

08. 周産期病態研究部

部長：秦 健一郎 / 梅澤 明弘（併任）

【ミッション・目標】

周産期の異常は、母子双方に対する緊急かつ集学的な医療介入と、多くの医療資源投入を必要とする。また近年、胎児期・新生児期・乳幼児期の環境が長期にわたり児の遺伝子発現等に影響を及ぼし、その結果、成人後の生活習慣病等の発症リスクを上昇させる可能性が指摘されている。一方で周産期異常の分子メカニズムは未解明な点が多く、早期の診断や根治的な治療法が確立された疾患は少ない。当研究部は、胎児と胎児付属物の発生・分化異常とそれに伴う周産期病態を、従来の分子生物学的手法に加えてゲノム解析・エピゲノム解析の観点からも解析し、新たな周産期医療に資する診断治療技術を開発することを目標とする。

上記目標を達成するために、大きくは二つのアプローチに分けて研究に臨んでいる。第一に、実際にヒト生殖・発生異常・妊娠合併症の生体試料を用い、特に分子生物学的・遺伝学的解析に重点を置いた解析を行い、未知の病因病態を解明し、診断治療技術への貢献を目指す。第二に、これらのヒト症例で得られた知見を発展させ、培養細胞や実験動物も利用し、発生異常の分子メカニズム解明、特にエピゲノム異常を生じる機序の解明を行っている。

以上の二つの中核となるプロジェクトに加え、マイクロアレイ技術や次世代型シーケンサーなどを積極的に応用し、先進的なヒト異常妊娠の診断法開発を行う。また、我々が独自に構築したゲノム解析とエピゲノム解析体制を利用し、IRUD 事業成育チームの一員として解析・診断支援、センター内外の研究者の解析・診断支援を行っている。

これらの研究は、我々の研究部が直接の目標とする周産期医療の発展のみならず、出生後の長期的な児の発育発達研究や、がんの発症機序や再生医療における品質評価など、広く成育医療に貢献する知見を提供できると期待される。

【研究プロジェクト】

1. 周産期関連疾患・子宮内膜関連疾患の病因・病態解明
 - 1.1 早産エピゲノム解析
 - 1.2 妊娠糖尿病のゲノム・エピゲノム解析
 - 1.3 早産早期破裂の病因・病態解明
 - 1.4 慢性子宮内膜炎の病因・病態の解明
 - 1.5 周産期関連疾患の網羅的・定量的細菌組成解析
2. 周産期関連疾患の新たな遺伝学的診断手法開発
3. 精緻エピゲノム技術開発・AI 診断応用
 - 3.1 希少疾患ゲノム診断率向上のためのエピゲノムアプローチ
 - 3.2 AI 技術の画像診断応用例
4. オミックス解析手法の応用と診断支援
 - 4.1 未診断疾患症例のゲノム診断
 - 4.2 腫瘍エピゲノム解析

【研究体制】

部	長：	秦 健一郎	(2022 年 3 月まで)
		梅澤 明弘（併任）	(2022 年 4 月より)
シニアフェロー：		秦 健一郎	(2022 年 4 月より)
室	長：	中林 一彦	(周産期ゲノミクス研究室)

河合 智子 (胎児発育研究室)
山口 晃史 (併任) (母体管理研究室)

研 究 員： 谷口公介、田山千春

共同研究員： 久須美真紀（山王病院産婦人科医員）、右田王介（聖マリアンナ医科大学臨床検査医学講座教授）、谷垣伸治（杏林大学医学部臨床教授）、瓜生英尚、富川順子、春日義史、漆山大知、鹿島晃平、加藤紀子、高橋健、小出馨子、大西英理子、緒方広子、伊東紀子、高山有香、嘉村浩美、石渡啓介、川崎範子、藤井達也、藤川皓基、藤部佑哉、阿部早和子

大 学 院 生： 堀あすか、木下史織、大科恭子、山村倫啓、長谷川慶太、岡崎有香、西澤拓哉、加藤友花、木俣恵子

[共同研究体制] (外部)

北里大医学部臨床遺伝医学講座	教授	高田史男	エクソーム解析
京都大学医学部疾患ゲノム疫学	教授	松田文彦	エクソーム解析
金沢大学医薬保健研究域 革新ゲノム情報学分野	教授	田島敦	ゲノム関連解析
九州大学生体防御医学研究所	教授	佐々木裕之	国際エピゲノムプロジェクト
九州大学生体防御医学研究所	教授	須山幹太	国際エピゲノムプロジェクト
順天堂大学医学部産婦人科	教授	竹田省	子宮内膜エピゲノム解析
千葉大学理学部	教授	浦聖恵	DNA メチル化制御機構解析
筑波大学生命環境科学研究科	教授	谷本啓司	DNA メチル化制御機構解析
佐賀大学医学部分子生命科学	教授	副島英伸	インプリンティング異常症研究
浜松医科大学小児科	教授	緒方勤	インプリンティング異常症研究
Bellvitge Biomedical Research Institute	PI	David Monk	インプリントーム解析
CNRS (Clermont-Ferrand)	PI	Philippe Arnaud	インプリントーム解析
大阪府立母子保健総合医療センター	部長	柳原格	異常妊娠に関する研究
九州大学医学部産婦人科	教授 准教授	加藤聖子 園田顕三	異常妊娠に関する研究 悪性腫瘍に関する研究
九州大学医学部保健学科	教授	諸隈誠一	異常妊娠に関する研究
慶應義塾大学医学部産婦人科	教授	田中守	異常妊娠に関する研究
慶應義塾大学医学部産婦人科	講師	宮越敬	異常妊娠に関する研究
国立病院機構弘前病院産婦人科	部長	真鍋麻美	異常妊娠に関する研究
東邦大学医学部産婦人科	教授	片桐由紀子	異常妊娠に関する研究
東北大学医学部産婦人科	教授	有馬隆博	異常妊娠に関する研究
藤田医科大学医学部分子遺伝学	教授	倉橋浩樹	異常妊娠に関する研究
浜松医科大学産婦人科	教授	金山尚裕	異常妊娠に関する研究
富山大学医学部産婦人科	教授	齋藤滋	異常妊娠に関する研究
福岡大学医学部産婦人科	教授	宮本新吾	異常妊娠に関する研究
京都大学医学部遺伝子診療科	准教授	山田崇弘	異常妊娠に関する研究
名古屋市立大学医学部産婦人科	教授	杉浦真弓	異常妊娠に関する研究
和歌山県立医科大学産婦人科	教授	井篁一彦	異常妊娠に関する研究

〔共同研究体制〕(外部・解析支援)

千葉大学医学部産婦人科	教授 講師	生水真紀夫 碓井宏和	ゲノム解析支援
慶應大学医学部皮膚科	講師	久保亮治	エクソーム解析支援
慶應大学医学部臨床遺伝学センター	教授	小崎健次郎	エピゲノム解析支援
群馬大学生体調節研究所	教授	畑田出穂	次世代シーケンサー解析支援
国立環境研究所分子毒性機構研究室	室長	野原恵子	エピゲノム解析支援
滋賀医科大学生理学講座	教授	等誠司	エピゲノム解析支援
東京医科歯科大学 分子内分泌代謝学分野	教授	小川佳宏	エピゲノム解析支援
東京医療センター臨床遺伝センター	医員	山澤一樹	エピゲノム解析支援
東京工科大学応用生物学部	准教授	吉田亘	エピゲノム解析支援
東京大学医学部附属病院総合周産期 母子医療センター	教授	高橋尚人	エピゲノム解析支援
京都大学大学院発達小児医学	教授	滝田順子	エピゲノム解析支援
東京農工大学工学生命機能科学部門	教授	池袋一典	エピゲノム解析支援
浜松医科大学医学部神経生理学講座	教授	福田敦夫	エピゲノム解析支援
福岡大学医学部細胞生物学教室	教授 准教授	白澤専二 角田俊之	エピゲノム解析支援 トランスクリプトーム解析支援
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第二室	部長	諫田泰成	トランスクリプトーム解析支援

〔共同研究体制〕(内部)

システム発生・再生医療研究部	岡村室長	インフォマティクス体制
システム発生・再生医療研究部	高田部長	遺伝子改変マウス作出（ゲノム編集）
免疫アレルギー研究部	松本部長	発現アレイ解析
成育遺伝研究部	内山室長	シングルセル解析
周産期・母性診療センター	左合センター長 和田臨床部長	異常妊娠に関する研究
エコチル調査研究部	熊坂チームリーダー	ゲノム統計解析

〔共同研究体制〕(センター内共同研究・解析支援)

皮膚科	吉田診療部長、新関医長	遺伝子解析支援
小児がんセンター	加藤（元）臨床部長	ゲノム解析支援
消化器科	新井臨床部長	エクソーム解析支援
こころの診療部	小枝臨床部長、立花臨床部長	エクソーム解析支援
分子内内分泌研究部	深見部長 鏡室長 鳴海室長	次世代シーケンス支援
免疫アレルギー研究部	松本部長 森田室長 野村室長	エクソーム解析支援 トランスクリプトーム解析支援 シングルセル解析支援

成育遺伝研究部	小野寺部長 内山室長	次世代シーケンス支援
高度先進医療研究室	今留室長	エクソーム解析支援 シングルセル解析支援
母児感染研究室	中村室長	トランスクリプトーム解析支援
生殖医療研究部	阿久津部長	エピゲノム解析支援・iPS細胞作製 シングルセル解析支援
再生医療センター	梅澤センター長	エクソーム解析支援
小児血液・腫瘍研究部	清河部長 大木室長	トランスクリプトーム解析支援
薬剤治療研究部	中村室長	エピゲノム解析支援
ゲノム医療研究部	要部長 黒木室長	エクソーム解析支援
システム発生・再生医療研究部	高田部長	エピゲノム解析支援
RI 管理室	李室長	エクソーム解析支援 シングルセル解析支援

【研究の概要】

当研究部は、周産期における様々な疾患を、配偶子形成や胎児・胎盤の発生分化および母体環境の観点から、分子生物学的あるいは分子遺伝学的に解析し、病態解明や診断治療応用に資する研究成果を発信することを目指している。また、センター共通の次世代シーケンサー（ショートリード・ロングリード）ならびにシングルセル解析装置の運用を行い、IRUDをはじめとするセンター内外の研究者のシーケンサー利用および解析のサポートを行っている。

1. 周産期関連疾患の病因・病態解明

DNAメチル化やヒストンタンパク質のメチル化・アセチル化といった化学的な修飾による遺伝子機能変化は、遺伝子配列を介さない遺伝情報の伝達であり、従来の遺伝学（ジェネティクス）に加えて、“エピ”ジェネティクスの観点からの解析が必要となる。エピジェネティクスは特に、胎児や胎盤の発生発育で重要な役割を担っていることが、一部の先天奇形症候群やモデル生物の研究から知られている。しかし、周産期関連疾患のエピゲノム異常は、系統的に検証されるに至っていない。

一方で、胎児発育遅延は様々な母体因子及び胎児胎盤因子によって引き起こされ得ると考えられているが、およそ半数の症例は成因不明で、明らかな基礎疾患や染色体構造異常を認めないとされている。これらの成因不明の異常妊娠症例には、前述のエピゲノム異常に加え、分染法などの従来の染色体検査では同定されなかった未知の微細な染色体異常が含まれていると考えられる。これらの仮説を基に、分子遺伝学的な観点、特にゲノム解析とエピゲノム解析を中心に、周産期関連疾患の病因・病態の解明を目指す。

1.1 早産・胎児発育遅延症例のゲノム/エピゲノム解析

母子共に明らかな基礎疾患や合併症・形態異常を有しない胎児発育遅延症例を中心に、成育医療研究センター周産期センターをはじめ、冒頭に示した全国の施設のご協力を仰ぎ、胎児胎盤の発育異常を来した症例の胎盤組織片・臍帯血・父末梢血・母末梢血の収集と解析を進めている。東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター（高橋尚人教授、鹿島晃平医師）との共同研究により、早産児の臍帯血と同一患児の退院時末梢血、および正期産児の臍帯血を用い、エピ

ゲノム異常の比較解析を行った。エピゲノム解析は、Infinium HumanMethylation450 BeadChip を用い、ゲノム網羅的 DNA メチル化解析を施行した。解析にあたり、血球分画や出生週数に依存して変化する DNA メチル化解析値を補正した。その上で、同一患児の出生時と出生後の DNA メチル化値の比較により、出生後の環境に影響され遺残する可能性がある DNA メチル化変化を検出することに成功した。これらの DNA メチル化変化が認められる領域、しかも早産児の異常が退院時も遺残しているゲノム領域には、polycomb 修飾を受ける領域が多くを占め、実際に遺伝子発現も変化していたことから、早産時の妊娠週数が若いほど、その後の DNA メチル化獲得が順当に進まず、いわば「見かけは catch up して退院したが、エピゲノムは未熟な状態」である可能性が示唆された(Kashima K, Kawai T *et al. Sci Rep.* 2021)。今回確立した解析手法は、後述の妊娠糖尿病罹患の母から出生した児の臍帯血のエピゲノム解析にも応用しており、今後も血液検体を用いたメチル化解析の研究に広く汎用することができる。

早産の遺伝的関連についての報告は、ヨーロッパを中心に散見される。日本人における早産の遺伝的関連を検索するために、日本人の分娩直後女性 1078 人の血液由来ゲノム DNA を用いて、早産及び在胎週数について Genome-wide association study (GWAS)を行った。日本人集団を対象にした初の早産関連 GWAS と位置付けられる。ゲノムワイド有意性を示すバリエーションの同定には至らなかったが、本研究における要約統計量データ (Hasegawa K *et al. 投稿中*) が今後のメタ解析において活用されることが期待される。

原因不明の胎児発育遅延症例に対して系統的に DNA メチル化異常のスクリーニングを行ったところ、健常児とは明確に異なる DNA メチル化パターンを有する症例が見つかった。同症例の全エクソン解析を行ったところ、NSD2 遺伝子に病的意義不明の多型が同定された。同遺伝子は、隣接遺伝子症候群である Wolf- Hirschhorn 症候群(WHS)の原因遺伝子の一つとして知られており、その後収集した 20 症例の WHS 症例（共同研究 信州大学・福嶋義光先生、埼玉県立小児医療センター・大橋博文先生、清水健司先生、愛知県医療療育総合センター中央病院・水野誠司先生、大阪母子医療センター・岡本伸彦先生、北里大学・高田史男先生）すべてに、特有の DNA メチル化パターンが存在することを世界で初めて見出した。また、特有の DNA メチル化パターンは NSD2 の機能欠失に依存していることを明らかにした (Kawai T *et al. 投稿中*)。

1.2 妊娠糖尿病のゲノム・エピゲノム解析

これまでの研究成果 日本人集団における妊娠糖尿病の大規模詳細なゲノム疫学的研究はこれまで報告されていないが、海外からの報告では、妊娠糖尿病と II 型糖尿病の発症メカニズムや感受性遺伝子多型に一部共通性があることが示されている。そこで、既報の II 型糖尿病関連遺伝子 36 遺伝子座位から 45 個の関連 SNP を選択し、日本人妊娠糖尿病 171 症例・コントロール 128 例を対象に SNP 関連解析を実施した。rs266729 ($p = 0.013$, ADIPOQ), rs10811661 ($p = 0.035$, CDKN2A/2B), rs9505118 ($p = 0.046$, SSR1-RREB1) が妊娠糖尿病との関連を示した。これらのリスクアレルを 5 個あるいは 6 個持つ集団の有病率は、リスクアレル保持数 1 個以下の集団と比較して 7.3 倍高かった ($p = 5.6 \times 10^{-5}$, 95% CI: 4.54-11.96) (Kasuga *et al. J Diabetes Investig.* 2019)。

2021/2022 年の研究成果 妊娠糖尿病母から出生した 128 名の児の生後 1 時間時の血糖値を連続変数とし、臍帯血 DNA メチル化との関連を EWAS (Epigenome Wide Association Study) により検証したところ、有意な関連を呈する 12 カ所のうち 2 か所は、ZNF696 遺伝子のプロモーター領域に存在した。同遺伝子は、T 細胞分化との関連が知られており、胎児期の高血糖ストレスと関連した血液細胞分化指標となる可能性が示唆される (Kasuga Y, Kawai T *et al. Front Endocrinol. (Lausanne).* 2021)。通常の妊娠 24~28 週の健診で行われる糖負荷試験の結果で診断される妊娠糖尿病群とは異なり、妊娠糖尿病リスク群と考えられる妊婦を第一三半期（妊娠 14 週まで）のう

ちに糖負荷試験でスクリーニングし早い時期に妊娠糖尿病の診断をつけ血糖コントロールの介入を行っておくと、出生した児の臍帯血 DNA メチル化は正常糖代謝の母から出生した児の臍帯血 DNA メチル化と有意な差は認められなかったことより、早めのスクリーニングと介入が胎児への影響を軽減したと考えられる(Kasuga Y, Kawai T, *et al. BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022)。

1.3 早産早期破裂の病因・病態解明

妊娠 37 週以前の破水と定義される preterm premature rupture of membranes (pPROM) は早産の原因の約 3 分の 1 を占め、児に未熟性に伴う様々な合併症を高率に生じる。新生児および周産期医療の進歩に伴い、より未熟な児や重症例でも生存が可能となつてはきているが、合併症のため在宅医療や退院後の支援が必要な例は増加している。pPROM とそれによる早産をいかに予防するかは重要な課題である。グルココルチコイドの使用と早産との関連は以前から示されているが、そのメカニズムは不明であった。早産に直結しうる pPROM とグルココルチコイドに着目し、グルココルチコイドが卵膜を脆弱化するリスク因子となるのではないかという仮説を検証し、グルココルチコイドの卵膜における標的分子および作用機序を明らかにすることを試みた。

全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus (SLE) 合併妊娠において、妊娠中のグルココルチコイド投与量と pPROM に関連を認めた。一方、グルココルチコイド投与量と絨毛膜羊膜炎とに関連を認めなかった。以上より、グルココルチコイドは非炎症性機序で pPROM に寄与している可能性があると考え、ヒト羊膜間葉系細胞を用いてこの機序について検討した。その結果、グルココルチコイドが細胞-細胞間の結合を脆弱化する可能性を見出した。遺伝子発現解析の結果から、合成副腎皮質ホルモン DEX 投与ヒト羊膜間葉系培養細胞ならびに SLE 合併妊娠羊膜で発現上昇した細胞接着関連遺伝子として ITGA8 に注目し、ヒト羊膜間葉系細胞細胞で ITGA8 がコラーゲン分解に寄与することを見出した。ITGA8 レベルの上昇によって修復が困難になっている場合、pPROM の要因となる可能性が示唆された (Okazaki Y *et al. Placenta* 2022)。

1.4 慢性子宮内膜炎の病因・病態の解明

慢性子宮内膜炎 (CE) は子宮内局所の持続的炎症性疾患であり、生検子宮内膜組織内への形質細胞の浸潤の有無で定義されている。CE は着床不全や習慣流産への関与が指摘されているため、正確な診断と治療が妊娠率の向上に必要である。形質細胞の表面抗原である CD138 免疫組織化学検査を子宮内膜組織に行うことが、CE 診断率向上に有効である示された一方で、診断基準となる CD138 陽性細胞数の基準の統一に至っておらず施設間で結果に一貫性がない。我々は RNA シーケンスにより子宮内膜組織の網羅的遺伝子発現データを取得し、CE 特異的な発現パターンを示す遺伝子群を同定した。CE 患者の子宮内膜 24 例と非 CE 患者の子宮内膜 33 例の遺伝子発現を比較し、免疫グロブリン遺伝子 12 個と非免疫グロブリン遺伝子 8 個が CE 子宮内膜で上昇していることを見出した (Oshina *et al. Front Cell Dev Biol.* in revision; 特許出願中)。

1.5 周産期関連疾患の網羅的・定量的細菌組成解析

これまでの研究成果： 我々は 2017 年度に、子宮内感染例（絨毛膜羊膜炎例）を中心に、デジタル PCR で羊水中の 16S rDNA コピー数を絶対定量するとともに、次世代シーケンサー

(MiSeq)を用いて V1V2 領域をターゲットとして 16S ribosomal DNA amplicon sequencing を行い、羊水中の細菌組成を網羅的かつ定量的に明らかにし、周産期転帰との関連を調べた。その結果、絨毛膜羊膜炎に有意に関連した 11 菌種の存在の有無により高感度・高特異度で予後不良な絨毛膜羊膜炎を妊娠中に診断できることを示した (Urushiyama D *et al. Sci Rep.* 2017)。

2021/2022 年の研究成果： 上述の菌の多くが腔内常在菌であることから、現在腔内細菌叢解析

による絨毛膜羊膜炎のリスク評価を試みており、成育周産期センター、福岡大学産婦人科、三重大学産婦人科との多施設共同研究として、高リスク妊婦の発症前臍分泌収集を進めている。

2. 周産期関連疾患の新たな遺伝学的診断手法開発

これまでの研究成果： 2019年に、我々は世界に先駆けて、非欠失タイプのRhD陰性アレル頻度が高い東アジア人種にも適応可能な、母体血を用いた無侵襲的胎児RHD遺伝子型決定法を開発した(Takahashi K *et al. Clin Chem.* 2019; 特願 2019-083293)。本邦では、RhD陰性の妊婦全例に対し、予防的にヒト血液製剤（抗Dヒト免疫グロブリン製剤）を投与しているが、胎児RHD遺伝子型を出生前に確定できれば、不要なヒト血液製剤投与を避けることが可能となる。このような観点から、欧州白人妊婦（99%以上が簡便な定性PCRで判定可能な欠失タイプ変異）では、妊婦血中遊離核酸を用いた胎児RHD遺伝子型出生前検査が広く行われている。一方で、日本を含む東アジア人には、非欠失タイプが比較的高頻度で存在するため、150bp前後の小さな血中遊離核酸を用いた定性的PCRでは不十分であり、東アジア人種にも適応可能な胎児RHD遺伝子型出生前検査法の開発が待たれていた。次世代シーケンサーを用いて複数個所の一塩基多型を定量的に検出することで、定性PCRやサンガー法では困難なタイプの変異もまとめて解析することに成功した。2021/2022年の研究成果： 成育、慈恵医科大学、昭和大学の三施設で、RhD陰性母体妊娠症例を収集し2020-2022年の3年間で60例の胎児RHD遺伝子型決定を実施し、その感度・特異度を評価した。その過程でデータ取得プロトコルの簡略化・分子バーコード導入による擬陽性判定回避・データ解析自動化プログラム開発などを推進した(Hori A *et al. BMC Res Notes* 2021)。データ解析スクリプトとデモデータはDRYADデータベースに登録・公開した。

胎児RHD遺伝子型判定における偽陰性判定は母体から必要な医療介入の機会を奪うため、特に児のRhD陰性判定には確実性が求められる。そこで、母児のRHD遺伝子型が同一であっても母体血中遊離核酸中の胎児由来DNA比率が評価できるよう、複数個所の高頻度多型部位の遺伝子型決定による胎児由来DNA比率算出を試みた。RHD/RHCE領域増幅プライマーと35組のin/del多型領域プライマーとを同一反応で用いるマルチプレックスPCRで両者のデータ取得が可能であることを確認した。2022年度中に論文投稿することを目指している。

このような無侵襲的出生前検査(NIPT)では、妊婦血中に存在する胎児と妊婦の混在した断片化ゲノムDNAを用いているため、原理的に胎児の遺伝子解析が極めて困難な場合(例として、両親が保因者の劣性遺伝疾患の診断など)がある。そこで現在我々は、胎児有核赤血球細胞を用いた無侵襲的出生前検査(NIPT)の開発も進めている。男児の妊娠症例において、赤血球関連表面抗原マーカーを使用したFluorescence-activated cell sorting (FACS)とY染色体特異的なReal-time PCRを新たに組み合わせることで、母体血中の胎児由来NRBCを1細胞レベルで分離し全ゲノム増幅を介した染色体異数性解析を実施するワークフローを確立した(Ito N *et al. Reprod Med Biol.* 2021)。2022年度からは、1細胞からDNAとmRNAを分けてゲノムシーケンスデータとトランスクリプトームデータを取得する方法であるG&T-seq法を使用し、母体血から質の良い胎児由来有核赤血球(nucleated red blood cell: NRBC)を1細胞レベルでスクリーニングする手法の開発を進めており良好な結果を得ている。G&T-seqを羊水検査に応用し、培養を経ない迅速で正確な判定法の確立にも着手しつつある。

3. 精緻エピゲノム解析技術開発・AI診断応用

3.1 希少疾患ゲノム診断率向上のためのエピゲノムアプローチ

希少疾患の病因解明は、この10年間の次世代シーケンサーの普及に伴い著しく加速した。しかし、未だ多くの症例について疾患責任遺伝要因が確定しないことは、解決すべき喫緊の課題と認

識されている。ショートリードシーケンスに加えてロングリードシーケンスや RNA シーケンスも実施する統合的アプローチが希少疾患ゲノム診断率の向上に有効であることが既に示されているが、DNA メチル化データ補完の有効性にも注目が集まっている。その背景として、約 50 種類の疾患について末梢血での「エピシグナチャー」を用いた診断法が確立されたこと、ヒト集団内での稀な DNA メチル化変化（「エピバリエーション」）を探索した研究で DNA メチル化異常を伴うプロモーター不活性化が多くの一遺伝性疾患の発症に寄与している可能性が示唆されたことが挙げられる。幣部では、秦健一郎部長を研究代表者とする AMED 研究（難治性疾患実用化研究事業）「精緻エピゲノム解析技術開発と IRUD 未解明症例への応用」（2020 年度～2022 年度）において、エピシグナチャー情報・エピバリエーション情報を用いた希少疾患ゲノム診断を推進している。Sotos 症候群や Kabuki 症候群など、エピゲノム修飾酵素遺伝子変異を原因とする一遺伝性疾患の患者末梢血 DNA のメチル化アレイ解析により各疾患に特異的な DNA メチル化パターンが見出され「エピシグナチャー」と定義された。エピシグナチャー解析は河合智子室長が中心となって進めており、上述研究班内外の研究グループにおける複数の希少疾患症例の VUS（Variant of Unknown Significance）評価に貢献した（Kawai T *et al.* 投稿中など複数）。エピバリエーション解析は中林一彦室長が中心となって進めている（Nakabayashi K *et al. Methods Mol Biol.* 2022）。メディカルゲノムセンター青砥早希研究員との共同研究として、13,049 人分の健常人の DNA メチル化データを GEO から取得し特にプロモーター領域に絞ってメチル化状態を概観できる Epimutation Viewer (<https://mgc.nrichd.ncchd.go.jp/EMu/>) を開発・公開した（投稿準備中）。また、疾患症例に対するエピバリエーション解析を低コストかつ高効率に行うためのキャプチャーメチルシーケンス法の開発を進めている（Hasegawa *et al.* <https://www.researchsquare.com/article/rs-2173809/v1>; Hasegawa *et al.* 投稿中）。これらのプラットフォームを基盤として、疾患症例群に対するエピバリエーション解析を進めている。

3.2 AI 技術の画像診断応用例

ファブリー病は先天代謝異常症であるが、小児期の診断は困難で、ほとんどの患者さんは成人期に心臓や腎臓の異常をきっかけに診断されている。まれな疾患であるため、認知度が低く、疾患特異的なスクリーニング検査が実施されることはほとんどない。したがって、広く実践されている臨床検査で患者を検出するための新しいアプローチが疾患の早期発見に不可欠である。そこで瓜生研究員らは、ファブリー病の尿中に見られる尿中マルベリー小体を尿画像から検出するための人工知能（AI）に基づく意思決定支援システムを診断に応用することを試みた。AI モデルの構築には、多数のデータセットが必要であるため、希少疾患の AI 診断構築は難渋する。そこで、瓜生らは新しい画像増幅法を使用して、ディープ ニューラル ネットワーク モデルを構築した。

瓜生研究員らは、AI モデルトレーニング用のデータセットを構築するための新しい画像増幅法を使用して、尿サンプルからファブリー病患者を検出するためのディープ ニューラル ネットワーク モデルを構築した。検証データセットにおけるモデルの感度、特異性、および AUC は、それぞれ 0.902 (95% CI, 0.900-0.903)、0.977 (0.950-0.980)、および 0.968 (0.964-0.972) であった（Uryu H *et al. Genet Metab Rep.* 2022）。この画像増幅法は他の希少疾患における画像診断にも適用できる可能性が考えられる。

4. オミックス解析手法の応用と診断支援

4.1 未診断疾患症例のゲノム診断

人材育成を目的に、個人情報の保護に留意した上で、オープンな形でエクソーム解析結果から疾患原因の同定を行うための検討会を毎週火曜日行い、病院若手医師や他研究部の研究者が参加している。また、複数の研究部・診療科との合同エクソーム検討会を各年 4 回開催した。IRUD

事業成育チームの一員としてセンター内外の研究者の解析・診断支援を推進した(全ゲノムシーケンス解析：Takano T *et al. Eur J Med Genet.* 2021) (エクソーム解析例：Taniguchi K, *et al. Hum Genome Var.* 2021; Oshina K *et al. Hum Genome Var.* 2022; Hori A *et al. Hum Genome Var.* 2022)。

エクソーム解析 (WES) での単一遺伝子疾患の原因同定率は 30-40%に留まる。近年、様々な解析ソフトウェアが開発され、これらを適切に組み合わせて詳細に再解析することで、WES による診断率向上が期待出来る。2011 年から 2021 年に原因不明の胎児構造異常 133 例で WES トリオ解析を行い、コピー数多型を含めた原因レアバリエントを絞り込み、臨床経過と併せて評価したが、83 例 (62.4%) で原因が同定出来なかった。これらの原因不明例に対し、診断率向上のために 3 つのアプローチで再解析を実施した。①遺伝的不寛容の観点から算出される loss-of-function observed/expected upper bound fraction (LOEUF) score で結果を再評価し、2 例で病的バリエントを同定した。②既知の疾患原因遺伝子リストを作成し spliceAI を用いてイントロンも含めたバリエントを評価し、1 例で病的バリエント候補を同定した。③LOEUF score の低い 2971 遺伝子を対象とし、イントロンを含むバリエントを spliceAI で再評価することで 1 例で胎児水腫の有力な新規原因遺伝子候補を見出した。LOEUF score を併用したイントロンバリエント評価は WES での診断率向上に寄与すると期待された (Taniguchi K *et al.* 投稿準備中)。

4.2 腫瘍エピゲノム解析

小児 AML は RUNX1-RUNX1T1 融合遺伝子や、FLT3-ITD 遺伝子変異などの予後決定推測因子が見つかっている。しかしながら、一部の症例では予後因子が不明であった。64 人の小児 AML 患者のがん細胞の DNA メチル化解析の結果、小児 AML の DNA メチル化パターンは AML の遺伝子異常との関連性が強いことが判明した。また、ゲノム内の特定の領域で DNA 高メチル化を示す AML は、低メチル化を示す AML に比べて非常に予後が不良であることを発見した。さらに、予後不良因子である FLT3-ITD 遺伝子変異を持つ小児 AML のなかでも、予後不良な AML とそうでない AML を DNA メチル化パターンから予測できる可能性があることを発見した。予後不良な AML に共通して認められた DNA メチル化異常のモチーフ解析の結果より STAT を標的とした治療戦略が有効である可能性を示唆した (Yamato G*, Kawai T* *et al. Blood Adv.* 2022 * 同等貢献)。

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Nishiyama M, Wada S, Hasegawa F, Uehara Y, Ozaki M, Hata K, Ito Y, Sago H : Confined placental mosaicism of trisomy 6 detected through genome-wide NIPT was associated with placental abruption. Clin Case Rep. 2021 Dec 5;9:e05155. doi: 10.1002/ccr3.5155. eCollection 2021 Dec.
2. 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. Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Oct 16;23:424-433. doi: 10.1016/j.omtm.2021.10.003. eCollection 2021 Dec 10.
3. Ishikura S, Yoshida K, Hashimoto S, Nakabayashi K, Tsunoda T, Shirasawa S : CENP-B promotes the centromeric localization of ZFAT to control transcription of noncoding RNA. J Biol Chem. 2021;297:101213. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101213. Epub 2021 Sep 20.
4. Hori A, Migita O, Kawaguchi-Kawata R, Narumi-Kishimoto Y, Takada F, Hata K : A novel TAB2

- mutation detected in a putative case of frontometaphyseal dysplasia. *Hum Genome Var.* 2021;8:40. doi: 10.1038/s41439-021-00166-6.
5. 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 in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2021;5:5420-5428. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005507.
 6. Hori A, Ogata-Kawata H, Sasaki A, Takahashi K, Taniguchi K, Migita O, Kawashima A, Okamoto A, Sekizawa A, Sago H, Takada F, Nakabayashi K, Hata K : Improved library preparation protocols for amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHD-positive D antigen-negative alleles. *BMC Res Notes.* 2021;14:380. doi: 10.1186/s13104-021-05793-4.
 7. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T, Miyata K, Yotsumoto F, Nabeshima K, Setoue T, Nagamitsu S, Hattori M, Hata K, Miyamoto S : Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study. *Sci Rep.* 2021;11:18971. doi: 10.1038/s41598-021-98587-4.
 8. Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Mori T, Yoshida M, Yoshida K, Kohri M, Ishihara T, Yasue S, Imamura T, Endo M, Miyamoto S, Ohki K, Sanada M, Kiyokawa N, Ogawa S, Yoshioka T, Hata K, Takagi M, Kato M : Genetic features of B-cell lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022;5:e1559. doi: 10.1002/cnr2.1559.
 9. Takano T, Ota H, Ohishi H, Hata K, Furukawa R, Nakabayashi K : Clinical Reports Adult acampomelic campomelic dysplasia and disorders of sex development due to a reciprocal translocation involving chromosome 17q24.3 upstream of the SOX9 gene. *Eur J Med Genet .* 2021;64:104332. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104332.
 10. Yoshikawa K, Kiyoshima C, Hirakawa T, Urushiyama D, Fukagawa S, Izuchi D, Sanui A, Kurakazu M, Miyata K, Nomiyama M, Setoue T, Nagamitsu S, Nabeshima K, Hata K, Yasunaga S, Miyamoto S : Diagnostic predictability of miR-4535 and miR-1915-5p expression in amniotic fluid for foetal morbidity of infection. *Placenta.* 2021;114:68-75. doi: 10.1016/j.placenta.2021.08.059.
 11. Yoshida M, Tomizawa D, Yoshimura S, Osumi T, Nakabayashi K, Ogata-Kawata H, Ishiwata K, Sato-Otsubo A, Kimura Y, Ito S, Matsumoto K, Deguchi T, Kiyokawa N, Yoshioka T, Hata K, Kato M : Genetic features of precursor B-cell phenotype Burkitt leukemia with IGH-MYC rearrangement. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022;5:e1545. doi: 10.1002/cnr2.1545. Epub 2021 Sep 2.
 12. Hashimoto S, Nagai M, Nishi K, Ishikura S, Nakabayashi K, Yazaki R, Ohshima T, Suenaga M, Shirasawa S, Tsunoda T : Growth Suppression of Cancer Spheroids With Mutated KRAS by Low-toxicity Compounds from Natural Products. *Anticancer Res.* 2021;41:4061-4070. doi: 10.21873/anticancer.15207.
 13. Kasuga Y, Kawai T, Miyakoshi K, Saisho Y, Tamagawa M, Hasegawa K, Ikenoue S, Ochiai D, Hida M, Tanaka M, Hata K : Epigenetic Changes in Neonates Born to Mothers With Gestational Diabetes Mellitus May Be Associated With Neonatal Hypoglycaemia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:690648. doi: 10.3389/fendo.2021.690648.
 14. Ito N, Tsukamoto K, Taniguchi K, Takahashi K, Okamoto A, Aoki H, Otera-Takahashi Y, Kitagawa M, Ogata-Kawata H, Morita H, Hata K, Nakabayashi K : Isolation and characterization of fetal nucleated red blood cells from maternal blood as a target for single cell sequencing-based non-invasive genetic testing. *Reprod Med Biol.* 2021 Jun 14;20(3):352-360. doi: 10.1002/rmb2.12392.
 15. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, Nagayoshi M, Sakuraba Y, Yamasaki F, Hata K, Miyamoto S, Itakura A, Takeda S, Tanaka A : Analysis of vaginal and

- endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. *Reprod Med Biol.* 2021;20:334-344. doi: 10.1002/rmb2.12389.
16. 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; Japan Children's Cancer Study Group (JCCG) : Characteristics of genetic alterations of peripheral T-cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *Br J Haematol.* 2021;194:718-729. doi: 10.1111/bjh.17639.
 17. Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M : Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements. *Clin Epigenetics.* 2021;13:134. doi: 10.1186/s13148-021-01121-6.
 18. 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. *Clin Epigenetics.* 2021;13:119.
 19. Kiyoshima C, Shirasu N, Urushiyama D, Fukagawa S, Hirakawa T, Yoshikawa K, Izuchi D, Miyata K, Kurakazu M, Yotsumoto F, Hiromatsu K, Nomiyama M, Eiji O, Hirose S, Ogura Y, Hayashi T, Hata K, Nabeshima K, Yasunaga S, Miyamoto S : MicroRNAs miR-4535 and miR-1915-5p in amniotic fluid as predictive biomarkers for chorioamnionitis. *Future Sci OA.* 2021;7:FSO686. doi: 10.2144/fsoa-2021-0006.
 20. Aoki S, Hirata Y, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Suzuki H, Kosaki K, Amagai M, Kubo A : Frequent FGFR3 and Ras Gene Mutations in Skin Tags or Acrochordons. *J Invest Dermatol.* 2021;141:2756-2760.e8. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.028. Epub 2021 Apr 30.
 21. Sun S, Yano S, Nakanishi MO, Hirose M, Nakabayashi K, Hata K, Ogura A, Tanaka S : Maintenance of mouse trophoblast stem cells in KSR-based medium allows conventional 3D culture. *J Reprod Dev.* 2021;67:197-205. doi: 10.1262/jrd.2020-119.
 22. Kashima K, Kawai T, Nishimura R, Shiwa Y, Urayama KY, Kamura H, Takeda K, Aoto S, Ito A, Matsubara K, Nagamatsu T, Fujii T, Omori I, Shimizu M, Hyodo H, Kugu K, Matsumoto K, Shimizu A, Oka A, Mizuguchi M, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi N : Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data. *Sci Rep.* 2021;11:3381. doi: 10.1038/s41598-021-83016-3.
 23. Hana T, Ogiwara H, Migita O, Nakabayashi K, Hata K, Morota N : Deleterious fibronectin type III-related gene variants may induce a spinal extradural arachnoid cyst: an exome sequencing study of identical twin cases. *Childs Nerv Syst.* 2021;37:2329-2334. doi: 10.1007/s00381-021-05137-4.
 24. Taniguchi K, Inoue M, Arai K, Uchida K, Migita O, Akemoto Y, Hirayama J, Takeuchi I, Shimizu H, Hata K : Novel TNFAIP3 microdeletion in a girl with infantile-onset inflammatory bowel disease complicated by a severe perianal lesion. *Hum Genome Var.* 2021;8:1. doi: 10.1038/s41439-020-00128-4.
 25. Shiiya C, Aoki S, Nakabayashi K, Hata K, Amagai M, Kubo A. Linear and disseminated porokeratosis in one family showing identical and independent second hits in MVD among skin lesions, respectively: A proof of concept study. *Br J Dermatol.* 2021;184:1209-1212.
 26. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M : 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. *J Med Genet.* 2021;58:427-432.
 27. Kuroda K, Nakagawa K, Horikawa T, Moriyama A, Ojio Y, Takamizawa S, Ochiai A, Matsumura Y, Ikemoto Y, Yamaguchi K, Sugiyama R : Increasing number of implantation failures and pregnancy

losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio. Am J Reprod Immunol. 2021;86:e13429. doi: 10.1111/aji.13429.

28. Hisano M, Nakagawa K, Kwak-Kim J, Sugiyama R, Sago H, and Yamaguchi K : Changes in the T-helper 1 and 2 cell populations during pregnancy in tacrolimus-treated women with repeated implantation failure and recurrent pregnancy loss. Human Fertility, 2021 Jul 24:1-8. doi: 10.1080/14647273.2021.1955415.

(2) 英文総説・著書
該当無し

(3) 和文総説・著書

1. 秦健一郎, 中林一彦, 河合智子. 遺伝子医学 MOOK 36 号「エピゲノムで新たな解明が進む『先天性疾患』」副島英伸, 秦健一郎 (編), メディカルドゥ, 2021
2. 秦健一郎. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第4章)周産期疾患・DOHaD 環境によるエピゲノムの変化と次世代への影響. 遺伝子医学 MOOK 2021;36:177-181
3. 河合智子. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第3章)先天性疾患 ヒストン修飾異常症 Wolf-Hirschhorn 症候群. 遺伝子医学 MOOK 2021;36:111-114
4. 中林一彦. 【エピゲノムで新たな解明が進む「先天性疾患」】(第2章)エピゲノム解析技術 ヒト疾患研究のための DNA メチル化解析技術. 遺伝子医学 MOOK 2021;36:38-44
5. 秦健一郎. エピゲノムの異常とヒト疾患 ―遺伝子変異を伴わない遺伝子機能異常―. 血栓止血誌 2021;32:619-624.
6. 秦健一郎. イートロスを防いで, 胎内から百寿までの健康社会を実現する栄養食事療法. Medical Practice 2021;38:1294-1304.
7. 秦健一郎. 出生前検査における次世代シーケンサーによる遺伝子解析の活用. これからの出生前遺伝学的検査を考える【各論】確定的な遺伝子解析法とその活用. 周産期医学 2021;5:727-730.
8. 秦健一郎. 日本人の疾患と健康のためのバイオバンクとデータベース活用法 試料と情報の的確な探し方と使い方.(第5章)各疾患領域での実例 成育疾患研究における NCCHD バイオバンクの活用例. 実験医学増刊 2021;39:1148-1151.
9. 中林一彦. 「摂食障害の遺伝的要因と神経内分泌学的病態」臨床精神医学 2021;50 (1):83-86
10. 中林一彦. 「ヒトゲノム事典」編者・井ノ上逸朗ら(一色出版)において 第11章「エピゲノム」(DNA メチル化・ヒストン修飾)、第25章「生殖と性差にかかわる遺伝子」(インプリンティングを受ける遺伝子)を分担執筆, 2021

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Hata K. : Epigenetic changes in the offspring affected by the fetal and neonatal adverse environment. Symposium 3: Multiomic approaches in allergic diseases, 2021 KAPARD-APAPARI Joint Congress, virtual conference, 2021.5.22.(国際学会 シンポジウム招待演者での発表)

(2) 国際学会等一般演題発表
該当無し

(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. 秦健一郎. 「成育バイオバンク：試料・データ管理における特徴と今後の展開」つくばデジタルバイオ国際拠点 web 講演会, Web 開催, 2021.10.20
2. 秦健一郎. 「生殖医療・周産期医療へのゲノム/エピゲノム解析の応用」第6回せとうち ART

- 研究会, Web 開催, 2021.10.9
3. 秦健一郎. 「環境によるエピゲノム変化とその影響」第48回日本毒性学会学術年会, Web 開催, 2021.7.7
 4. 秦健一郎. 「環境によるエピゲノム変化とヒト疾患」第20回新生児栄養フォーラム, Web 開催, 2021.6.20
 5. 秦健一郎. 「生殖補助医療とエピジェネティクス~DOHaDの視点から~」日本受精着床学会主催 第17回ART生涯研修コース, オンデマンド配信, 2021.3.14-2021.5.14
 6. 秦健一郎. 東京農業大学大学院 動物生命学特論II, 東京農業大学大学院, Web 開催, 2021.11.26
 7. 秦健一郎. 北里大学理学部特別講義 環境による変化は遺伝する?-明日から役立つかもしれない遺伝子だけでは説明できない遺伝現象のしくみ-, 北里大学, Web 開催, 2021.11.4
 8. 秦健一郎. 「成育バイオバンク: 試料・データ管理における特徴と今後の展開」つくばデジタルバイオ国際拠点 web 講演会, Web 開催, 2021.10.20
 9. 秦健一郎. 「生殖医療・周産期医療へのゲノム/エピゲノム解析の応用」第6回せとうちART研究会, Web 開催, 2021.10.9
 10. 秦健一郎. 「環境によるエピゲノム変化とその影響」第48回日本毒性学会学術年会, Web 開催, 2021.7.7
 11. 秦健一郎. 「環境によるエピゲノム変化とヒト疾患」第20回新生児栄養フォーラム, Web 開催, 2021.6.20
 12. 秦健一郎. 「生殖補助医療とエピジェネティクス~DOHaDの視点から~」日本受精着床学会主催 第17回ART生涯研修コース, オンデマンド配信, 2021.3.14-2021.5.14
 13. 中林一彦. 「組織細胞生物学総論・遺伝学・発生学」福岡大学, Web 開催, 2021.5.24

(4) 国内学会一般演題
20題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕(研究代表者)

1. 秦健一郎 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「精緻エピゲノム解析技術開発とIRUD未解明症例への応用」(2020年度~2022年度)
97,500千円; 間接経費含む(総額)(2021年度)

〔文部省科学研究費〕(研究代表者)

1. 秦健一郎 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「ヒト胎芽期・胎児期・新生児期の環境因子によるエピゲノム変異とその経時的変化の同定」(2021年度~2023年度)
7,410千円; 間接経費含む(2021年度)
2. 秦健一郎 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 挑戦的研究 (萌芽)
研究課題名「少数細胞エピゲノミクス技術を利用した子宮内膜症の網羅的エピゲノム解析」(2021年度~2022年度)
3,250千円; 間接経費含む(2021年度)
3. 河合智子 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「出生体重とは独立した子宮内栄養環境の胎児の健康への影響の解明」(2019年度~2021年度)
260千円; 間接経費含む(2021年度)

4. 谷口公介 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「TGFβ-SMAD を介した胎盤 m6A 修飾解析による妊娠合併症の病態解明」（2020 年度～2021 年度）
1,820 千円；間接経費含む（2021 年度）
〔成育医療研究開発費〕（研究代表者）
 1. 2019A-4 秦健一郎 研究課題名「周産期精密医療のための体系的症例収集体制構築とクリニカルシーケンス・クリニカルメタゲノミクス基盤整備に関する研究」（2019～2021 年度）
11,520 千円；研究班全体（2021 年度）
 2. 2020B-9 中林一彦 研究課題名「無侵襲的胎児 RHD ジェノタイピング技術を遺伝学的検査として確立するための精度評価」（2020 年度～2022 年度）
2,520 千円；研究班全体（2021 年度）
 3. 2020B-21 河合智子 研究課題名「正常胎児発育に寄与する胎盤エピトランスクリプトーム制御機構の解明」
2,700 千円；研究班全体（2021 年度）

公的研究費（研究分担者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕（研究分担者）

1. 秦健一郎 「医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 基盤技術開発プロジェクト」 研究課題名「ICT・AI を活用した自閉スペクトラム症(ASD)児の悉皆的早期発見・診断システムと患者レジストリをもとにした「誰一人取り残さない」当事者支援及びオールジャパン体制による ASD 研究コンソーシアムの構築」 研究代表者：立花良介（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
2,600 千円；間接経費含む（2021 年度）
2. 秦健一郎 「成育疾患克服等総合研究事業」 研究課題名「生殖補助医療の出生児の長期予後と技術の安全性に関する研究」 研究代表者：苛原稔（徳島大学）（2019 年度～2021 年度）
988 千円；間接経費含む（2021 年度）
3. 中林一彦 「成育疾患克服等総合研究事業」 研究課題名「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」 研究代表者：阿久津英憲（成育医療研究センター）（2020～2022 年度）
1,040 千円；間接経費含む（2021 年度）
4. 中林一彦 「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）
1,040 千円；間接経費含む（2021 年度）
5. 河合智子 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「小児急性骨髄性白血病における簡便かつ高精度のリスク層別化の構築」 研究代表者：柴徳生（横浜市立大学）（2020 年度～2022 年度）
3,900 千円；間接経費含む（2021 年度）

〔文部省科学研究費〕（研究分担者）

1. 秦健一郎 科学技術振興機構（JST）（JST 共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)）研究課題名「つくば型デジタルバイオエコノミー社会形成の国際拠点」 研究代表者：西山博之（筑波大学）（2020 年度-2029 年度）
2,000 千円；間接経費含む（2021 年度）
2. 秦健一郎 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「羊水塞栓症の遺伝的リスク背景ならびに発症機序の解明：新たな治療戦略を目指して」 研究代表者：伊東宏晃（浜松医科大学）（2020 年度～2022 年度）

- 390 千円；間接経費含む（2021 年度）
3. 秦健一郎 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「日本人妊娠糖尿病における母児糖代謝異常に関わるゲノム・エピゲノム解析」
研究代表者：宮越敬（慶應義塾大学）（2019 年度～2021 年度）
130 千円；間接経費含む（2021 年度）
 4. 中林一彦 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胚分子機序の解明」 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）
520 千円；間接経費含む（2021 年度）
 5. 河合智子 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「日本人妊娠糖尿病における母児糖代謝異常に関わるゲノム・エピゲノム解析」
研究代表者：宮越敬（慶應義塾大学）（2019 年度～2021 年度）
130 千円；間接経費含む（2021 年度）
〔成育医療研究開発費〕（研究分担者）
 1. 秦健一郎 2020B-16 吉田和恵 研究課題名「アトピー性皮膚炎発症因子解明のための皮膚バ
リア及び遺伝情報解析」（2020 年度～2022 年度）
140 千円
 2. 中林一彦 2020B-1 高田修治 研究課題名「ゲノム編集による疾患の原因遺伝子同定や病態
解明のための基盤技術開発」（2020 年度～2022 年度）
720 千円
 3. 中林一彦 2020B-2 内山徹 研究課題名「小児の難治性疾患に対する遺伝子治療における安
全性の管理基準の創出を目的とした高精度の遺伝毒性モニタリング法の開発」（2020 年度
～2022 年度）
750 千円
 4. 緒方広子 2021C-3 青砥早希 研究課題名「既存検体の再解析による日本人の遺伝子発現制御領
域多型の収集と WEB データベース化」（2021 年度）

私的研究費（研究代表者）

1. 秦健一郎 2020 年度 内藤記念科学奨励金・研究助成 研究課題名「正常子宮内膜分化と子
宮内膜症のエピゲノム制御機構解明と数理モデル化」
3,000 千円（2021 年度～2022）

【その他】

〔教育活動〕

秦健一郎

東京農業大学バイオサイエンス学科 客員教授
東京農工大学 客員講師
東京医科歯科大学大学院 連携教授
聖マリアンナ医科大学 客員教授
東京大学 客員講師
筑波大学 客員講師
北里大学 客員講師
浜松医科大学 客員講師

中林一彦

福岡大学医学部講義（分子遺伝学）

[審査等]

秦健一郎

国際学術誌 査読 11 編
北里大学 プロジェクト研究外部評価委員
CITI Japan プロジェクト 外部協力教員
未来価値創造実践人材育成コンソーシアム 第一次選考書類審査
環境情報科学センター エコチル調査支援

中林一彦

国際学術誌 査読 10 編

河合智子

国際学術誌 査読 5 編

[研究所運営への貢献]

秦健一郎

倫理予備審査委員会 基礎医学研究部会委員
研究所予算委員会 委員

中林一彦

遺伝子組換え実験安全委員会 委員
セミナー庶務係

河合智子

麻薬・劇毒物管理委員会 委員

[学会活動]

秦健一郎

日本人類遺伝学会 理事
日本 DOHaD 学会 幹事

中林一彦

日本人類遺伝学会 評議員

[その他]

中林一彦

遺伝子医学 編集委員
IRUD リソース活用委員会 委員
Frontiers in Genetics Associate Editor (Epigenomics and Epigenetics)
環境省エコチル調査・遺伝子解析計画検討プロジェクト 委員

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Oshina K, Kamei Y, Hori A, Hasegawa F, Taniguchi K, Migita O, Itakura A, Hata K: A novel FLNA variant in a fetus with skeletal dysplasia. Hum Genome Var. 2022 Dec 13;9(1):45. doi: 10.1038/s41439-022-00224-7.
2. Nakabayashi K, Yamamura M, Hasegawa K, Hata K: Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS). Methods Mol Biol. 2023;2577:39-51. doi: 10.1007/978-1-0716-2724-2_3. First Online: 30 September 2022
3. Kobayashi Y, Ito Y, Taniguchi K, Harada K, Yamamura M, Sato T, Takahashi K, Kawame H, Hata K, Samura O, Okamoto A : Novel missense COL2A1 variant in a fetus with achondrogenesis type II.

- Hum Genome Var. 2022 Nov 15;9(1):40. doi: 10.1038/s41439-022-00218-5.
4. Watanabe K, Kimura S, Seki M, Isobe T, Kubota Y, Sekiguchi M, Sato-Otsubo A, Hiwatari M, Kato M, Oka A, Koh K, Sato Y, Tanaka H, Miyano S, Kawai T, Hata K, Ueno H, Nannya Y, Suzuki H, Yoshida K, Fujii Y, Nagae G, Aburatani H, Ogawa S, Takita J : Identification of the ultrahigh-risk subgroup in neuroblastoma cases through DNA methylation analysis and its treatment exploiting cancer metabolism. *Oncogene*. 2022 Nov;41(46):4994-5007. doi: 10.1038/s41388-022-02489-2. Epub 2022 Nov 1.
 5. 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. *Mol Genet Metab Rep*. 2022 Sep 28;33:100921. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100921. eCollection 2022 Dec.
 6. Hamaguchi Y, Mishima H, Kawai T, Saitoh S, Hata K, Kinoshita A, Yoshiura KI : Identification of unique DNA methylation sites in Kabuki syndrome using whole genome bisulfite sequencing and targeted hybridization capture followed by enzymatic methylation sequencing. *J Hum Genet*. 2022 Dec;67(12):711-720. doi: 10.1038/s10038-022-01083-4. Epub 2022 Sep 27.
 7. Okazaki Y, Taniguchi K, Miyamoto Y, Kinoshita S, Nakabayashi K, Kaneko K, Hamada H, Satoh T, Murashima A, Hata K : Glucocorticoids increase the risk of preterm premature rupture of membranes possibly by inducing ITGA8 gene expression in the amnion. *Placenta*. 2022 Aug 18;128:73-82. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.012. Online ahead of print.
 8. Saito S, Ono N, Sasaki T, Aoki S, Kosaki K, Kuze B, Nakabayashi K, Amagai M, Kubo A : Neurofibromatosis type 2 with mild Pierre-Robin sequence showing a heterozygous chromosome 22q12 microdeletion encompassing NF2 and MN1. *J Hum Genet*. 2022 Aug 15. doi: 10.1038/s10038-022-01068-3. Online ahead of print.
 9. Ito Y, Kamide T, Taniguchi K, Sato T, Yamamura M, Konishi A, Takahashi K, Kishi H, Hata K, Samura O, Okamoto A : Pregnancy Outcome and Postnatal Chromosome Analysis of the Cord Blood and Chorionic Villi in Two Cases after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2022 Jul 19;2022:1763948. doi: 10.1155/2022/1763948. eCollection 2022.
 10. Yoshida K, Nishi K, Ishikura S, Nakabayashi K, Yazaki R, Ohshima T, Suenaga M, Shirasawa S, Tsunoda T : Cancer Spheroid Proliferation Is Suppressed by a Novel Low-toxicity Compound, Pyra-Metho-Carnil, in a Context-independent Manner. *Anticancer Res*. 2022;42:3993-4001. doi: 10.21873/anticancer.15895.
 11. Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akustu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M : Familial pseudohypoparathyroidism type 1B caused by an SVA retrotransposon insertion on the GNAS locus. *J Bone Miner Res*. 2022;37:1850-1859. doi: 10.1002/jbmr.4652. Epub 2022 Aug 17.
 12. Tsuruta S, Kawasaki T, Machida M, Iwatsuki K, Inaba A, Shibata S, Shindo T, Nakabayashi K, Hakamada K, Umezawa A, Akutsu H : Development of Human Gut Organoids With Resident Tissue Macrophages as a Model of Intestinal Immune Responses. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14(3):726-729.e5. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.06.006. Epub 2022 Jun
 13. Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Ishiwata K, Yamada Y, Yoshida M, Yoshida K, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, Tomizawa D, Takasugi N, Takita J, Miyazaki O, Kiyokawa N, Yoneda A, Kanamori Y, Hishiki T, Matsumoto K, Hata K, Yoshioka T, Kato M : Quantitative assessment of copy number alterations by liquid biopsy for neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61:662-669. doi: 10.1002/gcc.23073.
 14. Hori A, Migita O, Isogawa N, Takada F, Hata K : A novel TP63 variant in a patient with ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip/palate syndrome and Rapp-Hodgkin syndrome-like ectodermal dysplasia. *Hum Genome Var*. 2022;9:17. doi: 10.1038/s41439-022-00186-w.
 15. 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 : Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia. Clin Epigenetics, 2022;14:64. doi: 10.1186/s13148-022-01280-0.
16. Kyodo R, Takeuchi I, Narumi S, Shimizu H, Hata K, Yoshioka T, Tanase-Nakao K, Shimizu T, Arai K : Novel biallelic mutations in the DUOX2 gene underlying very early-onset inflammatory bowel disease: A case report. Clin Immunol. 2022;238:109015. doi: 10.1016/j.clim.2022.109015. Epub 2022 Apr 14.
 17. Nakajima K, Suzuki H, Yamamoto M, Yamamoto T, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K, Nakajima H, Sano S, Kubo A : A familial case of periodontal Ehlers-Danlos syndrome lacking skin extensibility and joint hypermobility with a missense mutation in C1R. J Dermatol. 2022;49:714-718. doi: 10.1111/1346-8138.16372.
 18. Kasuga Y, Kawai T, Miyakoshi K, Hori A, Tamagawa M, Hasegawa K, Ikenoue S, Ochiai D, Saisho Y, Hida M, Tanaka M, Hata K : DNA methylation analysis of cord blood samples in neonates born to gestational diabetes mothers diagnosed before 24 gestational weeks. BMJ Open Diabetes Res Care. 2022;10:e002539. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002539.
 19. Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y : Genome-wide DNA Methylation Analysis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. Blood Adv. 2022;6:3207-3219. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005381.
 20. Sato-Otsubo A, Osumi T, Yoshida M, Iguchi A, Fukushima T, Nakabayashi K, Ogawa S, Hata K, Kato M : Genomic analysis of two rare cases of pediatric Ph-positive T-ALL. Pediatr Blood Cancer. 2022;69:e29427. doi: 10.1002/pbc.29427. Epub 2021 Oct 31.
 21. Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T : Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL. Blood Adv. 2022;6:212-224. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004271.
 22. 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. Sci Rep. 2022;12:3730. doi: 10.1038/s41598-022-07560-2.
 23. Orimo K, Tamari M, Takeda T, Kubo T, Rückert B, Motomura K, Sugiyama H, Yamada A, Saito K, Arae K, Kuriyama M, Hara M, Soyka MB, Ikutani M, Yamaguchi S, Morimoto N, Nakabayashi K, Hata K, Matsuda A, Akdis CA, Sudo K, Saito H, Nakae S, Tamaoki J, Tagaya E, Matsumoto K, Morita H : Direct platelet adhesion potentiates group 2 innate lymphoid cell functions. Allergy. 2022;77:843-855. doi: 10.1111/all.15057. Epub 2021 Aug 24.
 24. Morita M, Takeuchi I, Kato M, Migita O, Jimbo K, Shimizu H, Yoshimura S, Tomizawa D, Shimizu T, Hata K, Ishiguro A, Arai K : Intestinal outcome of bone marrow transplantation for monogenic inflammatory bowel disease. Pediatr Int. 2022;64:e14750. doi: 10.1111/ped.14750. Epub 2021 Jun 25.
 25. Funaki T, Sanpei M, Morisaki N, Mizoue T, Yamaguchi K : Serious Vitamin D Deficiency in Health-Care Workers during the COVID-19 Pandemic. 2022 Jan 4. BMJ Nutrition, Prevention & Health. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000364>
 26. Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, Iwamoto N, Funaki T, Yamada M, Ozawa N, Yamaguchi K, Miyairi I, Ohmagari N : Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnant women: a propensity score matched analysis of the data from the COVID-19 Registry Japan. Clin Infect Dis. 2022;75:e397-e402. Doi: 10.1093/cid/ciac028.
 27. Sampei M, Okubo R, Sado M, Piedvache A, Mizoue T, Yamaguchi K, Morisaki N : Emotional

- Exhaustion of Burnout Among Medical Staff and Its Association With Mindfulness and Social Support: A Single Center Study During the COVID-19 Pandemic in Japan. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 774919. Published online 2022;13:774919. doi: 10.3389/fpsy.2022.774919.
28. Yamamoto S, Tanaka A, Ohmagari N, Yamaguchi K, Ishitsuka K, Morisaki N, Kojima M, Nishikimi A, Tokuda H, Inoue M, Tanaka S, Umezawa J, Okubo R, Nishimura K, Konishi M, Miyo K, Mizoue T : Use of heated tobacco products, moderate alcohol drinking, and anti-SARS-CoV-2 IgG antibody titers after BNT162b2 vaccination among Japanese healthcare workers. *Prev Med*. 2022;161:107123. doi: 10.1016/j.ypmed.2022.107123. Epub 2022 Jul 1.
 29. Maki W, Ishitsuka K, Yamaguchi K and Morisaki N : Vaccine Literacy, COVID-19 Vaccine-Related Concerns, and Intention to Recommend COVID-19 Vaccines of Healthcare Workers in a Pediatric and Maternity Hospital: A Cross-Sectional Study. **Vaccines** 2022;10:1482. doi: 10.3390/vaccines10091482.
 30. Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, Iwamoto N, Funaki T, Yamada M, Ozawa N, Yamaguchi K, Miyairi I, Ohmagari N : Comparison of clinical characteristics of COVID-19 in pregnant women between the Delta and Omicron variants of concern predominant period. *J Infect Chemother*. 2022:S1341-321X(22)00264-1. doi: 10.1016/j.jiac.2022.09.005.
 31. Tsurane K, Umehara N, Nakayama T, Okada K, Inoue M, Ogawa K, Sago H, Miyasaka N, Yamaguchi K : Pertussis, diphtheria, and tetanus antibodies seroprevalence in pregnant women and neonates, as a preliminary data for introduction of preconception or prenatal DTaP vaccination among Japanese society. *Vaccine*. 2022;40:7122-7129. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.092. Epub 2022 Oct 28.

(2) 英文総説・著書

該当無し

(3) 和文総説・著書

1. 秦健一郎. 【今知っておきたいゲノム医療と遺伝子治療-基礎から臨床まで】エピジェネティクスとは その分子の実体とゲノム医療との関連. *小児内科* 2022;54:264-268
2. 秦健一郎. 【早産と妊娠高血圧腎症:病因・病態生理-私はこうみる】早産 遺伝学的観点から. *産科と婦人科* 2022;89:115-119
3. 秦健一郎. 環境とエピゲノムの異常 遺伝子変異を伴わない遺伝子機能異常と疾患との関係. *BIO Clinica* 2022;37:108-114

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当無し

(2) 国際学会等一般演題発表

1. Hori A, Sasaki A, Takahashi K, Ogata-Kawata H, Taniguchi K, Migita O, Kawashima A, Okamoto A, Sekizawa A, Sago H, Takada F, Hata K, Nakabayashi K : Amplicon sequencing-based noninvasive fetal genotyping for RHDPositive D antigen-negative alleles. *ASHG 2022 Annual Meeting*. Los Angeles, 2022.10.27. ポスター発表
2. Yamato G, Kawai T, Shiba N, Hara Y, Ohki K, Kaburagi T, Ishikita E, Kawasaki H, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Takizawa T, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi, Y. Prognosis of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with KMT2A-MLLT3 According to DNA Methylation Patterns: Jccg JPLSG AML-05 Study. 64th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. New Orleans, 2022.12.12. ポスター発表

(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. 中林一彦：「希少疾患ゲノム診断率向上のためのエピゲノムアプローチ」第15回日本エピジェネティクス研究会年会，福岡，2022.6.9
2. 中林一彦：「無侵襲的胎児 RHD ジェノタイピング技術による 胎児 RhD 血液型診断」第12回福岡大学周産期研究会，福岡大学，2022.10.13
3. 河合智子：「数10年単位の栄養学」第9回 日本時間栄養学会学術大会，ハイブリッド開催（福岡市），2022.8.26

(4) 国内学会一般演題
15 題 （省略）

【研究費】

公的研究費（研究代表者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 秦健一郎 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「精緻エピゲノム解析技術開発と IRUD 未解明症例への応用」（2020 年度～2022 年度）
140,400 千円；間接経費含む（総額）（2022 年度）

〔文部省科学研究費〕

1. 秦健一郎 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「ヒト胎芽期・胎児期・新生児期の環境因子によるエピゲノム変異とその経時的変化の同定」（2021 年度～2023 年度）
5,070 千円；間接経費含む（2022 年度）
2. 中林一彦 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「ヒト胎盤・子宮内膜細胞のゲノム空間配置解明と疾患ゲノム研究への応用」（2022 年度～2024 年度）
7,540 千円；間接経費含む（総額）（2022 年度）
3. 河合智子 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「胎児期栄養環境の評価と至適栄養条件の探索」（2022 年度～2024 年度）
1,820 千円；間接経費含む（2022 年度）
4. 谷口公介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「ヒト胎盤幹細胞を用いたエピトランスクリプトーム解析による妊娠合併症の病態解明」（2022 年度～2024 年度）
1,300 千円；間接経費含む（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 2020B-9 中林一彦 研究課題名「無侵襲的胎児 RHD ジェノタイピング技術を遺伝学的検査として確立するための精度評価」（2020 年度～2022 年度）
1,890 千円；研究班全体（2022 年度）
2. 2020B-21 河合智子 研究課題名「正常胎児発育に寄与する胎盤エピトランスクリプトーム制御機構の解明」（2020 年度～2022 年度）
1,215 千円；研究班全体（2022 年度）
3. 2022C-15 田山千春 研究課題名「臨床検体に応用可能なシングルセル遺伝子発現解析支援体制の構築」（2022 年度）
1,200 千円；研究班全体（2022 年度）

公的研究費（研究分担者）

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 秦健一郎 「医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 基盤技術開発プロジェクト」 研究課題名「ICT・AIを活用した自閉スペクトラム症(ASD)児の悉皆的早期発見・診断システムと患者レジストリをもとにした「誰一人取り残さない」当事者支援及びオールジャパン体制による ASD 研究コンソーシアムの構築」 研究代表者：立花良介（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
6,500 千円；間接経費含む（2022 年度）
2. 中林一彦 「成育疾患克服等総合研究事業」 研究課題名「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」 研究代表者：阿久津英憲（成育医療研究センター）（2020 年度～2022 年度）
910 千円；間接経費含む（2022 年度）
3. 中林一彦 「医薬品等規制調和・評価研究事業」 研究課題名「in vivo 遺伝子治療における患者検体を用いた AAV ベクター由来遺伝子治療用製品の品質・有効性・安全性評価系の開発」 研究代表者：小野寺雅史（成育医療研究センター）（2022 年度～2024 年度）
4. 河合智子 「革新的がん医療実用化研究事業」 研究課題名「小児急性骨髄性白血病における簡便かつ高精度のリスク層別化の構築」 研究代表者：柴徳生（横浜市立大学）（2020 年度～2022 年度）
1,300 千円；間接経費含む（2022 年度）

〔文部省科学研究費〕

1. 秦健一郎 科学技術振興機構（JST）（JST 共創の場形成支援プログラム(COI-NEXT)）研究課題名「つくば型デジタルバイオエコノミー社会形成の国際拠点」 研究代表者：西山博之（筑波大学）（2020 年度-2029 年度）
2,000 千円；間接経費含む（2022 年度）
2. 秦健一郎 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「羊水塞栓症の遺伝的リスク背景ならびに発症機序の解明：新たな治療戦略を目指して」 研究代表者：伊東宏晃（浜松医科大学）（2020 年度～2022 年度）
390 千円；間接経費含む（2022 年度）
3. 中林一彦 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胚分子機序の解明」 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）
260 千円；間接経費含む（2022 年度）
4. 中林一彦 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「ヒト胎芽期・胎児期・新生児期の環境因子によるエピゲノム変異とその経時的変化の同定」 研究代表者：秦健一郎（成育医療研究センター）（2021 年度～2023 年度）
2,340 千円；間接経費含む（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 秦健一郎 2022A-3 鈴木朋 研究課題名「周産期医療に資する系統的症例収集体制構築とクリニカルシーケンス・クリニカルメタゲノミクス基盤整備による臨床研究の推進」
1,080 千円
2. 秦健一郎 2022B-16 小澤克典 研究課題名「ゲノム解析による胎児水腫の原因と病態生理の解明に関する研究」
（主任一括）
3. 秦健一郎 2020B-16 吉田和恵 研究課題名「アトピー性皮膚炎発症因子解明のための皮膚バリア及び遺伝情報解析」
（主任一括）

4. 中林一彦 2022A-2 阿久津英憲 研究課題名「難治性急性 GVHD の幹細胞治療有効性向上を目指す研究」(2022 年度～2024 年度)
1,000 千円
5. 中林一彦 2020B-1 高田修治 研究課題名「ゲノム編集による疾患の原因遺伝子同定や病態解明のための基盤技術開発」(2020 年度～2022 年度)
720 千円
6. 中林一彦 2020B-2 内山徹 研究課題名「小児の難治性疾患に対する遺伝子治療における安全性の管理基準の創出を目的とした高精度の遺伝毒性モニタリング法の開発」(2020 年度～2022 年度)
750 千円
7. 中林一彦 2022C-29 宮本義孝 研究課題名「小児疾患における人工組織シートの創製・保存と機能評価」(2022 年度)
200 千円
8. 河合智子 2022B-5 鏡雅代 研究課題名「新しいインプリンティング異常症の疾患概念の確立およびインプリンティング異常症の新規遺伝子診断法の開発」(2022 年度～2024 年度)
200 千円
9. 緒方広子 2022C-10 青砥早希 研究課題名「全ゲノムシーケンスデータ解析における生殖・周産期疾患の健常コントロールとなる構造多型データベースの開発」(2022 年度)

私的研究費 (研究代表者)

1. 中林一彦 テルモ生命科学振興財団(2022 年度 III研究助成金) 研究課題名「非侵襲的胎児 RHD 遺伝子型決定：ロバスト性の高い検査法の確立」
2,000 千円；総額
2. 河合智子 ダノン健康栄養財団助成金(2022 年度ダノン学術研究助成金) 研究課題名「周産期栄養環境が児の体質獲得に及ぼす機構の解明」
2,000 千円；総額

【その他】

[講演等]

中林一彦

1. 「無侵襲的胎児 RHD ジェノタイピング技術による 胎児 RhD 血液型診断」第 12 回福岡大学周産期研究会, 福岡大学, 2022.10.13

河合智子

2. 「数 10 年単位の栄養学」第 9 回 日本時間栄養学会学術大会, ハイブリッド開催(福岡市), 2022.8.26

[教育活動]

秦健一郎

東京農業大学バイオサイエンス学科 客員教授
東京農工大学 客員講師
東京医科歯科大学大学院 連携教授
聖マリアンナ医科大学 客員教授
東京大学 客員講師
筑波大学 客員講師

北里大学 客員講師
浜松医科大学 客員講師

[審査等]

秦健一郎

国際学術誌 査読 11 編
北里大学 プロジェクト研究外部評価委員
CITI Japan プロジェクト 外部協力教員
未来価値創造実践人材育成コンソーシアム 第一次選考書類審査
環境情報科学センター エコチル調査支援

中林一彦

国際学術誌 査読 8 編

河合智子

国際学術誌 査読 5 編

[研究所運営への貢献]

秦健一郎

倫理予備審査委員会 基礎医学研究部会委員
研究所予算委員会 委員

中林一彦

遺伝子組換え実験安全委員会 委員
セミナー庶務係
ゲノムエピゲノム解析センター 副センター長（事務局）

河合智子

麻薬・劇毒物管理委員会 委員

[学会活動]

秦健一郎

日本人類遺伝学会 理事
日本人類遺伝学会第 67 回大会 副大会長
日本 DOHaD 学会 幹事

中林一彦

日本人類遺伝学会 評議員
日本人類遺伝学会第 67 回大会プログラム委員・事務局

河合智子

日本 DOHaD 学会 学会誌・学術図書編集委員会委員

[その他]

中林一彦

遺伝子医学 編集委員
IRUD リソース活用委員会 委員
Frontiers in Genetics Associate Editor (Epigenomics and Epigenetics)
環境省エコチル調査・遺伝子解析計画検討プロジェクト 委員