

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82643

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03628

研究課題名（和文）メチル化異常によるインプリンティング疾患においてヒドロキシメチル化の果たす役割

研究課題名（英文）The role of hydroxymethylation in imprinting diseases caused by abnormal methylation

研究代表者

山澤 一樹（Yamazawa, Kazuki）

独立行政法人国立病院機構（東京医療センター臨床研究センター）・その他部局等・医長

研究者番号：10338113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、メチル化異常に起因する小児インプリンティング異常症において、ヒドロキシメチル化が病態にどのように関与しているかを解明することが目的である。解析の過程で、成長障害を主症状とする症例に既報のないメチル化異常を同定し、新規のインプリンティング疾患として報告した。また、インプリンティング異常症430症例のバイサルファイト処理検体においてメチル化ビーズアレイの解析を終了した。今後は酸化バイサルファイト処理検体のメチル化ビーズアレイ解析を完了し、“hydroxymethylome”の実態を解明する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不可逆的なゲノム配列の異常とは対照的に、メチル化をはじめとするエピゲノムは可塑性を持ち、治療の標的となる可能性がある。本研究により、ヒドロキシメチル化がインプリンティング異常症の発症に関与している可能性が示唆された。引き続きその詳細な機構を解明し、エピゲノム治療薬の開発を目指す。さらに本研究の成果は、先天性の症候群に加えて、生活習慣病や悪性腫瘍、精神疾患などの後天的なメチル化異常に起因する疾患についても診断法・治療法の開発の手がかりを与え、再生、生殖、精神医学といった多方面の生命科学分野に波及し、国民健康の増進に広く貢献することも期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate how hydroxymethylation is involved in the pathogenesis of imprinting disorders caused by methylation defects. In the course of our analysis, we identified a previously unreported methylation abnormality in a patient with growth failure and reported it as a novel imprinting disorder. In addition, methylation bead array analysis was completed in bisulfite-treated specimens from 430 cases of imprinting disorders. In the future, we plan to carry out methylation bead array analysis of oxidative bisulfite-treated specimens to elucidate the actual status of "hydroxymethylome".

研究分野：臨床遺伝学

キーワード：ゲノムインプリンティング メチル化 ヒドロキシメチル化 先天異常症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2009年、5-メチル化シトシン(5-methyl C: 5mC)の酸化反応により得られる5-ヒドロキシメチル化シトシン(5-hydroxymethyl C: 5hmC)がマウス神経細胞やES細胞のゲノムDNAに存在することが相次いで報告された。その後、ヒドロキシル化酵素TET1-3による脱メチル化カスケードの存在が示され、5hmCは5mC CというDNA脱メチル化反応の途中で合成されることが判明した。すなわち、5hmCは脱メチル化反応の中間代謝産物であり、脱メチル化機構に中心的役割を果たすことから、大きな注目を集めている。

特記すべきことに、5mCの検出のためにこれまで20年来、メチル化解析の標準的手法として頻用されてきたバイサルファイト処理(BS)による塩基置換では、5mCと5hmCとを区別することができないことが判明した。この事実は、これまで5mCと評価していたものの少なくとも一部は5hmCである可能性があることを意味し、この結果、メチル化研究において大きなパラダイムシフトが起こりつつある。最近、特に幹細胞・リプログラミング研究の分野では、ES細胞の分化全能性維持のために5hmCが必須であること、受精直後の脱メチル化リプログラミングに5hmCが関与していることなど重要な知見が報告されている。さらには、加齢、白血病やメラノーマ等の悪性腫瘍、神経疾患といった疾患と5hmCとの関連についても報告が相次いでいる。しかしながら、メチル化とゲノムインプリンティングは密接に関与しているにも関わらず、5hmCとゲノムインプリンティングの関係については、マウス、ヒトのいずれにおいても、これまでに研究代表者ら以外からの報告はなされていない。

研究代表者らは、代表的なヒトのメチル化異常疾患であるインプリンティング異常症に着目し、先行研究として、酸化バイサルファイト処理(oxBS)ののち、パイロシークエンス法(oxBS-pyro)あるいはDNAメチル化ビーズアレイ(oxBS-array)を行うという新規解析方法を開発し、Kagami-Ogata症候群(KOS)における5hmCの分布を解析し報告した(Matsubara et al. Clin Epigenetics 2015)。これは世界で初めてのヒトインプリンティング異常症における5hmCに関する報告である。この報告によってKOS症例における5hmCの分布の一部が明らかとなり、また脳サンプルでの解析が重要であることが示され、我々の開発した新解析法の有用性が証明された。本申請課題はこうした先行研究を発展的に継続し、インプリンティング異常症において5mC/5hmCが果たす役割の全貌を明らかにすることを目指す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、メチル化異常に起因するインプリンティング異常症において、ヒドロキシメチル化が病態にどのように関与しているかを解明することである。本研究はヒト臨床検体を用いた世界初の包括的な5hmCの解析である。不可逆的なゲノム配列の異常とは対照的に、メチル化をはじめとするエピゲノムは可塑性を持ち、治療の標的となる可能性がある。この観点から5hmCが脱メチル化の中間代謝物であることに注目し、5mC/5hmCのダイナミックな挙動とその制御機構を明らかにすることで、新しい診断方法やメチル化・脱メチル化を制御することによるエピゲノム治療法を開発する基盤となる成果を目指す。

3. 研究の方法

(1) BS処理およびoxBS処理

国内外から集積したインプリンティング異常疾患症例430例(シルバーラッセル症候群200例、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群20例、アンジェルマン症候群30例、プラダー・ヴィリー症候群120例、KOS40例、テンブル症候群20例)を解析対象とする。従来のBS処理では、5hmCと5mCとを識別できないが、oxBS処理を用いると識別可能となる。

(2) パイロシークエンス法による疾患責任インプリンティングセンター(ICR)における5hmCの探索(oxBS-pyro)

oxBS処理サンプルを用いて、以前にメチル化異常が確認されているICRにおいてパイロシークエンス法を行い、通常のBS法によるメチル化比率から差し引くことで5hmCを定量する。

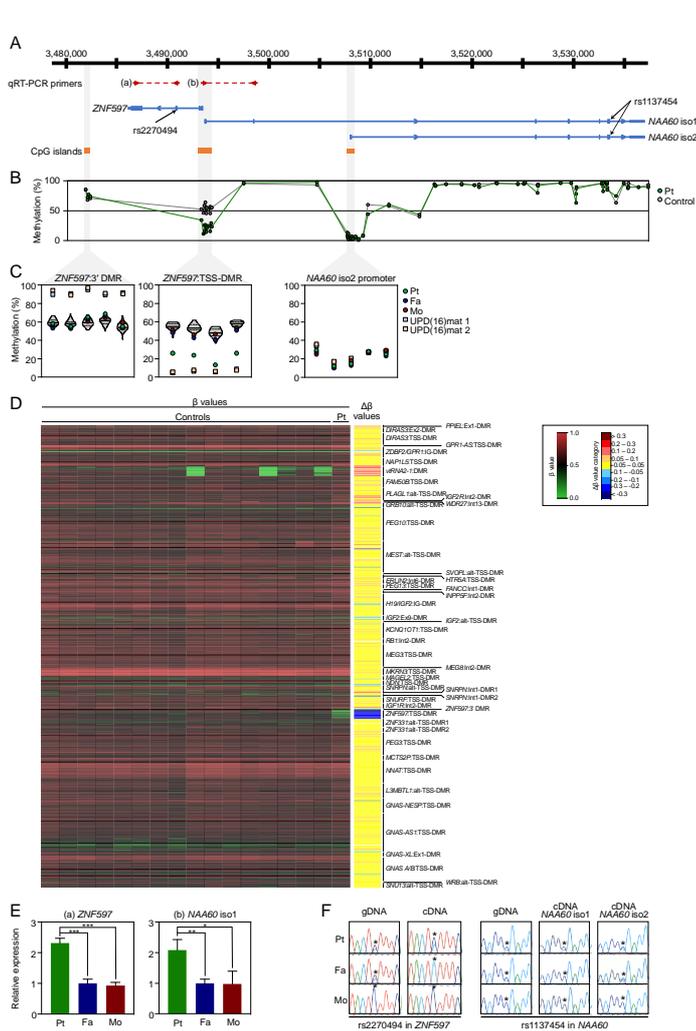
(3) メチル化ビーズアレイによるゲノムワイドな5hmCの解析

oxBS処理サンプルをDNAメチル化ビーズチップ(Illumina Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip)で解析し、ゲノムワイドな5hmCの分布を検討する(oxBS-array)。

4. 研究成果

インプリンティング異常症例430例のBS処理およびoxBS処理、パイロシークエンス法による解析を終了した。この過程で、代表的なインプリンティング異常症であるシルバーラッセル症候群に類似した成長障害を主症状とする症例に、16番染色体上のヒト特異的なインプリンティングセンターであるZNF597/NAA60領域のメチル化異常を同定した。詳細な解析の結果、ZNF597:TSS-DMRの低メチル化が確認され、ZNF597遺伝子のゲノムインプリンティングが破綻していることが判明した(図)。これは過去に報告のないメチル化異常であり、新規のインプリンティング疾患として報告した(Yamazawa et al. J Med Genet 2021)。

(図) 白血球サンプルにおける ZNF597/NAA60 領域のメチル化および発現解析



(A) qRT-PCR プライマー、転写産物、ヘテロ接合性 SNPs、および CpG アイランドの位置を示す模式図

(B) 患児 (緑色の点) と 16 人の対照者 (灰色の点) の白血球のメチル化ビーズチップによる ZNF597/NAA60 領域のメチル化レベル

(C) 患児 (緑色の点) 父親 (青色の点) 母親 (赤色の点) の白血球ゲノム DNA、UPD(16)mat 患者 1 (水色の四角) 患者 2 (ピンク色の四角) におけるメチル化レベル

(D) メチル化ビーズチップによるインプリンティング調節領域のメチル化状態ヒートマップ

(E) 患児と両親の qRT-PCR による ZNF597、NAA60 の発現解析

(F) ZNF597、NAA60 の発現アレール解析
ZNF597 遺伝子および NAA 遺伝子のインプリンティングが患児で破綻している。

現在、本症例における 5hmC の挙動についても詳細な解析を行っている。また、他のインプリンティング異常症の BS および oxBS 処理検体においてメチル化ビーズチップの解析をほぼ終了しており、現在、データを統計解析中である。この解析によって、インプリンティング異常症における "hydroxymethylome" を "methylome" との比較のうえで明らかにし、in vitro の解析とあわせて、インプリンティング異常症に高頻度に認められる神経症状の治療法開発につながる知見の獲得を目指したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Yamazawa Kazuki, Shimizu Kenji, Ohashi Hirofumi, Haruna Hidenori, Inoue Satomi, Murakami Haruka, Matsunaga Tatsuo, Iwata Takeshi, Tsunoda Kazushige, Fujinami Kaoru	4. 巻 8
2. 論文標題 A Japanese boy with double diagnoses of 2p15p16.1 microdeletion syndrome and RP2-associated retinal disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-021-00178-2	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 Yagi Yasuto, Abeto Naoko, Shiraiishi Junichi, Miyata Chieko, Inoue Satomi, Murakami Haruka, Nakashima Moeko, Sugano Kokichi, Ushiyama Mineko, Yoshida Teruhiko, Yamazawa Kazuki	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel pathogenic variant of the FH gene in a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-021-00180-8	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 Fuke Tomoko, Nakamura Akie, Inoue Takanobu, Kawashima Sayaka, Hara-Isono Kaori, Matsubara Keiko, Sano Shinichiro, Yamazawa Kazuki, Fukami Maki, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo	4. 巻 -
2. 論文標題 Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harbitson clinical scoring system	5. 発行年 2022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/s10038-022-01048-7	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 Hara-Isono Kaori, Nakamura Akie, Fuke Tomoko, Inoue Takanobu, Kawashima Sayaka, Matsubara Keiko, Sano Shinichiro, Yamazawa Kazuki, Fukami Maki, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathogenic copy number and sequence variants in children born SGA with short stature without imprinting disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	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） 10.1210/clinem/dgac319	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 Ohhata Tatsuya, Yamazawa Kazuki, Miura-Kamio Asuka, Takahashi Saori, Sakai Satoshi, Tamura Yuka, Uchida Chiharu, Kitagawa Kyoko, Niida Hiroyuki, Hiratani Ichiro, Kobayashi Hisato, Kimura Hiroshi, Wutz Anton, Kitagawa Masatoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Dynamics of transcription-mediated conversion from euchromatin to facultative heterochromatin at the Xist promoter by Tsix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108912 ~ 108912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108912	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 Isobe Aiko, Maeda Naonori, Fujita Hisayo, Banno Sari, Kageyama Tomoka, Hatabu Naomi, Sato Rieko, Suzuki Eri, Miharu Masashi, Komiyama Osamu, Nakashima Moeko, Matsunaga Tatsuo, Nishimura Gen, Yamazawa Kazuki	4. 巻 185
2. 論文標題 Metacarpophalangeal pattern profile analysis for a 3 month old infant with Feingold syndrome 2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 952 ~ 954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62038	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 Fuke Tomoko, Nakamura Akie, Inoue Takanobu, Kawashima Sayaka, Hara Kaori Isono, Matsubara Keiko, Sano Shinichiro, Yamazawa Kazuki, Fukami Maki, Ogata Tsutomu, Kagami Masayo	4. 巻 106
2. 論文標題 Role of Imprinting Disorders in Short Children Born SGA and Silver-Russell Syndrome Spectrum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 802 ~ 813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa856	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 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 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 Hashimoto Nobuhiro, Dateki Sumito, Suzuki Eri, Tsuchihashi Takatoshi, Isobe Aiko, Banno Sari, Kageyama Tomoka, Maeda Naonori, Hatabu Naomi, Sato Rieko, Mihar Masashi, Fujita Hisayo, Komiya Osamu, Shimizu Hitomi, Hasegawa Tomonobu, Yamazawa Kazuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Compound heterozygous variants in the ABCG8 gene in a Japanese girl with sitosterolemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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/s41439-020-00112-y	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 Yamazawa Kazuki, Inoue Takanobu, 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 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, Nakamura Akie, Iwahashi-Odano Megumi, Tanase-Nakao Kanako, Matsubara Keiko, Nishioka Junko, Maruo Yoshihiro, Hasegawa Yukihiro, Suzumura Hiroshi, Sato Seiji, Kobayashi Yoshiyuki, Murakami Nobuyuki, Nakabayashi Kazuhiko, Yamazawa Kazuki, Fuke Tomoko, Narumi Satoshi, Oka Akira, Ogata Tsutomu et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients	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/s13148-020-00865-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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 井上沙聡, 安齋純子, 安達将隆, 大木慎也, 笹岡綾子, 中小路絢子, 笹原真奈美, 山下博, 松井哲, 松永達雄, 山澤一樹.
2. 発表標題 当院におけるBRCA1/2遺伝学的検査の現状と課題
3. 学会等名 第45回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上遙香, 谷本陽子, 谷本耕司郎, 井上沙聡, 石川泰輔, 蒔田直昌, 山澤一樹.
2. 発表標題 DSG2遺伝子における東アジア人の founder variant をホモ接合性に同定したARVCの一例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamazawa K, Yagi Y, Abeto N, Shiraiishi J, Miyata C, Inoue S, Murakami H, Nakashima M, Sugano K, Ushiana M, Yoshida T.
2. 発表標題 A novel pathogenic variant of the FH gene in a family with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山澤一樹, 清水健司, 大橋博文, 春名英典, 井上沙聡, 村上遙香, 松永達雄, 岩田岳, 角田和繁, 藤波芳.
2. 発表標題 2p15p16.1微細欠失症候群とRP2関連網膜症を合併した男児例.
3. 学会等名 第44回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桂美遥, 坂野沙里, 大江俊太郎, 高田啓志, 影山智佳, 前田直則, 旗生なおみ, 佐藤利永子, 鈴木絵理, 藤田尚代, 増田怜史, 和田友香, 丸山秀彦, 鈴木俊彦, 山田洋輔, 長谷川久弥, 三春晶嗣, 山澤一樹.
2. 発表標題 PURA症候群は先天性中枢性低換気症候群の鑑別診断である.
3. 学会等名 第125回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上沙聡、安齋純子、山澤一樹、安達将隆、大木慎也、植木有紗、笹岡綾子、柵木晴妃、岩田侑子、市村佳子、笹原真奈美、山下博、松井哲、松永達雄.
2. 発表標題 娘のBRACAnalysisを契機に未発症病的バリエント保持者であることが判明しRRSOを施行した1例.
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大木慎也、安達将隆、山澤一樹、植木有紗、井上沙聡、安齋純子、松永達雄、菅野康吉、山下博.
2. 発表標題 免疫組織化学染色でMSH2/MSH6の発現低下を認めるも、MSH6遺伝子にのみ病的バリエントを呈しLynch症候群と診断された子宮体癌と大腸癌の異時性重複癌の1例.
3. 学会等名 第26回日本家族性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuki Yamazawa, Takanobu Inoue, Yoshihiro Sakemi, Toshinori Nakashima, Hironori Yamashita, Kaduki Khono, Hideki Fujita, Keisuke Enomoto, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Moeko Nakashima, Tatsuo Matsunaga, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Tsutomu Ogata, Masayo Kagami.
2. 発表標題 Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features reminiscent of Silver-Russell syndrome.
3. 学会等名 European Human Genetics Virtual Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Kazuki Yamazawa, Takanobu Inoue, Yoshihiro Sakemi, Toshinori Nakashima, Hironori Yamashita, Kaduki Khono, Hideki Fujita, Keisuke Enomoto, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Moeko Nakashima, Tatsuo Matsunaga, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Tsutomu Ogata, Masayo Kagami.
2. 発表標題	Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features.
3. 学会等名	Genomic Imprinting - from Biology to Disease Virtual Conference (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Kazuki Yamazawa, Toru Kuboi, Tatsuya Miyoshi, Moeko Nakashima, Keiko Matsubara, Masayo Kagami.
2. 発表標題	A case of maternal uniparental disomy of chromosome 6 presenting with Silver-Russell syndrome phenotype
3. 学会等名	日本人類遺伝学会第65回大会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	山澤一樹、前田直則、磯部あいこ、込山修
2. 発表標題	A 3-month-old boy with Feingold syndrome 2: evaluation by metacarpophalangeal pattern profile analysis
3. 学会等名	第43回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	山澤一樹、井上沙聡、安齋純子、安達将隆、松永達雄
2. 発表標題	Multi-gene testingでBRCA2遺伝子の病的バリエーションおよびCHEK2遺伝子の意義不明バリエーションを認めた兄妹例
3. 学会等名	第25回日本家族性腫瘍学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 山澤一樹、井上毅信、酒見好弘、中嶋敏紀、山下博徳、河野一樹、中嶋萌子、中林一彦、秦健一郎、松原圭子、鏡雅代
2. 発表標題 ZNF597-DMRの低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した1例：新規インプリンティング異常症の発見
3. 学会等名 第53回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山澤一樹、井上毅信、酒見好弘、中嶋敏紀、山下博徳、河野一樹、中嶋萌子、中林一彦、秦健一郎、松原圭子、鏡雅代
2. 発表標題 ZNF597:TSS-DMRの低メチル化に伴い胎児発育遅延を呈した1例：新規インプリンティング異常症の発見
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山澤一樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 1111
3. 書名 小児疾患診療のための病態生理2-改訂第6版-	

〔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	鏡 雅代 (Kagami Masayo) (70399484)	国立研究開発法人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
研究 分 担 者	松原 圭子 (Matsubara Keiko) (90542952)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・上級研究員 (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		
英国	University of Cambridge	Babraham Institute	