

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 7日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249010

研究課題名（和文）インプリンティング疾患発症機序の解明

研究課題名（英文）Clarification of (epi)genetic causes leading to the development of human imprinting disorders

研究代表者

緒方 勤（OGATA TSUTOMU）

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：40169173

研究成果の概要(和文): ヒトインプリンティング疾患発症機序や臨床像の解明の解明を目指して研究を実施した。その結果、第14染色体父性ダイソミーupd(14)pat および類縁疾患では、(1) 発症原因の解明とそれに基づく遺伝的診断法の確立、(2) 高齢出産と父性ダイソミー発症リスクの評価、(3) 個体および胎盤インプリンティングセンターと主要表現型発症責任遺伝子の同定、(4) 母性発現遺伝子RTL1asによるRTL1発現抑制の同定、(5) 胎盤組織所見の解明、(6) 画像診断基準の作成などが、Prader-Willi症候群では、(1) 発症原因の解明とそれに基づく遺伝的診断法の確立、(2) 高齢出産と母性ダイソミー発症リスクの評価、(3) 生殖補助医療とPrader-Willi症候群発症リスクの評価などが、Silver-Russell症候群では、(1) 発症原因の解明とそれに基づく遺伝的診断法の確立、(2) 詳細な遺伝子型—表現型解析などがなされた。さらに、全染色体母性ダイソミーキメラおよび全染色体父性ダイソミーモザイクが同定された。これらの成果は、ヒトインプリンティング疾患研究の進展に大きく貢献するものである。

研究成果の概要(英文): We have attempted to clarify underlying (epi)genetic mechanisms and clinical characteristics in human imprinting disorders. Representative results in uniparental disomy for chromosome 14 (upd(14)pat) and its related disorders include: (1) clarification of underlying causes and establishment of molecular approaches; (2) risk assessment of the advanced maternal childbearing age in the development of monosomy-rescue type upd(14)pat; (3) identification of the imprinting centers in the body and the placenta and that of the most causative gene in the phenotypic development; (4) repressor effects of maternally expressed RTL1as-encoded microRNAs on the paternally expressed RTL1 expression; (5) clarification of the characteristics of the placental histopathology; and (6) establishment of radiological diagnostic clues. Representative results in Prader-Willi syndrome (PWS) include: (1) clarification of underlying causes and establishment of molecular approaches; (2) risk assessment of the advanced maternal childbearing age in the development of trisomy-rescue type upd(15)mat; and (3) risk assessment of the medially assisted reproduction in the development of PWS. Representative results in Silver-Russell syndrome (SRS) include: (1) clarification of underlying causes and establishment of molecular approaches; and (2) establishment of detailed (epi)genotype-phenotype correlations. Furthermore, we identified a parthenogenetic chimera and an androgenic mosaic. These findings will advance the human imprinting studies.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	16,100,000	4,830,000	20,930,000
2011年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
2012年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
総計	37,500,000	11,250,000	48,750,000

研究分野: 医師薬学

科研費の分科・細目: 人類遺伝学

キーワード: エピジェネティクス、インプリンティング、ヒト疾患

1. 研究開始当初の背景

近年、ヒトインプリンティング疾患において、片親性ダイソミー、インプリンティング遺伝子変異、DMR (differentially methylated region) のエピ変異、微小欠失などが見いだされている。しかし、ダイソミーを生じた染色体上の疾患特異的インプリンティングドメインが必ずしも明確ではないこと(例: シルバーラッセル症候群における第7染色体ダイソミー)、微小欠失の範囲が必ずしも DMR を含まないこと(例: プラダーウイリ症候群における *snoRNA* 欠失)、エピ変異発症機序が不明であることなど、疾患発症関連因子の解明には多くの課題が残されている。さらに、発症機序不明のインプリンティング疾患表現型陽性患者は多く存在する。

2. 研究の目的

本研究では、新規インプリンティング領域の同定、患者における網羅的インプリンティング異常解析、エピ変異発症機序を含むインプリンティング疾患発症関連因子の解明を行う。これにより、インプリンティング疾患発症機序の理解を推進し、診断および治療の向上に貢献する。

3. 研究の方法

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、検体の収集を含めた研究計画については、浜松医科大学、国立成育医療センターおよび検体収集施設において予め倫理委員会の承認を得ている。検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。

4. 研究成果

項目-1: 第14染色体父性ダイソミー upd(14)pat および類縁疾患

(1) 発症原因の解明と遺伝的診断法の確立

Upd(14)pat (一对の染色体を共に父親から受け継ぐ状態)は、特徴的顔貌、疾患特異的な胸郭形成不全、腹壁異常、羊水過多、巨大胎盤を招く。われわれは、第14染色体父性ダイソミー表現型を呈する患者26例(これは、現在までに世界中から報告された患者の約80%を占める)を集積し、その発症原因を特定した。その結果、第14染色体父性ダイソミー表現型は、第14染色体父性ダイソミーのみならず、第14染色体インプリンティング領域の欠失、インプリント調節領域のエピ変異により発症することを世界で初めて明確とした(図1)。また、upd(14)pat は、trisomy rescue

(TR)、monosomy rescue (MR)、gamete complementation (GC)、post-zygotic mitotic error (PE) により発症し、TR/GC は、減数第一分裂の不分離 (TR/GC[M1]) と減数第二分裂の不分離 (TR/GC[M2]) に起因するものに分類される。われわれは、この upd(14)pat の詳細な分類も行った。そして、各発症原因の相対頻度を明らかにし、また、第14染色体父性ダイソミー表現型を呈する患者の遺伝子診断法を確立した(図1)。

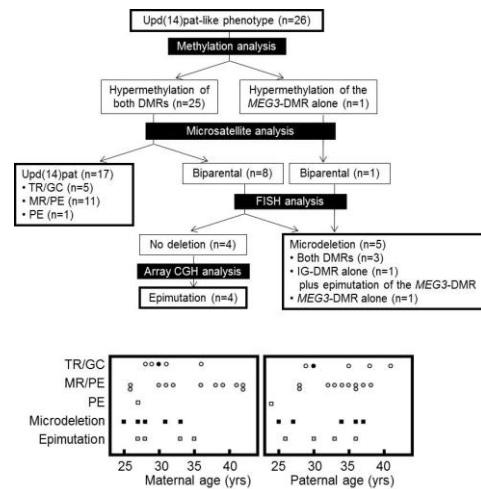


図1. 第14染色体父性ダイソミー症候群患者26例における発症原因の分類(上)と出生時両親年齢の分布(下)

(2) 高齢出産と父性ダイソミー発症リスク

上記のうち、高齢出産は、卵形成時の減数第一分裂時における不分離により産生される nullisomic oocyte を介する MR と GC に影響すると考えられる。したがって、upd(14)pat のうち、MR と GC タイプの患者では高齢出産が多いと推測される。事実、MR/PE type-upd(14)pat において、出産年齢は高値であった(図1)。発症のリスクファクターであることを示すものである。なお、母性ダイソミーでは、マイクロサテライト解析で動原体近傍がヘテロダイソミーであるかホモダイソミーであるかによって disomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを識別しえるが、父性ダイソミーで発症する upd(14)pat では、nullisomic oocyte が第一減数分裂時の不分離と第二減数分裂時の不分離のいずれの時期に形成されたかを鑑別することは不可能である(図2)。したがって、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループには、高齢出産が影響する第一減数分裂時の不分離に起因する upd(14)pat のみならず、高齢出産が影響しない第二減数分裂時の不分

離に起因する upd(14)pat や PE による upd(14)pat が含まれていると考えられる。これは、今回の MR/PE type-upd(14)pat グループにおいて、高齢ではない母親が比較的多く認められたことを説明するものである。

(3) 個体および胎盤インプリンティングセンターと主要表現型発症責任遺伝子の同定

われわれは、第 14 染色体長腕遠位部のインプリンティングドメインからタンパクをコードする PEGs と non-coding RNA 遺伝子である MEGs と共に、配偶子形成時に産生されるメチル化可変領域 (DMR: differentially methylated region) である IG-DMR と受精後発生過程で産生される DMR である MEG3-DMR を同定した (図 2)。そして、まず正常個体および胎盤の解析から、個体では、2つの DMR がともに父由来のときにメチル化され、母由来のときに非メチル化状態にあること、一方、胎盤では、IG-DMR は個体と同様の DMR としてふるまうが、MEG3-DMR は DMR としての性格を失い、かなり非メチル化状態にあることを見出した。そして、IG-DMR のみを母由来染色体から欠失し、個体と胎盤共に典型的 upd(14)pat 症状を呈する患者、および、MEG3-DMR のみを母由来染色体から欠失し、個体のみ典型的 upd(14)pat 症状を呈する患者を同定し、(i) 胎盤では、母由来非メチル化 IG-DMR がインプリンティングセンターとして作用すること、(ii) 個体では、母由来非メチル化 MEG3-DMR がインプリンティングセンターとして作用すること、(iii) 個体では、IG-DMR のメチル化パターンが MEG3-DMR のメチル化パターンを決定する上位の因子として振る舞うことを見出した。さらに、これら 2つの DMR を含む様々な微小欠失を 8 例において同定し、(i) upd(14)pat の表現型が主に父親性発現遺伝子 RTL1 の過剰発現に起因することを世界で初めて明確とした。

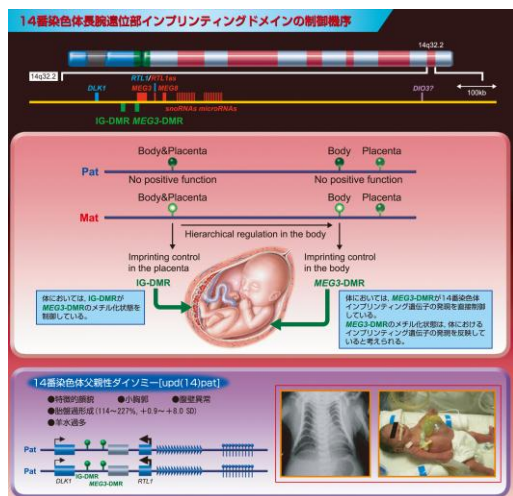


図 2. 第 14 染色体長腕遠位部インプリンティングドメイン。

(4) 母性発現遺伝子 RTL1as による RTL1 発現抑制

出生前診断された患者から新鮮胎盤を採取し、コントロール 3 例の新鮮胎盤を用いて定量的発現解析を行った。生データでは、父性発現遺伝子 DLK1 と RTL1 はコントロール胎盤よりも過剰発現を示し、母性発現遺伝子は RTL1as にコードされる miR433 と miR127 を含めて発現消失を示した (図 3)。そして、各遺伝子発現細胞あたりの父性発現遺伝子を補正して算出した結果、RTL1 は父性ダイソミー状態では説明できない約 5 倍の発現量を示した。

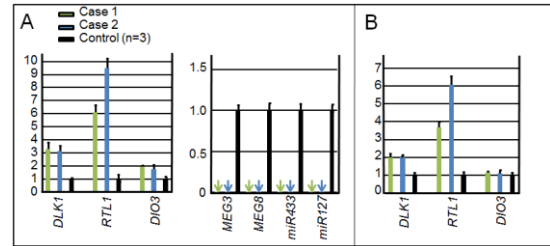


図 3. 胎盤を用いた遺伝子発現量解析

(5) 胎盤組織所見の解明

上述の胎盤を用いて解析した。光顕と電顕では末梢絨毛の血管内皮細胞の腫大と血管壁細胞の肥大化が、免疫染色では血管壁細胞に限局する DLK1、RTL1、DIO3 タンパク発現、ならびに遺伝子発現量に比例した DLK1 と RTL1 の発現増加 (特に RTL1 タンパクの発現増加) が認められた。

項目-2: Prader-Willi 症候群

(1) 発症原因の解明と遺伝的診断法の確立

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、約 15,000 人に 1 人の頻度で発症し、成長障害、筋緊張低下、精神運動発達遅滞、過食・肥満などを特徴とする。PWS は、染色体 15q11-13 のインプリンティング領域の異常により発症し、現在、患者の約 70% が父由来インプリンティング領域の欠失 (deletion type) を、約 25% が 15 番染色体母性片親性ダイソミー (upd(15)mat) を、約 5% がこの領域のインプリント調節機構などの異常を有することが知られている。われわれは、PWS 患者 157 例を集積し、その中から、(i) 正常核型、(ii) SNRPN-DMR (differentially methylated region; メチル化可変領域) の過剰メチル化陽性、を満足する PWS 患者 138 例において詳細な検討を行い、欠失を 99 例、TR/GC[M1] を 19 例、TR/GC[M2] を 9 例、MR/PE を 3 例、エピソードを 2 例において同定した。6 例では FISH のみ行い、欠失は認められなかった (non-deletion) (図 4)。これにより、各発症原因の相対頻度を明らかとし、同時に、PWS 患者の遺伝子診断法を確立した。

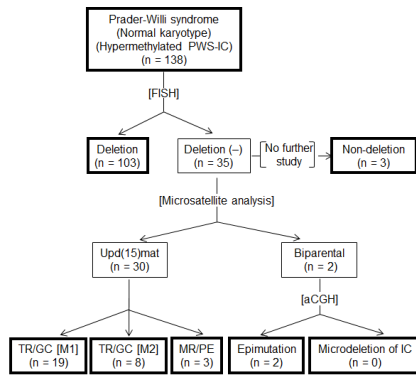


Figure 1. Classification of 138 Japanese patients with Prader-Willi syndrome phenotype.

図 4. 日本人 PWS 患者の発症原因

(2) 高齢出産と母性ダイソミー発症リスク

Upd(14)pat のミラーイメージとして、upd(15)mat は、一对の染色体を共に母親から受け継ぐ状態を指し、TR、MR、GC、PE により発症する。さらに、TR/GC は、TR/GC[M1]と TR/GC[M2]に起因するものに分類され、このうち、TR/GC[M1]は、母親の高年齢が減数第一分裂時における不分離のリスクファクターとなることから、出産年齢に依存すると考えられる。事実、母親の出産年齢は、TR/GC[M1] 群で、欠失患者群に比し、有意に上昇していた ($P = 1.0 \times 10^{-7}$)。父親の年齢も、同様の傾向を認めた ($P = 0.00023$)。また、母親の年齢が上昇するにつれ、欠失患者の頻度が減少し、TR/GC[M1]群の頻度が上昇していた。

項目-3: Silver-Russell 症候群

(1) 発症原因の解明と遺伝的診断法の確立

Silver-Russell 症候群 (SRS) の臨床診断は様々であるが、最も頻用されているものは Netchine らのクライテリアである。これは、生下時身長あるいは体重が $-2SD$ 以下であることを必須条件とし、さらに、[1] 生後の成長障害 (2 歳以降の身長が $-2SD$ 以下)、[2] 生下時の相対的頭圍拡大 (身長あるいは体重 SDS と頭圍 SDS の差が 1.5 以上)、[3] 早期の前頭部突出、[4] 左右非対称、[5] 早期摂食障害の中の 3 つ以上を満足するものを SRS と見なすものである。われわれは、このクライテリアを満足する 138 例の患者を解析し、SRS 患者を 3 つのグループに大別した (図 5)。第 1 は、H19-DMR のエピ変異であり、これは 43 例 (31.2%) で同定された。第 2 は、第 7 染色体母親性ダイソミー (upd(7)mat) であり、これは 9 例 (6.5%) で同定された。第 3 は、残る患者であり、本稿では言及しないが、このグループからは、われわれが同定した第 17 染色体長腕の約 3.86 Mb の欠失など、様々なゲノム異常が少数例ではあるが見いだされている。これにより、各発症原因の相対頻度を明らかとし、同時に、PWS 患者

の遺伝子診断法を確立した。

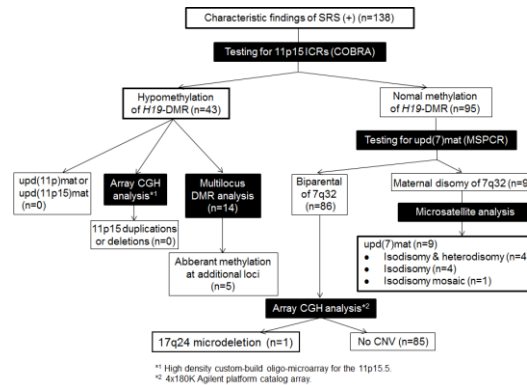


図 5. 日本人 SRS 患者の発症原因

(2) 遺伝子型-表現型解析

3 グループの表現型比較から、いくつかの重要な所見が得られている。まず、エピ変異群と upd(7)mat 群の比較では、出生児身長と体重はエピ変異陽性例で有意に小さく、頭圍はエピ変異陽性例で有意に大きいこと、SRS に特徴的な半身低形成や短指は、エピ変異陽性例において有意に高頻度で出現すること、言語発達遅滞は upd(7)mat 群で有意に高頻度であること、胎盤低形成は同程度であることなどが明らかとなった。さらに、エピ変異群では、生後の血清 IGF2 は正常範囲あるいは正常より高値を示しており、これは、肝臓における IGF2 発現調節が、妊娠末期から H19-DMR のメチル化パターンではなく、肝特異的プロモーターに依存することで説明される。また、胎盤組織は絨毛低形成を特徴的とする (なお、原因不明群は絨毛低形成や環境因子の影響を示唆する胎盤梗塞の両者を示しており、これは、この群が別の遺伝子と環境因子の両者に起因する異質性疾患であることを意味する)。さらに、エピ変異陽性患者の H19 は、末梢血では父由来ドメインの母性化に一致して両親性発現を示すが、胎盤では母性発現を保っており、これは、胎盤における H19-DMR のメチル化パターン非依存性発現調節機構 (クロマチン構造など) の存在を示唆する。

また、SRS 診断クライテリアに用いられた 5 つの症状を解析からも、重要なデータが得られている。これら 5 つの症状全て陽性患者は、グループ 1 では 23.2%、グループ 2 では 22.2% に認められたが、グループ 3 では皆無であった。一方、3 つのみの症状しか呈さなかった患者は、グループ 1 では 39.5%、グループ 2 では 33.3% であったが、グループ 3 では 77.6% に認められた。すなわち、軽度の症状の患者では、変異検出率が低いことが明確となった。さらに、客観的評価に基づく頭圍拡大がグループ 3 で低頻度であったにもかかわらず、主観的評価に基づく前頭部突出は 3 つのグループ間で同等であった。これは、

臨床評価における客観的評価の重要性を示唆するものである。

その他:

(1) 全染色体母性ダイソミーキメラおよび全染色体父性ダイソミーモザイクの同定

われわれは、SRS 患者の解析過程において 45,X/46,XX の全染色体母性ダイソミーキメラを同定し、その形成機序を推測した。また、ベックウイズビーダマン症候群(BWS) の解析過程において、46XX の全染色体父性ダイソミーモザイクを同定し、その形成機序を推測した。これは、ゲノムワイドな DMR の同定に極めて有用である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件) 英文論文のみ記載

1. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T*. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010.
2. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782–785, 2010.
3. Suzumori N*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M: Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189–3192, 2010.
4. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C* (Seminars in Medical Genetics) 154C (3): 329–334, 2010.
5. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011.
6. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
7. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
8. Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
9. Ogata T*, Matsubara K, Nagata E, Sano S, Murakami N, Nagai T: Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis 1. *J Mamm Ova Res* 28 (3): 96–102, 2011.
10. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 20 (9): 928–932, 2012.
11. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* 158A (2): 465–468, 2012.
12. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M, John RM, Kagami M, Nakai K, Soejima H, Ogata T, Arima T*: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 27 (8): 2541–2548, 2012.
13. Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T*: Paternal uniparental disomy 14 and related disorders: placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics* 7 (10): 1142–1150, 2012.
14. Nagasaki K*, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M: Neuromuscular symptoms in a patient with familial pseudohypoparathyroidism type 1b diagnosed by methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification. *Endocr J* (accepted).
15. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Tamazawa K, Ogata T*: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* (accepted).
16. Matsubara K, Ogata T*: Advanced maternal age at childbirth and the development of uniparental disomy. A commentary on the proportion of uniparental disomy is increased in Prader-Willi syndrome due to an advanced maternal childbearing age in Korea. *J Hum Genet*. 2013 Jan 31. doi: 10.1038/jhg.2013.4. [Epub ahead of print]

[学会発表] (招待講演のみ記載 計 28 件)

1. Ogata T: Prader-Willi Syndrome: Recent Progress. Invited Special Lecture. In: The 8th Korean PWS (Prader-Willi syndrome) Symposium. October 2, 2010. Seoul, Korea.
2. Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical analysis in Silver-Russell syndrome. In: Genetic Diagnosis and Treatment of SGA Short Children. The 14th International Congress of Endocrinology. March 25–28, 2010. Kyoto, Japan.
3. Ogata T: Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms. In:

- Hamamatsu DOHaD Conference. July 8, 2011. Hamamatsu, Japan.
4. Ogata T: ART in reproductive disorders. FIGO Workshp. December 8, 2011, Tokyo, Japa
 5. 緒方勤:SGA 性低身長症の発症機序:インプリンティング疾患を主として. 日本人類遺伝学会第 55 回大会共催セミナー. 2010 年 10 月 27-30 日, 大宮.
 6. 緒方勤:小児成長発達とゲノムインプリンティング. 第 114 回日本小児科学会学術集会特別講演. 2011 年 8 月 12-14 日, 東京.
 7. 緒方勤:生殖補助医療における遺伝的安全性の検討:インプリンティング疾患を主として. 第 14 回日本 IVF 学会基礎教育講演. 2011 年 10 月 22-23 日, 東京.
 8. 緒方勤:胎児・胎盤発育とゲノムインプリンティング. 第 5 回新生児内分泌研究会学術集会. 2011 年 9 月 17 日, 東京.
 9. 緒方勤:エピジェネティクスと小児成長発達. 第 115 回日本小児科学会学術集会教育講演. 2012 年 4 月 20-22 日, 福岡.
 10. 緒方勤:ヒトインプリンティング疾患の発症機序. 第 4 回日本エピジェネティクス研究会大会 学術集会. 2010 年 5 月 27-28 日, 米子.
 11. 松岡健太郎, 中澤温, 林聡, 左合治彦, 鏡雅代, 緒方勤:インプリンティング異常と胎盤. 第 18 回日本胎盤学会学術集会(第 28 回日本絨毛性疾患研究会と併催)ワークショップ基調講演:Placental Mesenchymal Dysplasia (PMD)と Beckwith-Wiedemann syndrome (BMD). 2010 年 9 月 30 日-10 月 1 日, 熊本.
 12. 緒方勤:エコチル調査における遺伝医学研究. 日本人類遺伝学会第 55 回大会シンポジウム:小児環境疫学(エコチル)調査と遺伝医学. 2010 年 10 月 27-30 日, 大宮.
 13. 緒方勤:生殖補助医療とインプリンティング異常. 日本人類遺伝学会第 55 回大会シンポジウム:臨床遺伝学のプロフェッショナルは、生殖補助医療—とくに着床前診断—にどうかかわればよいのか? 2010 年 10 月 27-30 日, 大宮.
 14. 緒方勤:シルバーラッセル症候群の分子遺伝的メカニズム. 第 84 回日本内分泌学会学術総会ミニシンポジウム:SGA 性低身長をめぐって. 2011 年 4 月 21-23 日, 神戸.
 15. 緒方勤:生殖補助医療におけるインプリンティング疾患発症リスクについて. 第 56 回日本生殖医学会総会教育講演:生殖医療の新たな展開-最終成果について考える. 2011 年 12 月 8-9 日, 東京.
 16. 緒方勤:性とインプリンティング. 新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」第 7 回領域会議特別講演. 2013 年 1 月 23-24 日, 東京.
 17. 緒方勤:胎児成長発達とゲノムインプリンティング. 第 13 回胎児遺伝子診断研究会. 2010 年 2 月 20 日, 東京.
 18. 緒方勤:親由来特異的遺伝子発現制御:ヒトインプリンティング疾患解析研究から. 第 3 回性差生物学研究会. 2011 年 1 月 16 日, 福岡.

19. 緒方勤:SGA 性低身長症の発症機序:インプリンティング疾患を主として. 第 134 回臨床小児研究会. 2011 年 2 月 14 日, 越谷.
20. 緒方勤:生殖補助医療におけるインプリンティング疾患発症について. 第 18 回セント・ルカセミナー. 2011 年 6 月 19 日, 大分.
21. 緒方勤:子どもの成長と成熟. 国際医療福祉大学熱海病院学術講演会. 2011 年 7 月 1 日, 熱海.
22. 緒方勤:第 14 染色体父性ダイソミー症候群の発症機序と出生前診断. 第 18 回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会 学術集会. 2011 年 10 月 1 日, 佐賀.
23. 緒方勤:先天奇形症候群とゲノムインプリンティング. 第 2 回生殖医療研究会. 2011 年 11 月 5 日, 東京.
24. 緒方勤:生殖補助医療における遺伝的安全性の検討. 浜松市医師会生涯教育研修会. 2012 年 1 月 26 日, 浜松.
25. 緒方勤:ゲノムインプリンティングと個体・胎盤成長発達. 第 42 回九州小児内分泌懇話会. 2012 年 2 月 4 日, 福岡.
26. 緒方勤:小児内分泌関連疾患におけるインプリンティングにかかわる最近の話題. JCR 研修会. 2012 年 2 月 17 日, 芦屋.
27. 緒方勤:インプリンティング疾患研究アップデート. 第 45 回新潟小児内分泌懇話会. 2012 年 6 月 8 日, 新潟.
28. 緒方勤:インプリンティング疾患の基礎と臨床. 両毛地区小児科講演会. 2013 年 1 月 18 日, 足利.

[図書](計 0 件)

[産業財産権](計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www2.hama-med.ac.jp/w1b/pediatr/patient/index.html>

<http://www.nch.go.jp/endocrinology/index.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

緒方 勤(OGATA TSUTOMU)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号:40169173

(2)研究分担者

鏡 雅代(KAGAMI MASAYO)

(独)国立成育医療研究センター研究所・分子内分泌研究部・室長

研究者番号:70399484

中林 一彦(NAKABAYASHI KAZUHIKO)

(独)国立成育医療研究センター研究所・周産期病態研究部・室長

研究者番号:14015557