

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の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. 転写因子 SOX9 をコードする遺伝子の発現調節機構の解析
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. ゲノムヒト化マウスによりヒトゲノム配列の機能解明
4. ヒトのフェニルケトン尿症の原因変異を有するモデルマウスの作出
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～R5 年 3 月）、大石瑛（東京医科歯科大学大学院～R5 年 3 月）、大内靖夫（千葉大学）、岡村晴紀（東京医科歯科大学大学院～R5 年 3 月）、小川湧也（北海道大学 大学院理学研究院研究員）、笠井杏香（東京医科歯科大学大学院～R5 年 3 月）、加藤朋子（東京都医学総合研究所～R5 年 3 月）、瓦田莉子（東京医科歯科大学大学院）、桐野玄（東京医科歯科大学大学院）、久世千寿宝（横浜市立大学大学院～R5 年 3 月）、佐藤友美（横浜市立大学大学院教授）、杉山かりん（横浜市立大学大学院）、NGUYEN DANG THANH PHONG（東京バイオテクノロジー専門学校 R5 年 10 月～）、土屋育（東京医科歯科大学大学院）、ト陌瑤（東京医科歯科大学大学院）、中谷久恵（東京医科歯科大学大学院）、長谷川碧（東京医科歯科大学大学院～R5 年 3 月）、古橋鈴音（東京医科歯科大学大学院 R5 年 4 月～）、舩越絢子（横浜市立大学大学院～R5 年 3 月）、目黒龍征（東京医科歯科大学 R5 年 6 月～R6 年 3 月）、森田真暢（東京医科歯科大学大学院）、安原美都（東京医科歯科大学大学院）、山野春樹（東京医科歯科大学大学院 R5 年 12 月～）、野辺美紀（明治大学 R5 年 8 月～）、坂本尚子（名古屋市立大学大学院 R5 年 10 月～R6 年 3 月）

研究補助員：平林美果、杉山有希

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター再生医療センター・研究所長 梅澤明弘（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・部長 深見真紀（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
3. 国立成育医療研究センター・理事 松原洋一（フェニルケトン尿症モデルマウスの作出と解析）
4. 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）
5. 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）
6. 国立成育医療研究センター再生医療センター・センター長 阿久津英憲（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免疫アレルギー・感染研究部・部長 松本健治、室長 森田英明（マイクロアレイ実験、遺伝子改変マウスの作製、セルソーティング）
8. 国立成育医療研究センター研究所小児生理学研究部・部長 森雅樹（遺伝子改変マウスの作製）
9. 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）
10. 国立成育医療研究センター研究所実験薬理研究室・室長 中村和昭（ゲノム編集支援、モデルマウスの行動解析）
11. 国立成育医療研究センター研究所薬剤治療研究部・上級研究員 宮本幸（ゲノム編集支援、Tg マウス作製支援）
12. 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）
13. 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）
14. 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）
15. 国立成育医療研究センター研究所 RI 管理室・室長 梨井康（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
16. 国立成育医療研究センター病院臨床検査部・上級専門職 真嶋隆一（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
17. 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）
18. 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）
19. 国立成育医療研究センター病院アレルギーセンター・医師 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）
20. 国立医薬品食品衛生研究所毒性部・部長 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、胎盤形成の分子機構）
21. 北海道大学大学院理学院・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）
22. 北海道大学大学院理学院・准教授 木村敦（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
23. 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）
24. 東京大学医学部・特任教授 小室一成、特任准教授 野村征太郎、特任助教 候聡志（ゲノム編集によるモデルマウス作製）

25. 東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授 佐々木雄彦、教授 佐々木純子、特別研究員 柳井翔吾（転写因子の *in vivo* 結合解析）
26. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授 鹿島田健一（転写因子の *in vivo* 結合解析）
27. 山梨大学生命環境学部・教授 鈴木堅太郎（ゲノム編集による遺伝子改変マウス作製）
28. 九州大学大学院医学研究院・准教授 馬場崇（転写因子の *in vivo* 結合解析）
29. 久留米大学医学部内科学講座・客員教授 諸橋憲一郎（転写因子の *in vivo* 結合解析）
30. 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）
31. 横浜市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）
32. 浜松医科大学医学部・特命研究教授 緒方勤（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
33. 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 鳴海覚志（ゲノム編集によるモデルマウス作製）
34. 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）
35. 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）
36. 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）
37. 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）
38. 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）
39. 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）
40. 東洋大学生命科学部・教授 西野光一郎（iPS 細胞の分類と DNA メチル化ビッグデータ解析）
41. 金沢大学疾患モデル総合研究センター・准教授 堀家慎一（iPS 細胞のクロマチン高次構造解析）
42. 東北大学災害科学国際研究所・教授 藤井進（クラウド医療 AI サービスのセキュリティ）

【研究の概要】

1. 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、遺伝型が男性 XY の患者の約 2/3 で女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、精巣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。これまでに、ヒトの性分化疾患症例で共通して欠失している 32.5 kb の領域に着目し、独自に開発したマウスゲノムでネステッドデレク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 塩基までマップしていた。今期は、その 1 塩基に結合する因子が GATA4 であり、CUT&RUN で *in vivo* での直接結合と、luciferase assay により、GATA4 がエンハンサー活性を上昇させることを明らかにした。GATA4 が Sox9 の発現に直接関与する新たなモデルを提唱した。

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

が起こらない。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。今期は、IG-DMRのRepよりセントロメア側の機能配列存在領域を152 bpまで、テロメア側の2つの機能配列存在領域は208 bpと60 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. ゲノムヒト化マウスによりヒトゲノム配列の機能解明

世代を経ることで変化が生じるGIや、発生に関するヒトゲノムの*in vivo*での機能解明は重要であるが困難なことが多い。ゲノム編集技術により、1塩基レベルでゲノムの書き換えることができるようになり、マウスゲノムの一部をヒトゲノムに置換することが容易になった。我々は、ヒトゲノム配列の機能の解明を目指し、ゲノムヒト化マウスの作製と解析を行った。

ヒト14番染色体のGI領域もマウスと同様にIG-DMRで制御させていることが明らかになっている。しかし、ヒトとマウスのIG-DMRは塩基配列が大きく異なり、マウスで明らかになったことをそのままヒトにあてはめることができない。また、GIでは世代を経ることでエピゲノム状態が確立するため、この点でヒトでの解析は困難であった。そのため、我々は、マウスIG-DMR 8.9 kbをヒトIG-DMR 11.2 kbに置換したマウスをゲノム編集により作製した。このマウスは、ヒトIG-DMRがホモ接合対であっても野生型と同様に成長したため、ヒトIG-DMRがマウスで*in vivo*で機能したと考えられる。今後、GI領域のエピゲノム状態やGI遺伝子の発現状態を検討し、モデルとしての有用性を検討する。モデルとして有用である場合は、ヒトIG-DMRの機能配列の同定に用いる。

全ゲノムシーケンスが広がる中で、ORF以外のバリエーションやコピー数変化が多く同定されているが、その領域の機能やバリエーションの病的意義を明らかにすることは、ORFと比してモデル生物ゲノムとヒトゲノムの間で相同性が高くないことから容易ではない。そのような背景の下、ヒトゲノムにおける発現調節候補領域は、ある遺伝子機能喪失の症例と同様の表現型を有しながらORF自体には病的バリエーションを認めない症例において、ORF近辺で見つかるdeletionを通じて同定されてきた。しかしdeletion範囲はkb~Mb単位の大きなものであり、*in vivo*のデータからその領域に結合する転写因子などの解像度の高い情報を明らかにすることは困難であった。我々は遺伝子発現調節領域と対象遺伝子のシンテニーが保持されているケースでは、マウスゲノム上で遺伝子発現調節領域のみヒトゲノム化することで、ヒトの発現調節配列の詳細な機能解析が可能になると仮説を立てた。今回哺乳類の骨形成・精巣分化のマスター因子であるSOX9の発現調節領域の中でも、精巣特異的エンハンサーで精巣形成に必須の領域として知られるmXYSRa(710bp)を対象としてその仮説を検証した。相同性解析で、ヒトSOX9上流にhXYSRa(830bp)を同定し、この配列をmXYSRaと置換したマウスを受精卵ゲノム編集にて作製した(mXYSRa^{hXYSRa})。DBA/2系統マウスではmXYSRa^{hXYSRa}をホモに有するXY成獣マウスのうち(5/8) 62.5%で成熟した精巣が分化し、妊孕性を有した。このことからhXYSRa配列がmXYSRa配列を一定程度代償できることが明らかとなった。今後本マウスを用いてhXYSRa内の転写因子結合配列の解析を行うことで、発現調節領域の詳細な機能解析を*in vivo*で行うモデルを提唱することができると考えている。

4. ヒトのフェニルケトン尿症の原因変異を有するモデルマウスの作出

フェニルケトン尿症 (PKU)は *PAH* の変異によりフェニルアラニンの代謝が障害され、色素欠乏や神経学的発達遅滞を来す常染色体潜性遺伝形式の先天性代謝異常である。新生児マススクリーニングの対象疾患であり、発症前に診断・治療がなされることで、神経学的予後は大幅に改善したが、厳しい食事制限が生涯に渡って必要になることで患者 QOL は必ずしも高いとは言えなかった。近年では PKU 患者で高値となるフェニルアラニンを代謝する酵素補充療法が認可され、食事制限を緩和する手段が提供されるようになったが、依然根本的解決ではなく、継続注射を要する状況である。

我々は PKU をはじめとした先天性代謝異常の根本治療としてのゲノム編集治療開発を目標としてモデルマウスを用いて研究を計画した。まず現在広く使用されている PKU モデルマウスが有する病的バリエーション *c.835T>C (p.263F>S)*は、ヒト PKU 患者では非常に頻度が低いバリエーションである。そこで我々は日本人で 4 番目に多い *c.331C>T (p.Arg111Ter)*を再現する新たな PKU モデルマウスを作出した。本マウスは *c.331C>T*に加えてその周辺 120 bp をヒトゲノム化させること (*Pah^{hR111X}*マウス)で、遺伝子治療をヒトゲノム配列そのものを標的としてデザインできるようにした。本マウスは血清フェニルアラニン高値、色素欠乏に加え、行動解析で認知機能障害や抑うつ傾向を認め、ヒト PKU の病態を再現するものであった。一方 *c.331* 周辺 120 bp のヒトゲノム化は維持しながら、*c.331C* とした個体は正常であることを確認した。本マウスより得られた精子で受精卵を作製し、*c.331T>C* とするゲノム編集を CRISPR/Cas9、sgRNA、一本鎖 DNA で行ったところ、修復アレルを有する個体が得られた (7%)。本研究を通じて先天性疾患の受精卵遺伝子治療の可能性を示すことができた一方、PKU は発症前診断が可能な疾患であることから、今後は本マウス由来の iPS 細胞を用いて、*ex vivo* ゲノム編集・細胞治療の可能性について検討を進め、代謝疾患における遺伝子治療を目指す。

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

本研究所の並列型計算機システムを活用し、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、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。近年、ロングリードデータが得られるシーケンサーの利用が進んでおり、PacBio については SMRT Link の設定を行い、CUDA が必要となる Nanopore の解析については AWS の GPU インスタンスを利用した手法で結果が得られる体制が整った。新しいヒトゲノム参照配列 T2T-CHM13v2.0 へのマッピングも多く行われるようになっている。全エクソーム解析による遺伝学的検査の一部は保険収載され、病院の遺伝診療センターと協力し、検査の実施体制の整備も進めている。

7. デイブ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、2019 年から 2024 年までデータサイエンス研修を 247 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(JH)からの支援も受け、そのうち 57 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。病院から得られ

る医療データを活用し、これまで多くの医療 AI サービスの開発に取り組み、そのうち感染症起因菌の同定支援、腎細胞がんの病理診断支援、先天性代謝疾患のスクリーニングシステムについてはコンテナ化を行い、医療 AI プラットフォーム(HAIP)から利用可能な状態になっている。これらのサービスが電子カルテ端末から利用できるようになることを目指し、クラウドにおけるサーバレスアーキテクチャとゼロトラストセキュリティの導入を試みている。病院からの相談は年々増えており、データ収集から、アノテーション、GPU 搭載計算機、機械学習フレームワーク、ウェブサービス、コンテナ化、また生成 AI の活用など、AI 構築のための全過程をカバーして対応を行っている。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. 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. *Hum Mol Genet*, 2023; 32(1):55-64
2. Richard Albert J, Kobayashi T, Inoue A, Monteagudo-Sánchez A, Kumamoto S, Takashima T, Miura A, Oikawa M, Miura F, Takada S, Hirabayashi M, Korthauer K, Kurimoto K, Greenberg MVC, Lorincz M, Kobayashi H. Conservation and divergence of canonical and non-canonical imprinting in murids. *Genome Biol*, 2023; 24(1):48
3. Azuma N, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Terao M, Takada S, Fukami M, Okamura K, Maehara K, Yamasaki T, Hirayama J, Nishina H, Handa H, Yamaguchi Y. Integrator complex subunit 15 controls mRNA splicing and is critical for eye development. *Hum Mol Genet*, 2023; 32(12):2032-2045
4. Yamada S, Ko T, Ito M, Sassa T, Nomura S, Okuma H, Sato M, Imasaki T, Kikkawa S, Zhang B, Yamada T, Seki Y, Fujita K, Katoh M, Kubota M, Hatsuse S, Katagiri M, Hayashi H, Hamano M, Takeda N, Morita H, Takada S, Toyoda M, Uchiyama M, Ikeuchi M, Toyooka K, Umezawa A, Yamanishi Y, Nitta R, Aburatani H, Komuro I. TEAD1 trapping by the Q353R-Lamin A/C causes dilated cardiomyopathy. *Sci Adv*. 2023; 9(15):eade7047
5. Katoh-Fukui Y, Hattori A, Zhang R, Terao M, Takada S, Nakabayashi K, Hata K, Yamada Y, Matsuura N, Fukami M. Chromosomal microdeletion leading to pituitary gigantism through hormone-gene overexpression. *Hum Mol Genet*. 2023; 32(14):2318-2325
6. Mashima R, Ohira M, Okuyama T, Onodera M, Takada S. A novel mucopolysaccharidosis type II mouse model with an iduronate-2-sulfatase-P88L mutation. *Sci Rep*. 2023; 13(1):7865
7. Abe T, Kanno S, Niihori T, Terao M, Takada S, Aoki Y. LZTR1 deficiency exerts high metastatic potential by enhancing sensitivity to EMT induction and controlling KLHL12-mediated collagen secretion. *Cell Death Dis*. 2023; 14(8):556
8. Uchiyama T, Kawai T, Nakabayashi K, Nakazawa Y, Goto F, Okamura K, Nishimura T, Kato K, Watanabe N, Miura A, Yasuda T, Ando Y, Minegishi T, Edasawa K, Shimura M, Akiba Y, Sato-Otsubo A, Mizukami T, Kato M, Akashi K, Nunoi H, Onodera M. Myelodysplasia after clonal hematopoiesis with APOBEC3-mediated CYBB inactivation in retroviral gene therapy for X-CGD. *Mol Ther*. 2023; 31(12): 3424-3440
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, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Imamura T, Hasegawa D, Inoue A, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M. Prevalence of pathogenic variants in cancer-predisposing genes in second cancer after childhood solid cancers. *Cancer Med*. 2023; 12(10): 11264-11273

(2) 英文総説・著書

1. Mashima R, Takada S, Miyamoto Y. RNA-Based Therapeutic Technology. Int J Mol Sci. 2023; 24:15230

(3) 和文総説

1. 岡村浩司. スプレッドシートに代わる関係データベースの活用. 遺伝子医学 2023; 13, 67-73

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. Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saito H, Takada S, Ogata T. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. Genomic Imprinting – from Biology to Disease, Cambridge UK and Virtual, 2023.3.22-24 (ポスター)
2. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Takada S, Fukami M. Effects of coenzymes in gene therapy for congenital adrenal hyperplasia with AAV vectors into model mouse. ENDO 2023, Chicago, USA. 2023.6.15-18 (ポスター)
3. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Zhang R, Terao M, Takada S, Nakabayashi K, Hata K, Yamada Y, Matsuura N, Fukami M. Gigantism due to transcriptional activation of GHRH: the first case of hormone-encoding gene overexpression underlying a congenital disorder. ENDO 2023, Chicago, USA, 2023.6.15-18 (ポスター)

(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. 真嶋隆一, 大平麻里, 奥山虎之, 小野寺雅史, 高田修治. ムコ多糖症 II 型の新しい疾患マウスモデル, A novel mucopolysaccharidosis type II mouse model. 第 64 回日本先天代謝異常学会学術集会・第 19 回アジア先天代謝異常症シンポジウム 大阪 (ハイブリッド開催) 2023.10.5 -7 (口頭)
2. 柳久美子, 竹内一朗, 高田修治, 寺尾美穂, 野村伊知郎, 新井勝大, 松本健治, 要匡, 森田英明. 網羅的ゲノム解析を端緒に新規の分子病態の解明に至った重症アトピー性皮膚炎、喘息、食物アレルギー、好酸球性胃腸炎等を呈する疾患と標的治療薬開発の可能性. 第 97 回日本薬理学会年会シンポジウム 神戸 2023.12.14-16 (シンポジウム: アレルギー研究の最新知見: 基礎と臨床) (口頭)

(4) 一般演題発表

13 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔文部省科学研究費〕

1. 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「胎仔 Leydig 細胞分化における Wnt/ β catenin シグナルの抑制的制御機構の解明」 (2023 年度～2026 年度)
直接経費 900 千円, 間接経費 270 千円 (2023 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」 (2021-2023 年度)
直接経費 1,000 千円, 間接経費 300 千円 (2023 年度)

〔厚生労働省科学研究費〕

1. 岡村浩司 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業
「クラウド上の医療 AI 利用促進のためのネットワークセキュリティ構成類型化
と実証及び施策の提言」 (2023-2025 年度)
直接経費 22,308 千円, 間接経費 6,692 千円 (2023 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 研究課題名「成育疾患モデルマウス作製および解析支援体制の構築」
(2023 年度～2025 年度)
6,800 千円; 研究班全体 (2023 年度)
2. 辻敦美 研究課題名「フェニルケトン尿症疾患モデルマウス由来 iPS 細胞の次世代標的ゲノム編集による遺伝子治療と肝細胞分化誘導技術の開発」 (2023 年度)
1,200 千円; 研究班全体 (2023 年度)
3. 岡村浩司 研究課題名「国内で出生した乳児の顔写真収集と医療への活用を目指した社会基盤およびシステム基盤整備」 (2023～2025 年度)
2,153 千円; 研究班全体 (2023 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. 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)
6,500 千円; 間接経費含 (2023 年度)
2. 高田修治 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 研究課題名「アレルギー関連パスウェイの遺伝子解析を通じた重症アレルギー疾患の病態解明」 研究代表者: 森田英明 (成育医療研究センター) (2023 年度～2025 年度)
600 千円 (2023 年度)
3. 辻敦美 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム 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) (2023 年度～2024 年度)
2,600 千円; 間接経費含 (2023 年度)
4. 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)
(2023 年度～2025 年度)
650 千円; 間接経費含 (2023 年度)

〔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 (2023 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)
1,300 千円; 間接経費含 (2023 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「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)
390 千円; 間接経費含 (2023 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「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（2023 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「体細胞分化転換機構から解明する性の多様性と性分化疾患の病態」
研究代表者：鹿島田健一（東京医科歯科大学）（2023 年度～2025 年度）
390 千円；間接経費含（2023 年度）
6. 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（2020-2024 年度）
130 千円；間接経費含（2023 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 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（2023 年度～2025 年度）
1,000 千円（2023 年度）
2. 高田修治 研究課題名「マウス受精胚 Multiplex genome editing による希少疾患バリエーション同時導入」 研究代表者：福井由宇子（2023 年度）
100 千円（2023 年度）
3. 岡村浩司 国立行動専門医療研究センター医療研究連携推進本部 横断的研究推進費研究課題名「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（2021-2023 年度）
1,000 千円（2023 年度）

〔私的研究委〕

1. 高田修治 公益財団法人 テルモ生命科学振興財団 2023 年度 III 研究助成金
研究課題名「Dlk1-Dio3 ゲノムインプリント領域制御配列の機能解明」（2023 年度～2024 年度）
直接経費 2,000 千円；総額
2. 高田修治 2023 年度 武田科学振興財団 特定研究助成
研究課題名「病院-研究所連携による小児難病の病態解明と診断法開発」 研究代表者：深見真紀（成育医療研究センター）（2023 年度～2024 年度）
300 千円；総額

【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 連携教授（NCCHD 成育医学分野）
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）4 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]

1. 新たな眼の難治疾患を発見 ～mRNA 形成の障害によっておこる多彩な眼の先天形成異常～（東京医科歯科大学）
2. 重症拡張型心筋症の病態を解明し新たな治療標的を同定 ―モデルマウスおよびiPS 心筋細胞を多面的に解析―（東京大学）
3. 高身長を招く新たな遺伝病を発見～原因不明の高身長に悩む患者さんの診断に貢献～（国立成育医療研究センター）

[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. 予算委員会（委員）
3. 研究所情報システム部会（委員）
4. 研究企画調整委員会（委員長）
5. 共同研究管理委員会（副委員長）
6. 研究所「第10回 non-MD のキャリアパスを考える」講演会開催（12月14日, 2023）

岡村浩司

1. 研究所年報係
2. 研究所評価委員係
3. AI ホスピタル事業 データサイエンス研修 代表
4. 研究所グリーンプロジェクト 代表

【令和6年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Kinoshita S, Kojima K, Ohnishi E, Takayama Y, Kikuchi H, Takada S, Nakabayashi K, Kawai T, Hata K. Loss of NSD2 causes dysregulation of synaptic genes and altered H3K36 dimethylation in mice. *F Front Genet*, 2024; 15:1308234
 2. Kawai T, Kinoshita S, Takayama Y, Onishi E, Kamura H, Kojima K, Kikuchi H, Terao M, Sugawara T, Migita O, Kagami M, Yamaguchi Y, Wakui K, Ohashi H, Shimizu K, Mizuno S, Okamoto N, Fukushima Y, Takada F, Kosaki K, Takada S, Akutsu H, Ura K, Nakabayashi K, Hata K. Loss-of-function in NSD2 causes DNA methylation signature similar to that in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Genet Med Open*, in press
 3. Shindo M, Terao M, Takada S, Ichinose M, Matsuzaka E, Yokoi T, Azuma N, Mizuno S, Tsumura H. Establishment and visual analysis of CBA/J-Pde6bY347Y/Y347X and C3H/HeJ-Pde6bY347Y/Y347X mice. *Exp Anim*. 2024; 73(2):203-210
 4. Yoshida T, Yokoi T, Tanaka T, Matsuzaka E, Saida Y, Nishina S, Takada S, Shimizu S, Azuma N. Modeling of retina and optic nerve ischemia-reperfusion injury through hypoxia-reoxygenation in human induced pluripotent stem cell-derived retinal ganglion cells. *Cells*. 2024; 13(2):130
 5. Ito M, Katoh M, Sassa T, Ko T, Fujita K, Yamada S, Miura K, Toyoda M, Takada S, Tobita T, Katagiri M, Kubota M, Yamada T, Hatsuse S, Morita H, Ikeuchi M, Matsuura K, Umezawa A, Nomura S, Aburatani H, Komuro I. LMNA Q353R mutation causes dilated cardiomyopathy through impaired vitamin D signaling. *Circulation*. 2024; 150(12):971-974
 6. Uchida N, Ishii T, Amano N, Takada S, Kobayashi K, Murakami T, Narumi S, Hasegawa T. Znr3 exon 2 deletion mice do not recapitulate congenital adrenal hypoplasia. *J Mol Endocrinol*. 2024; 73(4):e240015
 7. Tsuji-Hosokawa A, Tsuchiya I, Shimizu K, Terao M, Yasuhara M, Miyamoto N, Kikuchi S, Ogawa Y, Nakamura K, Matsubara Y, Takada S. Genetically humanized

- phenylketonuria mouse model as a testing tool for human genome editing in fertilized eggs. *J Inherit Metab Dis.* in press
8. Abe T, Morisaki K, Niihori T, Terao M, Takada S, Aoki Y. Dysregulation of RAS proteostasis by autosomal-dominant LZTR1 mutation induces Noonan syndrome-like phenotypes in mice. *JCI Insight.* 2024; 9(e182382)
 9. Morita-Nakagawa M#, Okamura K#, Nakabayashi K, Inanaga Y, Shimizu S, Guo WZ, Fujino M, Li XK. Supervised machine learning of outbred mouse genotypes to predict hepatic immunological tolerance of individuals. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 24399
 10. Matsubara K, Ohgami Y, Okamura K, Aoto S, Fukami M, Shimada Y. Machine learning trial to detect sex differences in simple sticker arts of 1606 preschool children. *Minerva Pediatr.* 2024; 76(3): 343-349
 11. Hattori A, Seki A, Inaba N, Nakabayashi K, Takeda K, Tatsusmi K, Naiki Y, Nakamura A, Ishiwata K, Matsumoto K, Nasu M, Okamura K, Michigami T, Katoh-Fukui Y, Umezawa A, Ogata T, Kagami M, Fukami M. Expression levels and DNA methylation profiles of the growth gene SHOX in cartilage tissues and chondrocytes. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 8069
 12. Kawano T, Okamura K, Shinchi H, Ueda K, Nomura T, Shiba K. Differentiation of large extracellular vesicles in oral fluid: Combined protocol of small force centrifugation and sedimentation pattern analysis. *J Extracell Biol.* 2024; 3(2): e143
 13. Amano N, Narumi S, Aizu K, Miyazawa M, Okamura K, Ohashi H, Katsumata N, Ishii T, Hasegawa T. Single-Exon Deletions of ZNRF3 Exon 2 Cause Congenital Adrenal Hypoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(3): 641-648

(2) 英文総説・著書
該当なし

- (3) 和文総説
1. 土屋育, 辻敦美, 高田修治: 精巢分化における Sox9/SOX9 発現制御機構の解明. 月刊「細胞」性スペクトラム, 2024; 56(1)33-37
 2. 高田修治: ミニレビュー 生化学哺乳類の性決定における Sox9 のエンハンサーによる発現制御. 生化学 2024; 96(4)571-575

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Okamura K. Enhanced retrotransposition of endogenous genes in ERCC2-deficient cells derived from a patient with xeroderma pigmentosum. 29th Congress of Chinese Pediatric Society, 罕见病分会 5-1 (October 12, 2024). 西安国际会展中心, 西安, China. (招待講演: 王艺)

(2) 国際学会一般演題発表
該当なし

(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. 五十嵐麻希、野川駿、川船かおる、福井由宇子、高田修治、煙山紀子、古川恭平、賈慧娟、齋藤憲司、加藤久典. アルコール代謝関連遺伝子の一塩基多型は食行動・腸内細菌叢・健康に関連する. シンポジウム「代謝と細胞機能のバランス: 老化から疾患への生物の垣根を超えた視点」. 第 47 回日本分子生物学会年会 福岡 2024.11.27-29 口頭
2. 岡村浩司. 動物実験管理ウェブアプリケーション Yammane のオープンソース開発. 第 154 回関西実験動物研究会 トピックス (2024.3.1) 京都大学楽友会館 (招待講演: 磯野協一)

3. 岡村浩司, 松井俊大. 電子カルテ端末からの利用を見据えた医療 AI サービスの開発. 第 44 回医療情報学連合大会 2-C-5-01 (2024.11.22) 福岡国際会議場 (シンポジウム座長: 宇賀神敦, 藤井進)
4. 青砥早希, 進導美幸, 山口藍, 押田龍夫, 岡村浩司. エゾナキウサギゲノムにおけるゲノムインプリンティングを受ける領域の探索. 第 47 回日本分子生物学会年会 2AS-16-07 (2024.11.28) マリンメッセ福岡 (シンポジウム座長: 小林久人, 和田七夕子)
5. 岡村浩司. 患者や家族に寄り添う生成 AI による遺伝カウンセリング. 生成 AI とともに切り拓く医療の新時代 (2024.12.19) CBnews AWS ウェビナー (招待講演: 宮本義実)

(4) 国内学会一般演題
14 題 (省略)

【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「哺乳類の性決定期に SRY が Sox9 を発現誘導する分子機構の解明」
(2024 年度～2026 年度)
1,950 千円; 間接経費含 (2024 年度)
2. 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「胎仔 Leydig 細胞分化における Wnt/ β catenin シグナルの抑制的制御機構の解明」(2023 年度～2026 年度)
1,430 千円; 間接経費含む (2024 年度)

〔厚生労働省科学研究費〕

1. 岡村浩司 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業
「クラウド上の医療 AI 利用促進のためのネットワークセキュリティ構成類型化と実証及び施策の提言」(2023-2025 年度)
直接経費 2,308 千円, 間接経費 692 千円 (2024 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 研究課題名「成育疾患モデルマウス作製および解析支援体制の構築」
(2023 年度～2025 年度)
5,100 千円; 研究班全体 (2024 年度)
2. 寺尾美穂 研究課題名「Y 染色体上にクラスターを形成している遺伝子の変異が検出可能であるかの検討」(2024 年度)
1,170 千円; 研究班全体 (2024 年度)
3. 寺尾美穂 令和 6 年度ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (女性リーダー育成型) 若手女性研究者活動支援費 (2024 年度)
900 千円; 研究班全体 (2024 年度)
4. 岡村浩司 研究課題名「国内で出生した乳児の顔写真収集と医療への活用を目指した社会基盤およびシステム基盤整備 (2023 年度～2025 年度)」
1,222 千円; 研究班全体 (2024 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. 高田修治 難治性疾患実用化研究事業 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) (2024 年度～2026 年度)
5,200 千円; 間接経費含 (2024 年度)

2. 高田修治 ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム 研究課題名「研究開発項目 1. 疾患 iPS ライブラリを用いたゲノム変異に対応する化合物治療法の開発」 研究代表者：小室一成（東京大学）（2024 年度～2025 年度）6,500 千円；間接経費含（2024 年度）
3. 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（2024 年度）
4. 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（2024 年度）

〔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（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）1,300 千円；間接経費含（2024 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「体細胞分化転換機構から解明する性の多様性と性分化疾患の病態」 研究代表者：鹿島田健一（東京医科歯科大学）（2023 年度～2025 年度）390 千円；間接経費含（2024 年度）
3. 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）（2020-2024 年度）130 千円；間接経費含（2024 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 高田修治 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の構築」 研究代表者：石黒精（2023 年度～2025 年度）50 千円
2. 高田修治 研究課題名「希少疾患バリエーション同時導入 -マウス受精卵胚 Multiplex genome editing 法-」 研究代表者：福井由宇子（2024 年度）170 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 連携教授（NCCHD 成育医学分野）
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

2. ICR 臨床研究入門サイト、6NC 共通教育講座（JH 研究事業）2 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. 「がん遺伝子産物 RAS の分解異常による スーナン症候群発症メカニズムを解明 RAS/MAPK シグナル阻害が治療に効果」 (東北大学)

岡村浩司

1. 「研究における生成 AI 活用の可能性と課題」 *科学新聞* 第 3982 号. 2024.8.9
2. 「医療・地域連携の仕組みをクラウドで構築 AWS が国際モダンホスピタルショウでセミナー」 *医療介護CBnews*. 2024.8.23
3. 「医療×AI: AWS の生成 AI サービスと切り拓く医療の新時代」 *ITvision*, No. 52, 19. 2024.11.15

[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. 予算委員会 (委員)
3. 研究所情報システム部会 (委員)
4. 研究企画調整委員会 (委員長)
5. 共同研究管理委員会 (副委員長).
6. 研究所「第 11 回 non-MD のキャリアパスを考える」講演会開催 (10 月 29 日, 2024)

岡村浩司

1. 研究所年報係
2. 研究所評価委員係
3. 研究ノートデジタル管理ワーキンググループ
4. AI ホスピタル事業 データサイエンス研修 代表
5. 研究所グリーンプロジェクト 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)