝達異常症の原因を明らかにすること、病気が起こるメカニズムを明らかにし、治療薬の検討・開発を行うことを目的とする。

4. 研究計画・方法

(1) RAS/MAPK 症候群における新規遺伝子変異同定

最初に次世代シーケンサー解析のための検体準備と解析プラットフォームの構築を目的にする。具体的にはエクソンキャプチャー法を行い、次世代シーケンサーで解析を行う。マッピングデータから SNP, indel の同定、また変異が同定された遺伝子の ontology や pathway 解析のプラットフォームを確立する。本格的に次世代シーケンサーと高密度マイクロアレイを用いた解析を稼働させ、絞込みによる原因遺伝子単離を行う。単離された遺伝子群の 2 次解析（症例の追加や両親の検索を含む）を行い、RAS/MAPK 症候群の原因遺伝子を同定する。順調に新規遺伝子が単離された場合にはその遺伝子変異の培養細胞での機能解析とその遺伝子変異を含むモデルマウスの作製を行う。

(2) 遺伝子診断法の確立と遺伝子診断

これまで、Sanger シークエンスを用いてヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子スクリーニングを行い、遺伝子診断を提供してきた。本研究ではデスクトップ型シークエンサーを用いてヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子すべてを迅速にスクリーニングできる系を確立する。具体的には本研究費にてデスクトップ型シークエンサーを購入し、RAS/MAPK 原因遺伝子、NF1、NF1 様症候群や、他の類似疾患の遺伝子を含めた網羅的遺伝子スクリーニングの系を確立する。その後、診断検体を解析し、Sanger シークエンサーで解析するときとの違いをみながら、遺伝子診断に用いることが可能であればデスクトップ型シークエンサーでの解析を診断に用いていく。

(3) 疾患モデル生物や培養細胞での解析

生殖細胞系列に癌原遺伝子変異を持つ個体において、発癌メカニズムを含めた病態の解明とその治療の開発・検討を行う。遺伝子変異を有する患者の白血球やモデルマウスの組織を用いて遺伝子・蛋白発現やエピジェネティックな変化を網羅的に解析し、原因遺伝子・あるいは変異ごとの差異があるかどうかを検討する。また患者の生殖細胞系列でのサンプルと癌組織でのサンプルを比較することにより、その発癌メカニズムに迫る。これらの疾患にはRAS/MAPK シグナル伝達経路に作用する種々の薬剤が理論的には効果があると考えられるため、申請者らの作製したモデルマウスを用いて治療研究を行う。将来的には患者への治療（特に合併腫瘍や肥大型心筋症に対する治療）をめざすことを目的とする。

5. 研究成果・波及効果

(1) RAS/MAPK 症候群における新規遺伝子変異同定

これまでに700例以上のRAS/MAPK シグナル伝達異常症疑い例について遺伝子解析研究を行ってきた。RAS/MAPK 症候群の原因遺伝子は10個以上(PTPTN11, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, RAF1, MEK1/2, SHOC2, CBL)にのぼるが、まだその約30%は原因が不明である。申請者らは平成25年度までに構築した高速シークエンサーを用いた解析パイプラインを用いてヌーナン症候群14人のDNA検体にてエクソーム解析を行い、4人にRIT1遺伝子変異を同定した。次にSanger法にてこれまでに原因が不明だったRAS/MAPK症候群166人を解析したところ、全体として180人のうち17人(9%)に9種類のRIT1遺伝子変異が同定された。RIT1遺伝子変異陽性患者は肥大型心筋症の合併率が高かった。RIT1変異を導入したNIH3T3細胞では正常cDNAを導入した細胞に比べELK転写活性が亢進していた。これまで機能が不明であったRASサブファミリーのRIT1が発生期に古典的癌原遺伝子RAS(HRAS, KRAS, NRAS)と同じ働きを持つ可能性があることを初めて示すとともに、同疾患の病態の解明や治療への可能性を示した(Aoki et al. *Am J Hum Genet*, 2013)。

さらに国際共同研究にて既知の遺伝子変異陰性のRAS/MAPK症候群のスクリーニング

を行い、RRAS 遺伝子変異を同定し報告した (Flex E et al. *Hum Mol Genet*, 2014)。

(2) 遺伝子診断体制の確立と遺伝子診断

本研究終了までに RAS/MAPK 症候群 700 例以上の遺伝子診断を提供した。遺伝子診断によって様々な新しい表現型—遺伝型連関や、新しい合併症が明らかになり、論文として報告した。

RAS/MAPK 症候群の原因遺伝子は 10 個以上に至っているため、RAS/MAPK 症候群と臨床症状が類似している他の先天異常症の原因遺伝子の全 23 遺伝子のエクソン部分を次世代シーケンサーにて解析する系の検討を行った。この方法の利点は、解析に用いる DNA 量が少ないこと、全エクソーム解析よりコストが安い点がある。これまでに陽性コントロール 11 名と RIT1 以外の遺伝子スクリーニングで陰性だった患者 44 名の解析を行った。陽性コントロール 10 名では Sanger シークエンスで既に同定していた変異を確認した。患者 44 名では RIT1 の変異を 5 人に同定した。

(3) 疾患モデル生物や培養細胞での解析

これまでに 複数の RAS/MAPK 症候群のモデルマウスの作製を行いその解析を継続している。これらのモデルマウスで効果のある薬剤を選定するために薬剤投与を継続中である。

ヌーナン症候群のモデル生物として、RIT1 遺伝子導入 zebrafish モデルを作成した。正常型の RIT1 RNA を胚に導入した場合には、48 時間の時点で 132 個体中 7 個体に頭部の変形が見られたが、p.E81G, p.G95A 変異をもつ RNA を導入した場合には 105 個体中 55 個体、84 個体 34 個体に頭部の変形が見られた。また変異導入 zebrafish の心臓ではルーピングの異常や心室壁の菲薄化がみられ、RIT1 変異が頭頸部や心臓の発生異常に関与している可能性を示唆した。

本研究の波及効果としては、RAS/MAPK 症候群の新規原因遺伝子が同定されたことにより、RAS/MAPK 症候群の遺伝子診断が可能になるとともに、孤発例の疾患遺伝子検索がエクソーム解析により同定可能であることを示した。またこれまでに RAS/MAPK シグナル伝達経路における役割が明らかでなかった RIT1 の遺伝子変異が従来の古典型 RAS 変異と同等の効果を示すことが明らかになったため、今後生化学・分子生物学領域への波及効果が期待される。また研究代表者らの報告と前後して、ヒトの血液腫瘍、あるいは肺癌において RIT1 遺伝子変異が同定されてきており、新しい癌原遺伝子として今後 RIT1 が注目され、他の腫瘍でも変異が同定される可能性がある。疾患モデルマウス作製により、その病態解明と治療法開発に発展していくと考えられる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 19 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 17 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niihori T, <u>Aoki Y</u>, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Nijima S, Okano E, Numabe H, Matsubara Y. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome. <i>J Hum Genet.</i> Oct;56(10):707–15, 2011. 2. Abe Y, <u>Aoki Y</u>, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y, Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. <i>Am J Med Genet A.</i> 158:1083–1094, 2012. 3. Adachi M, Abe Y, <u>Aoki Y</u>, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: Two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. <i>Seizure.</i> Jan;21(1):55–60, 2012 4. Ohtake A, <u>Aoki Y</u>, Saito Y, Niihori T, Shibuya A, Kure S, Matsubara Y. Non-Hodgkin lymphoma in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> Dec;33(8):e342–6, 2011 5. Watanabe Y, Yano S, Niihori T, <u>Aoki Y</u>, Matsubara Y, Yoshino M, Matsuishi T. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. <i>Brain Dev.</i> 33(7):576–9. 2011 6. Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, Baffa J, Hopkins E, Sol-Church K, Limongelli G, Digilio MC, Marino B, Innes AM, <u>Aoki Y</u>, Silberbach M, Delrue MA, White SM, Hamilton RM, O'Connor W, Grossfeld PD, Smoot LB, Padera RF, Gripp KW. Clinical, Pathological and Molecular Analyses of Cardiovascular Abnormalities in Costello Syndrome: A Ras/MAPK Pathway Syndrome. <i>Am J Med Genet A</i> 155A(3):486–507, 2011. 7. Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, <u>Aoki Y</u>, Kosho T. Implantable cardioverter defibrillator for progressive hypertrophic cardiomyopathy in a patient with LEOPARD syndrome and a novel PTPN11 mutation Gln510His. <i>Am J Med Genet A.</i> 155(10):2529–33, 2011 8. Aizaki K, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sasaki, M, <u>Aoki Y</u>, Matsubara Y. Cardio-facio-cutaneous syndrome with infantile spasms and delayed myelination. <i>Brain Dev.</i> 33(2):166–9, 2011 9. Saito Y, *Aoki Y, Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP, Imaizumi M, Rikiishi T, Sasahara Y, Kure S, Niihori T, Tsuchiya S, Kojima S, Matsubara Y. Casitas B-cell lymphoma mutation in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Leuk Res.</i> 36:1009–1015, 2012 10. Moriya K, Suzuki M, Watanabe Y, Takahashi T, Aoki Y, Uchiyama T, Kumaki S, Sasahara Y, Minegishi M, Kure S, Tsuchiya S, Sugamura K, Ishii N. Development of a Multi-Step Leukemogenesis Model of MLL-Rearranged Leukemia Using Humanized Mice. <i>PLoS One.</i> 7:e37892, 2012 11. Asano M, Fujimura T, Wakusawa C, Aoki Y, Matsubara Y, Aiba S. A Case of Almost Unilateral Focal Dermal Hypoplasia Resulting From a Novel Mutation in the Gene. <i>Acta Derm Venereol.</i> 93:120–121, 2013 12. *Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue SI, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. <i>Am J Hum Genet.</i> 93:173–180, 2013 13. Sekiguchi K, Maeda T, Suenobu S, Kunisaki N, Shimizu M, Kiyota K, Handa Y, Akiyoshi K, Korematsu S, <u>Aoki Y</u>, Matsubara Y, Izumi T. A transient myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome and a germline BRAF mutation. <i>Am J Med Genet A.</i> 161(10):2600–3, 2013 14. Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM,
----------------	---

	<p>Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, Van Der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Cristina Digilio M, Zampino G, Kerr B, <u>Aoki Y</u>, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. <i>Hum Mol Genet.</i> 2014 Apr 15. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/hmg/ddu148</p> <p>15. Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, <u>Aoki Y</u>, Nakatani K, Shimpo H, Nobori T, Ito M. Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation. <i>Int J Cardiol.</i> Mar 21. pii: S0167-5273(14)00571-3, 2014</p> <p>16. Wakusawa K, Kobayashi S, Abe Y, Tanaka S, Endo W, Inui T, Iwaki M, Watanabe S, Togashi N, Nara T, Niihori T, <u>Aoki Y</u>, Haginoya K. A girl with Cardio-facio-cutaneous syndrome complicated with status epilepticus and acute encephalopathy. <i>Brain Dev.</i> Jan;36(1):61-3,2014</p> <p>17. Sakamoto K, Imamura T, Asai D, Goto-Kawashima S, Yoshida H, Fujiki A, Furutani A, Ishida H, <u>Aoki Y</u>, Hosoi H. Acute Lymphoblastic Leukemia Developing in a Patient With Noonan Syndrome Harboring a PTPN11 Germline Mutation. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> Mar;36(2):e136-9, 2014</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <p>1. Allanson JE, Annerén G, <u>Aoki Y</u>, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, Gripp KW, Kerr B, Nystrom AM, Sol-Church K, Verloes A, Zenker M. Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet.</i> 2011 May 15;157(2):129-35.</p> <p>2. *<u>Aoki Y</u>, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. <i>Int J Hematol.</i> 2013 Jan;97(1):30-6. doi: 10.1007/s12185-012-1239-y. Epub 2012 Dec 19.</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 17 件</p>	<p>専門家向け 計 14 件</p> <p>1. <u>Aoki Y</u> and Matsubara Y. Epidemiological Features of Costello and CFC Syndromes 2011 年 7 月 29-31 日 International meeting on genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway "Finding our way back to the bedside (シカゴ、アメリカ)</p> <p>2. <u>Aoki Y</u>. Genetic syndromes associated with the Ras/MAPK pathway 2011 年 11 月 9-12 日 The 11 th East Asian Union of Human Genetics (EAUHGS) Annual Meeting (幕張、千葉)</p> <p>3. Y. Abe, <u>Y. Aoki</u>, S. Kuriyama, H. Kawame, N. Okamoto, K. Kurosawa, H. Ohashi, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kure, T. Niihori, Y. Matsubara. Epidemiological features of Costello Syndrome and Cardio-facio-cutaneous Syndrome: findings from the first nationwide survey. 2011 年 10 月 11-15 日 12th International Congress of Human Genetics (カナダ、モントリオール)</p> <p>4. Y. Saito, <u>Y. Aoki</u>, T. Niihori, Y. Abe, S. Kure, H. Ohashi, K. Kurosawa, N. Okamoto, H. Kawame, S. Mizuno, T. Ogata, S. Kuriyama, Y. Matsubara. Genetic testing of Ras/MAPK pathway syndromes at Tohoku University 2011 年 10 月 11-15 日 12th International Congress of Human Genetics (カナダ、モントリオール)</p> <p>5. T. Niihori, <u>Y. Aoki</u>, N. Okamoto, K. Kurosawa, H. Ohashi, S. Mizuno, H. Kawame, J. Inazawa, T. Ohura, H. Arai, S. Nabatame, K. Kikuchi, Y. Kuroki, M. Miura, T. Tanaka, A. Ohtake, I. Omori, K. Ihara, H. Mabe, K. Watanabe, S. Niihori, E. Okano, H. Numabe, Y. Matsubara. HRAS mutants identified in Costello syndrome patients have the ability to induce cellular senescence: possible association with the pathogenesis of Costello syndrome. 2011 年 10 月 11-15 日 12th International Congress of Human Genetics (カナダ、モントリオール)</p> <p>6. 新堀哲也、青木洋子、岡本伸彦、黒澤健司、大橋博文、水野誠司、川目裕、松原洋</p>

	<p>一 コステロ症候群の遺伝子解析および HRAS 変異体の機能解析 2011 年 11 月 9-12 日 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (千葉)</p> <p>7. Aoki Y. Update on RASopathy Mutation Analysis and Epidemiology in Japan. 4th International Meeting on Rare Disorders of the RAS-MAPK Pathway 2012 年 7 月 22-23 日 (ニュルンベルク、ドイツ)</p> <p>8. 齋藤由佳、<u>青木洋子</u>、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 (久留米)</p> <p>9. 阿部裕、<u>青木洋子</u>、新堀哲也、呉繁夫、松原洋一 コステロ症候群・CFC 症候群の全国実態調査とその病態の解明に関する研究第 115 回日本小児科学会学術集会 2012 年 4 月 20-22 日 (久留米)</p> <p>10. 齋藤由佳、<u>青木洋子</u>、村松秀樹、今泉益栄、力石健、笹原洋二、呉繁夫、新堀哲也、小島勢二、松原洋一 Noonan 症候群類縁疾患と小児血液腫瘍における CBL の分子遺伝学的解析日本人類遺伝学会第 57 回大会 2012 年 10 月 24-27 日 (東京)</p> <p>11. <u>青木洋子</u>、新堀哲也、井上晋一、松原洋一 「次世代シーケンサーを用いたヌーナン症候群の遺伝子診断と新規原因遺伝子検索」 第 116 回日本小児科学会学術集会 2013 年 4 月 19-21 日 広島</p> <p>12. <u>青木洋子</u> 「神経-心奇形連鎖: Noonan 症候群類縁疾患における、RAS-MAPK シグナル伝達経路の関与」第 55 回日本小児神経学会学術集会 2013 年 5 月 30 日-6 月 1 日 大分 教育講演</p> <p>13. <u>Aoki Y</u>, Niihori Y, Inoue S and Matsubara Y. Genetic syndromes associated with the Ras/MAPK pathway and the identification of mutations in a new gene, RIT1, for Noonan syndrome. Third International Meeting on Genetic Syndromes of the Ras/MAPK Pathway: Towards a Therapeutic Approach (Orland, USA) 2013 年 8 月 2-4 日</p> <p>14. <u>青木洋子</u> 「次世代シーケンサーを用いた希少遺伝性疾患の原因解明と遺伝子診断の現状」 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20-23 日 仙台 シンポジウム</p> <p>一般向け 計 3 件</p> <p>1. 青木洋子 「RAS/MAPK 症候群の研究最前線」 平成 23 年 9 月 19 日(月) コステロ症候群・CFC 症候群シンポジウム</p> <p>2. 青木洋子 「ヌーナン症候群と遺伝子」ヌーナン症候群シンポジウム 平成 24 年 8 月 18 日(土) 東京</p> <p>3. 青木洋子、「研究進捗状況と 2013 RAS/MAPK pathway syndrome 国際学会の報告」第 16 回 おでこちゃんクラブ交流会・勉強会 2013 年 8 月 17 日 藤沢</p>
<p>図書</p> <p>計 0 件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Web ページ (URL)</p>	<p>http://www.medgen.med.tohoku.ac.jp/ (研究室 homepage)</p> <p>http://www.medgen.med.tohoku.ac.jp/rasmapk_j/index.html (RAS/MAPK 症候群日本語ホームページ)</p>
<p>国民との科 学・技術対 話の実施状 況</p>	<p>・平成 23 年 9 月 19 日(月)にコステロ症候群・CFC 症候群シンポジウムを開催。患者さんとその御家族 83 人、その他(医療関係者も含め)約 20 人に御参加頂きました。</p> <p>「RAS/MAPK 症候群の研究最前線」の講演と、質問コーナーの司会などを務めた。</p> <p>・平成 24 年 8 月 18 日(土)に東京フォーラムにてヌーナン症候群シンポジウムを開催。患者さんとその御家族、医療関係者の方々に御参加頂きました(約 60 人)。</p>

様式21

	「ヌーナン症候群と遺伝子」の講演と、家族会の紹介ビデオ上映と朗読などを務めました。 ・平成 25 年 8 月 17 日 第 16 回おでこちゃんクラブ交流会・勉強会にて「研究進捗状況と 2013 RAS/MAPK pathway syndrome 国際学会の報告」の講演を行い、質疑応答を行いました。
新聞・一般雑誌等掲載計 1 件	河北新報 「ヌーナン症候群原因遺伝子新たに特定」(平成 25 年 7 月 2 日, 27 面)
その他	

7. その他特記事項

該当なし