

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 16日現在

機関番号：17102

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20062010

研究課題名（和文） 配偶子形成とゲノム刷込みのエピゲノム制御機構

研究課題名（英文） Mechanisms of epigenomic regulation in gametogenesis and genomic imprinting

研究代表者

佐々木 裕之 (SASAKI HIROYUKI)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：30183825

研究成果の概要（和文）：

生殖細胞の発生・分化過程ではゲノム刷込みなど多様なエピゲノム修飾の変化が生じ、減数分裂の進行や受精後の胚発生能に大きな影響を与える。本研究では、マウス卵子に内在性 siRNA が存在し転移因子や遺伝子の発現を制御すること、雄性生殖細胞の piRNA 合成に MitoPLD と呼ばれるホスホリパーゼ/ヌクレアーゼが必要であること、piRNA が転移因子や特定のインプリント遺伝子の DNA メチル化に関わることを示し、piRNA がメチル化を誘導する機構のモデルを提唱した。また、個々の細胞で特定の配列のメチル化状態を可視化する技術を開発した。

研究成果の概要（英文）：

In mammalian germ cell development, many epigenetic events including genomic imprinting occur. The changes in the epigenome affect the progression of meiosis and, after fertilization, the developmental potential of the embryo. In this study, we discovered the existence of endogenous siRNA in mouse oocytes, which regulated expression of transposons and genes. We also found that the biogenesis of piRNA in male germ cells requires a phospholipase/nuclease family protein called MitoPLD, and that piRNA is involved in de novo DNA methylation of transposons and a certain imprinted gene(s). Based on the results, we proposed a model in which piRNA-mediated DNA methylation involves nascent noncoding RNA complementary to the piRNA. Lastly, we developed a method to visualize the DNA methylation status in individual cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	42,000,000	0	42,000,000
2009年度	42,000,000	0	42,000,000
2010年度	51,700,000	0	51,700,000
2011年度	42,000,000	0	42,000,000
2012年度	42,000,000	0	42,000,000
総計	219,700,000	0	219,700,000

研究分野：分子生物学、遺伝学

科研費の分科・細目：生物科学、発生生物学

キーワード：発生・分化、発現制御、生殖細胞、エピゲノム、ゲノム刷込み

1. 研究開始当初の背景

生殖細胞の発生・分化過程ではゲノム刷込み等多様なエピゲノム修飾の変化が生じ、減

数分裂の進行や受精後の胚発生能に大きな影響を与える。代表者らは DNA メチル化酵素とゲノム刷込みを中心に研究を展開し、マ

ウスの雌雄生殖細胞におけるゲノム刷込みと転移因子の抑制に DNA メチル化が必須であること、メチル化の欠損は反復流産や無精子症を起こすことを示していた (Kaneda et al. Nature 2004 など)。また、メチル化酵素 Dnmt3a とその調節因子 Dnmt3L の複合体がこのメチル化を担うことを明らかにした。しかし、これらの因子だけでは雌雄の刷込みの違いを説明できず、我々が卵子や精母細胞で新たに発見した piRNA (Watanabe et al. Genes Dev. 2006) が未知の機構で転移因子のメチル化に影響を及ぼすこと (阪大仲野研究室) など、新たな問題が見えてきた。そこで本研究課題では DNA メチル化、ヒストン修飾、生殖細胞に特異的な小分子 RNA (siRNA および piRNA) が配偶子のエピゲノム形成に与えるネットワークを明らかにすることが急務であった。

2. 研究の目的

生命の根幹をなす生殖細胞の分化と発生能を制御するエピゲノムの形成機構を知る。そのため DNA メチル化、ヒストン修飾、小分子 RNA がネットワークを形成して配偶子のエピゲノムを形づくる仕組みを明らかにする。具体的には、マウスの生殖細胞で、(1) DNA メチル化酵素複合体と相互作用する因子の同定、(2) siRNA や piRNA の生成機構と生理的な意義の解明、(3) メチル化と他のエピゲノム機構を繋ぐ因子と機構の解明、(4) 単一細胞で特定の配列のメチル化状態を可視化できる技術の開発などを目標として研究を行った。

3. 研究の方法

相互作用因子の同定には酵母ツーハイブリッド法や免疫沈降法を用いた。網羅的小分子 RNA 解析やゲノムワイド DNA メチル化解析には次世代シーケンサーを用いた。同定した因子の機能の解析には遺伝子ノックアウトマウスを作成して使用したほか、様々な分子生物学的手法を活用した。単一細胞で配列特異的にメチル化状態を可視化するためには蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法を用いた。

4. 研究成果

(1) DNA メチル化酵素複合体と相互作用する因子の同定

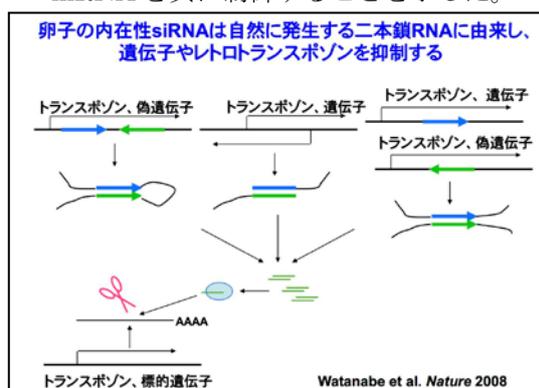
酵母ツーハイブリッド法で de novo メチル化酵素の調節因子 Dnmt3L と相互作用する生殖細胞特異的な候補因子を同定した。この因子は Ca 依存性プロテアーゼ様の構造をもつ新規タンパク質だが、自己消化アッセイではプロテアーゼ活性は検出限界以下であった。同遺伝子周辺の特殊な構造によりノックアウトマウスが得られなかったため、化学変

異原 (ENU) 誘発突然変異マウスライブラリーの利用を進めている。

一方で、他の研究室から KRAB ジンクフィンガータンパク質である Zfp57 やその相互作用因子 Trim28/Kap1 が DNA メチル化酵素と複合体を形成し、この酵素の配列特異的なリクルートに関与するのではないかとの仮説が提唱された。Zfp57 や Trim28 は卵子で蓄積される母性因子であり、受精後のゲノムワイドな脱メチル化に抗してインプリント制御領域の DNA メチルの維持に必要である。我々は多くのインプリント制御領域に Zfp57 の結合配列が存在することを発見し、Zfp57 がメチル化された標的配列に結合した複合体の構造を明らかにして報告した (Liu et al. Genes Dev. 2012) (Xiaodong Cheng らとの共同研究)。

(2) siRNA や piRNA の生成機構と生理的な意義の解明

マウスの卵子において世界で初めて哺乳類の細胞に内在性 siRNA があることを発見し、これが相補的な配列をもつ転移因子や遺伝子の転写物を負に制御すること示した (Watanabe et al. Nature 2008)。また、siRNA の配列をゲノムへマッピングした結果から、自然に形成される二本鎖 RNA (一本鎖 RNA 内のヘアピン構造やセンス・アンチセンス二本鎖 RNA) が siRNA の前駆体になっていることを明らかにした (Watanabe et al. Nature 2008)。これは RNA 依存性 RNA ポリメラーゼをもたない (つまり酵素的に二本鎖 RNA を合成できない) 生物が siRNA を生成する機構を初めて解き明かした大きな成果であった。siRNA の大部分は転移因子由来であったが、驚いたことに偽遺伝子の転写物も siRNA の前駆体として使用されており、この siRNA が相補的な配列をもつ mRNA を負に制御することを示した。



ショウジョウバエで piRNA 合成への関与が示唆されていた MitoPLD (または Zucchini, Pld6 と呼ばれる) のノックアウトマウスを作成し、雄マウスの生殖細胞ではこのタンパク質がミトコンドリアの細胞内局在、生殖顆粒の形成、piRNA の生合成に必須であることを報告した。雄性生殖細胞では piRNA がほ

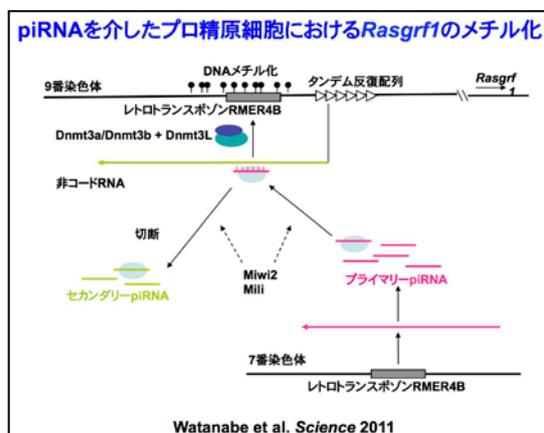
ば完全に消失し、転移因子の脱抑制が観察され、精子形成不全による不妊を呈した (Watanabe et al. Dev. Cell 2011)。一方、雌のノックアウトマウスには生殖能力があり子孫にも異常はなく、piRNA の減少も部分的であった。よって卵子においては MitoPLD の作用を補う別の因子の存在が示唆された。

また、マウスにおける遺伝子ノックイン技術を用いて外来 DNA を piRNA 前駆体の転写単位内に挿入し、パキテン期精母細胞で外来配列由来 piRNA を合成することに成功した。この piRNA は標的 RNA の分解を促進したことから、このような技術が生殖細胞における遺伝子制御のツールとして利用可能であることを示した (Yamamoto et al. Genome Res. 2013)。

(3) DNA メチル化と他のエピゲノム機構を繋ぐ因子と機構の解明

ENU 誘発突然変異マウスライブラリーからパキテン期精母細胞がアポトーシスを起こすものを選抜し、転移因子の活性化を指標にスクリーニングを行った (理化学研究所若菜茂晴らとの共同研究)。しかし有力な変異体は得られなかった。

一方、雄性生殖細胞において MitoPLD ノックアウトの DNA メチル化への影響を調べたところ、Rasgrf1 遺伝子のインプリント制御領域の de novo メチル化が低下することを発見した。詳細な解析の結果、この領域では雄性生殖細胞で特異的に転写される長鎖非コード RNA があること、この非コード RNA に相補的な配列をもつ大量の piRNA が存在すること (他の染色体上の転移因子から生成される)、非コード RNA あるいは piRNA のいずれを欠損してもメチル化が生じないことが分かった (Watanabe et al. Science 2011)。これにより DNA メチル化と piRNA を繋ぐ機構の一端が明らかになり、長鎖非コード RNA を足場として piRNA が de novo メチル化酵素複合体をリクルートするモデルを提案した。



(4) 単一細胞で特定の配列のメチル化状態を可視化する技術の開発

哺乳類の生殖細胞や初期胚を大量に収集することは困難であるため、単一細胞レベルでエピゲノム状態を観察する技術は重要である。これまで抗体やメチル化 DNA 結合ドメインを用いる方法はあったが、配列特異的に DNA メチル化状態を知る方法はなかった。そこで、アイコンプローブと蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) を併用する方法を開発した。アイコンプローブは合成オリゴ DNA であり、標的 DNA 配列内のメチル化されるシトシンに相対する位置にビビリジンを付加した塩基 (幾つかの理由により通常アデニンを用いる) が存在するプローブである。アイコンプローブを標的配列とハイブリダイズしたのちにオスミウム処理すると、5-メチルシトシンが存在する場合のみ錯体形成が起き、プローブと標的 DNA が強固に結合する (東京大学岡本晃光らが開発)。これをプレパラート上の細胞核や染色体標本に適用し、動原体付近の反復サテライト配列のメチル化状態を可視化するための条件を確立した。また、この方法を用いて、これまで非メチル化であると考えられていた雄性生殖細胞のサテライト配列が実はヒドロキシメチル化されていることを見つけた (Li et al. 投稿中)。単一コピー配列の検出にはさらなるブレイクスルーが必要だが、新たな技術の基礎を確立できたと考えている。

以上、4つの研究目的にそって成果を述べてきたが、想定外の発見もあった。マウス卵子においてゲノム刷り込みに関わるインプリント制御配列のメチル化状態を調べる過程で、非 CpG メチル化が多量に存在することを発見した (Tomizawa et al. Development 2011)。非 CpG メチル化は植物では一般的だが、哺乳類では多能性幹細胞や脳などの限られた組織でのみ認められる。詳細な解析の結果、非 CpG メチル化は CpG メチル化と同じく卵成長期に導入されることが分かった。また、各種 DNA メチル化酵素 Dnmt のノックアウト卵子を用いて、非 CpG メチル化は Dnmt3a と Dnmt3L の複合体により触媒されることをつきとめた (Shirane et al. PLoS Genet. 2013)。興味深いことに、DNA 複製時にメチル化パターンをコピーする維持メチル化酵素 Dnmt1 が、DNA 複製を終えた卵子でヘミメチル化 CpG をメチル化することで、de novo メチル化の補助を行なっていることを見つけ、同時に報告した (Shirane et al. PLoS Genet. 2013)。

以上、生命の根幹をなす配偶子の形成と受精後の胚発生能を制御するゲノム刷り込みの機構について、DNA メチル化と小分子 RNA が形成する制御ネットワークの一端を明らかにできた。しかしながら、ヒストン修飾を加えた制御ネットワークの全体像は未だ不明であり、今後さらなる研究が必要であ

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 28 件) (英文のみ・査読有)

- (1) Shirane, K., Toh, H., Kobayashi, H., Miura, F., Chiba, H., Ito, T., Kono, T. & Sasaki, H. Mouse oocyte methylomes at base resolution reveal genome-wide accumulation of non-CpG methylation and role of DNA methyltransferases. *PLoS Genet.* 9, e1003439. (2013)
doi: 10.1371/journal.pgen.1003439
- (2) Yamamoto, Y., Watanabe, T., Hoki, Y., Shirane, K., Li, Y., Ichianagi, K., Kuramochi-Miyagawa, S., Toyoda, A., Fujiyama, A., Oginuma, M., Suzuki, H., Sado, T., Nakano, T. & Sasaki, H. Targeted gene silencing in mouse germ cells by insertion of a homologous DNA into a piRNA generating locus. *Genome Res.* 23, 292-299 (2013)
doi: 10.1101/gr.137224.112.
- (3) Ichianagi, T., Ichianagi, K., Miyake, M. & Sasaki, H. Accumulation and loss of asymmetric non-CpG methylation during male germ-cell development. *Nucl. Acids Res.* 41, 738-745 (2013)
doi: 10.1093/nar/gks1117.
- (4) Liu, Y., Toh, H., Sasaki, H., Zhang, X. & Cheng, X. An atomic model of ZFP57 recognition of CpG methylation within a specific DNA sequence. *Genes Dev.* 26, 2374-2379 (2012)
doi: 10.1101/gad.202200.112.
- (5) Takahashi, T., Matsuzaki, H., Tomizawa, S., Okamura, E., Ichianagi, T., Fukamizu, A., Sasaki, H. & Tanimoto, K. Sequences in the H19 ICR that are transcribed as small RNA in oocytes are dispensable for methylation imprinting in YAC transgenic mice. *Gene* 508, 26-34 (2012)
doi: 10.1016/j.gene.2012.07.062.
- (6) Tomizawa, S. & Sasaki, H. Genomic imprinting and its relevance to congenital disease, infertility, molar pregnancy and induced pluripotent stem cells. *J. Hum. Genet.* 57, 84-91 (2012)
doi: 10.1038/jhg.2011.151.
- (7) Ohnishi, Y., Totoki, Y., Toyoda, A., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Tokunaga, K., Sakaki, Y., Sasaki, H. & Hohjoh, H. Active role of small non-coding RNAs derived from SINE/B1 retrotransposon during early mouse development. *Mol. Biol. Rep.* 39, 903-909 (2012)
doi: 10.1007/s11033-011-0815-1.
- (8) Okae, H., Hiura, H., Miyauchi, N., Abe, C., Nishida, Y., Funayama, R., Tanaka, S., Chiba, H., Yaegashi, N., Nakayama, K., Sasaki, H. & Arima, T. Re-investigation and RNA sequencing-based identification of genes with placenta-specific imprinted expression. *Hum. Mol. Genet.* 21, 548-558 (2012)
doi: 10.1093/hmg/ddr488.
- (9) Ichianagi, K., Li, Y., Watanabe, T., Ichianagi, T., Fukuda, K., Kitayama, J., Yamamoto, Y., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Yabuta, Y., Seki, Y., Saitou, M., & Sasaki, H. Locus- and domain-dependent control of DNA methylation at mouse B1 retrotransposons during male germ cell development. *Genome Res.* 21, 2058-2066 (2011)
doi: 10.1101/gr.123679.111.
- (10) Watanabe, T., Tomizawa, S., Mitsuya, K., Totoki, Y., Yamamoto, Y., Kuramochi-Miyagawa, S., Iida, N., Hoki, Y., Murphy, P.J., Toyoda, A., Gotoh, K., Hiura, H., Arima, T., Fujiyama, A., Sado, T., Shibata, T., Nakano, T., Lin, H., Ichianagi, K., Soloway, P.D. & Sasaki, H. Role for piRNAs and non-coding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse *Rasgrf1* locus. *Science* 332, 848-52 (2011)
doi: 10.1126/science.1203919.
- (11) Li, Y. & Sasaki, H. Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming. *Cell Res.* 21, 466-473 (2011)
doi: 10.1038/cr.2011.15.
- (12) Watanabe, T., Chuma, S., Yamamoto, Y., Kuramochi-Miyagawa, S., Totoki, Y., Toyoda, A., Hoki, Y., Fujiyama, A., Shibata, T., Sado, T., Noce, T., Nakano, T., Nakatsuji, N., Lin, H. & Sasaki, H. MitoPLD is a mitochondrial protein essential for nuage formation and piRNA biogenesis in the mouse germline. *Dev. Cell* 20, 364-375 (2011)
doi: 10.1016/j.devcel.2011.01.005.
- (13) Tomizawa, S., Kobayashi, H., Watanabe, T., Andrews, S., Hata, K., Kelsey, G. & Sasaki, H. Dynamic stage-specific

- changes of imprinted differentially methylated regions during early mammalian development and prevalence of non-CpG methylation in oocytes. *Development* 138, 811-820 (2011)
doi: 10.1242/dev.061416.
- (14) Borgel, J., Guibert, S., Li, Y., Chiba, H., Schuebeler, D., Sasaki, H., Forne, T. & Weber, M. Targets and dynamics of promoter DNA methylation during early mouse development. *Nat. Genet.* 42, 1093-1100 (2010)
doi: 10.1038/ng.708.
- (15) Ohnishi, Y., Totoki, Y., Toyoda, A., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Tokunaga, K., Sakaki, Y., Sasaki, H. & Hohjoh, H. Small RNA class transition from siRNA/piRNA to miRNA during pre-implantation mouse development. *Nucl. Acids Res.* 38, 5141-5151 (2010)
doi: 10.1093/nar/gkq229.
- (16) Hiura, H., Sugawara, A., Ogawa, H., John, R., Miyauchi, N., Miyanari, Y., Horiike, T., Li, Y., Yaegashi, N., Sasaki, H., Kono, T. & Arima, T. A tripartite paternally methylated region within the Gpr1-Zdbf2 imprinted domain on mouse chromosome 1 identified by meDIP-on-chip. *Nucl. Acids Res.* 38, 4929-4945 (2010)
doi: 10.1093/nar/gkq200.
- (17) Kuramochi-Miyagawa, S., Watanabe, T., Gotoh, K., Takamatsu, K., Chuma, S., Kojima-Kita, K., Shiromoto, Y., Asada, N., Kimura, T., Nakatsuji, N., Noce, T., Sasaki, H. & Nakano, T. MVH in piRNA processing and gene silencing of retrotransposons. *Genes Dev.* 24, 887-892 (2010)
doi: 10.1101/gad.1902110.
- (18) Kaneda, M., Hirawasa, R., Chiba, H., Okano, M., Li, E. & Sasaki, H. Genetic evidence for Dnmt3a-dependent imprinting during oocyte growth obtained by conditional knockout with Zp3-Cre and complete exclusion of Dnmt3b by chimera formation. *Genes Cells* 15, 169-179 (2010)
doi: 10.1111/j.1365-2443.2009.01374.
- (19) Shoji, M., Tanaka, T., Hosokawa, M., Reuter, M., Stark, A., Kato, Y., Kondoh, G., Okawa, K., Chujo, T., Suzuki, T., Hata, K., Martin, S.L., Noce, T., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sasaki, H., Pillai, R.S., Nakatsuji, N. & Chuma, S. The TDRD9-MIWI2 complex is essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline. *Dev. Cell* 17, 775-787 (2009)
doi: 10.1016/j.devcel.2009.
- (20) Yamaguchi, S., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Sasaki, H., Nakatsuji, N., Saitou, M. & Tada, T. Conditional knockdown of Nanog induces apoptotic cell death in mouse migrating primordial germ cells. *Development* 136, 4011-4020 (2009)
doi: 10.1242/dev.041160.
- (21) Takashima, S., Takehashi, M., Lee, J., Chuma, S., Okano, M., Hata, K., Suetake, I., Nakatsuji, N., Miyoshi, H., Tajima, S., Tanaka, Y., Toyokuni, S., Sasaki, H., Kanatsu-Shinohara, M. & Shinohara, T. Abnormal DNA methyltransferase expression in mouse germline stem cells results in spermatogenesis defects. *Biol. Reprod.* 81, 155-164 (2009)
doi: 10.1095/biolreprod.108.074708.
- (22) Kobayashi, H., Yamada, K., Morita, S., Hiura, H., Fukuda, A., Kagami, M., Ogata, T., Hata, K., Sotomaru, Y. & Kono, T. Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene Zdbf2 on chromosome 1 and its imprinted human homolog ZDBF2 on chromosome 2. *Genomics* 93, 461-72 (2009)
doi: 10.1016/j.ygeno.2008.12.012.
- (23) Henckel, A., Nakabayashi, K., Sanz, L.A., Feil, R., Hata, K. & Arnaud, P. Histone methylation is mechanistically linked to DNA methylation at imprinting control regions in mammals. *Hum Mol Genet.* 18, 3375-83 (2009)
doi: 10.1093/hmg/ddp277.
- (24) Hirasawa, R. & Sasaki, H. Dynamic transition of Dnmt3b expression in mouse pre- and early post-implantation embryos. *Gene Expr. Patt.* 9, 27-30 (2009)
doi: 10.1016/j.gep.2008.09.002.
- (25) Chiba, H., Hirasawa, R., Kaneda, M., Amakawa, Y., Li, E., Sado, T. & Sasaki, H. De novo DNA methylation independent establishment of maternal imprint on X chromosome in mouse oocytes. *Genesis* 46, 768-774 (2008)
doi: 10.1002/dvg.20496.
- (26) Hirasawa, R., Chiba, H., Kaneda, M., Tajima, S., Li, E., Jaenisch, R. & Sasaki, H. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation

imprints during preimplantation development. *Genes Dev.* 22, 1607-1616 (2008)

doi: 10.1101/gad.1667008.

- (27) Watanabe, T., Totoki, Y., Toyoda, A., Kaneda, M., Kuramochi-Miyagawa, S., Obata, Y., Chiba, H., Kohara, Y., Kono, T., Nakano, T., Surani, M.A., Sakaki, Y. & Sasaki, H. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes. *Nature* 453, 539-543 (2008)
doi: 10.1038/nature06908.
- (28) Kuramochi-Miyagawa, S., Watanabe, T., Gotoh, K., Totoki, Y., Toyoda, A., Ikawa, M., Asada, N., Kojima, K., Yamaguchi, Y., Ijiri, T., Hata, K., Li, E., Matsuda, Y., Kimura, T., Okabe, M., Sakaki, Y., Sasaki, H. & Nakano, T. DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MILI and MIWI2 in murine fetal testes. *Genes Dev.* 22, 908-917 (2008)
doi: 10.1101/gad.1640708.

[学会発表] (計 23 件) (招待による英語講演の件数, 代表的なもの 3 件を下に記す)

- (1) Sasaki, H. Mammalian germline small RNAs and epigenetic programming. Gordon Research Conference (Epigenetics), Easton, MA, USA, 2011.8/9
- (2) Sasaki, H. Genomic imprinting, DNA methylation and small RNAs in mammalian germ cells. Gordon Research Conference "Epigenetics- The Role of the Environment and Epigenetic Mechanisms in Behavior, Health, and Disease", Holderness, NH, USA, 2009.8/9-14
- (3) Sasaki, H. Imprinting, DNA methylation and small RNA in germ cells. Cold Spring Harbor Laboratory/Wellcome Trust Joint Conference "Mouse Genetics & Genomics: Development & Disease" Hinxton, UK, 2009.9/3-6

[図書] (計 3 件)

- (1) 佐々木裕之, 卵子学, 京都大学学術出版会 103-109 (2011)
- (2) 佐々木裕之, 4 章.ゲノムの高度活用戦略-エピジェネティクス.現代生物学入門 1 ゲノム科学の基礎, 岩波書店, 153-200 (2009)
- (3) Kaneda, M. & Sasaki, H. Genomic

imprinting and X chromosome inactivation in germ cell development. *Genetic and Epigenetic Control of Mammalian Germ Cell Development and Function* (ed. Nozaki, M), Research Signpost, 37-56 (2009)

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/lab/epigenome/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐々木 裕之 (SASAKI HIROYUKI)
九州大学・生体防御医学研究所・教授
研究者番号: 30183825

(2)研究分担者

秦 健一郎 (HATA KENICHIRO)
国立成育医療センター研究所・周産期病態研究部・部長
研究者番号: 60360335