

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07365

研究課題名(和文) 性特異的なエピゲノム制御による自閉症発症機序の解明

研究課題名(英文) Mechanism of the onset of autism by sex-specific epigenomic regulation.

研究代表者

堀家 慎一 (Horike, Shin-ichi)

金沢大学・疾患モデル総合研究センター・准教授

研究者番号：40448311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症やうつ病、不安障害などの神経発達障害における性差が生じる要因には、性染色体上の遺伝子の関与や胎児期・新生児期の脳の発達における性ホルモンの影響など複合的な要素が複雑に絡み合っていることが示唆されている。我々は、神経発達障害の一つである自閉症に対するオキシトシン臨床試験の過程で、オキシトシン投与の効果が男性に強く現れること、そして男性の中でも非常に大きく現れる者からほとんど効果を示さない者まで、非常にその効果が広範であることを明らかにしてきた。本研究課題ではOXTR遺伝子やAVPR遺伝子のエピゲノム解析を行い、社会性障害や情動障害などの神経疾患発症における性差を生み出す可能性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝的要因・内分泌要因・環境要因といった多面的な角度からOXTR遺伝子やAVPR遺伝子のエピゲノム解析・遺伝子発現解析を行った研究はこれまでに報告されておらず、その研究成果は自閉症やうつ病などの神経発達障害における性差の分子基盤を明らかにするだけでなく、それらの発症機序の解明にもつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：It seems that the factors causing sex differences in neurodevelopmental disorders such as autism, depression, and anxiety disorders involve a complex interplay of factors such as the involvement of genes on sex chromosomes and the influence of sex hormones on brain development during the fetal and neonatal periods. In the clinical trial of oxytocin for autism, a neurodevelopmental disorder, we have revealed that the effect of oxytocin administration is stronger in males and that the effect is very broad, ranging from a very large effect among males to almost no effect among males. In this study, we performed epigenomic analysis of the OXTR and AVPR genes to investigate the possibility of generating sex differences in the development of neurological disorders such as social and emotional disorders.

研究分野：分子生物学

キーワード：自閉症 エピゲノム オキシトシン エンハンサー

1. 研究開始当初の背景

自閉症は、社会適応能力の障害やコミュニケーション障害、活動および興味の反復性を主徴とする広汎性神経発達障害であり、広義にはアスペルガー症候群、レット症候群、アンジェルマン症候群、脆弱性X症候群などが含まれる。双生児研究や家族歴研究からその背景には強い遺伝素因があることは明らかであり、10数個ものシナプス関連遺伝子が関与していると言われていたが、未だその全容は明らかにされていない。また、自閉症の発症率は年々増加傾向にあり、最新の調査では、68人に1人の割合で発症するとされ、これまでの遺伝素因だけでなく環境要因を介したエピゲノム変化を含めた複合的な要因によって発症すると考えられている。興味深いことに、これらの社会性障害や情動障害などの神経疾患において性差が存在することは、古くからよく知られている。コミュニケーション障害や常同運動を主徴とする神経発達障害では、男性の発症率が女性に比べ4～5倍高いことが知られ、一方、うつ病や不安障害・パニック障害は逆に女性の発症率が男性に比べ2～3倍高い。このような性差が生じる要因もまた、性染色体上の遺伝子の関与や性ホルモンの影響など複合的な要素が複雑に絡み合っていることが示唆されるが、その詳細な分子基盤は未だ明らかにされていない。こうした中、「オキシトシン」と呼ばれるペプチドホルモンが自閉症症状の軽減に有効であるという臨床報告がなされるようになった。オキシトシンは、もともと子宮収縮や乳汁分泌に関与する下垂体後葉ホルモンとして知られていたが、最近の研究で「他人への信頼」が増す効用があることが明らかとなっている。我々は、神経発達障害の一つである自閉症に対するオキシトシン臨床試験の過程で、オキシトシン投与の効果が男性に強く現れること、そして男性の中でも非常に大きく現れる者からほとんど効果を示さない者まで、非常にその効果が広範であることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

我々はオキシトシン投与効果における性差やその効果の多様性がオキシトシン受容体遺伝子の発現量と相関する可能性を考え、その遺伝子発現に寄与すると考えられた DNA メチル化解析を行った。自閉症患者におけるオキシトシン受容体遺伝子の DNA メチル化解析は、すでに複数の研究グループから報告されており、自閉症患者特異的に高メチル化を呈するという報告や申請者の結果と同様に、自閉症患者に明確なメチル化差異を見出せなかった報告まで、オキシトシン受容体遺伝子の発現制御における DNA メチル化の役割は不明瞭なままである。一方で、最近我々はオキシトシン受容体遺伝子の発現制御に、オキシトシン受容体遺伝子のイントロン3領域内に存在するエンハンサー様のゲノム領域が重要であることを見出した。このエンハンサー領域はオキシトシン受容体遺伝子の発現状態と相関する DNA メチル化状態を呈することから、性ホルモンや環境因子を介したエンハンサー領域のエピゲノム制御がエンハンサー活性を量的にコントロールし、最終的にオキシトシン受容体遺伝子

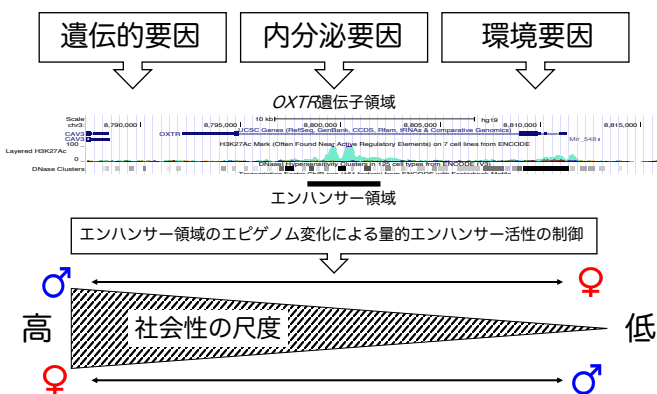


図1 OXTR遺伝子及びAVPR1A遺伝子発現制御の分子基盤

の転写産物の量をコントロールしている可能性が示唆された。そこで、我々は *OXTR* 遺伝子のエンハンサーのエピゲノム状態が遺伝的要因・内分泌要因・環境要因といった複合的な要因により、どのように変化し遺伝子発現に影響を与えるか解析することで神経発達障害発症における性差の分子基盤の解明を試みた。【図 1】

3. 研究の方法

(1) 自閉症患者における *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析

自閉症患者においてオキシトシンレセプター (*OXTR*) やオキシトシンの分泌制御に関わる *CD38* 遺伝子のプロモーター領域 (CpG アイランド) の DNA メチル化状態を自閉症患者由来の血液 DNA においてバイサルファイトシーケンス法で解析した。対象としたサンプルは、国立大学法人金沢大学附属病院に通院歴のある自閉症患者 135 名、自閉症を発症していない家族 71 名である。*OXTR* 遺伝子プロモーター領域における解析対象の CpG サイトは、これまでの報告にある 5 つの CpG サイト (*OXTR* の翻訳開始部位から -860、-901、-924、-934、-959) とした。また、オキシトシン臨床試験期間 (24 週間) における血液中のメチル化動態についても同様に、バイサルファイトシーケンス法で解析した。いずれも、パイロシーケンス法で定量的に行った。

(2) *OXTR* 遺伝子エンハンサー領域の同定

オキシトシン受容体遺伝子のイントロン 3 領域内に存在する H3K27me3 修飾ドメインは、*OXTR* 遺伝子におけるエンハンサーの可能性を示唆している。そこで、培養細胞を用いて、先のエンハンサー候補領域を欠失させ、*OXTR* 遺伝子の発現に与える影響について解析した。また、マウス脳において本相同領域の DNA メチル化状態をバイサルファイトシーケンス法で解析した。

(3) 内分泌攪乱物質 (BPA、PCB) 曝露に伴う *Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域のエピゲノム解析
マウス胎仔期におけるビスフェノール A (BPA) 及び PCB 曝露は、社会性障害や情動障害などを引き起こすことが知られている。そこで、胎仔期 7.5 日目から 16.5 日目までの 10 日間 200ug/kg/day の BPA を母親マウスに経口投与し、出生後 28 日後の脳皮質から DNA を抽出し、*Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域のメチル化状態を雌雄別に解析した。

4. 研究成果

(1) 自閉症患者における *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析

OXTR 遺伝子のプロモーター領域のメチル化に着目し、金沢大学附属病院に通院する自閉症患者 135 名の血中におけるメチル化状態【図 2】を解析した。その結果、これまでに報告されているようなメチル化の上昇を見出すことができなかった。一方、24 週間にわたるオキシトシン臨床試験で、症状の改善が認められた自閉症患者におけるメチル化状態の変化【図 3】を解析した。一部の患者でメチル化の変化が認められたものの、いずれも自閉症状と密接にリンクする有意なメチル化変化を見出すことはできなかった。

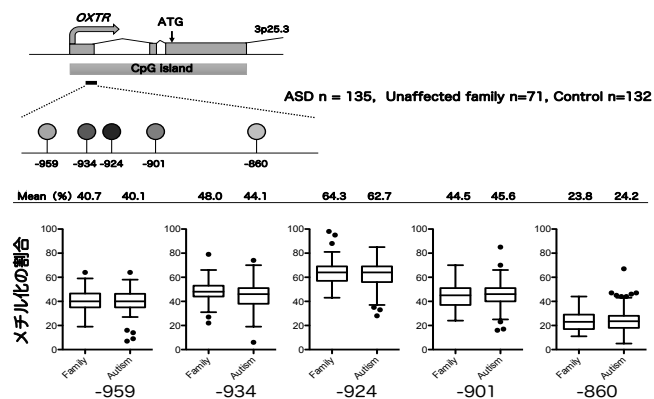


図 2 自閉症患者 135 名における *OXTR* 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析

(2) *OXTR* 遺伝子エンハンサー領域の同定

OXTR 遺伝子が高発現する A172 細胞 (ヒトグリア芽腫) において、CRISPR-Cas9 システムによりエンハンサー候補領域 (4.3Kb) の欠失を行った。その結果、欠失に伴い *OXTR* 遺伝子の発現が半減したことから、本領域が *OXTR* 遺伝子のエンハンサーとして機能する可能性が示唆された。また、マウス脳において、本領域は、大脳皮質特異的にメチル化を受けていることが明らかとなった。興味深いことに、わずかではあるが、メスにおいてメチル化が高い傾向にあった。【図 4】

(3) 内分泌攪乱物質(BPA、PCB)曝露に伴う *Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域のエピゲノム解析

マウス胎仔期におけるビスフェノール A(BPA) 曝露に伴う *Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域のメチル化状態の変化を解析するため、胎仔期 7.5 日目から 16.5 日目までの 10 日間 200ug/kg/day の BPA を母親マウスに経口投与し、出生後 28 日後の大脳皮質から DNA を抽出し、*Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域のメチル化状態を雌雄別に解析した。その結果、メス及びオスのいずれにおいても、ビスフェノール A(BPA) 曝露と密接にリンクする有意なメチル化変化を見出すことはできなかった。

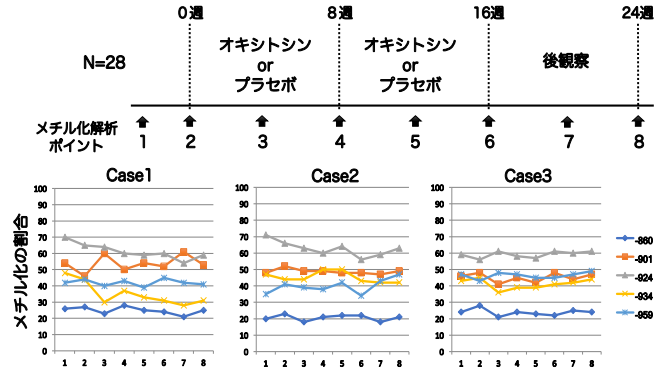


図3 自閉症患者に対するオキシトシン臨床試験期間中の*OXTR*遺伝子プロモーター領域のメチル化経時変化

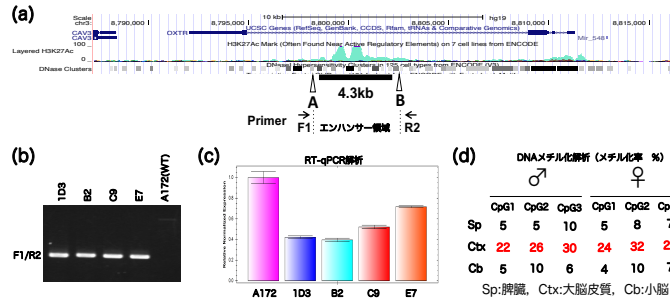


図4 *OXTR* 遺伝子エンハンサー領域の同定 (a) *OXTR* 遺伝子のイントロン3の中に、H3K27acの修飾がエンリッチしたエンハンサー様のゲノム領域の存在が明らかとなった。(b) CRISPR/Cas9システムによる *OXTR* 遺伝子のエンハンサー候補領域欠失細胞株の樹立。(c) *OXTR* 遺伝子エンハンサー候補領域欠失細胞で、*OXTR* 遺伝子の発現が半減していた。(d) マウス *Oxtr* 遺伝子のエンハンサー領域は、大脳皮質特異的にメチル化を受けていることが明らかとなった。また、僅かにメスでメチル化が高い傾向が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ichinose Wataru, Cherepanov Stanislav M., Shabalova Anna A., Yokoyama Shigeru, Yuhi Teruko, Yamaguchi Hiroaki, Watanabe Ayu, Yamamoto Yasuhiko, Okamoto Hiroshi, Horike Shinichi, Terakawa Junpei, Daikoku Takiko, Watanabe Mizuki, Mano Nariyasu, Higashida Haruhiro, Shuto Satoshi	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of a Highly Potent Analogue and a Long-Acting Analogue of Oxytocin for the Treatment of Social Impairment-Like Behaviors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3297 ~ 3310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01691	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 Itoh Masayuki, Dai Hongmei, Horike Shin-ichi, Gonzalez John, Kitami Yoshikazu, Meguro-Horike Makiko, Kuki Ichiro, Shimakawa Shuichi, Yoshinaga Harumi, Ota Yoko, Okazaki Tetsuya, Maegaki Yoshihiro, Nabatame Shin, Okazaki Shin, Kawawaki Hisashi, Ueno Naoto, Goto Yu-ichi, Kato Yoichi	4. 巻 142
2. 論文標題 Biallelic <i>KARS</i> pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 560 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awz001	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 Iwasaki Hiroyasu, Shimura Takaya, Yamada Tamaki, Okuda Yusuke, Natsume Makoto, Kitagawa Mika, Horike Shin-ichi, Kataoka Hiromi	4. 巻 54
2. 論文標題 A novel urinary microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1061 ~ 1069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01601-w	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 Kometani Mitsuhiro, Yoneda Takashi, Demura Masashi, Aono Daisuke, Gondoh Yuko, Karashima Shigehiro, Nishimoto Koshiro, Yasuda Masanori, Horike Shin-ichi, Takeda Yoshiyu	4. 巻 151
2. 論文標題 Genetic and epigenetic analyses of aldosterone-producing adenoma with hypercortisolemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 108470 ~ 108470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.steroids.2019.108470	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 Taketani Hiroyoshi, Nishikawa Taichiro, Nakajima Hisakazu, Kodo Kazuki, Sugimoto Satoru, Aoi Wataru, Horike Shin-ichi, Meguro-Horike Makiko, Ishiba Hiroshi, Seko Yuya, Umemura Atsushi, Yamaguchi Kanji, Moriguchi Michihisa, Yasui Kohichiroh, Itoh Yoshito	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 <p>Aging-associated impairment in metabolic compensation by subcutaneous adipose tissue promotes diet-induced fatty liver disease in mice</p>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy	6. 最初と最後の頁 1473 ~ 1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/DMSO.S214093	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 Togashi Tomoki, Nagaya Satomi, Nagasawa Masayuki, Meguro-Horike Makiko, Nogami Keiji, Imai Yuta, Kuzasa Kana, Sekiya Akiko, Horike Shin-ichi, Asakura Hidesaku, Morishita Eriko	4. 巻 111
2. 論文標題 Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02767-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 Hazawa Masaharu, Sakai Kie, Kobayashi Akiko, Yoshino Hironori, Iga Yoshihiro, Iwashima Yuki, Lim Kee Sing, Chih-Cheng Voon Dominic, Jiang Yan-Yi, Horike Shin-ichi, Lin De-Chen, Wong Richard W.	4. 巻 39
2. 論文標題 Disease-specific alteration of karyopherin- subtype establishes feed-forward oncogenic signaling in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2212 ~ 2223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1137-3	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 Togashi Tomoki, Meguro-Horike Makiko, Nagaya Satomi, Sugihara Sayaka, Ichinohe Tatsuo, Arais Yuhei, Yamaguchi Koichi, Mori Kotaro, Imai Yuta, Kuzasa Kana, Horike Shin-ichi, Asakura Hidesaku, Watanabe Atsushi, Morishita Eriko	4. 巻 188
2. 論文標題 Molecular genetic analysis of inherited protein C deficiency caused by the novel large deletion across two exons of PROC	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 115 ~ 118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2020.03.009	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 Nakata Hiroki, Terakawa Jumpei, Horike Shin-ichi, Daikoku Takiko, Iseki Shoichi	4. 巻 381
2. 論文標題 The lack of terminal tubule cells in the submandibular gland of mice deficient in submandibular gland protein C	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 229 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-020-03205-w	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 Kulathunga Nilakshi, Kohno Susumu, Linn Paing, Nishimoto Yuuki, Horike Shin ichi, Zraiskii Mikhail I., Kumar Sharad, Muranaka Hayato, Takahashi Chiaki	4. 巻 111
2. 論文標題 Peripubertal high fat diet promotes c Myc stabilization in mammary gland epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2336 ~ 2348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14492	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 Iizuka Takashi, Wakae Kouso, Ono Masanori, Suzuki Takuma, Mizumoto Yasunari, Kitamura Kouichi, Horike Shin-ichi, Muramatsu Masamichi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Activation-induced cytidine deaminase is a possible regulator of cross-talk between oocytes and granulosa cells through GDF-9 and SCF feedback system	5. 発行年 2021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/s41598-021-83529-x	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 Takeda Yoshimichi, Demura Masashi, Wang Fen, Karashima Shigehiro, Yoneda Takashi, Kometani Mitsuhiro, Aomo Daisuke, Hashimoto Atsushi, Horike Shin-ichi, Meguro-Horike Makiko, Takeda Yoshiyu	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of potassium on DNA methylation of aldosterone synthase gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 1018 ~ 1024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000002742	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 Okuda Yusuke, Shimura Takaya, Iwasaki Hiroyasu, Fukusada Shigeki, Nishigaki Ruriko, Kitagawa Mika, Katano Takahito, Okamoto Yasuyuki, Yamada Tamaki, Horike Shin-ichi, Kataoka Hiromi	4. 巻 11
2. 論文標題 Urinary microRNA biomarkers for detecting the presence of esophageal cancer	5. 発行年 2021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/s41598-021-87925-1	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 Sheng Jindan, Kohno Susumu, Okada Nobuhiro, Okahashi Nobuyuki, Teranishi Kana, Matsuda Fumio, Shimizu Hiroshi, Linn Paing, Nagatani Naoko, Yamamura Minako, Harada Kenichi, Horike Shin-ichi, Inoue Hiroshi, Yano Seiji, Kumar Sharad, Kitajima Shunsuke, Ajioka Itsuki, Takahashi Chiaki	4. 巻 74
2. 論文標題 Treatment of Retinoblastoma Intact Hepatocellular Carcinoma With Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Combination Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1971 ~ 1993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31872	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 Yiming Rehehan, Takeuchi Yasuto, Nishimura Tatsunori, Li Mengjiao, Wang Yuming, Meguro Horike Makiko, Kohno Takashi, Horike Shin-ichi, Nakata Asuka, Gotoh Noriko	4. 巻 112
2. 論文標題 MUSASHI 2 confers resistance to third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in lung adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3810 ~ 3821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15036	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 Nagaya Satomi, Maruyama Keiko, Watanabe Atsushi, Meguro-Horike Makiko, Imai Yuta, Hiroshima Yuki, Horike Shin-ichi, Kokame Koichi, Morishita Eriko	4. 巻 107
2. 論文標題 First report of inherited protein S deficiency caused by paternal $PROS1$ mosaicism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 330 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2021.278527	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 Que Lusheng, Li Yingfang, Dainichi Teruki, Kukimoto Iwao, Nishiyama Tomoaki, Nakano Yuri, Shima Kaori, Suzuki Tadaki, Sato Yuko, Horike Shinichi, Aizaki Hideki, Watashi Koichi, Kato Takanobu, Aly Hussein H., Watanabe Noriyuki, Kabashima Kenji, Wakae Kousho, Muramatsu Masamichi	4. 巻 -
2. 論文標題 IFN- γ Induced APOBEC3B Contributes to Merkel Cell Polyomavirus Genome Mutagenesis in Merkel Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Investigative 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) 10.1016/j.jid.2021.12.019	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 Iwasaki Hiroyasu, Shimura Takaya, Kitagawa Mika, Yamada Tamaki, Nishigaki Ruriko, Fukusada Shigeki, Okuda Yusuke, Katano Takahito, Horike Shin-ichi, Kataoka Hiromi	4. 巻 14
2. 論文標題 A Novel Urinary miRNA Biomarker for Early Detection of Colorectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 461 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14020461	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 Mukai Kanae, Horike Shin-ichi, Meguro-Horike Makiko, Nakajima Yukari, Iswara Arya, Nakatani Toshio	4. 巻 17
2. 論文標題 Topical estrogen application promotes cutaneous wound healing in db/db female mice with type 2 diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0264572	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀家 慎一
2. 発表標題 自閉症患者におけるオキシトシン受容体遺伝子のメチル化解析
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部第38回大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀家 慎一
2. 発表標題 自閉症患者におけるオキシトシン受容体遺伝子のメチル化解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（オンライン）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有泉 桜子, 目黒 牧子, 山村 崇尚, 岡田 源作, 堀家 慎一
2. 発表標題 社会行動を司るオキシトシン受容体遺伝子の発現制御機構の解明
3. 学会等名 日本生化学会北陸支部第37回大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 目黒牧子, 堀家慎一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 大阪大学	5. 総ページ数 78
3. 書名 子どものこころと脳の発達	

1. 著者名 目黒牧子, 堀家慎一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 668
3. 書名 遺伝学の百科事典	

1. 著者名 目黒牧子, 堀家慎一	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 172
3. 書名 発達障がい-病態から支援まで	

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

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
---------	---------