

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08689

研究課題名(和文) 網羅的かつ簡便なインプリントーム解析エピゲノム技術の確立・普及・診断応用

研究課題名(英文) Establishment and diagnostic application of epigenome sequencing methods for imprinted differentially methylated regions

研究代表者

中林 一彦 (Nakabayashi, Kazuhiko)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・室長

研究者番号：10415557

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)：イルミナ社DNAメチル化アレイEPICに搭載されている850,000 CpGプローブのうち、既知のゲノムインプリンティング制御領域(50箇所)に対応する789箇所のCpGプローブを同定した。さらに、インプリンティング制御領域を対象とした網羅的かつ簡便なバイサルファイトアンプリコンシーケンス法を確立した。これらのデータセット・解析方法をゲノム・エピゲノム診断研究、インプリンティング制御機構進化解明研究に応用した。今後のインプリンティング疾患病因病態解明研究、インプリンティング発現制御機構解明研究のための基盤情報として、アレル特異的オープンクロマチン情報をゲノムワイドに取得した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内外のインプリンティング疾患研究者が、本研究成果の既知インプリンティング制御領域位置情報を参照し、アンプリコンバイサルファイトシーケンス法を用いることで、インプリンティング疾患症例の網羅的DNAメチル化解析をより簡便かつ迅速に実施できること、延いては当該疾患群の遺伝学的検査の網羅性向上・精度向上をもたらすと予想されること、に本研究の社会的意義がある。疾患研究における複数の応用例に留まらず、霊長類からげっ歯類までを対象としたエピゲノム制御進化研究においても本研究成果がその推進基盤となったことは、本研究成果の学術的意義が広範分野に及ぶことを示している。

研究成果の概要(英文)：We established a catalog of 789 probes corresponding to 50 known imprinted differentially methylated regions (DMRs) on the Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip and also identified two novel maternally methylated regions associated with PTCHD3 and JAKMIP1. We also established experimental and bioinformatic protocols to conduct amplicon bisulfite sequencing using a bench-top NGS system. These outcomes enable researchers and clinicians to more easily and rapidly conduct genome-wide DNA methylation analyses to diagnose imprinting disorder patients. We also conducted ATAC sequencing on F1 hybrid mouse 9.5dpc embryos from the reciprocal crosses of C57B6 and JF1 strains, and obtained genome-wide allele-specific open chromatin information. This dataset will help us to further elucidate regulatory mechanisms of imprinted gene expression.

研究分野：エビジェネティクス

キーワード：DNAメチル化 ゲノムインプリンティング 遺伝学的検査

1. 研究開始当初の背景

インプリント遺伝子のアレル親由来特異的遺伝子発現は、アレル特異的 DNA メチル化領域 (imprinted differentially methylated region, iDMR) により制御される。iDMR でのメチル化異常は特定のインプリンティング異常疾患の原因となる。インプリント遺伝子の多くは胎盤発生・機能に重要であり、子宮内発育遅延や妊娠高血圧症候群など胎盤機能低下を伴う異常妊娠の一部において、iDMR エピゲノム異常・インプリント遺伝子発現異常がその病因・病態に関与する可能性が考えられているが十分に解明されていない。研究代表者らは、スペインの David Monk グループとの 2010 年からの共同研究により、世界に先駆けて極めて完成度の高いヒトゲノム iDMR マップの作出に成功し、さらにヒトゲノムには 70 箇所以上の胎盤特異的 iDMR が存在することを明らかにした。予想外にも、一連の研究で新規に同定した全ての iDMR のマウス相同領域はインプリント制御を受けていなかった。このことは、霊長類系譜への進化過程でインプリント遺伝子座位の出現・消失が頻繁に起きたことを示唆している。ヒト異常妊娠胎盤を対象とした過去の iDMR エピゲノム解析では、一部の iDMR のみが解析されていたことを意味し、見直しの必要性が示唆された。

インプリント遺伝子 (群) のアレル親由来特異的な遺伝子発現様式の確立・維持には個々のインプリント遺伝子ドメインに通常は一箇所存在する germline-DMR (親由来特異的 DNA メチル化が生殖細胞 (卵子・精子) 成熟過程で確立されるゲノム領域) が中心的な役割を果たすことが知られているが、詳細な発現制御機構が解明された例は一部に留まっている。アレル特異的に機能するシスエレメントの網羅的同定は、個々のドメインでのインプリント発現制御機構 (インプリント疾患責任領域である場合は、疾患の病因・病態) の解明に極めて有用である。複数の生活習慣病における疾患感受性、初経年齢といった形質にもインプリント遺伝子座位が関与することが示唆されており、それらを対象とした疾患エピゲノム解析への応用も考えられる。また、IG-DMR により制御される *Dlk1-Dio3* 遺伝子クラスターの正常なエピゲノム制御が、iPS 細胞の分化多能性維持に必要であることが知られており、iPS 品質管理の観点からも、インプリントーム解析技術の改良・開発が重要であると考えられた。

2. 研究の目的

(A) ヒトゲノムのインプリント制御領域群を対象とした網羅的かつ安価・簡便なエピゲノム診断技術を確立すること、(B) インプリント遺伝子領域のアレル特異的 オープンクロマチン領域をゲノムワイドに同定すること、を主要な研究目的とした。得られる成果は、インプリント疾患の病因・病態解析ならびにインプリント発現制御機構解明のために有用な基盤情報となる。

3. 研究の方法

(1) アンブリコンバイサルファイトシーケンス法

解析対象の複数のゲノム領域について個別に PCR 増幅を行い、同じ検体由来の PCR 産物を等量混合しプールした。プール DNA にイルミナシーケンスアダプターを付加し、ベンチトップ型シーケンサー MiSeq でシーケンスデータを得た。同一検体について得られたシーケンスを bismark (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/bismark/>) により hg19 参照ゲノム配列にマッピングし、得られた bam ファイルより個々の解析対象領域のバイサルファイトシーケンスリード情報を抽出し、QUMA (QUantification tool for Methylation Analysis) CUI 版 (http://quma.cdb.riken.jp/top/index_j.html) を用いて DNA メチル化率算出・メチル化パターン可視化までを行った (図 1 右)。一連の工程の大部分の自動化が可能な解析スクリプトを作出した。

(2) DNA メチル化アレイ解析

全ゲノム母性ダイソミー 1 例・父性ダイソミー症例 4 例・正常二倍体コントロール 8 例の末梢血由来ゲノム DNA を対象にイルミナ社 EPIC Human Methylation BeadChip アレイで 850,000 箇所 CpG サイトの DNA メチル化データを取得した。ダイソミー症例とコントロールで予想される DNA メチル化パターン (図 1 左) を指標に、既知の 50 箇所の iDMRs に相当する CpG プローブの同定、並びに新規 iDMR の探索を行った。124 箇所の新規 iDMR 候補領域のうちの 40 箇所程度についてアレル親由来を区別できる DNA 多型を用いたアレル特異的バイサルファイトシーケンス解析を行い、アレル親由来特異的メチル化の有無を検証した。

(3) ATAC シーケンス法

オープンクロマチン領域を網羅的に同定する方法として、改良型 ATAC シーケンスプロトコル (文献 1) を導入し、ヒト培養細胞を用いて良好なデータが取得できることを確認した。次に

マウス F1 雑種 9.5 日胚 (C57B6♀x JF1♂由来ならびに JF1♀x C57B6♂由来) を対象に ATAC シーケンスデータを取得した。

4 . 研究成果

(1) DNA メチル化 EPIC アレイによるインプリンティング疾患エピゲノム診断の迅速化・簡便化

インプリント遺伝子のアレルト異的遺伝子発現は、アレルト異的 DNA メチル化領域 (imprinted differentially methylated region, iDMR) に制御される。ヒト全染色体片親性 ダイソミーモザイク症例について EPIC アレイを用いて取得した DNA メチル化データを解析し、50 箇所の既知 DMR に対応する 789 箇所の CpG プローブカタログを作成した (Hernandez Mora et al. *Epigenomics*. 2018)。更に新規の iDMR として *JAKMIP1*-DMR と *PTCHD3*-DMR を同定した。これらの情報により、EPIC アレイによるインプリンティング異常疾患症例のエピゲノム診断が迅速化・簡便化されることが期待された。実際にインプリンティング疾患の一つである Silver-Russell 症候群 94 例のゲノム・エピゲノム診断分類研究 (Inoue et al. *Clin. Epigenet.* 2020) や *ZNF597*-DMR 低メチル化を呈する胎児発育遅延症例の同定研究 (Yamazawa et al. *J.Med. Genet.* 2020) において本研究で得られた iDMR プローブ情報が有用であった。

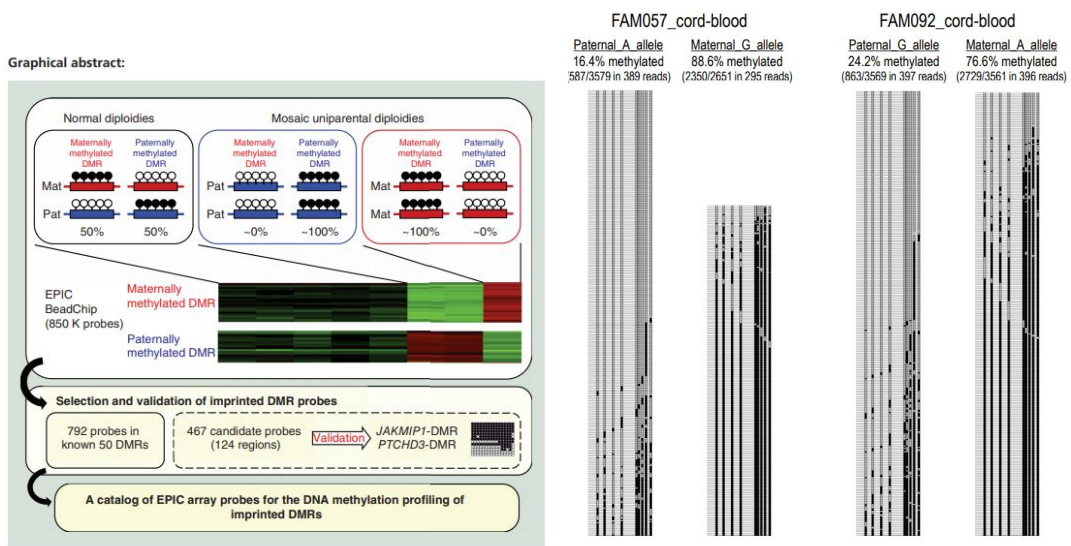


図 1 : 全ゲノムダイソミー症例を対象としたゲノムワイド DNA メチル化解析によるインプリンティング制御領域 (iDMR) の網羅的同定戦略 (左) とアンプリコンバイサルファイトシーケンス

(2) アンプリコンバイサルファイトシーケンス法

ベンチトップシーケンサーを用いたアンプリコンバイサルファイトシーケンスプロトコールを確立し、ライブラリ作製条件を論文 (PMID: 29962238) に記載した。数十から数百の PCR 産物を対象に各サンプルについて数千リードのバイサルファイトシーケンスデータを低コスト・短時間で取得し、メチル化率算出・メチル化パターン可視化 (図 1 右) が可能な解析体制を構築した。

iDMR メチル化状態確立における上流 LTR 配列の役割を解明するための比較エピゲノム解析研究において、このアンプリコンシーケンス法を活用し、論文発表に貢献した (Bogutz AB et al. *Nat Commun.* 2019 ;10:5674)。

(3) 異常妊娠胎盤検体群を対象としたインプリント DMR エピ変異解析

インプリント遺伝子の多くは胎盤発生・機能に重要であり、子宮内発育遅延や妊娠高血圧症候群など胎盤機能低下を伴う異常妊娠の一部において、iDMR エピゲノム異常・インプリント遺伝子発現異常がその病因・病態に関与する可能性が考えられているが十分に解明されていない。妊娠高血圧症候群 (HDP) あるいは胎児発育遅延 (FGR) を伴う異常妊娠症例 140 例、正常妊娠 39 例を対象に臍帯血ならびに胎盤における iDMR メチル化異常を検索した。22 領域の iDMR の DNA メチル化レベルを測定し、HDP 群ならびに FGR 群では、胎盤における *IGF2*-DMR2 が有意な低メチル化傾向を示すことを見出した。一方、140 例中 3 例で、胎盤特異的に *H19*-DMR ならびに *IGF2*-DMR0/*IGF2*-DMR2 の低メチル化を呈する症例を同定し、*H19* の両アレル発現と *IGF2* の顕著な発現低下を確認した (Yamaguchi Y et al. *Clin Epigenet.* 2019; 11:113)。

(4) アレル特異的オープンクロマチン情報、プロモーター・エンハンサー相互作用情報の取得

クロマチン高次構造解析手技を確立するためのモデルとしてマウス ES 細胞・TS 細胞を対象に 4C-seq 解析・HiC 解析を実施し、マウス *Tead4* プロモーターに相互作用するエンハンサー群を同定した (Tomikawa J et al. *Nucleic Acids Res.* 2020 ;48:278-289)。マウス C57B6 系統・JF1 系統の F1 雑種胚盤胞から樹立した ES 細胞 (B6xJF1 および JF1xB6) について capture-HiC 解析を実施し、アレル別データ解析により iDMR に対してアレル特異的に相互作用するエンハンサー領域候補群を同定した。アレル別データ解析には SNPsplit (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/SNPsplit/>) を用いた。さらに B6 系統・JF1 系統間交配で得たマウス F1 雑種 9.5 日胚を対象とした ATAC シーケンス解析を実施し、アレルの区別が可能なオープンクロマチンプロファイルを取得した。これらのデータセットを統合的に解析することで、インプリント遺伝子クラスターにおけるアレル特異的発現制御機構の更なる解明を目指す。

以上のように当初の研究目標に沿って、ヒトゲノムのインプリント制御領域群を対象とした DNA メチル化解析に有用なデータセットの作出・方法の改良に成功し、それらを疾患研究、進化研究に応用した。更に、今後のインプリント疾患病因病態解明研究、インプリント発現制御機構解明研究のための基盤情報として、アレル特異的オープンクロマチン情報、アレル特異的プロモーター/エンハンサー相互作用情報をゲノムワイドに取得した。

<参考文献>

1. Corces MR et al. An improved ATAC-seq protocol reduces background and enables interrogation of frozen tissues. *Nat Methods.* 2017 14:959-962. PMID: 28846090

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Bogutz Aaron B., Brind' Amour Julie, Kobayashi Hisato, Jensen Kristoffer N., Nakabayashi Kazuhiko, Imai Hiroo, Lorincz Matthew C., Lefebvre Louis | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Evolution of imprinting via lineage-specific insertion of retroviral promoters | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 5674 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-13662-9 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Tomikawa Junko, Takada Shuji, Okamura Kohji, Terao Miho, Ogata-Kawata Hiroko, Akutsu Hidenori, Tanaka Satoshi, Hata Kenichiro, Nakabayashi Kazuhiko | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Exploring trophoblast-specific Tead4 enhancers through chromatin conformation capture assays followed by functional screening | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nucleic Acids Research | 6. 最初と最後の頁 278 ~ 289 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz1034 | 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 Yamaguchi Yuko, Tayama Chiharu, Tomikawa Junko, Akaishi Rina, Kamura Hiromi, Matsuoka Kentaro, Wake Norio, Minakami Hisanori, Kato Kiyoko, Yamada Takahiro, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Placenta-specific epimutation at H19-DMR among common pregnancy complications: its frequency and effect on the expression patterns of H19 and IGF2 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Epigenetics | 6. 最初と最後の頁 113 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-019-0712-3 | 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 Okamura Kazuyuki, Nakabayashi Kazuhiko, Kawai Tomoko, Suzuki Takehiro, Sano Tomoharu, Hata Kenichiro, Nohara Keiko | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 DNA methylation changes involved in the tumor increase in F2 males born to gestationally arsenite exposed F1 male mice | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 2629-2642 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14104 | 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 Hernandez Mora Jose R, Tayama Chiharu, S?nchez-Delgado Marta, Monteagudo-S?nchez Ana, Hata Kenichiro, Ogata Tsutomu, Medrano Jose, Poo-Llanillo Maria E, Sim?n Carlos, Moran Sebastian, Esteller Manel, Tenorio Jair, Lapunzina Pablo, Kagami Masayo, Monk David, Nakabayashi Kazuhiko | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Epigenomics | 6. 最初と最後の頁 941 ~ 954 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/epi-2017-0172 | 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 Kato Noriko, Kuroda Keiji, Tomikawa Junko, Ogata-Kawata Hiroko, Ozaki Rie, Ochiai Asako, Kitade Mari, Takeda Satoru, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Reciprocal changes of H3K27ac and H3K27me3 at the promoter regions of the critical genes for endometrial decidualization | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Epigenomics | 6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1257 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/epi-2018-0006 | 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 Inoue Takanobu, Yagasaki Hideaki, Nishioka Junko, Nakamura Akie, Matsubara Keiko, Narumi Satoshi, Nakabayashi Kazuhiko, Yamazawa Kazuki, Fuke Tomoko, Oka Akira, Ogata Tsutomu, Fukami Maki, Kagami Masayo | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics | 6. 最初と最後の頁 413 ~ 418 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2018-105463 | 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 Nakamura Akie, Muroya Koji, Ogata-Kawata Hiroko, Nakabayashi Kazuhiko, Matsubara Keiko, Ogata Tsutomu, Kurosawa Kenji, Fukami Maki, Kagami Masayo | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics | 6. 最初と最後の頁 567 ~ 570 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104986 | 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 Nohara Keiko, Nakabayashi Kazuhiko, Okamura Kazuyuki, Suzuki Takehiro, Suzuki Shigekatsu, Hata Kenichiro | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Gestational arsenic exposure induces site-specific DNA hypomethylation in active retrotransposon subfamilies in offspring sperm in mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin | 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/s13072-020-00375-3 | 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 Hara-Isono Kaori, Matsubara Keiko, Fuke Tomoko, Yamazawa Kazuki, Satou Kazuhito, Murakami Nobuyuki, Saitoh Shinji, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Ogata Tsutomu, Fukami Maki, Kagami Masayo | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Genome-wide methylation analysis in Silver?Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader?Willi syndrome | 5. 発行年 2020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/s13148-020-00949-8 | 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 Yamazawa Kazuki, Inoue Takano, Sakemi Yoshihiro, Nakashima Toshinori, Yamashita Hironori, Khono Kaduki, Fujita Hideki, Enomoto Keisuke, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Nakashima Moeko, Matsunaga Tatsuo, Nakamura Akie, Matsubara Keiko, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics | 6. 最初と最後の頁 427 ~ 432 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-107019 | 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 - |

[学会発表] 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 田山 千春、鏡 雅代、副島 英伸、緒方 勤、秦 健一郎、David Monk、中林 一彦 |
| 2. 発表標題 ヒトインプリンティング制御領域の網羅的同定と疾患エピ変異診断プラットフォームへの応用 |
| 3. 学会等名 エピジェネティクス研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田山 千春、高梨 理絵子、齋藤 公亮、富川 順子、進導 美幸、大喜多 肇、津村 秀樹、高田 修治、松本 健治、秦 健一郎、岡村 匡史、中林 一彦 |
| 2. 発表標題 KLF14欠損マウスにおける腹部脂肪分布・脂質代謝の変化 |
| 3. 学会等名 日本分子生物学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 中林一彦 |
| 2. 発表標題 表現型可塑性におけるエピゲノムの役割 |
| 3. 学会等名 第20回大会日本進化学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中林一彦 |
| 2. 発表標題 pigenomics for child health and development: genomic imprinting and beyond |
| 3. 学会等名 30th Anniversary of Andrew Sass-Kortsak Award Symposium（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 富川順子，西園啓文，秦健一郎，中林一彦 |
| 2. 発表標題 発生段階特異的な機能的ゲノム高次構造の探索 |
| 3. 学会等名 第12回日本エピジェネティクス研究会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 緒方(川田)広子, 渡邊豊, 長井陽子, 秦健一郎, 中林一彦 |
| 2. 発表標題 全エクソーム解析キット(SureSelect, TruSeq Exome)のパフォーマンス比較 |
| 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 中林一彦 |
| 2. 発表標題 霊長類エピゲノム多様性と進化(インプレントリング制御領域を中心に) |
| 3. 学会等名 日本進化学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中林一彦 |
| 2. 発表標題 エピゲノム研究: 最近の進歩と人類進化・多様性研究への応用 |
| 3. 学会等名 日本人類学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中林一彦 |
| 2. 発表標題 先天性疾患ゲノム診断率向上のためのエピゲノムアプローチ |
| 3. 学会等名 日本人類遺伝学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 Kazuhiko Nakabayashi | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Elsevier | 5. 総ページ数 24 |
| 3. 書名 Epigenetics Methods | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/doctor/ntec/n02.html https://www.researchgate.net/profile/Kazuhiko_Nakabayashi |
|--|

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 |
|-------|---|--|----|
| 連携研究者 | 田山 千春 (Tayama Chiharu) (60774445) | 国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・研究員 (82612) | |
| 連携研究者 | 富川 順子 (Tomikawa Junko) (80534990) | 国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・研究員 (82612) | |
| 連携研究者 | 鏡 雅代 (Kagami Masayo) (70399484) | 国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・室長 (82612) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|---|---|----|
| 連携研究者 | 秦 健一郎 (Hata Kenichiro) (60360335) | 国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・部長 (82612) | |

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 | | | |
|---------|--------------------------------|--|--|--|
| カナダ | University of British Columbia | | | |
| スペイン | PEBC IDIBELL | | | |