

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08687

研究課題名(和文) 着床後に確立する体細胞性インプリントDMRの確立制御因子同定と分子機構の解明

研究課題名(英文) Identification of regulatory factors for somatic imprinted DMR establishment and elucidation of their molecular mechanisms

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：体細胞性インプリントDMRの確立制御因子を同定し、その分子機構を明らかにすることを目的として、マウスIgf2r/Airn領域を対象に解析した。ES細胞にshRNAライブラリーを感染させる一次スクリーニングにより6種類の候補因子を同定した。二次解析の結果、2種類が目的の制御因子であることを示唆する結果を得た。一方、Kcnq1ot1/Cdkn1c領域を対象に、メチル化制御の候補領域を欠失したマウスを作製した。このマウスではDMRのメチル化は正常であったことから、メチル化を制御する領域の同定はできなかったが、少なくともCdkn1cのエンハンサー領域が欠失領域内に存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプリント関連疾患では、配偶子形成過程で確立されるgDMRだけではなく、着床後に確立されるsDMRのメチル化も重要である。sDMRのメチル化を制御する因子の同定を目的に、Igf2r/Airn領域を対象に解析したところ、候補制御因子を2種類同定した。一方、Kcnq1ot1/Cdkn1c領域では、少なくともCdkn1cの候補エンハンサーの存在を突き止めた。インプリンティングの分子機構解明と疾患の病態解明に寄与する結果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We screened regulatory factors for somatic imprinted DMR establishment within Igf2r/Airn domain using shRNA libraries. We found six genes as candidates. Second-order analyses revealed two genes as putative regulatory factors for the somatic DMR establishment. In addition, we generated model mice, in which candidate regions for DMR establishment were deleted, to clarify a mechanism of DMR establishment within Kcnq1ot1/Cdkn1c domain. Since DMR methylation did not change in the model mice, it was suggested that the regulatory region for DMR establishment did not exist within the deleted region. However, it was suggested that at least the enhancer for Cdkn1c would be included within the deleted region because Cdkn1c expression decreased in the model mice.

研究分野：エビジェネティクス

キーワード：体細胞性インプリントDMR DNAメチル化 ゲノムインプリンティング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ゲノムインプリンティングとインプリント遺伝子の発現制御

ゲノムインプリンティングは、両親から受け継いだ一对の対立遺伝子のうち、親の性によって一方の親由来の遺伝子のみが発現する現象である。インプリント遺伝子は、発生、発育、胎盤形成、代謝などに重要であり、その発現異常は種々のインプリント関連疾患を引き起こす。インプリント遺伝子の発現は、DMR (二つのアレル間でメチル化状態が異なる DNA 領域) の DNA メチル化に基づき制御されている。DMR には、配偶子形成過程でメチル化が確立する gametic DMR (gDMR) と、受精後 (着床後) の体細胞で確立する somatic DMR (sDMR) がある。従来、インプリント遺伝子の発現制御の中心は gDMR と考えられ、精力的な研究が行われた結果、その制御因子が同定されている (Kaneda et al., Nature, 2004; Li et al., Develop Cell, 2008 等)。しかし、sDMR の制御因子に関する研究は少なく、その分子機構は明らかでなかった。

(2) sDMR の DNA メチル化異常と疾患

インプリント関連疾患は、gDMR のメチル化異常によるインプリント遺伝子の発現異常が主要な原因である。しかし、研究代表者は、インプリント関連疾患では複数の sDMR がメチル化異常を起こし、それに伴い遺伝子発現も異常になることを明らかにした (Genet Med, 2014; BMC Cancer, 2013)。さらに、マウス生体内での不完全なリプログラミングにより、エピジェネティックな変化のみで腫瘍が発生し、腫瘍特異的な変化として sDMR のメチル化異常が含まれ、かつインプリント遺伝子の発現も変化していることを報告した (Cell, 2014)。これらの結果は、遺伝子発現および疾患発症・病態において、gDMR のみならず sDMR も重要であることを示している。

(3) *Igf2r/Airn* インプリント領域

マウス *Igf2r/Airn* 領域は、領域内に gDMR と sDMR を含む。体細胞では、*Airn* は父性発現、*Igf2r* は母性発現する。これは、発生初期着床後に gDMR の制御下に *Airn* が父性発現し、父性アレルの *Igf2r* が抑制されるからである。この父性アレルの *Igf2r* 抑制は、sDMR の DNA メチル化 (つまり sDMR の確立) と抑制的ヒストン修飾にリンクするが、これらの抑制的修飾が確立する分子機構は明らかでなかった。一方で、*Igf2r/Airn* 領域の一連のインプリント制御機構は、レチノイン酸を用いた ES 細胞分化誘導系で再現可能であることがわかっていた。

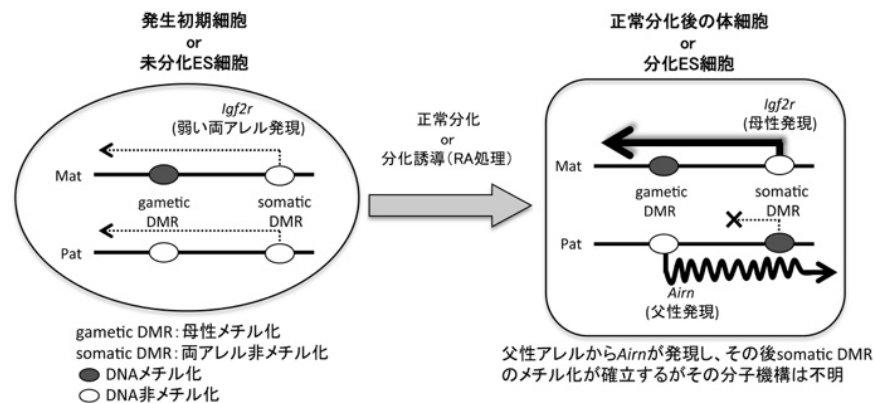


図1. *Igf2r/Airn* インプリント領域

2. 研究の目的

Igf2r/Airn 領域を対象に sDMR の確立制御因子を同定し、その分子機構を明らかにすることを第一の目的とした。さらに、*Igf2r/Airn* 領域以外の sDMR で当該因子に制御されているすべての sDMR を同定し、sDMR に共通する分子機構の解明およびゲノム中の当該因子の標的領域・標的遺伝子の同定を第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) shRNA ライブラリーを用いた sDMR の確立制御因子の一次スクリーニング

既に、父性アレル *Igf2r* に 3xFLAG をつないだ ES 細胞を樹立していた。この ES 細胞に、レンチウイルス shRNA ライブラリー (9, 145 のマウス遺伝子を 55, 000 の shRNA でカバーする) を感染させ、レチノイン酸で分化誘導した。sDMR が正常に確立されると父性アレル *Igf2r* は抑制されるので 3xFLAG 陰性となるが、sDMR が異常となった場合には父性発現するため 3xFLAG 陽性となる。陽性細胞をセル・ソーティングで回収し、ベクターのバーコード配列解析および既知の遺伝子機能を考慮して 6 種類の候補因子を同定した。

(2) 二次スクリーニング

ES 細胞において、それぞれの遺伝子を個別に knockdown (KD) することで二次スクリーニングを行った。しかし、KD 効率が予想外に悪く、DNA メチル化解析、遺伝子発現解析ができなかった。

そこで、CRISPR-Cas9 システムを用いて knockout (KO) することとした。gRNA と Cas9 を共発現する All-in-one ベクターを作成し、エレクトロポレーションにて ES 細胞へ導入し、それぞれの gRNA について複数の KO クローンを得た。標的部位における indel を確認したのち、*Igf2r* と *Airn* のアレリックな発現状態および DMR のメチル化状態を解析した。その結果、目的の遺伝子発現パターンを呈するクローンを複数取得することができたが、DNA メチル化を解析したところ、未分化状態で DMR であるべき *Airn* プロモーター領域が脱メチル化していることがわかった。これは、エレクトロポレーションによるアーチファクトによるものと考えられたため、リポフェクション法に変更して再度 6 種類の候補因子の二次スクリーニングを行った。

(3) *KvDMR1* メチル化制御候補領域欠失マウスの作製

ゲノム中の他のインプリント DMR のメチル化制御機構の観点から、マウス *Kcnq1ot1/Cdkn1c* インプリント領域を対象として解析を行った。この領域の ICR (gDMR: 母性アレルメチル化) は *KvDMR1* であり、そのメチル化の確立には卵成熟過程で *Kcnq1* が転写されることが必要であることが知られている。また、*Cdkn1c* プロモーター領域は父性アレルメチル化の sDMR である。ES 細胞において、本領域内にエンハンサーと推測される領域が 2 カ所あることから、このエンハンサーが *Kcnq1* に対して作用すると仮定し、母性アレルで欠失したマウス ($\Delta R1R2$ マウス) とエンハンサーを含む 100 kb を母性欠失したマウス ($\Delta 100$ kb マウス) を作成した。これらのマウスを用いて、出生後の体重変化、*KvDMR1* と *Cdkn1c* プロモーターのメチル化、*Kcnq1ot1* と *Cdkn1c* の遺伝子発現を解析した。

4. 研究成果

(1) shRNA ライブラリーを用いた sDMR の確立制御因子の同定

6 種の候補遺伝子のうち 4 種類については、インプリント遺伝子発現状態および DMR のメチル化状態に変化が認められなかったため、sDMR 確立に関する制御因子ではないことが示唆された。一方、残りの 2 つの遺伝子 X と遺伝子 Y については、未分化 ES 細胞において *Airn* プロモーター領域が DMR として維持されており、5 日間のレチノイン酸分化誘導で *Igf2r* と *Airn* が正常とは異なる両アレル発現を示した。現在、レチノイン酸分化誘導後の *Airn* プロモーター領域 DMR (gDMR) と *Igf2r* プロモーター領域 DMR (sDMR) のメチル化を解析中である。sDMR の DNA メチル化が正常に確立していない結果を得られた場合は、これらの遺伝子が sDMR の確立制御因子である可能性がある。

(2) *KvDMR1* メチル化制御候補領域欠失マウスの解析

$\Delta R1R2$ マウスと $\Delta 100$ kb マウスの出生後の体重変化を出生後 9 週まで計測したが、どちらのマウスも野生型マウスと同様の成長曲線を示した。肝臓組織を用いて *KvDMR1* と *Cdkn1c* プロモーターのメチル化、*Kcnq1ot1* と *Cdkn1c* の遺伝子発現を解析した。*KvDMR1* と *Cdkn1c* プロモーターはどちらのマウスでも正常メチル化を維持していた。アレリックな遺伝子発現では、どちらのマウスでも *Kcnq1ot1* は父性片アレル発現、*Cdkn1c* は母性片アレル発現を示し、発現パターンは正常であった (図 2)。しかし、遺伝子発現量の解析では、 $\Delta R1R2$ マウスは野生型と有意差のない発現量であったが、 $\Delta 100$ kb マウスでは *Kcnq1ot1* の発現が有意に増加し、*Cdkn1c* が有意に減少していた (図 3)。

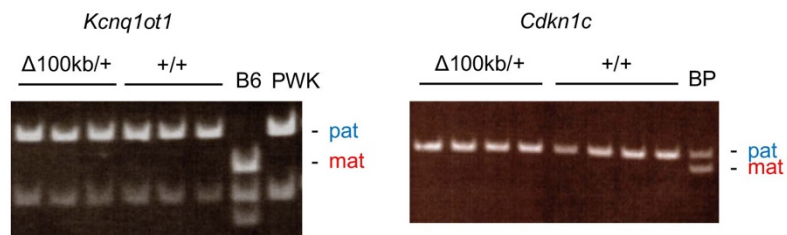


図 2. *Kcnq1ot1/Cdkn1c* インプリント領域内のインプリント遺伝子のアレリックな発現パターン

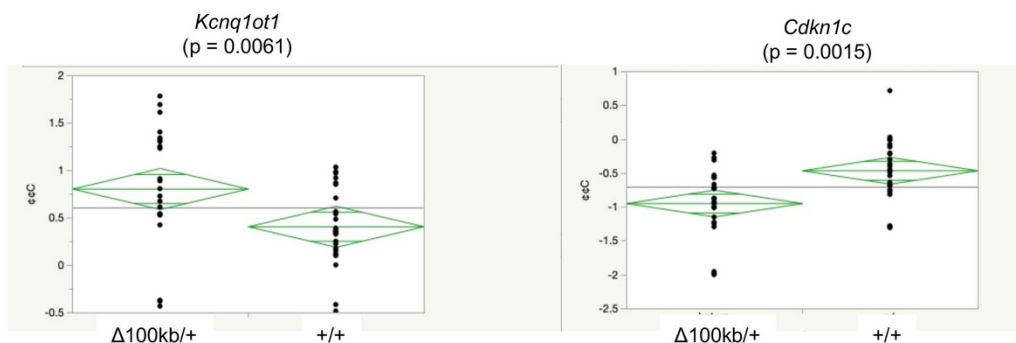


図 3. *Kcnq1ot1/Cdkn1c* インプリント領域内のインプリント遺伝子の発現量解析

このことから、欠失領域に gDMR である *KvDMR1* のメチル化確立に関与するエンハンサーはないことが示唆された。一方、*Cdkn1c* に対するエンハンサーが含まれており、エンハンサーが母性欠失することで、*Cdkn1c* が減少したと考えられた。父性片アレル発現を示す *Kcnq1ot1* の発現量が増加したことについては、母性アレルの 100 kb 欠失領域内に trans に働くリプレッサーが存在する可能性が考えられた。今後の解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kawasaki Yukako, Makimoto Masami, Samejima Azusa, Yoneda Noriko, Higashimoto Ken, Soejima Hidenobu, Yoshida Taketoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith?Wiedemann syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 523 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.012	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 Joh Keiichiro, Matsuhisa Fumikazu, Kitajima Shuji, Nishioka Kenichi, Higashimoto Ken, Yatsuki Hitomi, Kono Tomohiro, Koseki Haruhiko, Soejima Hidenobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Growing oocyte-specific transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1186/s13072-018-0200-6	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 Nishioka Kenichi, Miyazaki Hitomi, Soejima Hidenobu	4. 巻 8
2. 論文標題 Unbiased shRNA screening, using a combination of FACS and high-throughput sequencing, enables identification of novel modifiers of Polycomb silencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-30649-6	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 Hidaka Hidenori, Higashimoto Ken, Aoki Saori, Mishima Hiroyuki, Hayashida Chisa, Maeda Toshiyuki, Koga Yasuo, Yatsuki Hitomi, Joh Keiichiro, Noshiro Hirokazu, Iwakiri Ryuichi, Kawaguchi Atsushi, Yoshiura Koh-ichiro, Fujimoto Kazuma, Soejima Hidenobu	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1186/s13148-018-0578-9	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 Yamada Tomohiro, Sugiyama Goro, Higashimoto Ken, Nakashima Azusa, Nakano Hiroyuki, Sumida Tomoki, Soejima Hidenobu, Mori Yoshihide	4. 巻 127
2. 論文標題 Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetric mosaicism of paternal disomy causing hemihyperplasia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 e84 ~ e88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.oooo.2018.07.053	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, Haneji Kuniaki, Toma Takashi, Joh Keiichiro, Soejima Hidenobu, Fujimoto Kazuma, Ishida Hajime, Ogawa Motoyuki, Hanihara Tsunehiko, Harada Shoji, Kawamura Shoji, Oota Hiroki	4. 巻 29
2. 論文標題 The allele frequency of ALDH2*Glu504Lys and ADH1B*Arg47His for the Ryukyu islanders and their history of expansion among East Asians	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Hum Biol	6. 最初と最後の頁 e22933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajhb.22933	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 Soma Noriko, Higashimoto Ken, Imamura Masaru, Saitoh Akihiko, Soejima Hidenobu, Nagasaki Keisuke	4. 巻 173
2. 論文標題 Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Med Genet Part A	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.38111	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 Imagawa Eri, Higashimoto Ken, Sakai Yasunari, Numakura Chikahiko, Okamoto Nobuhiko, Matsunaga Satoko, Ryo Akihide, Sato Yoshinori, Sanefuji Masafumi, Ihara Kenji, Takada Yui, Nishimura Gen, Saito Hiroto, Mizuguchi Takeshi, Miyatake Satoko, Nakashima Mitsuko, Miyake Noriko, Soejima Hidenobu, Matsumoto Naomichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Mutat	6. 最初と最後の頁 637 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23200	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 Akiyama Tokiho, Katsumura Takafumi, Nakagome Shigeki, Lee Sang-il, Joh Keiichiro, Soejima Hidenobu, Fujimoto Kazuma, Kimura Ryosuke, Ishida Hajime, Hanihara Tsunehiko, Yasukouchi Akira, Satta Yoko, Higuchi Shigekazu, Oota Hiroki	4. 巻 12
2. 論文標題 An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0178373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0178373	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 TAKAMATSU Yuichiro, HIGASHIMOTO Ken, MAEDA Toshiyuki, KAWASHIMA Masatou, MATSUO Muneaki, ABE Tatsuya, MATSUSHIMA Toshio, SOEJIMA Hidenobu	4. 巻 57
2. 論文標題 Differences in the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu, Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir	6. 最初と最後の頁 607 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.oa.2017-0036	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 Hori Ikumi, Kawamura Rie, Nakabayashi Kazuhiko, Watanabe Hidetaka, Higashimoto Ken, Tomikawa Junko, Ieda Daisuke, Ohashi Kei, Negishi Yutaka, Hattori Ayako, Sugio Yoshitsugu, Wakui Keiko, Hata Kenichiro, Soejima Hidenobu, Kurosawa Kenji, Saitoh Shinji	4. 巻 54
2. 論文標題 CTCFdeletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 836 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104854	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 Nishioka Kenichi, Wang Xian-Feng, Miyazaki Hitomi, Soejima Hidenobu, Hirose Susumu	4. 巻 145
2. 論文標題 Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev162461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1242/dev.162461	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 Sun Feifei, Higashimoto Ken, Awaji Atsuko, Ohishi Kenji, Nishizaki Naoto, Tanoue Yuka, Aoki Saori, Watanabe Hidetaka, Yatsuki Hitomi, Soejima Hidenobu	4. 巻 64
2. 論文標題 The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 937 ~ 943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0634-0	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 Nishida Yuichiro, Hara Megumi, Higaki Yasuki, Taguchi Naoto, Nakamura Kazuyo, Nanri Hinako, Horita Mikako, Shimano Chisato, Yasukata Jun, Miyoshi Nobuyuki, Yamada Yosuke, Higashimoto Ken, Soejima Hidenobu, Tanaka Keitaro	4. 巻 40
2. 論文標題 Habitual Light-intensity Physical Activity and ASC Methylation in a Middle-aged Population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0965-1374	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 Tomiga Yuki, Ito Ai, Sudo Mizuki, Ando Soichi, Eshima Hiroaki, Sakai Kazuya, Nakashima Shihoko, Uehara Yoshinari, Tanaka Hiroaki, Soejima Hidenobu, Higaki Yasuki	4. 巻 597
2. 論文標題 One week, but not 12?hours, of cast immobilization alters promotor DNA methylation patterns in the nNOS gene in mouse skeletal muscle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 5145 ~ 5159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP277019	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 Watanabe Hidetaka, Higashimoto Ken, Miyake Noriko, Morita Sumiyo, Horii Takuro, Kimura Mika, Suzuki Takayuki, Maeda Toshiyuki, Hidaka Hidenori, Aoki Saori, Yatsuki Hitomi, Okamoto Nobuhiko, Uemura Tetsuji, Hatada Izuho, Matsumoto Naomichi, Soejima Hidenobu	4. 巻 34
2. 論文標題 DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRS in Sotos syndrome reveals DMRO as a DNA methylation dependent, P0 promoter specific enhancer IGF2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 960 ~ 973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901757R	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35件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 米田堅佑、川口晃司、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、宮林和紀、左藤由梨亜、東元健、副島英伸、渡邊健一郎
2. 発表標題 眼瞼腫脹を契機に神経芽細胞腫が判明したBeckwith-Wiedemann症候群の女児.
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピジェネティクス_基礎と疾患_
3. 学会等名 第42回日本産婦人科栄養・代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 Beckwith-Wiedemann症候群とゲノムインプリンティング
3. 学会等名 第175回染色体研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香田翼、三崎真衣子、柴田暁男、川本久美、東元健、副島英伸、竹島泰弘
2. 発表標題 超早産児で出生した11p15.5重複によるBeckwith-Wiedemann症候群の一例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会 2017.10.10-13. パシフィコ横浜（ポスターP-195、プログラム・抄録集 p152/p353）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピゲノム 基礎と疾患
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸
2. 発表標題 FACSと次世代シーケンサーを用いたshRNAライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 佐賀大学におけるHBOCの遺伝カウンセリング
3. 学会等名 BRCA遺伝子変異陽性乳癌診療セミナー in Saga（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 HBOCの遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第11回佐賀乳腺フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe H, Higashimoto K, Nagano Y, Kurokawa M, Uemura T, Soejima H
2. 発表標題 NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes.
3. 学会等名 EURAPS Research Meeting 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Soejima H, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki, H Joh K.
2. 発表標題 Transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR occurs in the growing oocyte, but not in early embryonic cells.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics Conference 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Soejima H.
2. 発表標題 Beckwith-Wiedemann syndrome and placental mesenchymal dysplasia.
3. 学会等名 International Federation of Placenta Associations (IFPA 2018 Tokyo Meeting) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進
2. 発表標題 Mbf1はPacmanからE(z) mRNAを保護することでポリコームサイレンシングの堅牢性を担保している
3. 学会等名 第11回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 城 圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸
2. 発表標題 マウスCommd1とZrsr1のゲノムインプリンティング機構の研究
3. 学会等名 第11回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸
2. 発表標題 大腸癌におけるインプリントDMRの包括的メチル化解析
3. 学会等名 第11回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸
2. 発表標題 NSD1ハプロ不全はDNAメチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する
3. 学会等名 第11回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 ゲノムインプリンティングのoverviewとBeckwith-Wiedemann症候群
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 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸
2. 発表標題 NSD1ハプロ不全はDNAメチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今川英里、東元健、酒井康成、沼倉周彦、岡本伸彦、松永智子、梁明秀、佐藤由典、實藤雅文、井原健二、高田結、西村玄、才津浩智、水口剛、宮武聡子、中島光子、三宅紀子、副島英伸、松本直通
2. 発表標題 ポリコーム抑制複合体2の構成蛋白質の遺伝子変異がWeaver症候群を引き起こす
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常
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 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進
2. 発表標題 Mbf1はPacmanからE(z) mRNAを保護することでポリコームサイレンシングの堅牢性を担保している
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 城 圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸
2. 発表標題 マウスCommd1とZrsr1のゲノムインプリンティング機構の研究
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川口晃司、卜部馨介、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、東元 健、副島英伸、渡邊健一郎
2. 発表標題 Beckwith-Wiedemann症候群に合併した後縦隔神経芽腫の1例
3. 学会等名 第73回東海小児がん研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Matsumoto N, Soejima H
2. 発表標題 NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saitsu H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N
2. 発表標題 Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 ヒト疾患のエピゲノム
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 先天異常症候群のエピゲノム異常
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H.
2. 発表標題 IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome.
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sun F, Higashimoto K, Soejima H.
2. 発表標題 Methylation anticipation extends to the outside of ICR1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients with ICR1 mutation.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Soejima H, Sun F, Tanoue Y, Yatsuki H, Higashimoto K.
2. 発表標題 Atypical DNA methylation defects of ICR1 cause two opposite imprinting disorders, Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019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42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sun F, Higashimoto K, Soejima H.
2. 発表標題 The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大隈恵美、橋口真理子、山本徒子、西山哲、光貴子、中尾佳史、副島英伸、横山正俊。
2. 発表標題 乳癌と卵巣癌を合併する症例の検討。
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小寺千聡、大場 隆、副島英伸、片淵秀隆 .
2. 発表標題 本邦の間葉性異形成胎盤症例における妊娠高血圧症候群の発症に関する検討 PMD全国調査の副次的解析 .
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸 .
2. 発表標題 FACSと次世代シーケンサーを用いたshRNAライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sun F, Higashimoto K, Soejima H. The extended
2. 発表標題 DNA methylation anticipation due to ICR1 mutation in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients.
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 副島英伸	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 192
3. 書名 コアカリ準拠臨床遺伝学テキストノート 第6講義エピジェネティクス	

1. 著者名 Higashimoto K, Joh K, Soejima H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Humana Press	5. 総ページ数 622
3. 書名 DNA and Histone Methylation as Cancer Targets	

1. 著者名 日本胎盤学会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 448
3. 書名 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学	

〔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 http://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
研究協力者	八木 ひとみ (Yatsuki Hitomi)		