

令和 6 年 5 月 6 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03643

研究課題名（和文）エピゲノム修飾因子NSD1の標的遺伝子同定に基づく精神発達遅滞の分子病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular pathogenesis of intellectual disability based on identification of target genes of epigenome modifying factor NSD1

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） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：ソトス症候群（原因遺伝子NSD1）の精神発達遅滞は神経回路形成異常が原因と考えられるが、分子病態は不明である。本研究は、脳特異的ノックアウトマウスを用いて、精神発達遅滞の分子病態を解明することを目的とした。形態学的解析ではヒトと類似の所見に加え海馬の縮小を認め、行動解析では空間記憶の低下などを認めた。また、プロモーター領域のDNA低メチル化に伴って遺伝子発現が上昇すること、主にH3K27Acの減少に伴って遺伝子発現が減少することが明らかとなった。遺伝子発現変化に伴い、歯状回の樹状突起スパインの減少を認めたことから、本マウスでは空間学習そのものが低下していると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳特異的NSD1ノックアウトマウスを用いてソトス症候群の精神発達遅滞の分子病態の解明を試みた。本マウスは、形態学的、行動学的にソトス症候群に類似した所見を呈したことから、NSD1ノックアウトに基づいた初めてのモデルマウスである。エピゲノム変化に伴って発現が上昇する遺伝子群と低下する遺伝子群を同定し、これらの遺伝子発現変化が海馬歯状回の樹状突起のスパイン数減少と関連し、空間記憶の低下が生じることが示唆され、精神発達遅滞の分子病態を解明する端緒を得た。本マウスをさらに解析することにより精神発達遅滞の分子病態の詳細を明らかにすることが可能と思われる。

研究成果の概要（英文）：Intellectual disability in Sotos syndrome, caused by haploinsufficiency of NSD1, is believed to result from abnormal formation of neural circuits, yet the molecular pathogenesis remains unknown. This study aimed to elucidate the molecular mechanisms underlying cognitive impairment using brain-specific knockout mice. Morphological analysis revealed hippocampal shrinkage, in addition to findings similar to those in humans, and behavioral analysis showed impaired spatial memory. Furthermore, increased gene expression correlated with DNA hypomethylation of promoter regions, while decreased gene expression was primarily associated with reduced H3K27Ac levels. The observed reduction in dendritic spine numbers in the dentate gyrus coincided with these gene expression changes, implying a compromised capacity for spatial learning in this murine model.

研究分野：分子遺伝学・エピジェネティクス

キーワード：ソトス症候群 NSD1 コンディショナルノックアウトマウス エピゲノム トランスクリプトーム

### 1. 研究開始当初の背景

ソトス症候群 (SS) は、エピゲノム修飾因子であるヒストン H3K36 メチル化酵素 (モノメチル化、ジメチル化; H3K36me1/2) をコードする *NSD1* 遺伝子のハプロ不全によって発症し、精神発達遅滞、過成長、大頭、骨年齢促進、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群である。精神発達遅滞は、成人患者の 90% に認められる最も重要な症状であり (Fikie, Am J Med Genet A, 2011)、脳室拡大、脳梁形成不全、巨大大槽、透明中隔の拡大、脳萎縮症などのマクロ形態異常に伴う神経回路形成の異常がその原因と考えられるが、その分子病態はまったく解明されていない。

疾患と原因遺伝子の観点からは、SS 様の症状を呈する Tatton-Brown-Rahman 症候群が新規 DNA メチル化酵素 *DNMT3A* の変異で発症すること、過成長を呈するインプリンティング疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) で *NSD1* 変異が同定されること、また、逆に SS で BWS 疾患座位のインプリント異常 (DNA メチル化異常) が同定されること、同じく過成長を呈する Weaver 症候群の原因遺伝子 *EZH2* が触媒する H3K27me3 が H3K36me と競合することから、これらのエピゲノム修飾が相互に関与していることが示唆される。実際、*NSD1* によって生じた H3K36me2 は、SETD2 によりトリメチル化され H3K36me3 となるが、H3K36me3 は新規 DNA メチル化酵素 (*DNMT3A*, *DNMT3B*) の PWWP ドメインによって認識され、ゲノムの DNA メチル化を制御している (Dhayalan, J Biol Chem. 2010; Baubec, Nature. 2015)。また、H3K36me2 も *DNMT3A* によって認識され、ゲノムの DNA メチル化を制御していることが報告された (Weinberg, Nature, 2019)。これらは、*NSD1* と DNA メチル化の強い関連性を示している。

我々は、SS 患者の末梢血 DNA を用いて多数のインプリント座位の DNA メチル化を解析した。その結果、成長因子 *IGF2* 遺伝子のエンハンサー領域が *NSD1* の標的の一つであり、*NSD1* 変異によりエンハンサー領域が低メチルとなり、*IGF2* が過剰発現することを見いだした (図 1、Watanabe, FEBS J, 2020)。さらに、SS 患者の末梢血 DNA では、主として細胞形態形成や神経分化に関わる遺伝子の転写調節領域に低メチル化が生じていることが報告されている (Choufani, Nat Commun, 2015)。

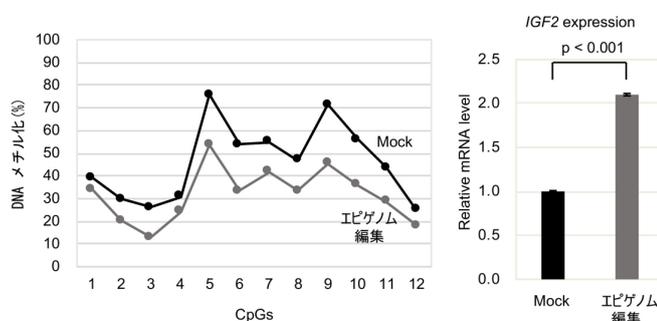


図1. *IGF2*エンハンサーの低メチル化による *IGF2*発現増加  
SS患者の末梢血で観察された *IGF2*エンハンサーのDNA低メチル化を、エピゲノム編集を用いて培養細胞で再現すると *IGF2*の発現が2倍以上増加する。

このように、患者末梢血を用いて *NSD1* の標的領域/遺伝子を同定する試みは存在するが、エピゲノムは組織別・細胞種別に異なるため、精神発達遅滞の分子病態解明のためには脳組織 (神経細胞) における標的領域/遺伝子の同定が必須である。ヒト脳組織の解析は現実的にできないためモデルマウスが必要となるが、これまでに報告された *Nsd1* ノックアウトマウスは、ヘテロ欠損では SS 症状を示さず、ホモ欠損では胚性致死であることがわかっており (Rayasam, EMBO J, 2003)、精神発達遅滞を解析できるモデルマウスとはなり得ない。そこで、応募者は、*Emx1-Cre* マウスと *Nsd1 flox* マウスを交配させることで、脳特異的 (大脳皮質、海馬、嗅球の興奮性神経細胞特異的) なコンディショナルノックアウトマウス (*Nsd1-cKO* マウス) を作製した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、神経細胞における *NSD1* の標的領域/遺伝子を同定し、遺伝子レベルから三次元組織構造に至る精神発達遅滞の分子病態を解明することである。*NSD1* は H3K36me2 を生じさせ、SETD2 は H3K36me2 を基質に H3K36me3 を生じさせる。これら H3K36me2/3 と新規 DNA メチル化酵素との相互作用に着目する。SS 患者において *IGF2* 遺伝子のエンハンサーが DNA 低メチル化となり、その結果、成長因子 *IGF2* の過剰発現が生じて過成長という表現型につながることを世界で初めて示した (図 1)。しかしながら、*IGF2* の過剰発現では、SS の精神発達遅滞を説明することは困難であること、脳組織を解析するためにはモデルマウスが必要であることから、*Nsd1-cKO* マウスを作製した。このマウスは、応募者オリジナルの世界初のマウスであり、これまでにこのようなモデルマウスを用いた SS の精神発達遅滞解明の研究は報告されていない。本研究では、このマウスを用いて、組織形態学的解析、行動解析バッテリー、トランスクリプトーム解析、エピゲノム解析 (DNA メチル化、ヒストン修飾) を行い、SS における精神発達遅滞の分子病態を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 組織形態学的解析

脳組織をヘマトキシリン染色、抗 H3K36me2 抗体による免疫染色、MRI 撮像 (11.7 T MRI scanner, AVANCE II 500WB; Bruker Biospin, Germany)により解析した。

## (2) 行動解析バッテリー

富山大学研究推進機構研究推進総合支援センターの高雄啓三教授と藤井一希助教との共同研究により以下の行動解析を行った。Startle response/prepulse inhibition test, Novel object location test, Barnes maze test, Non-associative place recognition test, Contextual and cued fear conditioning test, Social interaction test in a novel environment (one-chamber), Crawley's social interaction test (three-chamber social interaction test), Social interaction test in home cage, Rotarod test, Beam test, Light/dark transition test, Open Field test, Elevated plus maze test, Porsolt forced swim test, Tail suspension test

## (3) トランスクリプトーム解析

抗 NeuN 抗体を用いたセルソーティングにより *Nsd1*-cKO マウスの海馬から成熟神経細胞核を分取した。これらの細胞核を用いて、トランスクリプトーム解析 (RNA-seq) を行った。

## (4) DNA メチル化解析

海馬成熟神経細胞核を分取し、Infinium Mouse Methylation BeadChip (Illumina) と NEBNext Enzymatic Methyl-seq (EM-seq, NEB) を用いて全ゲノム DNA メチル化解析を行った。

## (5) ヒストン修飾解析

海馬成熟神経細胞核を分取し、Cut&Tag 法にてゲノム網羅的なヒストン修飾 (H3K27Ac、H3K27me3、H3K36me2、H3K36me3) を解析した。

## (6) 脳深部バイオイメージング解析

神経細胞で YFP を発現する Thy1-YFP マウスと *Nsd1*<sup>flox/flox</sup>-*Emx1*<sup>Cre/+</sup> マウスを掛け合わせることで、*Nsd1*-cKO の神経細胞で YFP を観察できるマウス (Thy1-YFP/*Nsd1* cKO) を作製した。愛媛大学大学院医学系研究科分子病態医学講座の今村健志教授、川上良介准教授と透明化技術に関する共同研究を進め、Thy1-YFP/*Nsd1* cKO マウスの脳を用いて、海馬の学習回路のどこの樹状突起のスパイン数に違いが生じているかについて、予備的に調べた。

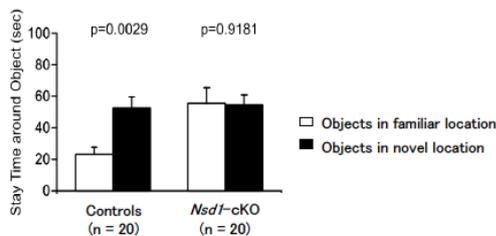
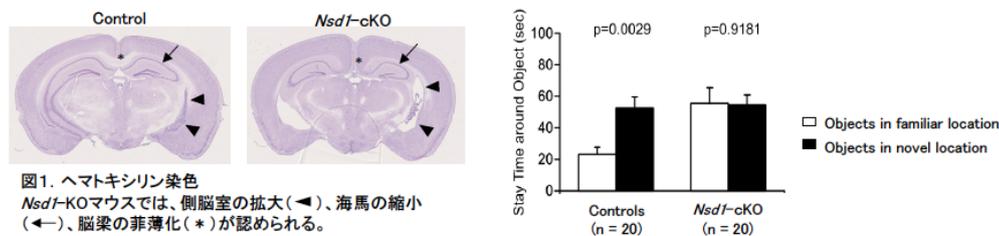
## 4. 研究成果

### (1) 組織形態学的解析

側脳室の拡大、海馬の縮小、海馬歯状回 upper と lower blade の短縮および菲薄化、脳梁形成不全、脳弓の縮小、歯状回における神経新生の減少を認めた (図 1)。

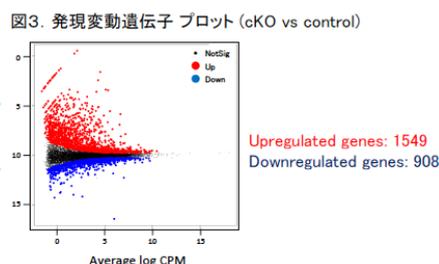
### (2) 行動解析バッテリー

社会的行動の減少、空間記憶の低下、短期記憶の低下が認められた。Object location test (位置確認テスト) の結果を図 2 に示す。



### (3) トランスクリプトーム解析

発現上昇する遺伝子 1,549 個、発現減少する遺伝子 908 個を同定した。これらの発現変動遺伝子のオントロジー解析では、development 関連遺伝子、神経関連遺伝子が含まれていた。



### (4) エピゲノム解析

遺伝子間領域で H3K36me2 の低下、H3K27me3 の上昇、DNA メチル化の減少を認めた。*Nsd1*-cKO マウスで発現が上昇したトップ 5 の遺伝子はプロモーター領域の DNA メチル化の減少を認めた。一方、*Nsd1*-cKO マウスで発現が減少した遺伝子のうちトップ 5 を解析したところ、プロモーター領域の H3K27Ac の減少を認めた。このうち 2 つの遺伝子では、エンハンサーと思われる領域の H3K27Ac の減少と H3K27me3 の上昇、および H3K36me2 の減少を認めた。代表的な

エピゲノム変化を図4に示す。以上より、*Nsd1-cKO*によりエピゲノム状態が変化し、ひいてはトランスクリプトームが変化することが明らかとなった。特に、遺伝子発現低下は、プロモーター領域やエンハンサー領域のH3K27Acの減少に依存し、遺伝子発現上昇はプロモーター領域のDNAメチル化の減少に依存することが示唆された。

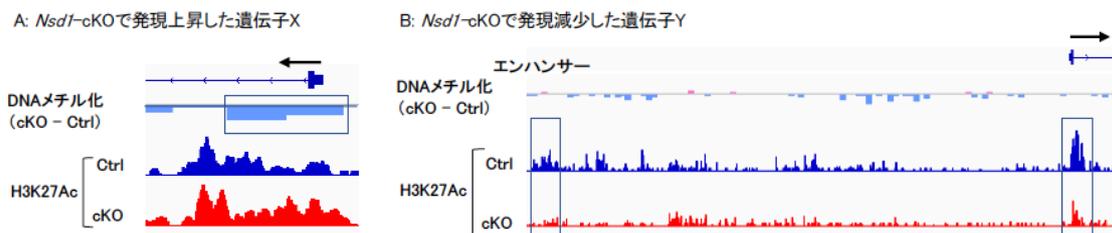


図4 エピゲノム解析の代表的結果

A: *Nsd1-cKO*で発現が上昇した遺伝子Xでは、プロモーターのDNAメチル化が20-40%低下していることを認めた。(下向きの長方形が低メチル化を示す。)

B: *Nsd1-cKO*で発現が減少した遺伝子Yは、プロモーター及びエンハンサーのH3K27の脱アセチル化を認めた。

#### (5) 脳深部バイオイメージング解析

遺伝子発現低下遺伝子の中には、神経細胞の生存、増殖、分化、シナプス形成、樹状突起促進に関わるとされる遺伝子が含まれており、ソトス症候群の表現型と関連する可能性が考えられた。この中にCa<sup>2+</sup>チャンネルをコードする遺伝子Zの発現低下を認めた。遺伝子Zは、樹状突起の成長、スパインの形成、空間記憶に関連すると報告されている。そこで、脳深部バイオイメージング解析を用いて海馬の学習回路のどこの樹状突起のスパイン数に違いが生じているかについて、予備的に調べた。その結果、嗅内皮質の貫通繊維とシナプスを形成している歯状回の樹状突起にあるスパインの減少を認めた。この予備的結果は、*Nsd1-cKO*マウスが空間記憶の低下というより空間学習そのものが低下していることを示唆すると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamamoto Yurie, Higashimoto Ken, Ohkawa Yuki, Soejima Hidenobu, Kaneko Kei, Ohmi Yuhsuke, Furukawa Keiko, Furukawa Koichi	4. 巻 0
2. 論文標題 Possible regulation of ganglioside GD3 synthase gene expression with DNA methylation in human glioma cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10719-023-10108-9	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 Onizuka Makoto, Imanishi Tadashi, Harada Kaito, Aoyama Yasuyuki, Amaki Jun, Toyosaki Masako, Machida Shinichiro, Kikkawa Eri, Yamada Sanetoshi, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Higashimoto Ken, Soejima Hidenobu, Ando Kiyoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Donor cord blood aging accelerates in recipients after transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2603
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-29912-2	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 Hirata Hirohito, Kamohara Asana, Murayama Masatoshi, Nishioka Kenichi, Honda Hiroaki, Urano Yasuteru, Soejima Hidenobu, Oki Shinya, Kukita Toshio, Kawano Shunsuke, Mawatari Masaaki, Kukita Akiko	4. 巻 237
2. 論文標題 A novel role of helix loop helix transcriptional factor Bhlhe40 in osteoclast activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 3912 ~ 3926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcp.30844	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 Aoki Saori, Higashimoto Ken, Hidaka Hidenori, Ohtsuka Yasufumi, Aoki Shigehisa, Mishima Hiroyuki, Yoshiura Koh-ichiro, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Yatsuki Hitomi, Hara Satoshi, Ohba Takashi, Katabuchi Hidetaka, Soejima Hidenobu	4. 巻 14
2. 論文標題 Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13148-022-01280-0	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 Soejima Hidenobu, Hara Satoshi, Ohba Takashi, Higashimoto Ken	4. 巻 14
2. 論文標題 Placental Mesenchymal Dysplasia and Beckwith?Wiedemann Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5563 ~ 5563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14225563	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 原聡史、副島英伸	4. 巻 94
2. 論文標題 エピジェネティクス	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 346-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 副島英伸 .	4. 巻 52
2. 論文標題 Beckwith-Wiedemann症候群とSotos症候群 .	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 755-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sun Feifei, Hara Satoshi, Tomita Chiyoko, Tanoue Yuka, Yatsuki Hitomi, Higashimoto Ken, Soejima Hidenobu	4. 巻 185
2. 論文標題 Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith?Wiedemann syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 3062 ~ 3067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62364	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 Toniga Yuki, Sakai Kazuya, Ra Song Gyu, Kusano Masaki, Ito Ai, Uehara Yoshinari, Takahashi Hirokazu, Kawanaka Kentaro, Soejima Hidenobu, Higaki Yasuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Short term running exercise alters DNA methylation patterns in neuronal nitric oxide synthase and brain derived neurotrophic factor genes in the mouse hippocampus and reduces anxiety like behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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) 10.1096/fj.202100630R	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, Sato Kimitoshi, Fujii Kiyotaka, Kumabe Toshihiro, Haneji Kuniaki, Toma Takashi, Ishida Hajime, Joh Keiichiro, Soejima Hidenobu, Mano Shuhei, Ogawa Motoyuki, Oota Hiroki	4. 巻 85
2. 論文標題 An analysis of the demographic history of the risk allele R4810K in <i>RNF213</i> of moyamoya disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 166 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ahg.12424	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 Higashimoto Ken, Watanabe Hijiri, Tanoue Yuka, Tonoki Hidefumi, Tokutomi Tomoharu, Hara Satoshi, Yatsuki Hitomi, Soejima Hidenobu	4. 巻 58
2. 論文標題 Hypomethylation of a centromeric block of ICR1 is sufficient to cause Silver-Russell syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 422 ~ 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-106907	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 Mori Hitoe, Takahashi Hirokazu, Mine Keiichiro, Higashimoto Ken, Inoue Kanako, Kojima Motoyasu, Kuroki Shigetaka, Eguchi Takahisa, Ono Yasuhiro, Inuzuka Sadataka, Soejima Hidenobu, Nagafuchi Seiho, Anzai Keizo	4. 巻 12
2. 論文標題 TYK2 Promoter Variant Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Lower Insulin Resistance in Japanese Type 2 Diabetes Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 400 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12030400	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 Kodera Chisato, Aoki Saori, Ohba Takashi, Higashimoto Ken, Mikami Yoshiki, Fukunaga Masaharu, Soejima Hidenobu, Katabuchi Hidetaka	4. 巻 47
2. 論文標題 Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1118 ~ 1125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14647	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 副島英伸	4. 巻 38
2. 論文標題 Lecture (臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義) エピゲノム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 108-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 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 <i>IGF2</i> DMRO as a DNA methylation dependent, P0 promoter specific enhancer	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25件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 いまさら聞けないエピゲノム
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Ohtsuka Y, Aoki S, Mishima H, Yoshiura KI, Nakabayashi K, Hata K, Yatsuki H, Hara S, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H.
2. 発表標題	Aberrant hypomethylation of imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia.
3. 学会等名	European Society of Human Genetics 2022 Hybrid Conference. (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片瀨秀隆、副島英伸。
2. 発表標題	両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常。
3. 学会等名	第15回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	山西恵、豊福彩、西松謙一、山本美紗子、大西佑実、春日摩耶、平山貴裕、日野麻世、山西優紀夫、横山玲子、山村省吾、坂田晴美、吉田隆昭、東元健、副島英伸。
2. 発表標題	母由来微小欠失によるH19DMR高メチル化を示したBeckwith-Wiedemann症候群の兄弟例。
3. 学会等名	第8回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Hiroko Yagi, Tomohiko Sato, Ken Higashimoto, Hidenobu Soejima, Kiminori Terui.
2. 発表標題	A case of Beckwith-Wiedemann syndrome with ACTH-independent Cushing's syndrome.
3. 学会等名	第55回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 副島英伸、青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片淵秀隆。
2. 発表標題 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常。
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原聡史、松久葉一、北嶋修司、八木ひとみ、東元健、副島英伸。
2. 発表標題 マウス母性H19-ICRにおける高メチル化異常の範囲と表現型との関連性。
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸、青木早織、東元健、三嶋博之、吉浦孝一郎、中林一彦、秦健一郎、原聡史、大場隆、片淵秀隆。
2. 発表標題 両親性間葉性異形成胎盤におけるインプリントDMRのメチル化異常。
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川慶太、中林一彦、河合智子、青砥早希、春日義史、副島英伸、岡本伸彦、田中守、秦健一郎。
2. 発表標題 希少遺伝性疾患ゲノム診断率向上に向けてのDNAメチル化キャプチャーシーケンス法の開発。
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤和彦、石山永美、田中龍彦、小林明恵、神尾卓哉、工藤耕、照井君典、東元健、副島英伸。
2. 発表標題 先天性腫瘍を発症したBeckwith-Wiedemann症候群の1例。
3. 学会等名 第52回青森県周産期医療研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピゲノム異常疾患とゲノム異常
3. 学会等名 第3回Chubu Cytogenetics Conference (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 遺伝子検査と遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第19回佐賀県新生児聴覚スクリーニング研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 エピゲノム異常疾患 基礎、解析、診断
3. 学会等名 第28回臨床細胞遺伝学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 前立腺癌におけるBRCA1/2遺伝子検査と遺伝カウンセリング
3. 学会等名 日本泌尿器科学会第86回佐賀地方会 専門医制度対応泌尿器科領域講習会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Soejima H, Sun F, Yatsuki H, Higashimoto K, Hara S.
2. 発表標題 Phenotypically concordant but epigenetically discordant monozygotic dichorionic diamniotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics Conference (国際学会)
4. 発表年 2021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-DMR0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14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原聡史、孫菲菲、富田知世子、田上由香、八木ひとみ、東元健、副島英伸.
2. 発表標題 表現型は一致するがDNAメチル化状態が一致しないBeckwith-Wiedemann症候群双胎（二絨毛膜二羊膜）の1例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八木弘子、佐藤知彦、神尾卓哉、東元健、副島英伸、照井君典
2. 発表標題 Beckwith-Wiedemann症候群に合併した副腎性クッシング症候群の_例_.
3. 学会等名 第29回特定非営利活動法人東北内分泌研究会・第41回日本内分泌学会東北地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島英伸
2. 発表標題 遺伝の基礎とエピジェネティクスの基礎
3. 学会等名 日本遺伝看護学会第19回学術大会Web開催（招待講演）
4. 発表年 2020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65回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H.
2. 発表標題 DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer.
3. 学会等名 European Society of Human Genetics Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本徒子、大隈恵美、副島英伸、横山正俊
2. 発表標題 羊水・胎盤・新_児末梢_の染_体検査結果に相違を認めた性染_体モザイクの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 大隈恵美、中尾佳史、大隈良一、栗原麻希子、光貴子、田中智子、山本徒子、橋口真理子、中村秀明、佐藤朋美、横山正俊、副島英伸、荒金尚子
2. 発表標題 子宮体癌再発症例におけるがんゲノムプロファイリング検査
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 東元健、渡邊聖、田上由香、外木秀文、徳富智明、原聡史、八木ひとみ、副島英伸
2. 発表標題 ICR1のセントロメア側のDNA低メチル化によって生じたシルバーラッセル症候群の1例
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 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-DMR0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14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Higashimoto K, Hara S, Soejima H.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Humana Press	5. 総ページ数 296
3. 書名 Methods in Molecular Biology (volume 2577), Epigenomics Methods and Protocols.	

1. 著者名 Soejima H, Ohba T	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 346
3. 書名 Fetal Morph Functional Diagnosis	

1. 著者名 原聡史、副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学MOOK36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

1. 著者名 副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学MOOK36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

1. 著者名 東元健、副島英伸	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルドゥ	5. 総ページ数 218
3. 書名 遺伝子医学MOOK36 エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」	

〔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 <a href="https://www.biomol.med.saga-u.ac.jp/mbg/">https://www.biomol.med.saga-u.ac.jp/mbg/</a>
---

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	東元 健  (Higashimoto Ken)		
研究協力者	高雄 啓三  (Takao Keizo)		
研究協力者	藤井 一希  (Fuji Kazuki)		

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
研究協力者	吉岡 芳親  (Yoshioka Yoshichika)		
研究協力者	中林 一彦  (Nakabayashi Kazuhiko)		
研究協力者	今村 健志  (Imamura Takashi)		
研究協力者	川上 良介  (Kawakami Ryosuke)		
研究協力者	松久 葉一  (Matsuhisa Yoichi)		
研究協力者	北嶋 修司  (Kitajima Shuji)		

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