

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17201

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19451

研究課題名（和文）インプリンティング疾患の異常高メチル化が境界領域を超えて伸展する分子機構の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms by which aberrant hypermethylation expands beyond boundaries in Imprinting diseases

研究代表者

副島 英伸（Soejima, Hidenobu）

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：30304885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：インプリンティング疾患ベックウィズ・ビーデマン症候群（BWS）は、ICR1の異常高メチル化で発症する。正常ICR1のメチル化はアレル間で異なり、その維持にはSOX2/OCT4結合部位（SOBS）とCTCF結合部位（CBS）が重要であるが、分子機構は未解明である。マウスICR1のSOBSと4ヶ所のCBSに変異を導入した変異マウスパネル（10系統）を作製し、解析した。その結果、ICR1のメチル化維持の鍵部位はSOBSとCBS3であり、これらの領域にSOX2/OCT4とCTCFが結合できなくなるとクロマチン構造が変化することで高メチル化が生じ、表現型を惹起する遺伝子発現変化が起こると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母性ICR1のメチル化維持には、SOBSとCBS3が重要であることが判明し、これまで不明であったSOBSとCBSの協働分子機構の一端が解明できた。BWS発症につながる胎生期のメチル化異常の発生機構の解明につながる。また、遺伝子診断、治療、予防の技術開発の基盤となる。

研究成果の概要（英文）：Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), an imprinting disorder, is caused by aberrant hypermethylation at the ICR1. Methylation status at the normal ICR1 differs between the two parental alleles, and the maintenance of the differentially methylation relies on the interaction of specific binding sites, namely the SOX2/OCT4 binding sites (SOBS) and the CTCF binding sites (CBS). However, the underlying molecular mechanisms remain elusive. In this study, we generated a panel of mutant mice with mutations introduced into the SOBS and four CBS sites of mouse ICR1 (10 strains) to investigate their impact. Our findings indicate that the key regions responsible for ICR1 methylation maintenance are SOBS and CBS3. It is suggested that disruption of SOX2/OCT4 and CTCF binding to these regions leads to chromatin structural changes, resulting in aberrant hypermethylation and subsequent alterations in gene expression that contribute to the observed phenotypic manifestations including overgrowth.

研究分野：エビジェネティクス

キーワード：インプリンティング疾患 Beckwith-Wiedemann症候群 インプリティング制御領域 DNAメチル化 SOX2/OCT4 CTCF 過成長

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

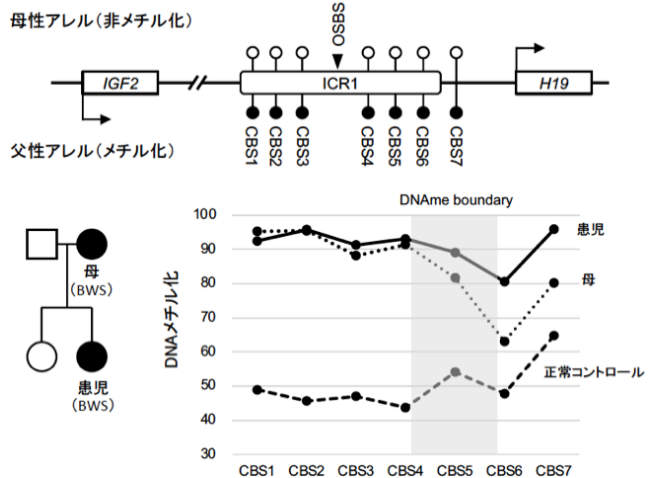
1. 研究開始当初の背景

(1) インプリンティング疾患ベックウィズ・ビーデマン症候群 (BWS) におけるメチル化促進現象と DNA メチル化バウンダリー

インプリント遺伝子の片アレル発現 (父性アレルと母性アレルのうち一方が選択的に発現) は、インプリンティング制御領域 (ICR) の DNA メチル化により制御されている。ベックウィズ・ビーデマン症候群 (BWS) は、過成長、巨舌、腹壁欠損、臍帯ヘルニア、胎児性腫瘍などを含む多様な症状を呈するインプリンティング疾患であり、11p15 領域にある ICR1 の異常高メチル化 (gain of methylation: ICR1-GOM) が発症原因の一つである。正常な ICR1 は父性アレルがメチル化、母性アレルが非メチル化であり (図 1)、母性アレルで ICR1-GOM が生じると、細胞増殖因子 IGF2 の両アレル発現が惹起され、BWS の症状が出現する。ICR1 には SOX2/OCT4 結合部位 (SOBS) と CTCF 結合部位 (CBS1-7) があり、母性アレルの非メチル化には OCT4 と CTCF の結合が重要であることが報告されている¹⁻³⁾。加えて、SOBS に変異が生じると OCT4 が結合できず、ICR1-GOM が惹起され BWS が発症することが示されている^{2,4)}。

研究代表者は、SOBS の一塩基置換によって発症した BWS の母から同塩基置換が子に伝達されると、母で生じた ICR1-GOM が子においてさらに広範囲かつ高度になる現象 (DNA メチル化促進現象) を見いだした⁵⁾ (図 1)。母子間の DNA メチル化の差異を見ると、CTCF 結合部位 1~4 (CBS1~CBS4) は同程度であるが、CBS6 および CBS7 では子において顕著に上昇していることから、少なくとも CBS4 と CBS6 の間に DNA メチル化の伸展をブロックする境界領域 (DNAmE boundary) が存在することが示唆された (図 1)。世代を経る際に、この DNAmE boundary を乗り越えること (伸展) でメチル化促進が生じると考えられた。

図1: BWS母娘例のDNAメチル化促進現象

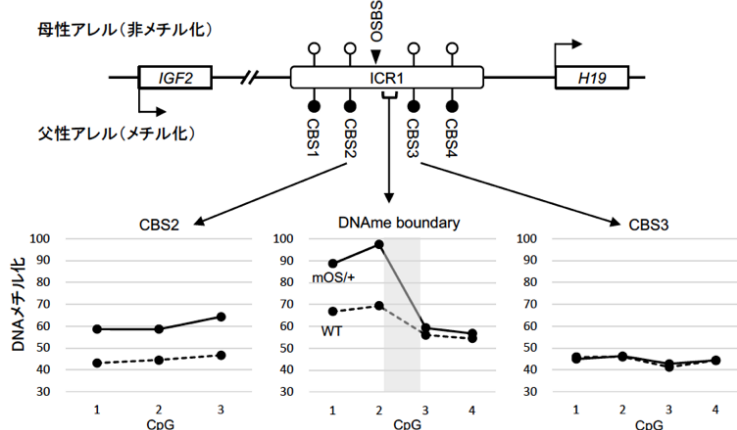


(2) SOX2/OCT4 結合部位変異マウスにおけるメチル化伸展制御

母性アレルの非メチル化に OCT4 と CTCF の結合が重要であることは、マウスモデルでも証明されている^{6,7)}。また、CBS については、マウスの解析で、すべての CBS を変異させたアレルを母から伝達させると母性アレルの ICR1-GOM が生じることが報告されている³⁾。

マウス ICR1 は人と類似しており、SOBS と 4 つの CBS (CBS1-4) を持つ。そこで、マウス SOBS に変異 (mSO) を導入し、母から仔へ伝達させたところ (mSO/+), SOBS から CBS2 に向かって高メチル化が進展していたが、SOBS から CBS3 の間で高メチル化の進展がブロックされていた (図 2)。つ

図2: mOS/+マウスにおけるDNAmE boundary



まり、ヒトと同様に DNAmE boundary が存在し、これを乗り越えないと DNA メチル化は進展しないことが示唆された。また、過成長、*Igf2* の両アレル発現など BWS で生じる変化は認められなかった。

boundary については、研究初期には、エンハンサーが遺伝子プロモーターに作用するのをブロックするインスレーター、あるいはヘテロクロマチンの伸展をブロックする境界（Chromatin boundary）と認識されていたが、現在ではエンハンサーを遺伝子プロモーターに適切に供給するためのクロマチンループ形成領域として認識されている。特に、CTCF、コヒーシ、その他の因子が結合して Topological Associating Domain（TAD）の境界を形成する領域を指し、TAD の研究は近年飛躍的に進展している^{8,9)}。しかしながら、DNA メチル化が周囲に伸展する際の boundary の存在や分子機構はほとんど解明されておらず、CpG アイランド・コアの Sp1 結合部位がレトロウィルスベクターを DNA メチル化から防ぐという報告があるのみである¹⁰⁾。研究代表者が見いだした DNAmE boundary には Sp1 結合部位はなかった。したがって、ICR1 においては、SOBS と CBS がどのように協働して DNAmE boundary を超えずに非メチル化を維持しているのかは未解明のままである

2. 研究の目的

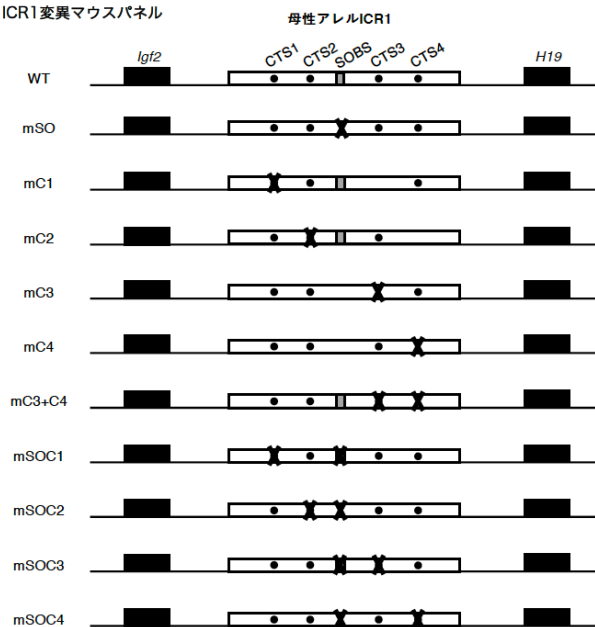
本研究の目的は、DNAmE boundary を超えて異常 DNA 高メチル化が進展する際に SOBS と CBS がどのように協働しているか、つまり母性 ICR1 の DNA 非メチル化維持における SOBS と CBS の分子機構を解明することである。

3. 研究の方法

(1) ICR1 変異マウスパネルの作製

母性 ICR1 の DNA 非メチル化維持における SOBS と CBS の分子機構を解明するため、CRISPR-Cas9 システムを用いて、マウスの母性アレル ICR1 の SOBS と 4ヶ所の CBS に変異を導入した変異マウスパネルを作製した。この変異マウスパネルは、計 10 系統の変異マウス (mSO、mSO+CBS1 (mSOC1)、mSO+CBS2 (mSOC2)、mSO+CBS3 (mSOC3)、mSO+CBS4 (mSOC4)、mCBS1 (mC1)、mCBS2 (mC2)、mCBS3 (mC3)、mCBS4 (mC4)、mCBS3+mCBS4 (mC3+C4)) で構成されている (図 3)。変異雌マウスと PWK 雄マウスを交配させ、母性アレルに変異を有する産仔を得た。仔の尻尾および肝臓、腎臓、舌から核酸を抽出した。

図 3: ICR1 変異マウスパネル



(2) 表現型解析

作製した変異マウスパネルの表現型（出生時過成長の有無）を解析した。1 dpc の時点で野生型マウスの平均+2SD 以上である場合に過成長とした。この基準は、BWS の臨床診断時に用いる基準とほぼ同じである¹¹⁾。

(3) DNA メチル化解析と遺伝子発現解析

DNA メチル化に関しては、SOBS と 4 ヶ所の CBS をそれぞれ増幅する PCR primer を設計した。bisulfite 処理した尻尾 DNA を鋳型に PCR を行い、T-vector にクローニングしてシーケンスを行うことでメチル化を解析した。遺伝子発現は、各臓器から抽出した RNA を用いた。*Igf2* の発現については、RT-PCR 産物をシーケンスし、B6 と PWK の多型を利用して発現アレルを解析した。*Igf2* と *H19* の総発現量については、TaqMan probe を用いたリアルタイム RT-PCR で定量した。

(4) クロマチン免疫沈降による CTCF/Rad21 結合状態の解析

mSO、mC3、mC4、mSOC3、mSOC4 の 10.5 日胚を用いて、抗 CTCF 抗体、抗 Rad21 抗体（コヒーシン構成因子）によるクロマチン免疫沈降（ChIP）を行い、CBS1-4 について qPCR を行った。

4. 研究成果

(1) 表現型解析

変異マウスパネルのうち、mSOC3、mSOC4、mC3+C4 に過成長を認め、その頻度は mSOC3 が 8 割程度と最も高く、mSOC4 と mC3+C4 は 4 割以下の低頻度であった。この頻度の違いは統計学的な有意差（ χ^2 検定）があった。その他の変異マウスでは過成長を認めなかった。

(2) DNA メチル化解析と遺伝子発現解析

過成長を示した mSOC3、mSOC4、mC3+C4 について、DNA メチル化解析と遺伝子発現解析を行った。DNA メチル化に関しては、mSOC3 で ICR1 全域にわたる高度な高メチル化が生じ、*Igf2* の両アレル発現と発現量の増加、および *H19* の発現低下を認めた。mSOC4 は、ICR1 全域にわたって高メチル化を認めたが、その程度は軽度で、特に CBS3 近傍の高メチル化が軽度であった。mC3+C4 は、CBS3、CBS4 を中心に SOBS を超えて高メチル化を認めたが、CBS1 と CBS2 の高メチル化は極めて軽度であった。すなわち、ICR1 全域の高メチル化は認められなかった。mSOC4 と mC3+C4 では、*Igf2* の両アレル発現と発現量の増加、*H19* 発現低下を認めたが、*Igf2* の総発現量は臓器によって異なる可能性が示唆された。過成長を示さなかった他の変異マウスでは、変異を導入した部位の周辺領域に局限した高メチル化を認めたが、ICR1 全域にわたるような広範囲には及ばなかった。また、*Igf2* の両アレル発現と発現増加、*H19* 発現低下も認めなかった。

(3) クロマチン免疫沈降による CTCF/Rad21 結合状態の解析

mSOC3 では、すべての CBS において CTCF とコヒーシンの結合が大幅に低下していた。一方、mSOC4 では、変異を導入した CBS4 で CTCF の結合が顕著に低下したものの、CBS1-3 への結合は軽度の低下にとどまっていた。また、コヒーシンの結合は、やはり CBS4 では顕著に低下したが、CBS1-3 ではほとんど変化しなかった。mSO では、CBS1/2 への CTCF の結合が軽度低下し、コヒーシンの結合は CBS2 のみで軽度低下した。mC3、mC4 では、変異を導入した CBS のみで CTCF の結合およびコヒーシンの結合が低下したが、それ以外の CBS では変化しなかった。

以上より、ICR1 全域へ DNA メチル化が進展するための鍵となる部位は SOBS と CBS3 であ

り、これらの領域に SOX2/OCT4 および CTCF が結合できなくなるとクロマチン構造が変化し、それに伴い高メチル化が生じ、過成長を惹起させる遺伝子発現変化が起こることが強く示唆された。

<引用文献>

- 1) Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, Ferrero GB, Silengo MC, Riccio A. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet.* 2004. 36(9):958-60.
- 2) Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Fuke T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of the OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a Beckwith-Wiedemann syndrome patient. *Clin Genet.* 2014. 86(6):539-44.
- 3) Szabó PE, Tang SH, Silva FJ, Tsark WM, Mann JR. Role of CTCF binding sites in the Igf2/H19 imprinting control region. *Mol Cell Biol.* 2004. 24(11):4791-800.
- 4) Demars J, Shmela ME, Rossignol S, Okabe J, Netchine I, Azzi S, Cabrol S, Le Caignec C, David A, Le Bouc Y, El-Osta A, Gicquel C. Analysis of the IGF2/H19 imprinting control region uncovers new genetic defects, including mutations of OCT-binding sequences, in patients with 11p15 fetal growth disorders. *Hum Mol Genet.* 2010. 19(5):803-14.
- 5) Sun F, Higashimoto K, Awaji A, Ohishi K, Nishizaki N, Tanoue Y, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Soejima H. The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Hum Genet.* 2019. 64(9):937-943.
- 6) Hori N, Nakano H, Takeuchi T, Kato H, Hamaguchi S, Oshimura M, Sato K. A dyad oct-binding sequence functions as a maintenance sequence for the unmethylated state within the H19/Igf2-imprinted control region. *J Biol Chem.* 2002 Aug 2;277(31):27960-7.
- 7) Hori N, Yamane M, Kouno K, Sato K. Induction of DNA demethylation depending on two sets of Sox2 and adjacent Oct3/4 binding sites (Sox-Oct motifs) within the mouse H19/insulin-like growth factor 2 (Igf2) imprinted control region. *J Biol Chem.* 2012. 287(52):44006-16.
- 8) Ma Z, Li M, Roy S, Liu KJ, Romine ML, Lane DC, Patel SK, Cai HN. Chromatin boundary elements organize genomic architecture and developmental gene regulation in *Drosophila* Hox clusters. *World J Biol Chem.* 2016. 7(3):223-30.
- 9) Sikorska N, Sexton T. Defining Functionally Relevant Spatial Chromatin Domains: It is a TAD Complicated. *J Mol Biol.* 2020. 432(3):653-664.
- 10) Senigl F, Plachý J, Hejnar J. The core element of a CpG island protects avian sarcoma and leukosis virus-derived vectors from transcriptional silencing. *J Virol.* 2008. 82(16):7818-27.
- 11) Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB, Boonen SE, Cole T, Baker R, Bertoletti M, Cocchi G, Coze C, De Pellegrin M, Hussain K, Ibrahim A, Kilby MD, Krajewska-Walasek M, Kratz CP, Ladusans EJ, Lapunzina P, Le Bouc Y, Maas SM, Macdonald F, Ōunap K, Peruzzi L, Rossignol S, Russo S, Shipster C, Skórka A, Tatton-Brown K, Tenorio J, Tortora C, Grønskov K, Netchine I, Hennekam RC, Prawitt D, Tümer Z, Eggermann T, Mackay DJG, Riccio A, Maher ER. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018. 14(4):229-249.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sun Feifei, Hara Satoshi, Tomita Chiyoko, Tanoue Yuka, Yatsuki Hitomi, Higashimoto Ken, Soejima Hidenobu	4. 巻 185
2. 論文標題 Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith?Wiedemann syndrome	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 3062 ~ 3067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62364	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 該当する
1. 著者名 Tomiga Yuki, Sakai Kazuya, Ra Song Gyu, Kusano Masaki, Ito Ai, Uehara Yoshinari, Takahashi Hirokazu, Kawanaka Kentaro, Soejima Hidenobu, Higaki Yasuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Short term running exercise alters DNA methylation patterns in neuronal nitric oxide synthase and brain derived neurotrophic factor genes in the mouse hippocampus and reduces anxiety like behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100630R	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 Koganebuchi Kae, Sato Kimitoshi, Fujii Kiyotaka, Kumabe Toshihiro, Haneji Kuniaki, Toma Takashi, Ishida Hajime, Joh Keiichiro, Soejima Hidenobu, Mano Shuhei, Ogawa Motoyuki, Oota Hiroki	4. 巻 85
2. 論文標題 An analysis of the demographic history of the risk allele R4810K in <i>RNF213</i> of moyamoya disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 166 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ahg.12424	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 Higashimoto Ken, Watanabe Hijiri, Tanoue Yuka, Tonoki Hidefumi, Tokutomi Tomoharu, Hara Satoshi, Yatsuki Hitomi, Soejima Hidenobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 422 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-106907	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 Mori Hitoe, Takahashi Hirokazu, Mine Keiichiro, Higashimoto Ken, Inoue Kanako, Kojima Motoyasu, Kuroki Shigetaka, Eguchi Takahisa, Ono Yasuhiro, Inuzuka Sadataka, Soejima Hidenobu, Nagafuchi Seiho, Anzai Keizo	4. 巻 12
2. 論文標題 TYK2 Promoter Variant Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Lower Insulin Resistance in Japanese Type 2 Diabetes Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 400 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12030400	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 Kodera Chisato, Aoki Saori, Ohba Takashi, Higashimoto Ken, Mikami Yoshiki, Fukunaga Masaharu, Soejima Hidenobu, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14647	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 副島英伸	4. 巻 38
2. 論文標題 Lecture (臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義) エピゲノム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 108-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピゲノム異常疾患とゲノム異常
3. 学会等名 第3回Chubu Cytogenetics Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 遺伝子検査と遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第19回佐賀県新生児聴覚スクリーニング研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピゲノム異常疾患 基礎、解析、診断
3. 学会等名 第28回臨床細胞遺伝学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 前立腺癌におけるBRCA1/2遺伝子検査と遺伝カウンセリング
3. 学会等名 日本泌尿器科学会第86回佐賀地方会 専門医制度対応泌尿器科領域講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S.
2. 発表標題 Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics Conference (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東元健, 渡邊英孝, 三宅紀子, 森田純代, 堀居拓郎, 畑田出穂, 松本直通, 副島英伸.
2. 発表標題 IGF2-DMROはDNAメチル化依存的なIGF2 P0プロモーター特異的エンハンサーである ソトス症候群のインプリントDMRのDNAメチル化解析から
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原聡史, 孫菲菲, 富田知世子, 田上由香, 八木ひとみ, 東元健, 副島英伸.
2. 発表標題 表現型は一致するがDNAメチル化状態が一致しないBeckwith-Wiedemann症候群双胎(二絨毛膜二羊膜)の1例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木弘子, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 東元健, 副島英伸, 照井君典
2. 発表標題 Beckwith-Wiedemann症候群に合併した副腎性クッシング症候群の_例.
3. 学会等名 第29回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第41回日本内分泌学会東北地方会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Soejima H, Ohba T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 346
3. 書名 Fetal Morph Functional Diagnosis	

1. 著者名 原聡史、副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学M00K36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

1. 著者名 副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学M00K36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

1. 著者名 東元健、副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学M00K36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

佐賀大学医学部分子生命科学講座分子遺伝学・エピジェネティクス分野
<https://www.biomol.med.saga-u.ac.jp/mbg/>

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
---------	---------