

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11259

研究課題名(和文) 初期胚における染色体異常発生メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular origin of chromosomal abnormalities in early embryonic cells

研究代表者

加藤 武馬 (Kato, Takema)

藤田医科大学・総合医科学研究所・助教

研究者番号：20387690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、受精卵の染色体解析を行い、受精前後に発生する染色体異常の傾向を調べ、配偶子形成過程や初期胚で発生する染色体異常の種類、染色体異常が受精卵の分割にどのような影響を及ぼすか明らかにすることを目的とした。受精卵で培養中に分割が停止した胚を調べると、ほぼ全ての胚で染色体異常を持ち、さらにモザイク型の染色体異常を複数の染色体で持っていることが明らかとなった。また、胚盤胞期に胎児を形成するICMと胎盤を形成するTEとの染色体比較解析の結果、ICMとTEでは約半数で核型が異なる結果が得られ、不一致の原因は受精後の初期胚に発生したモザイク型の染色体異常で、TEに蓄積する傾向にあることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による成果として、受精卵の個々の細胞を解析したことから、初期胚における染色体異常を持つ細胞が、胚盤胞期にICMやTEにどのように分化し、アポトーシスを受け核型不一致を起こすかヒントになり得る結果を得た。さらに上記の基礎研究の成果のみならず、TE生検によって得られた細胞を鋳型にして、PGT-AやPGT-SRのように染色体解析した場合、どのような染色体異常を持つとICMとTE間で不一致になりやすいかなど診断精度の指標を作成することができた。本研究の成果は、基礎研究のみならず臨床としても有意義のある成果と考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed chromosome copy number analysis of arrested embryos and blastocysts to examine the details of chromosomal abnormalities that occur during fertilization and how the chromosomal abnormalities affect the mitotic cell division during early embryonic stage. Chromosome analysis of arrested embryos revealed that almost all of them had chromosomal abnormalities and also had mosaic chromosomal abnormalities in multiple chromosomes. Chromosome comparative analysis between ICMs, which form the fetus, and TEs, which form the placenta, showed that karyotypes differed in about half of the embryos. The cause of the discrepancy between ICMs and TEs was found to be a mosaic chromosomal abnormalities that occurred post-fertilization embryos and tended to accumulate in TEs. Furthermore, the karyotype concordance rate among TEs was only about 59.1%. These results indicate that the chromosomal karyotype of TEs in PGT cannot is unlikely to reflect the ICM or the embryo.

研究分野：細胞遺伝学

キーワード：PGT 染色体異常 モザイク 着床前診断 受精卵

1. 研究開始当初の背景

PGT (Preimplantation genetic diagnosis) における受精卵の染色体解析は、受精後 5 日頃の胚盤胞期の胎盤を形成する栄養外胚葉 (Trophoblast; TE) を鋳型に NGS (Next generation sequencing) を用いて行うのが主流となっている。NGS を用いた解析により、胚盤胞期の受精卵には、受精後の初期胚に発生したと考えられるモザイク型の染色体異常が高頻度に発生することが広く知られるようになった。近年では、PGT によってモザイク染色体異常を持つと明らかになった受精卵が移植に適するか広く議論されており、海外からはモザイク異常を持つ胚の移植成績や出生の報告が多くされている。しかし初期胚で発生する染色体異常の発生機序は依然として不明で、母体年齢との相関関係や染色体異常の種類、分割への影響など明らかとされていない。

2. 研究の目的

本研究では、研究に用いることに同意を得られた分割停止胚と胚盤胞期まで到達した胚を NGS で染色体解析を行い、1) 受精後の体外培養中に分割停止し、胚盤胞期にまで育たない受精卵の染色体異常を解析し、分割停止の原因を解明する。2) 胚盤胞期における TE 部位と胎児を形成する内部細胞塊 (Inner Cell Mass ; ICM) を同一胚からそれぞれ採取し、個別に染色体解析を行い、核型の一致率を算出する。上記の研究結果から、分割に影響する染色体異常の種類や、染色体異常を含む細胞の割合を解明する。さらに初期胚で発生した染色体異常を持つ細胞の挙動を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 体外受精後の培養中に 4 細胞期や 8 細胞期などの割球の段階で分割停止した胚を集め、分割を停止した原因を探るために胚の染色体解析を行い、分割停止胚で見られる染色体異常の特徴を調べる。次に分割停止した胚の個々の細胞をそれぞれ生検し、1 細胞ごとの染色体解析を行う。分割停止胚で見られる複数の染色体に異常を持つ胚には、1 個の細胞に複数の染色体に異常を持つのか、それとも個々の細胞ごとに、それぞれ異なる染色体異常を持つものか明らかにし、分割停止を起こす胚は、受精卵の一定の割合の細胞に染色体異常を持つために発生するのか明らかにする。

2) 胚盤胞期にまで到達した胚を集め、PGT の生検で使用する TE 部位と ICM 部位を同一胚から生検する (図 1)。TE、ICM 部位をそれぞれ NGS で染色体解析を行い、同一胚における核型の一致率を算出する。また TE と ICM 部位で核型が異なる場合、どちらの部位に染色体異常を持つ頻度が高いか算出し、不一致になる染色体異常を詳細に調べる。さらに TE 部位を複数場所で生検を行い、同一組織においても、染色体異常の有無やモザイク率に差があるか調べる。

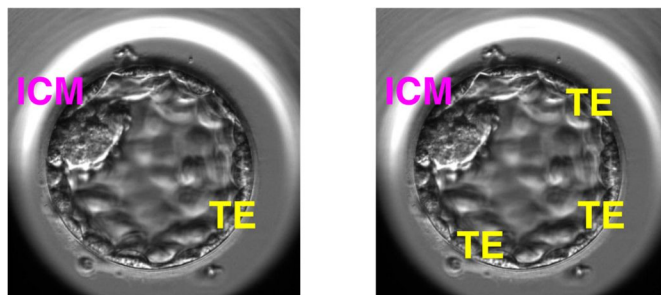


図1. 胚盤胞期における受精卵の生検箇所

4. 研究成果

1) 本研究では分割停止を起こした受精卵 94 胚を NGS で染色体解析を行った。染色体異常を Heatmap で示し、モノソミーを赤色、モザイク型のモノソミーをピンク色、トリソミーを青色、モザイク型のトリソミーを水色で示した。その結果、88 胚の受精卵で染色体異常が見られることが分かった。さらに詳細に解析すると、その多くは受精前に発生した染色体異常よりも、受精後にモザイク型の染色体異常が多数発生し、その結果、同一胚で複数の染色体異常を持っていることが分かった (図 2)。これは受精卵が何らかの原因で細胞周期のチェックポイントが正確に制御されておらず、受精後に連続して染色体異常を起こし、その結果分割が停止したと推測される。受精後に胚盤胞への到達率は母体年齢に逆相関することが知られている。受精時には精子由来の mRNA はほとんど発現していないことが知られている。そのため卵子由来の細胞周期を制御する遺伝子の発現が母体の加齢と逆相関して分解され発現が弱くなってきていると考えられる。

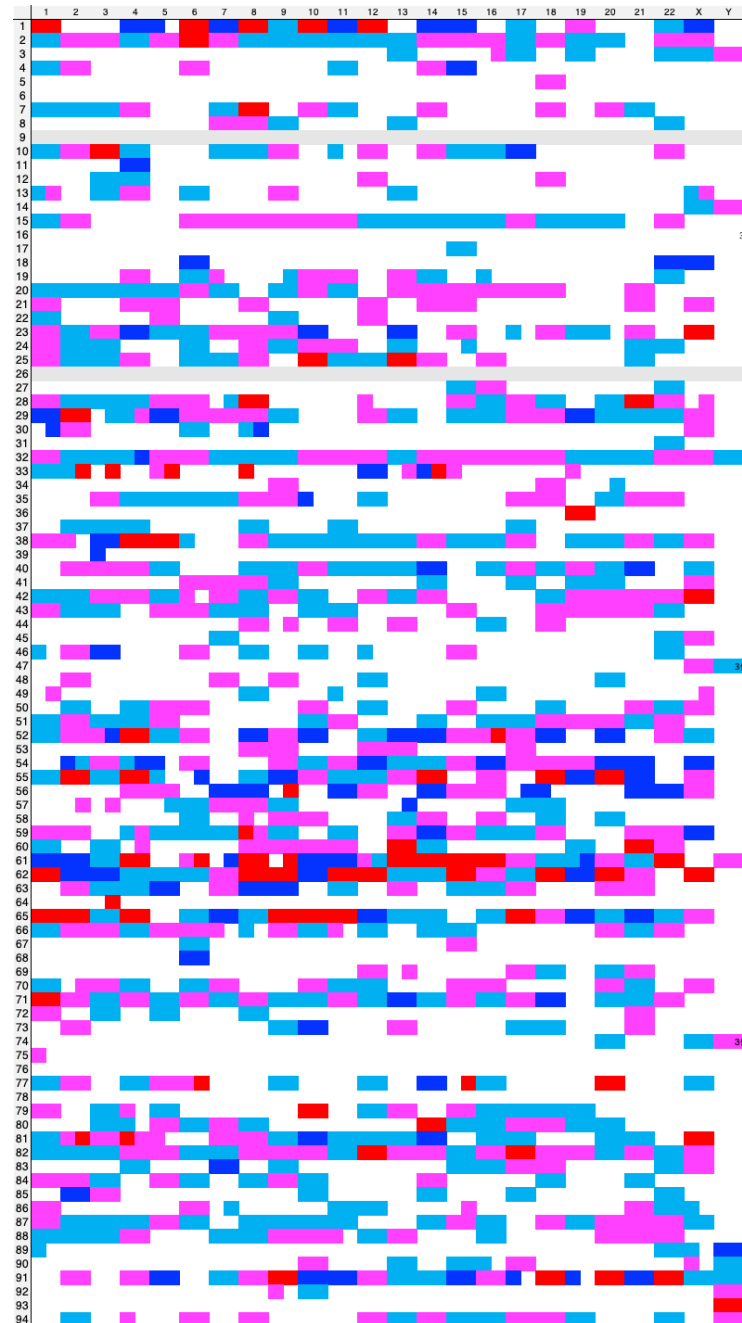


図2. 染色体異常のHeatmap

2) 胚盤胞期にまで到達した受精卵の ICM と TE 部位の染色体をそれぞれ解析し、正常核型 (Group 1)、染色体異常 (Group 2)、モザイク染色体異常 (Group 3)、染色体異常とモザイク染色体異常が混在する混合型 (Group 4) に分類し、ICM と TE でそれぞれ核型を比較した (図 3)。NGS による染色体解析を行い、得られた核型を Group 1 から 4 に分類すると、ICM と TE で核型が一致したのは、45/86 症例で、52.3%で、ほぼ半数が胚盤胞期に胎児を形成する ICM と胎盤を形成する TE では約半数で核型が異なる結果が得られた (図 3)。不一致の核型を調べると、TE で ICM には認められない染色体異常が追加されやすい傾向があることがわかった (図 4)。不一致の原因を調べるために、染色体異常の内訳

を詳細に解析すると、それらは受精後の初期胚に発生したモザイク型の染色体異常が原因であることがわかった (図 5 の Group 1 と Group 3 の比較)。先ほどの図 4 のデータと合わせて、ICM では胚盤胞の段階で既に染色体異常を持つ細胞はアポトーシスや細胞周期の停止などにより、染色

体異常を持つ細胞が淘汰される傾向にあると考えられる。一方でTEにはそのような機構がまだ備わっていないか、ICM よりも厳密に制御されていないため、TE 側に染色体異常を持つ細胞が蓄積される傾向にあると考えられる。また、受精前の配偶子形成過程で染色体異常が発生した胚は、受精後の初期胚にも染色体異常を起こしやすい傾向にあることがわかった (図 5 の Group 2 と Group 4 の比較)。

次にTE間で比較をすると 26/44 (59.1%) で核型の一致が認められた。核型の不一致は、ほぼ全てがモザイク型の染色体異常であった。受精後の最初の 3 回の体細胞分裂中は非常に不安定で染色体異常が頻発すると言われている。その時期に発生したと考えられる染色体異常はTE間であってもランダムに分布されるのではなく、むしろTEでも一部の領域に偏って局在する傾向があることが分かった。

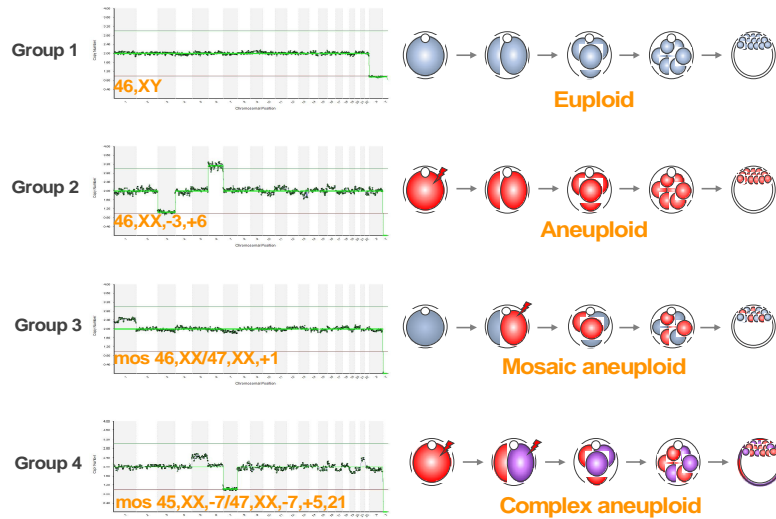


図3. 染色体異常を持つ受精卵の分類法

Concordant results	45 (52.3%)
ICM cells have additional chromosomal abnormalities	17 (19.8%)
TE cells have additional chromosomal abnormalities	24 (27.9%)
Total	86

図4. ICMとTEにおける染色体核型の一致率

	TE			
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Group 1	32	0	13	0
Group 2	0	13	0	7
Group 3	7	0	2	0
Group 4	0	5	0	7

図5. ICMとTEにおける染色体異常の分類

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tahara Tomomitsu, Tahara Sayumi, Horiguchi Noriyuki, Kato Takema, Shinkai Yasuko, Okubo Masaaki, Terada Tsuyoshi, Yoshida Dai, Funasaka Kohei, Nagasaka Mitsuo, Nakagawa Yoshihito, Kurahashi Hiroki, Shibata Tomoyuki, Tsukamoto Tetsuya, Ohmiya Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Prostate stem cell antigen gene polymorphism is associated with H. pylori-related promoter DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Prevention Research	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) 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0035	査読の有無 無
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 Toshimitsu Masatake, Nagaoka Shinichi, Kobori Shuusaku, Ogawa Maki, Suzuki Fumihiko, Kato Takema, Miyai Shunsuke, Kawamura Rie, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Murotsuki Jun	4. 巻 2019
2. 論文標題 Exome-First Approach in Fetal Akinesia Reveals Chromosome 1p36 Deletion Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Obstetrics and Gynecology	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) 10.1155/2019/6753184	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 Tsutsumi Makiko, Hattori Hiroyoshi, Akita Nobuhiro, Maeda Naoko, Kubota Toshinobu, Horibe Keizo, Fujita Naoko, Kawai Miki, Shinkai Yasuko, Kato Maki, Kato Takema, Kawamura Rie, Suzuki Fumihiko, Kurahashi Hiroki	4. 巻 12
2. 論文標題 A female patient with retinoblastoma and severe intellectual disability carrying an X;13 balanced translocation without rearrangement in the RB1 gene: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	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/s12920-019-0640-2	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 Sato Takeshi, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Ozawa Fumiko, Yamamoto Toshiyuki, Kato Takema, Kurahashi Hiroki, Kuroda Tomoko, Aoyama Naoki, Kato Keiichi, Kobayashi Ryota, Fukuda Aisaku, Utsunomiya Takafumi, Kuwahara Akira, Saito Hidekazu, Takeshita Toshiyuki, Irahara Minoru	4. 巻 34
2. 論文標題 Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 2340 ~ 2348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dez229	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 Kato Maki, Yagami Akiko, Tsukamoto Tetsuya, Shinkai Yasuko, Kato Takema, Kurahashi Hiroki	4. 巻 47
2. 論文標題 Novel mutation in the KITLG gene in familial progressive hyperpigmentation with or without hypopigmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 669 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15313	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 Kato Takema, Kawai Miki, Miyai Shunsuke, Suzuki Fumihiko, Tsutsumi Makiko, Mizuno Seiji, Ikeda Toshiro, Kurahashi Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Analysis of the Origin of Double Mosaic Aneuploidy in Two Cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytogenetic and Genome Research	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) 10.1159/000507177	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 Kawamura Rie, Kato Takema, Miyai Shunsuke, Suzuki Fumihiko, Naru Yuki, Kato Maki, Tanaka Keiko, Nagasaka Miwako, Tsutsumi Makiko, Inagaki Hidehito, Ioroi Tomoaki, Yoshida Makiko, Nao Tomoya, Conlin Laura K., Iijima Kazumoto, Kurahashi Hiroki, Taniguchi-Ikeda Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	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/s10038-020-0748-4	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 Kato Takema, Inagaki Hidehito, Miyai Syunsuke, Suzuki Fumihiko, Naru Yuki, Shinkai Yasuko, Kato Asuka, Kanyama Kazuo, Mizuno Seiji, Muramatsu Yukako, Yamamoto Toshiyuki, Shinya Mitsuhsa, Tazaki Yukiko, Hiwatashi Sayuri, Ikeda Toshiro, Ozaki Mamoru, Kurahashi Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 The involvement of U-type dicentric chromosomes in the formation of terminal deletions with or without adjacent inverted duplications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genetics	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) 10.1007/s00439-020-02186-8	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 Kato Takema, Kawamura Rie, Miyai Shunsuke, Suzuki Fumihiko, Naru Yuki, Kato Maki, Tanaka Keiko, Nagasaka Miwako, Tsutsumi Makiko, Inagaki Hidehito, Ioroi Tomoaki, Yoshida Makiko, Nao Tomoya, Conlin Laura K., Iijima Kazumoto, Kurahashi Hiroki, Taniguchi-Ikeda Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of a parthenogenetic 46,XX/46,XY chimera presenting ambiguous genitalia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	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/s10038-020-0748-4	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 Kato Takema, Kawai Miki, Miyai Shunsuke, Suzuki Fumihiko, Tsutsumi Makiko, Mizuno Seiji, Ikeda Toshiro, Kurahashi Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Analysis of the Origin of Double Mosaic Aneuploidy in Two Cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytogenetic and Genome Research	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) 10.1159/000507177	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 Kato Maki, Yagami Akiko, Tsukamoto Tetsuya, Shinkai Yasuko, Kato Takema, Kurahashi Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel mutation in the KITLG gene in familial progressive hyperpigmentation with or without hypopigmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	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) 10.1111/1346-8138.15313	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 Sato Takeshi, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Ozawa Fumiko, Yamamoto Toshiyuki, Kato Takema, Kurahashi Hiroki, Kuroda Tomoko, Aoyama Naoki, Kato Keiichi, Kobayashi Ryota, Fukuda Aisaku, Utsunomiya Takafumi, Kuwahara Akira, Saito Hidekazu, Takeshita Toshiyuki, Irahara Minoru	4. 巻 34
2. 論文標題 Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 2340 ~ 2348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dez229	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 Tsutsumi Makiko, Hattori Hiroyoshi, Akita Nobuhiro, Maeda Naoko, Kubota Toshinobu, Horibe Keizo, Fujita Naoko, Kawai Miki, Shinkai Yasuko, Kato Maki, Kato Takema, Kawamura Rie, Suzuki Fumihiko, Kurahashi Hiroki	4. 巻 12
2. 論文標題 A female patient with retinoblastoma and severe intellectual disability carrying an X;13 balanced translocation without rearrangement in the RB1 gene: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	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/s12920-019-0640-2	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 Toshimitsu Masatake, Nagaoka Shinichi, Kobori Shuusaku, Ogawa Maki, Suzuki Fumihiko, Kato Takema, Miyai Shunsuke, Kawamura Rie, Inagaki Hidehito, Kurahashi Hiroki, Murotsuki Jun	4. 巻 2019
2. 論文標題 Exome-First Approach in Fetal Akinesia Reveals Chromosome 1p36 Deletion Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Obstetrics and Gynecology	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) 10.1155/2019/6753184	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 Tahara Tomomitsu, Tahara Sayumi, Horiguchi Noriyuki, Kato Takema, Shinkai Yasuko, Okubo Masaaki, Terada Tsuyoshi, Yoshida Dai, Funasaka Kohei, Nagasaka Mitsuo, Nakagawa Yoshihito, Kurahashi Hiroki, Shibata Tomoyuki, Tsukamoto Tetsuya, Ohmiya Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Prostate stem cell antigen gene polymorphism is associated with H. pylori-related promoter DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Prevention Research	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) 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0035	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 Inagaki Hidehito, Ota Sayuri, Nishizawa Haruki, Miyamura Hironori, Nakahira Kumiko, Suzuki Machiko, Nishiyama Sachie, Kato Takema, Yanagihara Itaru, Kurahashi Hiroki	4. 巻 64
2. 論文標題 Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms may affect gene expression via DNA secondary structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 459 ~ 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0578-4	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 Boda Hiroko, Miyata Masafumi, Inagaki Hidehito, Shinkai Yasuko, Kato Takema, Yoshikawa Tetsushi, Kurahashi Hiroki	4. 巻 62
2. 論文標題 FOXA2 gene mutation in a patient with congenital complex pituitary hormone deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 103570 ~ 103570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2018.11.004	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 Tsuchiya H, Akiyama T, Kuhara T, Nakajima Y, Ohse M, Kurahashi H, Kato T, Maeda Y, Yoshinaga H, Kobayashi K.	4. 巻 41
2. 論文標題 A case of dihydropyrimidinase deficiency incidentally detected by urine metabolome analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 280-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.10.005.	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 Inagaki H, Ota S, Nishizawa H, Miyamura H, Nakahira K, Suzuki M, Nishiyama S, Kato T, Yanagihara I, Kurahashi H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Obstetric complication-associated ANXA5 promoter polymorphisms may affect gene expression via DNA secondary structures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Hum Genet.	6. 最初と最後の頁 459-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-019-0578-4.	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 Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Yamashita H, Yamada H, Kawamura T, Terada T, Okubo M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Yamada S, Urano M, Tsukamoto T, Kurahashi H, Kuroda M, Ohmiya N.	4. 巻 144
2. 論文標題 DNA methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after Helicobacter pylori eradication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer.	6. 最初と最後の頁 80-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31667.	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 Boda H, Miyata M, Inagaki H, Shinkai Y, Kato T, Yoshikawa T, Kurahashi H.	4. 巻 S1769-7212
2. 論文標題 FOXA2 gene mutation in a patient with congenital complex pituitary hormone deficiency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Med Genet.	6. 最初と最後の頁 30408-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmg.2018.11.004.	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 Kibe M, Ibara S, Inagaki H, Kato T, Kurahashi H, Ikeda T.	4. 巻 176
2. 論文標題 Lethal persistent pulmonary hypertension of the newborn in Bohring-Opitz syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A.	6. 最初と最後の頁 1245-1248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.38681.	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 Yamaguchi T, Yamaguchi M, Akeno K, Fujisaki M, Sumiyoshi K, Ohashi M, Sameshima H, Ozaki M, Kato M, Kato T, Hosoba E, Kurahashi H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Prenatal diagnosis of premature chromatid separation/mosaic variegated aneuploidy (PCS/MVA) syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 1313-1317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13647.	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 Ito M, Nishizawa H, Tsutsumi M, Kato A, Sakabe Y, Noda Y, Ohwaki A, Miyazaki J, Kato T, Shiogama K, Sekiya T, Kurahashi H, Fujii T.	4. 巻 19
2. 論文標題 Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Med Genet.	6. 最初と最後の頁 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-018-0681-y.	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 Tomoyuki, Shibata Takashi, Yoshinaga Harumi, Kuhara Tomiko, Nakajima Yoko, Kato Takema, Maeda Yasuhiro, Ohse Morimasa, Oka Makio, Kageyama Misao, Kobayashi Katsuhiro	4. 巻 39
2. 論文標題 A Japanese case of -ureidopropionase deficiency with dysmorphic features	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 58 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2016.08.001	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 Kato Maki, Kato Takema, Hosoba Eriko, Ohashi Masanao, Fujisaki Midori, Ozaki Mamoru, Yamaguchi Masatoshi, Sameshima Hiroshi, Kurahashi Hiroki	4. 巻 4
2. 論文標題 PCS/MVA syndrome caused by an Alu insertion in the BUB1B gene	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 17021 ~ 17021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2017.21	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 Nakae Shunsuke, Kato Takema, Murayama Kazuhiro, Sasaki Hikaru, Abe Masato, Kumon Masanobu, Kumai Tadashi, Yamashiro Kei, Inamasu Joji, Hasegawa Mitsuhiro, Kurahashi Hiroki, Hirose Yuichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Remote intracranial recurrence of <i>IDH</i> mutant gliomas is associated with <i>TP53</i> mutations and an 8q gain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	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) 10.18632/oncotarget.20951	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 Kato Takema, Ouchi Yuya, Inagaki Hidehito, Makita Yoshio, Mizuno Seiji, Kajita Mitsuharu, Ikeda Toshiro, Takeuchi Kazuhiro, Kurahashi Hiroki	4. 巻 153
2. 論文標題 Genomic Characterization of Chromosomal Insertions: Insights into the Mechanisms Underlying Chromothripsis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cytogenetic and Genome Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000481586	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 Terasawa Sumire, Kato Asuka, Nishizawa Haruki, Kato Takema, Yoshizawa Hikari, Noda Yoshiteru, Miyazaki Jun, Ito Mayuko, Sekiya Takao, Fujii Takuma, Kurahashi Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	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) 10.1111/cga.12278	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 Ohwaki Akiko, Nishizawa Haruki, Aida Noriko, Kato Takema, Kambayashi Asuka, Miyazaki Jun, Ito Mayuko, Urano Makoto, Kiriyama Yuka, Kuroda Makoto, Nakayama Masahiro, Sonta Shin-Ichi, Suzumori Kaoru, Sekiya Takao, Kurahashi Hiroki, Fujii Takuma	4. 巻 -
2. 論文標題 Twin pregnancy with chromosomal abnormalities mimicking a gestational trophoblastic disorder and coexistent fetus on ultrasound	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 1~3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2017.1401598	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 加藤武馬
2. 発表標題 PGT解析技術の現状と問題点
3. 学会等名 第26回セント・ルカセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤武馬
2. 発表標題 PGT解析手法の現状
3. 学会等名 第21回 東北ART研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takema Kato
2. 発表標題 How does DNA break for formation of three-way translocations?
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 加藤武馬
2. 発表標題 着床前・出生前のゲノム解析
3. 学会等名 第5回日本産科婦人科遺伝診療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takema Kato, Maki Kato, Yasuko Shinkai, Haruki Nishizawa, Toshiaki Endo, Chikako Kani, Masanori Ochi, Shin Hayashi, Johji Inazawa, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 Optimization of PGD for recurrent t(11;22) carrier
3. 学会等名 PGDIS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬
2. 発表標題 網羅的手法によるPGDの現状と問題点
3. 学会等名 JISART (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬
2. 発表標題 Mosaicism for two abnormal cell lines, one with trisomy 5 and one with trisomy 8
3. 学会等名 Chubu Cytoogenetics Conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬、加藤麻希、宮井俊輔、遠藤俊明、中岡義晴、福田愛作、澤井英明、田中温、宇津宮隆史、竹内一浩、倉橋浩樹
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた着床前診断染色体解析の解析精度と限界
3. 学会等名 受精着床学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬、稲垣秀人、新海保子、堤真紀子、山本俊至、水野誠司、倉橋浩樹
2. 発表標題 染色体構造異常の発生機構
3. 学会等名 先天異常学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬、遠藤俊明、中岡義晴、福田愛作、澤井英明、田中温、宇津宮隆史、竹内一浩、倉橋浩樹
2. 発表標題 均衡型染色体構造異常保因者にInter-chromosomal effectは見られるか
3. 学会等名 生殖医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takema Kato, Syunsuke Miyai, Fumihiko Suzuki, Yuki Naru, Maki Kato, Hidehito Inagaki, Mitsuhisa Shinya, Toshiro Ikeda, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 Fetoplacental chromosomal structural abnormalities are originated from repeated breakage-fusion-bridge cycles.
3. 学会等名 人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takema Kato, Hidehito Inagaki, Yasuko Shinkai, Asuka Kato, Rie Kawamura, Makiko Tsutsumi, Mariko Taniguchi-Ikeda, Seiji Mizuno, Yoshio Makita, Nakamichi Saito, Nobuhiko Ochi, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 How does DNA break for formation of three-way translocations?
3. 学会等名 The American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤武馬、倉橋浩樹
2. 発表標題 染色体構造異常の解析
3. 学会等名 小児遺伝学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takema Kato, Sachie Nishiyama, Yukio Nishiyama, Kaori Yoshikai, Yukino Matsuda, Tomio Sawada, Hikari Yoshizawa, Hiroshi Furukawa, Haruki Nishizawa, Maki Kato, Asuka Kanbayashi, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 Comprehensive chromosomal analysis of blastomeres with developmental arrest
3. 学会等名 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤武馬
2. 発表標題 全ゲノムシーケンスとゲノム再構成について
3. 学会等名 染色体研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takema kato, Maki Kato, Kaori Yoshikai, Yukino Matsuda, Chitose Arai, Naomi Asai, Eiko nakano, Tomio Sawada, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 Chromosomal abnormalities in ICM and TE of human blastocysts
3. 学会等名 日本人類遺伝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takema Kato, Hidehito Inagaki, Yasuko Shinkai, Makiko Tsutsumi, Naoko Fujita, Toshiyuki Yamamoto, Hiroki Kurahashi
2. 発表標題 Mate Pair Sequencing for Chromosomal Rearrangements
3. 学会等名 分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加藤武馬、稲垣秀人、藤田尚子、新海保子、蒔田芳男、水野誠司、梶田光晴、池田敏郎、竹内一浩、柘植郁哉、倉橋浩樹
2. 発表標題 染色体挿入の発生機序
3. 学会等名 小児遺伝学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----