

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04335

研究課題名(和文) ART由来出生児の遺伝的安全性に関するエピゲノムコホート研究

研究課題名(英文) Epigenomic cohort study in the ART-derived children

研究代表者

有馬 隆博 (ARIMA, TAKAHIRO)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80253532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、生殖補助医療(ART)出生児の増加に伴い、先天性インプリンティング(GI)異常症の発症頻度の増加が報告されている。しかし、その原因がART操作によるものか、患者背景によるものか明らかではない。本研究では、ARTリスクについてゲノム疫学手法を用いた解析により、1)10万人を対象に、凍結胚移植(FET)児が、新鮮胚移植児に比し、性比の偏り(男児の増加)や一卵性双胎の頻度が高いこと2)FET胎盤ではマイクロRNAを含むエピゲノムの変化が生じ、特にGI遺伝子の発現調節に変化が多くみられること3)ART由来先天性GI異常症の患児には、特有な症状やメチル化変異の相違点がみられ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

生殖細胞および初期胚において、DNAメチル化などのエピジェネティクスが非常にダイナミックに変動する。DNAメチル化は、受精の際安定に維持されるGIを制御するため、配偶子や初期胚を扱うART操作の安全性とリスク評価には最適な指標である。本研究では、ART出生児の身体的特徴とエピゲノム解析を組み合わせ、リスクの一端を示した。また、先天性GI異常症におけるメチル化パターン分析は、疾患の病因、病態の解明にとどまらず、今後のART操作のリスク要因の発見に繋がり、安全性の高い標準化したART治療へ貢献できると予想される。

研究成果の概要(英文)：Assisted reproductive technology (ART) has become increasingly common due to late marriage and improvement of medical technology. However, the majority of recent studies published have suggested an increased incidence of normally very rare imprinting disorders in babies conceived after ART. The relationship between ART and aberrant genomic imprinting is still unclear. However, the major epigenetic events take place in the process of ART. The isolation and culture of early embryos may prevent the proper establishment and maintenance of genomic imprinting and cause imprinting disorders. 1) The risk of secondary sex ratio imbalance and increased monozygotic twinning after blastocyst transfer (BT) 2) Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed BT 3) Association of four congenital imprinting disorders and ART. These results help to clarify the necessity for new standards for reform in ART in order to increase safety and produce healthy babies.

研究分野：分子生物学、産婦人科学

キーワード：生殖補助医療(ART) ゲノムインプリンティング 胎盤 DNAメチル化 microRNA 先天性インプリンティング異常症

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

我が国では、晩婚化の社会情勢と医療技術の向上により、生殖補助医療 (ART) は急速に普及してきた。しかし、ART の普及と共に、これまで非常に稀であったゲノムインプリンティング (遺伝子刷り込み: GI) 異常を原因とする先天性疾患 (Beckwith-Wiedemann 症候群: BWS 等) の発症頻度が増加している事が、国内外で報告されている。ART は、GI 遺伝子のメチル化が確立する時期の配偶子や受精卵を操作するため、排卵誘発、配偶子操作、培養液などの DNA メチル化を含むエピジェネティクスへの影響について懸念されている。また、GI の破綻は先天性疾患、周産期異常に限らず、乳幼児の身体的発育、精神的発達、行動異常等にも関連する事も報告されている。さらに、がんや生活習慣病などの成人性疾患の原因となりうるため、次世代社会の最重要な課題として、早急に実態を把握し、適切な対応が必要とされる。

2. 研究の目的

本研究では、ART 治療によるリスクと安全性について評価するため、ART 出生児を対象に、患者背景と生活習慣を考慮した出生状況調査 (周産期合併症、先天奇形、性差、出生体重等) と、出生後の身体的発育、認知行動面をも考慮した神経行動学的な発達に関する観察研究を、子どもの成長のマイルストーンに照らし、大多数例の自然妊娠群と比較することで、戦略的に把握することを目的とする。さらに、ART 操作によるリスク評価として、ART 由来胎盤と先天性 GI 異常症の試料を用い、網羅的なメチル化解析を行い、科学的根拠に裏付けされたデータを分析し、集積する。

3. 研究の方法

(1) ART 児の出生状況と発育・発達に関する縦断的観察研究:

ART 出生児の分類、データ解析を開始: エコチル全国調査 (全固定データ 104,102 人の出生児) を活用し、ART 群 (胚盤胞: BT 群 2,081 人、分割胚: ET 群 752 人)、非 ART 群 (人工授精) (3,716 人)、自然妊娠群 (92,281 人) のデータを抽出した。BT と性比の関係及び BT と一卵性双胎の発生頻度について、交絡要因について補正し、多変量解析により正確に評価した。

(2) ART 由来胎盤の包括的エピゲノム解析:

エピゲノム機構として、胎盤の発育、成長に重要な役割を果たす胎盤特異的マイクロ RNA (miRNA) の存在が知られている。miRNA は、21~25 塩基の RNA 分子で、特定の遺伝子に結合することで発現を抑制する機能を有している。本研究では、新鮮胚 (12 例) と凍結胚 (60 例) の満期 (39-40 週) 自然妊娠 (24 例) の胎盤の miRNA の発現を網羅的に比較し、その表現型との関連性について検討した。

(3) ART 由来先天性 GI 異常症患者児における ART リスク評価:

全国の小児科および産婦人科施設 (2777) の協力下に、先天性 GI 異常症である BWS、Angelman 症候群 (AS)、Prader-Willi 症候群 (PWS)、Silver-Russell 症候群 (SRS) の 4 疾患を対象とし、患者数、臨床像、ART 治療内容および遺伝子診断の有無などについて調査を実施した。次に、ART 由来の SRS 患者 (ART-SRS) 5 名、自然妊娠由来の SRS 患者 (非 ART-SRS) 5 名、および自然妊娠由来の健常者 10 名の末梢血 DNA を用い、RRBS 法による網羅的 DNA メチル化解析を行い、ART-SRS のメチル化変異の特徴と臨床像について統計学的な解析を行った。

4 . 研究成果

(1) ART 児の出生状況と発育・発達に関する縦断的観察研究：

ART 群として、BT 群(2081 名)、ET 群(752 名)、非 ART 群(人工授精: Non-ART)、自然妊娠群(Sp)の4 群を基本属性で比較し、有意差を示す項目を抽出した。BT 群と ET 群を合わせた ART 群では、母親年齢、BMI、教育歴、収入、PCS (physical health condition)、MCS (Mental health condition)、喫煙率、飲酒量において、非 ART 群と自然妊娠群に、有意な違いを認めた。ET 群と BT 群では、MCS (mental component summary)、収入で有意差を認めた。次に、多変量解析にて、4 群を比較した場合、モデル 2 ともに BT 群では有意差をもって男児の出生率が高いことが判明した。次に、一卵性双生児(MZT)の頻度に関しても、モデル 1、2 ともに BT

男児の出生率		OR	95% CI	P-value
Model 1	Sp	1.000		
	Non-ART	0.984	0.921 - 1.051	0.638
	ET	0.901	0.781 - 1.042	0.160
	BT	1.100	1.007 - 1.201	0.035*
Model 2	Sp	1.000		
	Non-ART	0.984	0.921 - 1.051	0.625
	ET	0.900	0.780 - 1.041	0.158
	BT	1.099	1.006 - 1.201	0.037*
一卵性双胎児の割合		OR	95% CI	P-value
Model 1	Sp	1.000		
	Non-ART	0.590	0.262 - 1.330	0.203
	ET	1.058	0.261 - 4.291	0.937
	BT	4.061	2.544 - 6.481	< 0.001**
Model 2	Sp	1.000		
	Non-ART	0.589	0.261 - 1.330	0.203
	ET	1.070	0.261 - 4.345	0.924
	BT	4.115	2.571 - 6.587	< 0.001**

表 1 男児出生率と一卵性双胎児の割合

モデル 1 では母親の交絡因子を補正、モデル 2 では両親の交絡因子を補正を行った

群で有意差をもって他の群より高いことがわかった。これらのデータは、以前中島らが報告した内容と大きな違いは認めなかった。諸外国のデータを比較しても、エコチル調査に基づいた SSR と MZT データと大きな違いは認められず、人種や地域による影響は少ないものと考えられました。結果として、BT により出産した児は、性比に偏りがみられ、男児が多い傾向がみられた (OR : 1.10, 95% CI:1.01-1.20)。また、一卵性双胎の頻度との相関も高いことが判明した (OR : 4.12, 95% CI:2.57-6.59)。この内容は Hattori H et al. Reproductive Biology and Endocrinology. 2019 に論文発表した。

(2) ART 由来胎盤の包括的エピゲノム解析：

1) 自然分娩、凍結胚移植、新鮮胚移植により出生した児の胎盤 (n=4) の 3 群間の miRNA の発現量の比較を volcano plot で示した (図 1-A)。FC (2 倍以上の変化) と p-value を使って、発現が異なる遺伝子を抽出し、各群間に特徴を示す miRNA を抽出した (図 1-B)。凍結胚移植群と自然分娩群の比較では、凍結

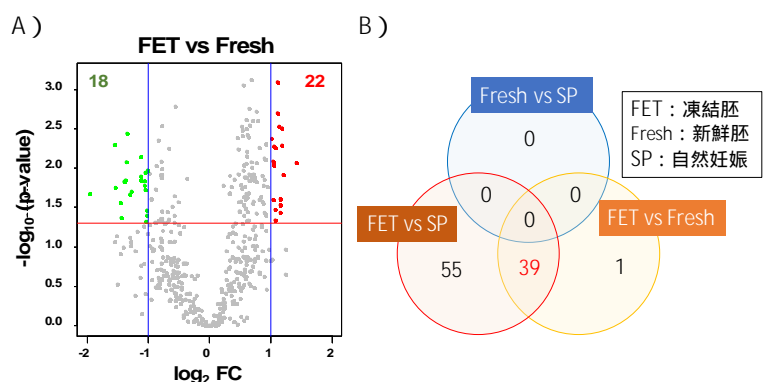


図 1 miRNA の網羅的なボルケーノプロット解析
発現量の変化 (Fold change:FC) を横軸、p-value を縦軸

胚移植群で 55 の発現増加、39 の発現低下 miRNA が存在した。凍結胚移植群と新鮮胚移植群の比較では、凍結胚移植群で 19 の発現増加、28 の発現低下 miRNA が存在した。そ

それぞれの比較で凍結胚移植群で共通して変化したものが、発現増加では 20、発現低下では 19 の miRNA が存在した。2) インプリンティング領域 (C19MC) の 14 の miRNA で変動が大きく、また C19MC-DMR (アレル特異的メチル化領域) の DNA メチル化に変化が認められた (メチル化率 38% 78%) 3) GO 解析より、胎児、胎盤への成長に関する遺伝子がリストアップされた 4) Pathway 解析により、2 型糖尿病や様々な癌と関連する経路が変化することが明らかとなった。ART による凍結操作により、miRNA を含むエピゲノムの違いにより、特に GI が確立、維持される時期の受精卵を取り扱う際、GI 遺伝子の発現調節に変化がみられることが示された。この内容は、Hiura H et al. Clinical Epigenetics 2017.に公表した。

(3) ART 由来先天性 GI 異常症患者児における ART リスク評価 :

全国多施設調査では、2777 施設のうち、1957 施設から有効回答が得られた (回答率 70.5%)。先天性 GI 異常症 4 疾患の総患者数は 931 名であり、その内訳は、BWS が 117 名、AS が 227 名、PWS が 520 名、SRS が 67 名であった。このうち ART 由来患者の割合は、BWS が 6.0%、AS が 1.8%、PWS が 4.6%、SRS が 11.9% であり、AS 以外の疾患は、本邦の総

出生数 (1985 年から 2015 年) における ART 由来児の出生率 (1.34%) よりもその頻度が高かった。ART 治療内容は、IVF または ICSI により出生した児の割合が全体のおよそ 6 割を占めていた。ART 由来患者の臨床像は、非 ART 由来患者と類似していたが、若干の相違点も見られた (図 2)。ART-BWS および ART-SRS では、疾患発症の原因は、全例が責任遺伝子領域の DNA メチル化の異常 (4/4 および 5/5) であった。

ART-SRS、非 ART-SRS を対象としたメチローム解析の結果では、DNA メチル化変異 (DNA methylation variation : DMV) を 7.5% 以上のメチル化レベル変化かつ false discovery rate (FDR) < 0.05 と定義した場合、ART-SRS 群では、ほとんどの領域において

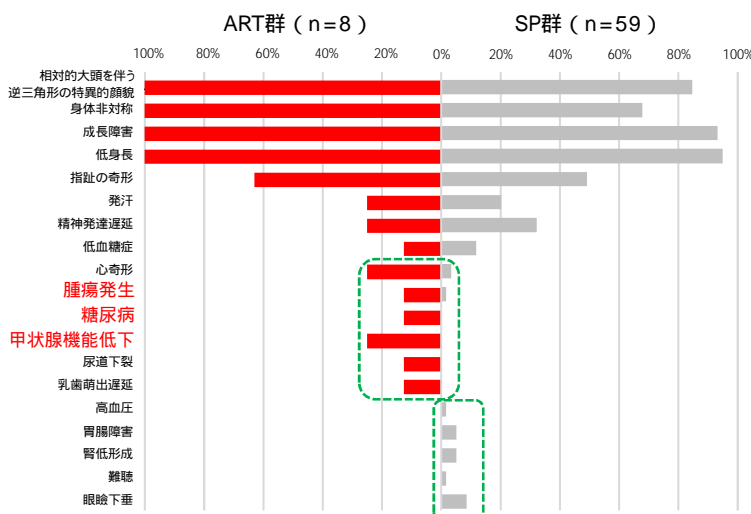


図 2 SRS の臨床像の違い

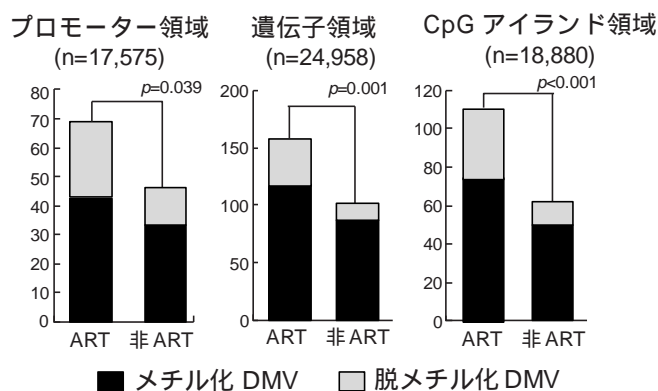


図 3 ART-SRS と非 ART-SRS 間の DMV 数の比較

縦軸は DMV の数、横軸は ART-SRS 患者 (ART) と非 ART-SRS 患者 (非 ART) を示す。黒とグレーのバーはそれぞれメチル化された DMV と脱メチル化された DMV の数を示す。

非 ART-SRS 群より、DMV の割合が有意に高かった (FDR<0.001) (図 3)。また、DMV が多く認められた領域は、精子由来ゲノムで高メチル化を示し、受精直後に脱メチル化を受ける領域であった (図 4)。この結果は、Hattori H et al. Clinical Epigenetics 2019.に発表した。

本研究では、ART とエピゲノム、特にゲノムインプリンティングとの関連について検討してきた。受精時のエピゲノム変異は、胎児に遺残し成人期の生活習慣病の発症に関連 (DOHaD 学説) することも報告されているため、今後、ART 由来

児を対象とした大規模かつ中長期にわたる健康調査が必要であると考えます。また、ART リスク要因の特定は、今後の ART 技術の向上に繋がり、出生児に安全な標準化した ART 治療を提供できると考える。

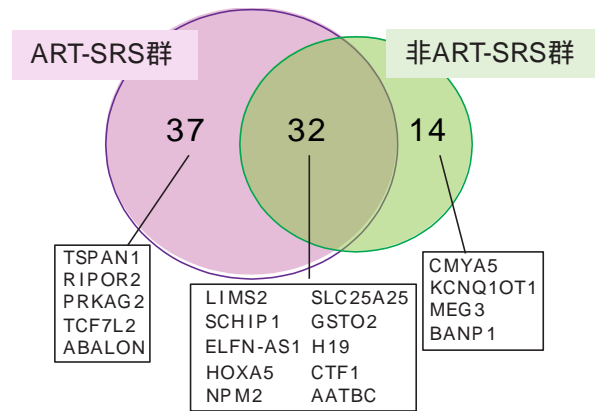


図 4 SRS 患者のプロモーター領域の DMV

ART-SRS 群と非 ART-SRS 群の DMV: 合計 83 個のプロモーター領域で DMV が認められた。83 領域のうち、37 領域が ART-SRS 群で、14 領域が非 ART-SRS 群に特異的に認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 28件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 30件）

1. 著者名 Tsuchiya Shinobu, Japan Environment & Children's Study Group, Tsuchiya Masahiro, Momma Haruki, Koseki Takeyoshi, Igarashi Kaoru, Nagatomi Ryoichi, Arima Takahiro, Yaegashi Nobuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Association of cleft lip and palate on mother-to-infant bonding: a cross-sectional study in the Japan Environment and Children's Study (JECS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12887-019-1877-9	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 Nishigori Hidekazu, Obara Taku, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Mizuno Satoshi, Ishikuro Mami, Sakurai Kasumi, Hamada Hirotaka, Watanabe Zen, Hoshiai Tetsuro, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Kuriyama Shinichi, Yaegashi Nobuo, Miyagi Regional Center of Japan Environment & Children's Study Group	4. 巻 1
2. 論文標題 Mother-to-infant bonding failure and intimate partner violence during pregnancy as risk factors for father-to-infant bonding failure at 1 month postpartum: an adjunct study of the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2018.1560414	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 Tanoue Kaou, Nishigori Hidekazu, Watanabe Zen, Tanaka Kosuke, Sakurai Kasumi, Mizuno Satoshi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tachibana Masahito, Hoshiai Tetsuro, Saito Masatoshi, Sugawara Junichi, Tatsuta Nozomi, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo, Metoki Hirohito	4. 巻 -
2. 論文標題 Interannual Changes in the Prevalence of Intimate Partner Violence Against Pregnant Women in Miyagi Prefecture After the Great East Japan Earthquake: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Interpersonal Violence	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） 10.1177/0886260519881517	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 Takahashi Sota, Okae Hiroaki, Kobayashi Norio, Kitamura Akane, Kumada Kanako, Yaegashi Nobuo, Arima Takahiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Loss of p57KIP2expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26606 ~ 26613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916019116	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 Dodo Mina, Kitamura Hiroshi, Shima Hiroki, Saigusa Daisuke, Wati Sisca Meida, Ota Nao, Katsuoka Fumiki, Chiba Hatsune, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Igarashi Kazuhiko, Koseki Takeyoshi, Sekine Hiroki, Motohashi Hozumi	4. 巻 165
2. 論文標題 Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 323 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy108	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 Yamada Kazumi, Kawabata Terue, Kagawa Yasuo, Kimura Fumiko, Miyazawa Teruo, Tatsuta Nozomi, Saito Shoji, Arima Takahiro, Yaegashi Nobuo, Nakai Kunihiko	4. 巻 147
2. 論文標題 Relationships between docosahexaenoic acid compositions of maternal and umbilical cord erythrocytes in pregnant Japanese women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plefa.2019.04.004	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 Tanaka K, Nishigori H, Watanabe Z, Iwama N, Satoh M, Murakami T, Hamada H, Hoshiai T, Saito M, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N, Metoki H; and Japan Environment & Children's Study Group.	4. 巻 42
2. 論文標題 Higher prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in women who smoke: the Japan environment and children's study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 558 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0206-x	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 Ishikawa Tomofumi, Obara Taku, Nishigori Hidekazu, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Ishikuro Mami, Tatsuta Nozomi, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Nishijima Ichiko, Murai Yuriko, Fujiwara Ikuma, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo, Kuriyama Shinichi, Mano Nariyasu	4. 巻 33
2. 論文標題 Update on the prevalence and determinants of folic acid use in Japan evaluated with 91,538 pregnant women: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 427 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1494712	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 Nita Reiko, Kawabata Terue, Kagawa Yasuo, Nakayama Kazuhiro, Yanagisawa Yoshiko, Iwamoto Sadahiko, Kimura Fumiko, Miyazawa Teruo, Tatsuta Nozomi, Arima Takahiro, Yaegashi Nobuo, Nakai Kunihiko	4. 巻 152
2. 論文標題 Associations of erythrocyte fatty acid compositions with FADS1 gene polymorphism in Japanese mothers and infants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids	6. 最初と最後の頁 102031 ~ 102031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.plefa.2019.102031	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 Yoshimasu K, Miyauchi N, Sato A, Yaegashi N, Nakai K, Hattori H, Arima T; Japan Environment and Children's Study Group	4. 巻 46
2. 論文標題 Assisted reproductive technologies are slightly associated with maternal lack of affection toward the newborn: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 434 ~ 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14189	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 Okae H, Toh H, Sato T, Hiura H, Takahashi S, Shirane K, Kabayama Y, Suyama M, Sasaki H, Arima T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 50-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.11.004.	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 Ishikawa Tomofumi, Obara Taku, Nishigori Hidekazu, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Ishikuro Mami, Tatsuta Nozomi, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Nishijima Ichiko, Murai Yuriko, Fujiwara Ikuma, Arima Takahiro, Nakai Kunihiro, Yaegashi Nobuo, Kuriyama Shinichi, Mano Nariyasu	4. 巻 33
2. 論文標題 Update on the prevalence and determinants of folic acid use in Japan evaluated with 91,538 pregnant women: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 427 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1494712	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 Iwama Noriyuki, Metoki Hirohito, Nishigori Hidekazu, Mizuno Satoshi, Takahashi Fumiaki, Tanaka Kosuke, Watanabe Zen, Saito Masatoshi, Sakurai Kasumi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Sugiyama Takashi, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Arima Takahiro, Nakai Kunihiro, Yaegashi Nobuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Blood pressure changes during twin pregnancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001846	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 Nishigori H, Obara T, Nishigori T, Ishikuro M, Sakurai K, Hoshiai T, Saito M, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Kuriyama S, Mano N, Metoki H, Yaegashi N; Japan Environment Children's Study Group.	4. 巻 54
2. 論文標題 Preconception folic acid supplementation use and the occurrence of neural tube defects in Japan, A nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Congenit Anom (Kyoto)	6. 最初と最後の頁 110-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12293.	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 Watanabe Z, Nishigori H, Tanoue K, Tanaka K, Iwama N, Satoh M, Murakami T, Nishigori T, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Saito M, Tachibana M, Fujiwara I, Arima T, Takeda T, Kuriyama S, Nakai K, Yaegashi N, Metoki H, Japan Environment Children's Study Group.	4. 巻 5
2. 論文標題 Preconception dysmenorrhea as a risk factor for psychological distress in pregnancy: The Japan Environment and Children's Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Affect Disord.	6. 最初と最後の頁 475-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.11.061	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 Dodo Mina, Kitamura Hiroshi, Shima Hiroki, Saigusa Daisuke, Wati Sisca Meida, Ota Nao, Katsuoka Fumiki, Chiba Hatsune, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Igarashi Kazuhiko, Koseki Takeyoshi, Sekine Hiroki, Motohashi Hozumi	4. 巻 165
2. 論文標題 Lactate dehydrogenase C is required for the protein expression of a sperm-specific isoform of lactate dehydrogenase A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 323 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy108	査読の有無 無
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 Hattori H, Kitamura A, Takahashi F, Kobayashi N, Sato A, Miyauchi N, Nishigori H, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Kuriyama S, Metoki H, Yaegashi N, Nakai K, Arima T, Japan Environment Children's Study Group.	4. 巻 17
2. 論文標題 The risk of secondary sex ratio imbalance and increased monozygotic twinning 1 after blastocyst transfer: data from The Japan Environment and Children 's Study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Biology and Endocrinology	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12958-019-0471-1	査読の有無 無
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 Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T, Arima T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of four imprinting disorders and ART.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0623-3	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 Okae Hiroaki, Toh Hidehiro, Sato Tetsuya, Hiura Hitoshi, Takahashi Sota, Shirane Kenjiro, Kabayama Yuka, Suyama Mikita, Sasaki Hiroyuki, Arima Takahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 50 ~ 63.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.11.004	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 Hiura Hitoshi, Hattori Hiromitsu, Kobayashi Norio, Okae Hiroaki, Chiba Hatsune, Miyauchi Naoko, Kitamura Akane, Kikuchi Hiroyuki, Yoshida Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Genome-wide microRNA expression profiling in placenta from frozen-thawed blastocyst transfer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	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) 10.1186/s13148-017-0379-6	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 Sugimura Satoshi, Kobayashi Norio, Okae Hiroaki, Yamanouchi Tadayuki, Matsuda Hideo, Kojima Takumi, Yajima Akira, Hashiyada Yutaka, Kaneda Masahiro, Sato Kan, Imai Kei, Tanemura Kentaro, Arima Takahiro, Gilchrist Robert B.	4. 巻 7
2. 論文標題 Transcriptomic signature of the follicular somatic compartment surrounding an oocyte with high developmental competence	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-017-07039-5	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 Nishigori Hidekazu, Obara Taku, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Mizuno Satoshi, Ishikuro Mami, Sakurai Kasumi, Hamada Hirotaka, Watanabe Zen, Hoshiai Tetsuro, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Kuriyama Shinichi, Yaegashi Nobuo, Miyagi Regional Center of Japan Environment & Children's Study Group	4. 巻 -
2. 論文標題 The prevalence and risk factors for postpartum depression symptoms of fathers at one and 6months postpartum: an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1560415	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 Nishigori Hidekazu, Obara Taku, Nishigori Toshie, Metoki Hirohito, Ishikuro Mami, Mizuno Satoshi, Sakurai Kasumi, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Fujiwara Ikuma, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Mano Nariyasu, Kuriyama Shinichi, Yaegashi Nobuo	4. 巻 5
2. 論文標題 Drug Use before and during Pregnancy in Japan: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacy	6. 最初と最後の頁 21~21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmacy5020021	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 Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K, Watanabe Z, Saito M, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Sugiyama T, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group.	4. 巻 42
2. 論文標題 Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 85 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-018-0124-3	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 Yoshimasu Kouichi, Sato Akiko, Miyauchi Naoko, Tsuno Kanami, Nishigori Hidekazu, Nakai Kunihiko, Arima Takahiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Lack of association between receiving ART treatment and parental psychological distress during pregnancy: Preliminary findings of the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Biomedicine & Society Online	6. 最初と最後の頁 5 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbms.2017.09.002	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 Sakurai K, Nishigori H, Nishigori T, Mizuno S, Obara T, Iwama N, Watanabe Z, Ishikuro M, Tatsuta N, Nishijima I, Sugawara J, Fujiwara I, Arima T, Kuriyama S, Metoki H, Takahashi F, Nakai K, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group.	4. 巻 11
2. 論文標題 Incidence of Domestic Violence Against Pregnant Females After the Great East Japan Earthquake in Miyagi Prefecture: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Disaster Medicine and Public Health Preparedness	6. 最初と最後の頁 216 ~ 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/dmp.2016.109	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 Saito Shoji, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study, Kawabata Terue, Tatsuta Nozomi, Kimura Fumiko, Miyazawa Teruo, Mizuno Satoshi, Nishigori Hidekazu, Arima Takahiro, Kagawa Yasuo, Yoshimasu Kouichi, Tsuno Kanami, Ito Yuki, Kamijima Michihiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo	4. 巻 22
2. 論文標題 Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan environment & Children's study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-017-0636-5	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 Nishigori H, Nishigori T, Sakurai K, Mizuno S, Obara T, Metoki H, Watanabe Z, Iwama N, Ishikuro M, Tatsuta N, Nishijima I, Sugawara J, Kuriyama S, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Takahashi F, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group.	4. 巻 11
2. 論文標題 Pregnant Women's Awareness of Social Capital in the Great East Japan Earthquake-Affected Areas of Miyagi Prefecture: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Disaster Medicine and Public Health Preparedness	6. 最初と最後の頁 355 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/dmp.2016.150	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 Nishigori Hidekazu, Obara Taku, Nishigori Toshie, Mizuno Satoshi, Metoki Hirohito, Hoshiai Tetsuro, Watanabe Zen, Sakurai Kasumi, Ishikuro Mami, Tatsuta Nozomi, Nishijima Ichiko, Fujiwara Ikuma, Kuriyama Shinichi, Arima Takahiro, Nakai Kunihiko, Yaegashi Nobuo, Japan Environment & Children's Study Group	4. 巻 57
2. 論文標題 Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of major congenital anomalies for pregnancies in Japan: A nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	6. 最初と最後の頁 72 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12202	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 Nishihama Yukiko, Tatsuta Nozomi, Iwai-Shimada Miyuki, Nakai Kunihiko, Arima Takahiro, Fujiwara Ikuma, Yaegashi Nobuo, Takeuchi Ayano, Nakayama Shoji F.	4. 巻 93
2. 論文標題 The association between gestational use of personal care products and neonatal urological abnormality at birth: The Japan Environment and Children's Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Toxicology	6. 最初と最後の頁 83 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reprotox.2020.01.005	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤のトロフォブラスト幹細胞の樹立と臨床への応用
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ARTによるエピジェネティクスの変調
3. 学会等名 第63回日本生殖医学会学術講演会・総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林記緒、樋浦仁、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤幹（TS）細胞の樹立とその細胞特性
3. 学会等名 第14回日本生殖発生医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okae H. ArimaT.
2. 発表標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells from Blastocysts and Villous Cytotrophoblast Cells.
3. 学会等名 International Symposium on Epigenome 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okae H. ArimaT.
2. 発表標題 Derivation of human trophoblast stem cells.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting on Stem Cell Crossroads.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nehemiah S. Alvarez, Kesiuke Kozai, Damayanti Chakraborty, Khursheed Iqbal, Kaela M. Varberg, Pavla Brachova, Hiroaki Okae, Takahiro Arima, Gerald G. Schumann, Kathleen H. Burns and Michael J. Soares
2. 発表標題 Transposable element expression in placental development
3. 学会等名 KEYSTONE SYMPOSIUM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Arima T, Okae H
2. 発表標題 Derivation of Human Trophoblast Stem Cells from Blastocysts and Villous Cytotrophoblast Cells
3. 学会等名 IHEC Science Days & Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤栄養膜幹細胞の樹立とエピゲノム特性
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬隆博、樋浦仁
2. 発表標題 生殖補助医療とヒトインプリンティング疾患
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬隆博
2. 発表標題 ART由来出生児とゲノムインプリンティング
3. 学会等名 第35回日本受精着床学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬隆博
2. 発表標題 ARTとエピジェネティクス
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬隆博
2. 発表標題 PCBとヒト精子におけるエピジェネティクス
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤異常のエピゲノム～全胎状奇胎の細胞特性の解析～
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江寛明, 高橋聡太, 有馬隆博.
2. 発表標題 なぜ絨毛癌は稀なのか? ヒト栄養膜幹細胞を用いた胎盤の腫瘍化抑制機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林記緒, 岡江寛明, 高橋聡太, 樋浦仁, 有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胚性幹細胞の栄養膜幹細胞への分化転換
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okae H. ArimaT
2. 発表標題 Derivation of human trophoblast stem cells.
3. 学会等名 The 35th Annual Meeting of ESHRE(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計14件

1. 著者名 岡江寛明, 有馬隆博.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社.	5. 総ページ数 4
3. 書名 ヒト栄養膜幹細胞の樹立.	

1. 著者名 Hattori H, Hiura H, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Arima T.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Academic Press.	5. 総ページ数 6
3. 書名 Therapeutic approaches to imprinting diseases. Epigenetics in Human Disease	

1. 著者名 岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 1430(1375-1378)
3. 書名 実験医学	

1. 著者名 岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ライフサイエンス	5. 総ページ数 -
3. 書名 新着論文レビュー	

1. 著者名 有馬隆博	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本周産期・新生児医学会	5. 総ページ数 -
3. 書名 日本周産期・新生児医学会雑誌53巻5号	

1. 著者名 Hiura H, Hattori H, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Arima T	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 -
3. 書名 Epigenetics in Human Disease, Second Edition	

1. 著者名 Miyuchi N, Kitamura A, Hiura H, Okae H, Kobayashi N, Hattori H, Takahashi S, Arima T	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 (1-16)
3. 書名 Epigenetic Alterations in Human Sperm. Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics	

1. 著者名 服部裕充、樋浦仁、有馬 隆博	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 357(322-327)
3. 書名 医学のあゆみ ヒトインプリンティング疾患	

1. 著者名 濱田裕貴、高橋聡太、服部裕充、有馬隆博	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医療技術研究所	5. 総ページ数 529
3. 書名 先端医療シリーズ48「臨床医のための最新産科婦人科」	

1. 著者名 濱田裕貴, 岡江寛明, 有馬隆博	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 110(64-68)
3. 書名 産科と婦人科84	

1. 著者名 岡江寛明, 有馬隆博.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 雑誌診断と治療社	5. 総ページ数 2
3. 書名 ブラダー・ウィリ症候群.	

1. 著者名 岡江寛明, 有馬隆博.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店.	5. 総ページ数 10
3. 書名 ゲノムインプリンティング.	

1. 著者名 宮内尚子、服部裕充、小林記緒、樋浦仁、有馬隆博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 ART治療における遺伝的安全性とリスク	

1. 著者名 服部裕充、小林記緒、岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2019年
2. 出版社 加齢によるエピジェネティクス変異	5. 総ページ数 7
3. 書名 医学書院	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分 担 者	岡江 寛明 (Okae Hiroaki) (10582695)	東北大学・医学系研究科・助教 (11301)	