

06. システム発生・再生医学研究部

部長：高田 修治

【ミッション・目標】

システム発生・再生医学研究部では、ヒトの発生と発達の過程で生じる異常の原因や機序の解明、予防、診断・治療の開発という当研究所のミッションを遂行するため、従来の分子細胞生物学、分子遺伝学的手法に加え、ショートリードおよびロングリードシーケンシングなど新しいアプローチも組み合わせることで様々な病態の解明や疾患の原因遺伝子の同定を目指す。同時に、国立成育医療研究センター内の他研究部および病院とも協力し、バイオインフォマティクスやデータサイエンスの研究手法も取り入れてディープラーニング等による人工知能を開発、導入していく。

上記の目標を達成するため、生殖腺形成をモデルに遺伝子発現データベースの構築や今まで解析が困難であった分子機構の解明に臨んでいる。また、遺伝子の配列で規定されない遺伝子発現の機構（エピジェネティクス）においても、ノックアウトマウスの作製などにより解析を行い、片親性ダイソミーや性分化疾患、不妊症をはじめとする疾患の病態解明を進めている。

【研究プロジェクト】

分子生物学・遺伝学的手法とバイオインフォマティクス、データサイエンスなどのアプローチを駆使した研究を推進し、生殖腺の形成や機能維持の分子メカニズムやその破綻が原因となる不妊症や性分化疾患の病態の研究を進めている。さらに疾患モデルとなる細胞や動物の迅速かつ正確な作製法の開発にも取り組んでいる。次世代シーケンサーから得られるデータの解析や疾患モデルとなる細胞や動物の作製に関しては、研究所内外にその技術の提供を行っている。

1. マウス生殖腺における遺伝子発現データベースの構築
2. ゲノムインプリンティングを受ける遺伝子の発現制御の解析
3. 転写因子 SOX9 をコードする遺伝子の発現調節機構の解析
4. TALEN および CRISPR によるゲノム編集技術のモデルマウス作製への応用
5. ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製による研究支援
6. 配列ビッグデータ解析パイプライン構築による研究支援
7. ディープラーニングによる診断支援ツールの開発とサービス提供

【研究体制】

部 長：高田修治

室 長：岡村浩司（組織工学研究室）

研 究 員：寺尾美穂、辻敦美

共同研究員：秋山宏生（東京理科大 令和4年8月～）、東悠海子（北里大学～令和4年3月）、大石瑛（東京医科歯科大学大学院）、大内靖夫（千葉大学 令和4年6月～）、岡村晴紀（東京医科歯科大学大学院）、岡本水音（北里大学～令和4年3月）、小川湧也（東京医科歯科大学大学院）、笠井杏香（東京医科歯科大学大学院）、加藤朋子（東京都医学総合研究所）、瓦田莉子（北里大学 令和4年4月～）、桐野玄（東京医科歯科大学大学院）、菊池咲希（横浜市立大学大学院～令和4年3月）、久保博太郎（東京医科歯科大学大学院～令和4年3月）、久世千寿宝（横浜市立大学大学院）、小杉山捷（東京医科歯科大学大学院～令和4年3月）佐藤友美（横浜市立大学大学院教授）、杉山かりん（東京バイオテクノロジー専門学校 令和4年10月～）、鈴木嘉崇（～令和4年3月）、高亀直美（東京バイオテクノロジー専門学校～令和4年3月）、陳俊龍（埼玉大学大学院～令和4年3月）、土屋育（東京医科歯科大学大学院）、卜陌瑤（日本大学 令和4年4月～）、中谷久恵（東京医科歯科大学大学院 令和4年5月～）、長谷川碧（東京医科歯科大学大学院）、舩越絢子（横浜市立大学大学院）、森田真暢（北里大学 令和4年4月～）、安原美都（令和4年4月～）

研究補助員：平林美果（令和4年4月～）

事務補助員：杉山有希

【共同研究体制】

1. 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部・部長 深見真紀（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
2. 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部・室長 鏡雅代（14 番染色体 miRNAs クラスターの機能の解明: 胎盤発育、肝芽腫発症に着目して）
3. 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部・室長 鳴海覚志（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
4. 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部・研究員 福井由宇子（クロマチン制御因子と希少疾患-新規原因遺伝子の探索と病的意義の解明-、ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
5. 国立成育医療研究センター病院高度感染症診断部・部長、研究所高度先進医療研究室・独立室長 今留謙一（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
6. 国立成育医療研究センター再生医療センター生殖医療研究部・部長 阿久津英憲（生殖細胞可視化のための遺伝子改変マウスの作製）
7. 国立成育医療研究センター研究所小児血液・腫瘍研究部・部長 清河信敬、研究員 上野瞳（BCOR-ITD 変異腫瘍モデルの探索と特性解析のための遺伝子改変マウス作製）
8. 国立成育医療研究センター研究所・室長 中村和昭（ゲノム編集支援、モデルマウスの行動解析）
9. 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部・部長 秦健一郎（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
10. 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部・室長 中林一彦（ゲノム編集によるモデルマウス作製、ゲノム編集のオフターゲットに関する研究）
11. 国立成育医療研究センター研究所ゲノム医療研究部・部長 要匡（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
12. 国立成育医療研究センター病院眼科・医長、研究所視覚科学研究室・室長 東範行（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
13. 国立成育医療研究センター研究所実験動物管理室・室長 津村秀樹（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
14. 国立成育医療研究センター研究所・室長 梨井康（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
15. 国立成育医療研究センター病院臨床検査部・部長 奥山虎之（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
16. 国立成育医療研究センター教育研修センター・センター長 石黒精（センター内の教育研究制度について）
17. 国立成育医療研究センター病院内科系専門診療部・医師 内木康博（AAV ベクター及び iPS 細胞による非侵襲的な副腎皮質過形成症の遺伝子治療開発、ゲノム編集によるモデルマウス作製）
18. 国立成育医療研究センター病院アレルギーセンター・医員 竹内一朗、医員犬塚祐介（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
19. 国立がん研究センター研究所・所長 間野博行（マイクロ RNA の発現解析）
20. 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長 小野竜一（ゲノムインプリント研究、ゲノム編集の安全性に関する研究）
21. 理化学研究所バイオリソース研究センター・室長 吉木 淳（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
22. 東京都立小児総合医療センター臨床研究部・院長 長谷川行洋（46,XY 性分化疾患新規遺伝子の同定）
23. 北海道大学大学院理学研究院・教授 黒岩麻里（有胎盤哺乳類における SRY 遺伝子に依存しない新しい性決定機構の解明、ゲノム編集によるモデルマウス作製）
24. 北海道大学大学院理学研究院・准教授 木村敦（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
25. 東北大学医学部・教授 青木 洋子（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
26. 東京大学医学部・特任助教 野村 征太郎、特任助教授 聡志（ゲノム編集によるモデルマウス作製）

27. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・講師 鹿島田健一（性分化の分子機構解析、ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
28. 奈良県立医科大学医学部・准教授 小林久人（ゲノムインプリンティングに関する研究）
29. 佐賀大学医学部・教授 副島英伸、助教 原聡史（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
30. 九州大学大学院医学研究院・教授 諸橋憲一郎（性分化機構解明のためのゲノム編集マウス作製）
31. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授 金子雅幸（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
32. 横浜国立大学大学院生命ナノシステム科学研究科・教授 佐藤友美（生殖腺機能に関する遺伝子の変異マウス作成）
33. 浜松医科大学医学部・教授 緒方勤（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
34. 近畿大学農学部・教授 佐渡敬（ES細胞を用いた新規ゲノム編集法の開発）
35. 和歌山県立医科大学医学部・教授 山田源（性分化関連遺伝子の発現制御に関する研究）
36. 慶應義塾大学医学部・教授 長谷川奉延（MIRAGE 症候群: ゲノム編集による疾患モデルマウスの作成と病態解明）
37. 慶應義塾大学医学部・准教授 久保亮治（皮膚科領域の疾患に関するモデルマウス作製）
38. 東邦大学理学部・講師 後藤友二（X染色体の不活性化の制御メカニズムに関する分子遺伝学的研究）
39. 東京薬科大学生命科学部・教授 山内淳司（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
40. 東京医科大学医学部・講師 諏訪内浩紹（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
41. 北里大学理学部・教授 伊藤道彦（性分化関連遺伝子の機能解析）
42. 京都薬科大学薬学部・准教授 石原 慶一（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
43. 株式会社ニッポンジーン研究本部分子診断試薬部・部長 伊澤真樹（ゲノム編集の簡易化に関する研究）
44. 宮崎大学農学部・教授 西野光一郎（ヒト iPS 細胞の分類と DNA メチル化ビッグデータ解析）
45. 金沢大学学際科学実験センター・准教授 堀家慎一（ヒト iPS 細胞のクロマチン高次構造解析）

【研究の概要】

1. マウス生殖腺における遺伝子発現データベースの構築

胎仔期生殖腺は精巣にも卵巣にも分化できるポテンシャルがあり、性決定遺伝子の発現により雌雄特異的な転写ネットワークが開始し、精巣または卵巣へと分化していく。すなわち、雌雄で特異的な転写制御が精巣、卵巣形成に必要である。また、精巣が形成されることにより内生殖器、外生殖器、体全体が雄へと分化するため、精巣、卵巣分化を理解することにより、その破綻として性分化疾患の原因を解明することが可能となる。そのため、我々は胎仔期生殖腺の雌雄で特異的な転写ネットワークの解明を目指している。これまでにマウスゲノムに存在するほぼすべての転写因子・転写コファクター約 1520 個の Whole-mount in situ hybridization (WISH) を用いた発現解析から 160 の雌雄で発現量が異なる遺伝子を同定している。これらのうち、性分化に関する報告がなされていない遺伝子について CRISPR/Cas9 システムを用いて順次ノックアウトマウスを作製して性分化との関連を解析している。

2. ゲノムインプリンティングを受ける遺伝子の発現制御の解析

ヒトでは受精時に精子と卵子からそれぞれ一組の染色体、遺伝子が受け継がれるが、いくつかの遺伝子に関しては父方あるいは母方から受け継がれたときにしか発現が起らない。すなわち染色体に親の性の由来が記録され、この現象はゲノムインプリンティング(GI)と呼ばれている。GI は脊椎動物では哺乳類にのみ存在し、胎児、胎盤の正常な発生や癌化などにも関与し、GI を受ける遺伝子が正常に発現することが胎児、胎盤の発育に必要不可欠であると報告されてきた。我々は GI を受ける遺伝子の発現調節機構の解明を目指し、マウス 12 番染色体/ヒト 14 番染色体上の GI の制御に最も重要であるゲノムの配列 (IG-DMR) に着目し、その中で制御の中心となる配列のスクリーニングをゲノム編集による欠失マウス作製により行っている。これまでに、IG-DMR 中の 216 bp のタンデムリピート配列 (Rep) を父方由来で欠損すると父方アレルが母方アレルのエピゲノム状態になることから、Rep は父方アレルのインプリント状態を規定する配列であることが明らかにし、さらに IG-DMR の Rep からセントロメア

側、テロメア側にそれぞれ母方アレルのエピゲノム状態に必要であることを明らかにした。2021 年度、2022 年度にはセントロメア側の機能配列の存在する領域を約 300 bp にまで絞り込むことに成功した。また、テロメア側には機能配列が二つ存在し、それぞれ約 300 bp、150 bp にまで絞り込んだ。今後さらに絞り込みを続け、母方アレルのエピゲノム状態を規定する配列を特定し、さらにそこに結合する因子からその分子機構の解明を目指す。

3. 転写因子 SOX9 をコードする遺伝子の発現調節機構の解析

転写因子 SOX9 をコードする遺伝子もしくは近傍の変異や転位は、手足が短く屈曲し全く石灰化しないなどの特徴を持ち、遺伝型が雄性 XY の患者の約 2/3 で雌性への性転換が見られるヒト先天性骨奇形症候群 *Campomelic dysplasia* を引き起こす原因である。すなわち、SOX9 は軟骨、精巢の組織形成に重要である。しかし、SOX9 遺伝子の発現調節機構は、発現調節に関わるエンハンサーがその周辺 2 Mb のどこに存在するか不明なため解明が困難であった。我々は *Campomelic dysplasia* の病態解明や性分化疾患の原因解明、確定診断法の開発を目指している。

ヒトの性分化疾患症例で共通して欠失している 32.5 kb の領域 (XYSR) に着目し、独自に開発したマウスゲノムでネステッドデリーションを迅速に作製する方法や進化上の配列の保存性なども利用することで、711 bp の責任配列であるエンハンサー (mXYSRa) を同定した。その中の機能配列として、最も重要な配列を 1 塩基までマップした。2021 年度、2022 年度には、この配列の他、SOX9 結合配列、SRY 結合配列も機能配列であることを結合配列置換マウスを作製することにより明らかにした。また、その際に NR5A1 も機能する可能性を示した。さらに、1 塩基までマップした配列がヘミに存在し、SOX9 結合配列、SRY 結合配列が機能しない場合には XY でメスになることから、1 塩基までマップした配列、SOX9 結合配列、SRY 結合配列がそれぞれの寄与を持って機能しているモデルを提唱した。

4. TALEN および CRISPR によるゲノム編集技術のモデルマウス作製への応用

当研究部では TALEN および CRISPR によるゲノム編集技術を導入し、迅速かつ簡便に疾患モデルマウスを作製する系を確立した。TALEN や CRISPR の設計・合成からマウス受精卵への導入、マウスの解析まで一貫して研究部内で行うため短時間、低コストにモデルマウスを用いた解析が行えるようになった。単純なノックアウトだけでなく塩基配列の微小な置換や欠失、挿入など様々な応用技術の開発も進めている。将来的には、ほぼすべての小児の遺伝性の疾患をそのまま細胞やモデルマウスで再現できる実験系の確立を目指しており、現在これらの技術を共同研究として他の研究部に提供している。

我々は、ヒトゲノムの機能を *in vivo* で解析できるようにするため、ゲノムヒト化マウスの作製に取り組んでいる。該当年度には、Y 染色体上の性決定遺伝子 *Sry* をヒト *SRY* に置換したマウスを作製した。これまで、ヒト *SRY* が正常な発現レベルでマウスで機能するか否か不明であったが、本研究により機能しないことを解明した。その原因として、マウス mXYSRa エンハンサーとヒト *SRY* の種差の問題が考えられる。今後、ヒト *SRY*、ヒト XYSRa エンハンサーを有するマウスを作製し、ヒトの性決定の仕組みで性が決まるマウスの作製を行う。このマウスができれば、ヒトの性決定初期の分子機構を解明するためのシステムになるだけでなく、ヒトの性分化疾患の原因解明に応用することができる。

5. ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製による研究支援

研究所内、病院内および国内外の研究者に、ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製支援を行っている。我々の支援の特徴は、センター内の研究者には、マウスの取り扱いや遺伝子型判別のためのゲノム抽出などの実験手技の指導や、遺伝子改変マウス作製のための遺伝子組換えと実験動物の申請協力などを含め、必要に応じて最初の段階からでもサポートすることである。これにより、これまで遺伝子改変マウスを扱ったことがなく、扱える研究者がいない研究グループにもその解析を可能にしている。共同研究体制に記載した中で、モデルマウス作製や遺伝子改変マウス作製に関する研究について多数の系統を作製し、支援した。

6. 配列ビッグデータ解析パイプライン構築

本研究所に導入された計算機システム Hitachi HA8000/RS210 クラスターおよび HPE DL360 クラスターを活用し、次世代シーケンサー、マイクロアレイ等から得られるデータを処理するパイプラインソフトウェア群を構築した。全エクソーム解析をはじめとして、全ゲノム、遺伝子発現、DNA メチル化、

RNA メチル化、ヒストン修飾、クロマチン高次構造、miRNA による遺伝子発現制御ネットワークの解析、さらには *de novo* アセンブリ、遺伝子治療ベクターの挿入部位決定、コピー数多型、転座など構造変異の検出等、他研究部や病院から依頼されるデータ処理も行い成果を上げている。配列マッピング処理に特化した FPGA を搭載した計算機、並列分散ファイルシステム GPFS を採用したクラスター、10GbE の研究所内ネットワーク、さらに LTO-8 磁気テープドライブなど最新ハードウェアも導入、維持、管理を行い、研究所全体の ITC 環境構築の重責も担っている。希少・未診断疾患イニシアチブ IRUD の一拠点として、これら整備されたハードウェアとソフトウェアを駆使し、202 年 11 月までに 2959 検体の解析結果を公開したこれらの成果は、研究所内に 2022 年に開設されたゲノム・エピゲノム解析センターと共有し、本センターにおける遺伝関連疾患の診断支援に貢献している。

7. ディープラーニングによる診断支援ツールの開発とサービス提供

機械学習を中心とした教育活動を積極的に行っており、2022 年 11 月までにデータサイエンス研修を 183 回開催した。この活動は国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部からの支援も受け、そのうち 42 回分については再収録した動画を ICR 臨床研究入門サイトから一般に公開し、好評を得ている。研究開発では、ディープラーニングにおける行列計算を高度に並列化させる GPU を搭載した計算機システムを導入し、本センター研究所および病院における運用の管理を担当、かつデータ解析も行っている。顕微鏡写真などの画像データだけでなく、ジェノタイプ、発現、ゲノム塩基配列、コミュニケーションなどの数値化によりビッグデータを準備し、ニューラルネットワークを用いた訓練を行い、これまで、腎細胞がんの診断支援、感染症起因菌の同定支援、臓器移植後の免疫応答予測、細胞分化の確認、シーケンシングデータの確認、自閉スペクトラム症診断支援などの AI モデル開発を行ってきた。さらにサービス提供のためのソフトウェア開発も進めており、がんの診断支援、起因菌の同定支援については医療 AI プラットフォームから、関係者へのサービス提供を開始し、実際の医療現場で活かされつつある。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Wakabayashi M, Tamura S, Kanzaki S, Kosugi M, Yoshimura Y, Ito T, Nagata K, Sato K, Takada S, Sekita Y, Kimura T: Five multicopy family genes expressed during maternal to zygote transition are not essential for mouse development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 534:752-757 (2021). doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.004.
2. Ushijima K#, Ogawa Y#, Terao M, Asakura Y, Muroya K, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S: Identification of the first promoter-specific gain-of-function SOX9 missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185A:1067-1075 (2021). doi: 10.1002/ajmg.a.62063.
3. Miyamoto Y, Torii T, Terao M, Takada S, Tanoue A, Katoh H, Yamauchi J: Rnd2 differentially regulates oligodendrocyte myelination at different developmental periods. *Molecular Biology of the Cell*. 32(8):769-787 (2021). doi: 10.1091/mbc.E20-05-0332.
4. Otsuka K, Matsubara S, Shiraishi A, Takei N, Satoh Y, Terao M, Takada S, Kotani T, Satake H, Kimura AP: A testis-specific long noncoding RNA, Start, is a regulator of steroidogenesis in mouse Leydig cells. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12:665874 (2021). doi: 10.3389/fendo.2021.665874.
5. Hara S, Terao M, Tsuji-Hosokawa A, Ogawa Y, Takada S: Humanization of a tandem repeat in IG-DMR causes stochastic restoration of paternal imprinting at mouse Dlk1-Dio3 domain. *Human Molecular Genetics*, 30(7):564-574 (2021). doi: 10.1093/hmg/ddab071.
6. Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T: ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. *Clinical Epigenetics*, 13(1):119 (2021). doi: 10.1186/s13148-021-01106-5.
7. Kajioaka D#, Suzuki K#, Matsushita S, Hino S, Sato T, Takada S, Isono K, Takeo T, Kajimoto M, Nakagata N, Nakao M, Suyama M, DeFalco T, Miyagawa S, Yamada G: Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(23):e2024067118 (2021). doi: 10.1073/pnas.2024067118.
8. Uchiyama T, Takahashi S, Nakabayashi K, Okamura K, Edasawa K, Yamada M, Watanabe N, Mochizuki E,

- Yasuda T, Miura A, Kato M, Tomizawa D, Otsu M, Ariga T, Onodera M. Nonconditioned ADA-SCID gene therapy reveals ADA requirement in the hematopoietic system and clonal dominance of vector-marked clones. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2021; 23: 424–433.
9. Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Moriyama T, Nishii R, Takahashi H, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Kinoshita A, Hino M, Imamura T, Hasegawa D, Nakazawa Y, Okuya M, Kakuda H, Takasugi N, Inoue A, Ohki K, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Sanada M, Kiyokawa N, Ohara A, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies of acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood advances*. 2021; 5(23): 5420–5428.
 10. Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwata K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Okamura K, Tanaka F, Fukano R, Hata K, Mori T, Moriya Saito A, Hayashi Y, Taga T, Sekimizu M, Kobayashi R. Characteristics of genetic alterations of peripheral T-cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *British Journal of Haematology*. 2021; 194(4): 718–729.
 11. Yamamoto S, Okamura K, Fujii R, Kawano T, Ueda K, Yajima Y, Shiba K. Specimen-specific drift of densities defines distinct subclasses of extracellular vesicles from human whole saliva. *PLOS ONE*. 2021; 16(4): e0249526.
 12. Yanagi K, Morimoto N, Iso M, Abe Y, Okamura K, Nakamura T, Matsubara Y, Kaname T. A novel missense variant of the GNAI3 gene and recognisable morphological characteristics of the mandibula in ARCND1. *Journal of human genetics*. 2021; 66(10): 1029–1034.
 13. Nishino K, Takasawa K, Okamura K, Arai Y, Sekiya A, Akutsu H, Umezawa A. Identification of an epigenetic signature in human induced pluripotent stem cells using a linear machine learning model. *Human Cell*. 2021; 34(1): 99–110.

(2) 英文総説・著書

Atsumi Tsuji-Hosokawa, Kenichi Kashimada. Thirty-Year Lessons from the Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) in Japan. *Int J Neonatal Screen*, 7(3):36. (2021).

(3) 和文総説

1. 高田修治: ゲノム編集【COLUMN】. 生殖医療遺伝カウンセリングマニュアル 改訂 2 版 (Genetic Counseling for Reproductive Medicine: A Practice Manual) pp84-85 (2021), 中外医学社

2. 学会発表

- (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
該当なし

(2) 国際学会一般演題発表

1. Ryuichi Nakagawa, Hideya Kawaji, Yasuhiro Murakawa, Shuji Takada, Satoshi Narumi, Maki Fukami, Josephine Bowles, Andrew Sinclair, Peter Koopman, Kenichi Kashimada: Two ovarian enhancer candidates, identified by time series enhancer RNA analyses, harbored rare SNVs identified in ovarian insufficiency. First Virtual International Symposium on Vertebrate Sex Determination, On line, 2021 年 10 月 4-6 日
2. Daiki Kajioka, Kentaro Suzuki, Shuji Takada, Mizuki Kajimoto, Tony DeFalco, Shinichi Miyagawa, Gen Yamada. Conserved transcriptional competency for androgen-regulated genes in both sexes during sex differentiation of embryonic external genitalia. First Virtual International Symposium on Vertebrate Sex Determination, On line, 2021 年 10 月 4-6 日.
3. Atsumi Tsuji-Hosokawa, Kenichi Kashimada. The thirty-year lesson from the newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo. The 11th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting (APPES 2021), On line, 2021 年 11 月 27 日.

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 高田修治: 近畿大学 アグリ技術革新研究所、第 14 回オープンセミナー、ゲノム編集による哺乳類性決定/性分化分子機構の解明. 2021 年 7 月 16 日(紹介者: 佐渡敬教授)

(4)一般演題発表

14 題 (省略)

【公的研究費】

[科学研究費補助金]

【公的研究費】

公的研究費 (研究代表者)

[文部省科学研究費]

1. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 新学術領域研究 (研究領域提案型)
研究課題名「哺乳類常染色体性決定遺伝子 Sox9 の発言量調節機構の解明」 (2020 年度～2021 年度)
5,330 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)
2. 高田修治 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「マウスを用いたヒト SOX9 の発言調節機構の解明」 (2020 年度～2022 年度)
1,560 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)
3. 岡村浩司 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「細胞のリプログラミングによる DNA メチル化変化を利用した遺伝子発現制御の理解」 (2021 年度～2023 年度)
1,690 千円 ; 間接経費含む (2021 年度)
4. 辻敦美 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「精巣形成マスター遺伝子 SOX9 のヒトにおける複数エンハンサーを介した転写制御解明」
1,170 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)

[成育医療研究開発費]

1. 2020B-1 高田修治 研究課題名「ゲノム編集による成育疾患モデルマウス作製支援体制の構築」 (2020 年度～2022 年度)
7,200 千円 ; 研究班全体 (2021 年度)
2. 2021C-35 辻敦美 研究課題名「染色体転座を有するモデルマウスの製造法の開発」 (2021 年度)
1,080 千円 ; 研究班全体 (2021 年度)
3. 2020B-15 岡村浩司 研究課題名「iPS 細胞誘導による DNA メチル化変化に基づくエピゲノム医療基盤」 (2020 年度～2022 年度)
500 千円 ; 研究班全体 (2021 年度)

公的研究費 (研究分担者)

[文部科学省科学研究費]

1. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (A)
研究課題名「生命発動と器官発生・制御に関わるヒト受精卵分子機序の解明」 研究代表者 : 阿久津英憲 (成育医療研究センター) (2020 年度～2023 年度)
565 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)
2. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「有胎盤哺乳類における SRY 遺伝子に依存しない新しい性決定メカニズムの解明」
研究代表者 : 黒岩麻里 (北海道大学) (2019 年度～2021 年度)
910 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)
3. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「ヒト iPS 由来の網膜神経節細胞および Muller 細胞を用いた網膜・視神経の再生」
研究代表者 : 東範行 (東京医科歯科大学) (2019 年度～2021 年度)
195 千円 ; 間接経費含 (2021 年度)
4. 高田修治 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)

研究課題名「網羅的ゲノム解析に基づく性分化疾患の発症機序の解明」 研究代表者：五十嵐麻希（東京大学）（2019年度～2021年度）

260千円；間接経費含（2021年度）

5. 高田修治 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「副腎低形成症をきたす新規責任遺伝子異常を有する疾患モデルマウスの作製と病態解明」 研究代表者：天野直子（慶応義塾大学）（2019年度～2021年度）
130千円；間接経費含（2021年度）
6. 高田修治 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「遺伝子改変マウスを用いた MIRAGE 症候群における副腎機能低下症の病態解明」
研究代表者：長谷川奉延（慶応義塾大学）（2021年度～2023年度）
195千円；間接経費含（2021年度）
7. 高田修治 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「ゲノム編集を用いた浸透圧関連ユビキチンリガーゼの生理的基質同定と大腸炎への関与」 研究代表者：金子雅幸（長崎大学）（2021年度～2023年度）
130千円；間接経費含（2021年度）
8. 岡村浩司 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（B）
研究課題名「小児がん及びヒト多能性幹細胞に対する畳込ニューラルネットワークによる分類器の創成」 研究代表者：梅澤明弘（成育医療研究センター）（2020年度～2023年度）
130千円；間接経費含（2021年度）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 高田修治 「成育疾患克服等総合研究事業」 研究課題名「ヒト受精胚の包括的視点を通じた基礎的研究基盤を構築する研究」 研究代表者：阿久津英憲（成育医療研究センター）（2019年度～2021年度）
1,300千円；間接経費含（2021年度）
2. 岡村浩司 「再生医療実現化研究事業」 研究課題名「ヒト iPS 細胞株間差の要因となるエピジェネティック変動領域の同定と細胞特性評価法の創出」 研究代表者：西野光一郎（宮崎大学）（2019年度～2021年度）
2,600千円；間接経費含（2021年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 2020E-2 研究課題名「成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤構築プロジェクト」 研究代表者：石黒精（2020年度～2022年度）
1,300千円
2. 高田修治 2021C-9 研究課題名「CRISPR/Cas9 を用いた multiplex genome editing-希少疾患変異の in vivo 高速解析-」 研究代表者：福井由宇子（2021年度）
250千円
3. 岡村浩司 2021B-01 研究課題名「身体活動低下によるフレイルの包括的病態解明とフレイルバイオマーカー探索および予防医療への展開」 研究代表者：佐竹昭介（2021年度～2023年度）
1,000千円

【その他（教育・広報など）】

〔教育活動〕

高田修治

1. 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 連携大学院教授（NCCHD 成育医学）
2. 北里大学理学部 非常勤講師
3. 東邦大学理学部 非常勤講師
4. 近畿大学 アグリ技術革新研究所 オープンセミナー講師

〔社会貢献〕

高田修治

1. NEDO 分野横断的公募事業に係る事前書面審査員（ピアレビュー）.
2. Scientific Reports Editorial Board.

〔情報発信〕

該当なし

〔受賞〕

辻敦美

1. ベストスタッフ賞受賞

〔研究所運営への貢献〕 高田修治

1. リサーチコンシェルジェ
2. メディカルゲノムセンター運営委員会ゲノム解析診断部門（委員）
3. ビデオ教育委員会（委員）
4. 予算委員会（委員）
5. 研究所情報システム部会（委員）
6. 研究企画調整委員会（委員長）
7. 共同研究管理委員会（副委員長）
8. 研究所「第8回 non-MD のキャリアパスを考える」講演会開催（11月30日, 2021）

岡村浩司

1. 省エネ推進プロジェクト委員
2. 研究所グリーンプロジェクト 代表
3. AI ホスピタル事業 データサイエンス研修 代表.

辻敦美

1. 内閣府ベビーシッター補助券 発案・資料作成
2. 授乳・搾乳室 発案・資料作成

〔倫理委員会承認研究課題〕

1. 原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析. 受付番号：926, 申請者：松原洋一. （共同研究者：高田修治）.
2. 顔写真を判別するプログラム構築によるデータサイエンス研修. 受付番号：2045, 申請者：岡村浩司.

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著 #: equal contribution

1. Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi T, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K, Nomura I, Kaname T, Morita H: STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, in press
2. Terao M#, Ogawa Y#, Takada S, Kajitani R, Okuno M, Mochimaru Y, Matsuoka K, Itoh T, Toyoda A, Kono T, Jogahara T, Mizushima S, Kuroiwa A: Turnover of mammal sex chromosomes in the Sry-deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of Sox9, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, in press
3. Akiba K, Hasegawa Y, Katoh-Fukui Y, Terao M, Takada S, Hasegawa T, Fukami M, Narumi S: POU1F1/Pou1f1 c.143-83A>G variant disrupts the branch site in pre-mRNA and leads dwarfism. Endocrinology, in press
4. Nakagawa R, Takasawa K, Tsuji-Hosokawa A, Kawaji H, Murakawa Y, Takada S, Mikami M, Narumi S, Fukami M, Sreenivasan R, Maruyama T, Tucker E, Zhao L, Bowles J, Sinclair A, Koopman P, Hayashizaki Y, Morio T, Kashimada K: Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency. Human Molecular Genetics, 31(13):2223-2235 (2022).
5. Naiki Y, Miyado M, Shindo M, Horikawa R, Hasegawa Y, Katsumata N, Takada S, Akutsu H, Onodera M, Maki Fukami M: AAV-mediated gene therapy for patients' fibroblasts, iPS cells, and a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. Human Gene Therapy, 33(15-16):801-809 (2022).
6. Ogawa Y, Terao M, Tsuji-Hosokawa A, Tsuchiya I, Hasegawa M, Takada S: SOX9 and SRY binding sites on mouse mXYSRa/Enh13 enhancer redundantly regulate Sox9 expression to varying degrees. Human Molecular Genetics, in press
7. Inoue M, Baba T, Takahashi F, Terao M, Miyabayashi K, Shima Y, Saito D, Sugiura K, Miura T, Takada S, Suyama M, Ohkawa Y, Morohashi K-I: Tmsb10 triggers fetal Leydig differentiation by suppressing the RAS/ERK pathway. Communications Biology, 5(1):974 (2022).
8. Atsumi Tsuji-Hosokawa, Yuya Ogawa, Iku Tsuchiya, Miho Terao, Shuji Takada: Human SRY expression at the sex-determining period is insufficient to drive testis development in mice. Endocrinology, 163:bqab217 (2022).
9. Uryu H, Migita O, Ozawa M, Kamijo C, Aoto S, Okamura K, Hasegawa F, Okuyama T, Kosuga M, Hata K. Automated urinary sediment detection for Fabry disease using deep-learning algorithms. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2022; 33: 100921.
10. Aoto S, Hangai M, Ueno-Yokohata H, Ueda A, Igarashi M, Ito Y, Tsukamoto M, Jinno T, Sakamoto M, Okazaki Y, Hasegawa F, Ogata-Kawata H, Namura S, Kojima K, Kikuya M, Matsubara K, Taniguchi K, Okamura K. Collection of 2429 constrained headshots of 277 volunteers for deep learning. Scientific Reports. 2022; 12(1): 3730.

(2) 英文総説・著書

1. Mashima R, Takada S: Lipid nanoparticles: a novel gene delivery technique for clinical application. Current Issues in Molecular Biology, 44(10):5013-5027 (2022).
2. Mashima R, Takada S: Lysosomal acid lipase-deficiency: genetics, screening, animal models. International Journal of Molecular Sciences, in press

(3) 和文総説

該当なし

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当なし

(2) 国際学会一般演題発表

1. Yuki Miyamoto, Tomohiro Torii, Miho Terao, Shuji Takada, Hironori Katoh, Junji Yamauchi: Rnd2 regulates

myelination by oligodendrocytes depending on myelinating period. Neuro 2022、沖縄、ハイブリッド、2022 年 6 月 30 日-7 月 3 日

2. Yasuhiro Naiki, Mami Miyado, Reiko Horikawa, Noriyuki Katsumata, Shuji Takada, Hidenori Akutsu, Masafumi Onodera, and Maki Fukami. Gene therapy for congenital adrenal hyperplasia with AAV vectors into fibroblasts, iPS cells and model mice. ENDO2022, Atlanta, Georgia, USA/on line, 2022 年 6 月 11-14 日

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 岡村浩司. ゲノム塩基配列を用いたディープラーニングから考察する未来の遺伝カウンセリング. 第 46 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 招待講演, 東京, 2022 年 7 月 2 日

(4) 国内学会一般演題

15 題 (省略)

【公的研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 高田修治 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「マウスを用いたヒト SOX9 の発言調節機構の解明」 (2020 年度～2022 年度)
1,170 千円 ; 間接経費含 (2022 年度)
2. 岡村浩司 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「細胞のリプログラミングによる DNA メチル化変化を利用した遺伝子発現制御の理解」 (2021 年度～2023 年度)
1,690 千円 ; 間接経費含む (2022 年度)
3. 辻敦美 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「精巣形成マスター遺伝子 SOX9 のヒトにおける複数エンハンサーを介した転写制御解明」
1,100 千円 ; 間接経費含 (2022 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 2020B-1 高田修治 研究課題名「ゲノム編集による成育疾患モデルマウス作製支援体制の構築」 (2020 年度～2022 年度)
7,200 千円 ; 研究班全体 (2022 年度)
2. 2022C-4 辻敦美 研究課題名「精巣ライディッヒ細胞分化におけるセルトリ細胞の協調的作用とライディッヒ細胞由来アンドロゲンの生殖器官分化に果たす役割の解明」 (2022 年度)
1,260 千円 ; 研究班全体 (2022 年度)
3. 2020B-15 岡村浩司 研究課題名「iPS 細胞誘導による DNA メチル化変化に基づくエピゲノム医療基盤」 (2020 年度～2022 年度)
500 千円 ; 研究班全体 (2022 年度)

公的研究費 (研究分担者)

〔文部科学省科学研究費〕

1. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (A)
研究課題名「生命発動と器官発生・制御に関わるヒト受精卵分子機序の解明」 研究代表者 : 阿久津英憲 (育医療研究センター) (2020 年度～2023 年度)
260 千円 ; 間接経費含 (2022 年度)
2. 高田修治 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「核酸ワクチンやゲノム編集遺伝子治療に係る安全性の評価と安全な運用に資する研究」 研究代表者 : 小野竜一 (国立医薬品食品衛生研究所) (2022 年度～2024 年度)
130 千円 ; 間接経費含 (2022 年度)
3. 高田修治 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)

研究課題名「遺伝子改変マウスを用いた MIRAGE 症候群における副腎機能低下症の病態解明」
研究代表者：長谷川奉延（慶応義塾大学）（2021 年度～2023 年度）
130 千円；間接経費含（2022 年度）

4. 高田修治 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「ゲノム編集を用いた浸透圧関連ユビキチンリガーゼの生理的基質同定と大腸炎への関与」研究代表者：金子雅幸（長崎大学）（2021 年度～2023 年度）
260 千円；間接経費含（2022 年度）
5. 岡村浩司 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（B）
研究課題名「小児がん及びヒト多能性幹細胞に対する畳込ニューラルネットワークによる分類器の創成」研究代表者：梅澤明弘（成育医療研究センター）（2020 年度～2023 年度）
130 千円；間接経費含（2022 年度）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 高田修治 「橋渡し研究プログラム」 研究課題名「早老症ウェルナー症候群の革新的治療開発」研究代表者：横手幸太郎（千葉大学）（2022 年度～2023 年度）
5,200 千円；間接経費含（2022 年度）
2. 辻敦美 「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」 研究課題名「心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発」研究代表者：野村征太郎（東京大学）（2022 年度～2024 年度）
2,600 千円；間接経費含（2022 年度）
3. 辻敦美 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「時空間的遺伝子発現・制御解析に基づく難治性肥大型心筋症の病態解明」研究代表者：侯聡志（東京大学）（2022 年度～2024 年度）
650 千円；間接経費含（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 2020E-2 研究課題名「成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤構築プロジェクト」研究代表者：石黒精（2020 年度～2022 年度）
250 千円
2. 高田修治 2022C-22 研究課題名「ゲノム編集技術を用いた multiplex genome editing-希少疾患変異の in vivo 高速解析」研究代表者：福井由宇子（2022 年度）
200 千円
3. 岡村浩司 2021B-01 研究課題名「身体活動低下によるフレイルの包括的病態解明とフレイルバイオマーカー探索および予防医療への展開」研究代表者：佐竹昭介（2021 年度～2023 年度）
1,000 千円

【その他（教育・広報など）】

〔教育活動〕

高田修治

1. 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 連携大学院教授（NCCHD 成育医学）
2. 北里大学理学部 非常勤講師
3. 東邦大学理学部 非常勤講師

岡村浩司

1. ICR 臨床研究入門サイト. 6NC 共通教育講座 (JH 研究事業) 22 動画公開

〔社会貢献〕

高田修治

1. NEDO 分野横断的公募事業に係る事前書面審査員（ピアレビュー）.
2. Scientific Reports Editorial Board.

〔情報発信〕

高田修治

1. 「哺乳類の新しい性決定の仕組みを発見-Y 染色体と Sry 遺伝子が消失してもオスは消滅しない」
(北海道大学)

岡村浩司

1. 「小児希少疾患の診断に期待～成育センター、顔写真データ作成に道筋～」

[受賞]

該当なし

[研究所運営への貢献]

高田修治

1. リサーチコンシェルジェ.
2. メディカルゲノムセンター運営委員会ゲノム解析診断部門 (委員) .
3. ビデオ教育委員会 (委員) .
4. 予算委員会 (委員)
5. 研究所情報システム部会 (委員)
6. 研究企画調整委員会 (委員長)
7. 共同研究管理委員会 (副委員長) .
8. 研究所「第7回 non-MD のキャリアパスを考える」講演会開催 (10 月 12 日, 2022)

岡村浩司

1. 省エネ推進プロジェクト委員
2. 研究所グリーンプロジェクト 代表
3. AI ホスピタル事業 データサイエンス研修 代表.

辻敦美

1. ダイバーシティ研究室 (研究員)
2. ダイバーシティ推進会議 (委員)

[倫理委員会承認研究課題]

1. 原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析. 受付番号: 926, 申請者: 松原洋一. (共同研究者: 高田修治) .