

08. 周産期病態研究部

部長：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。周産期とは WHO の ICD 分類では妊娠 22 週から出生後 7 日未満と定義されている。しかし近年、受精前・胎芽期・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。そこで本研究部では、受精前から乳幼児期までを含む期間を「周産期」として捉え、胎児胎盤の発生分化異常とそれに伴う病態を、ゲノム・エピゲノムの観点から解析し、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。

この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、ヒト生殖異常・発生異常・妊娠合併症の生体試料を対象に分子生物学的・遺伝学的解析を行い未知の病因病態を解明することで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。この二つのアプローチにおいて、マイクロアレイ・次世代型シーケンスを基盤とするオミクス解析技術を積極的に活用し、ヒト異常妊娠の先進的な診断法の開発を目指す。また、我々が構築したオミクス解析体制を活用する形で、IRUD 事業成育チームの一員として、更にはゲノム・エピゲノム解析センターのメンバーとして、センター内外の医師・研究者に対して疾患症例ゲノム診断支援や研究支援を積極的に行っている。

これらの研究は、当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、がんの発症機序、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) 胎児発育遅延症例のエピゲノム解析
- 2) 早産ゲノム解析
- 3) 慢性子宮内膜炎の分子病態解明

2. 出生前遺伝学的診断手法の開発と実用化に向けた改良

- 1) 妊婦血中遊離 DNA を標的とした胎児 *RHD* 遺伝子型決定法の臨床応用に向けて
- 2) 妊娠母体血中の胎児有核赤血球細胞を標的とした NIPT 技術の開発

3. 周産期環境の児への影響解明

- 1) 絨毛膜羊膜炎を伴う早産児の予後とエピゲノム
- 2) 妊娠中の母体栄養環境と児のエピゲノム

4. オミックス解析による疾患ゲノム・エピゲノム要因の解明

- 1) 未診断疾患症例のゲノム診断
- 2) コントロール WGS データ利活用による疾患ゲノム解析研究への貢献
- 3) 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
- 4) 血液腫瘍エピゲノム解析支援

【研究体制】

部 長：梅澤明弘（併任）
 室 長：中林一彦（周産期ゲノミクス研究室）
 室 長：河合智子（胎児発育研究室）
 室 長：山口晃史（併任）（母体管理研究室）
 上級研究員：富川順子（R6 年 7 月～）

研 究 員：富川順子（～R6 年 7 月）、大西英理子、緒方広子、伊東紀子、宮本義孝（R5 年 4 月～）、木下史織（R6 年 10 月～12 月）

シニアフェロー：秦健一郎（群馬大学大学院医学研究科分子細胞生物学教授）

リサーチアソシエイト：谷口公介（群馬大学 R5 年 10 月～）

大学院院生：木下史織（東京医科歯科大学～R6 年 9 月）、大科恭子（順天堂大学～R5 年 3 月）、山村倫啓（東京慈恵会医科大学～R5 年 3 月）、長谷川慶太（慶応義塾大学～R5 年 3 月）、岡崎有香（筑波大学～R5 年 3 月）、野口綾子（東京農工大学 R4 年 10 月～R5 年 3 月）、長尾健（東京慈恵会医科大学 R6 年 4 月～）、蘇哲民（群馬大学 R6 年 4 月～）、八木栄飛（千葉大学 R6 年 5 月～）

共同研究員：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（The University of Texas MD Anderson Cancer Center,）、春日義史（慶應大学医学部産婦人科教室専任講師）、漆山大知（福岡大学医学部産科婦人科学講座講師）、鹿嶋晃平（国際医療福祉大学成田病院小児科教授）、加藤紀子（メディカルトピア草加病院）、高橋健（東京慈恵会医科大学産婦人科学講座講師）、谷口公介（群馬大学大学院医学研究科分子細胞生物学准教授）、堀あすか（日本医科大学武蔵小杉病院看護部）、藤井達也（東京大学医学部付属病院）、田山千春、嘉村浩美、石渡啓介、川崎範子

[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
金沢大学医薬保健研究域革新ゲノム情報学	教授	田嶋敦	ゲノムワイド関連解析
千葉大学理学部	教授	浦聖恵	エピゲノム制御機構解析
筑波大学生命環境科学研究科	教授	谷本啓司	エピゲノム制御機構解析
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	特命研究教授	緒方勤	インプリンティング異常症研究
CNRS (Clermont-Ferrand)	教授	Philippe Arnaud	インプリントーム解析
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	春日義史	異常妊娠に関する研究
東北大学医学部産婦人科	名誉教授	有馬隆博	異常妊娠に関する研究
岩手医科大学医学部産婦人科	非常勤講師	宮本新吾	異常妊娠に関する研究
北海道大学病院 臨床遺伝子診療部	教授	山田崇弘	異常妊娠に関する研究
国際医療福祉大学小児科	教授	鹿嶋晃平	異常妊娠に関する研究
順天堂大学医学部産婦人科学講座	主任教授	板倉敦夫	子宮内膜に関する研究
杉山産婦人科丸の内	院長	黒田恵司	子宮内膜に関する研究
昭和大学医学部産婦人科学講座	教授	関沢明彦	出生前 RHD 遺伝子型決定研究

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室	教授	佐村修	出生前 RHD 遺伝子型決定研究
東京慈恵会医科大学産婦人科学教室	講師	高橋健	出生前 RHD 遺伝子型決定研究
〔共同研究体制〕（外部・解析支援）			
神戸大学大学院医学研究科皮膚科学	教授	久保亮治	ゲノム・エピゲノム解析支援
東京家政大学	教授	高野貴子	ゲノム・エピゲノム解析支援
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	エピゲノム解析支援
国立環境研究所環境リスク健康研究センター	フェロー	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
東京医療センター臨床遺伝センター	医長	山澤一樹	エピゲノム解析支援
東京大学医学部附属病院小児科	教授	高橋尚人	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
福岡大学医学部細胞生物学教室	教授	白澤専二	エピゲノム解析支援
横浜市立大学附属病院 輸血・細胞治療部	准教授	柴徳生	エピゲノム解析支援
群馬大学大学院小児科学分野	助教	大和玄季	エピゲノム解析支援
弘前大学大学院医学研究科地域医療学	特任教授	伊藤悦朗	エピゲノム解析支援
千葉大学予防医学センター	特任教授	下条直樹	エピゲノム解析支援
信州大学附属病院糖尿病・内分泌代謝内科	助教	関戸貴志	エピゲノム解析支援
名古屋市立大学新生児・小児医学分野	教授	齋藤伸治	エピゲノム解析支援
信州大学遺伝医学教室	講師	高野亨子	エピゲノム解析支援
九州大学大学院医学研究院	准教授	馬場崇	エピゲノム解析支援
東海大学医学部	教授	今西規	エピゲノム解析支援
浜松医科大学産婦人科	教授	伊東宏晃	ゲノム・エピゲノム解析支援
横浜市立大学理学部	教授	藤井道彦	トランスクリプトーム解析支援
大阪府立大阪母子医療センター	部長	柳原格	トランスクリプトーム解析支援
〔共同研究体制〕（内部）			
ゲノム医療研究部	部長	要匡	IRUD 研究など

システム発生・再生医療研究部	部長	高田修治	ゲノム編集マウス作出
システム発生・再生医療研究部	室長	岡村浩司	インフォマティックス体制
エコチル調査研究部	チームリーダー	熊坂夏彦	ゲノム統計解析
社会医学研究部	部長	堀崎菜穂	前向きコホート研究
周産期・母性診療センター	センター長	和田誠司	異常妊娠に関する研究
【共同研究体制】（内部・解析支援）			
分子内分泌研究部	部長 室長	深見真紀 鏡雅代	ゲノム・エピゲノム支援
免疫アレルギー研究部	室長	森田英明	シングルセル解析支援
成育遺伝研究部	部長 室長	小野寺雅史 内山徹	シングルセル解析支援
再生医療センター	センター長	阿久津英憲	シングルセル解析支援
細胞医療研究部	室長	宮戸健二	トランスクリプトーム解析支援
ゲノム医療研究部	部長	要匡	エピゲノム解析支援
RI 管理室	室長	李小康	シングルセル解析支援
衛生検査センター	医師	松原圭子	ゲノム解析支援
小児がんセンター	臨床部長	加藤元博	ゲノム解析支援
消化器科	診療部長	新井勝大	ゲノム解析支援
皮膚科	診療部長	吉田和恵	ゲノム解析支援
遺伝診療科	診療部長	小崎里華	エピゲノム解析支援

【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、オミクス解析用共通機器の管理を積極的に引き受け、研究部内で確立したオミクス解析技術を成育内の医師・研究者に提供することも当研究部の重要な役割と考えている。

1. 周産期関連疾患・子宮内膜関連疾患の病因・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) 胎児発育遅延症例のエピゲノム解析

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・福島義光先生、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)、2 例の NSD2 遺伝子病的多型症例 (共同研究 聖マリアンナ医科大学・右田王介先生、慶應義塾大学・小崎健次郎先生、群馬小児医療センター・山口有先生) 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、Nsd2 遺伝子欠損ゲノム編集マウスを用いて明らかにした (Kawai T *et al. Genet Med Open.* 2024)。NSD2 は発育遅延の原因遺伝子であることも他者らの報告と一致した。

Nsd2 遺伝子欠損マウスを用いて、胎仔期脳組織における遺伝子発現変化とエピゲノム変化を解析し、ヒストンメチル化酵素 NSD2 による H3K36me2 修飾が一部のシナプス関連遺伝子群の遺伝子発現調節に重要であることを明らかにした (Kinoshita S *et al. Front. Genet.* 2024)。さらに、Nsd2 遺伝子欠損マウス胎仔の発育不全に伴う胎盤形成異常を見出した (Onishi E *et al. PLoSOne*, in revision)。

2) 早産ゲノム解析

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. Hum Genome Var.* 2023) 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。

3) 慢性子宮内膜炎の分子病態解明

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。子宮内膜に浸潤する形質細胞の表面抗原 CD138 の免疫組織化学検査を子宮内膜組織に対して行うことが 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 陽性細胞数の国際的な統一に至っていない。そのことが、報告される罹患率や治療成績が研究間でばらつくことの要因となっている。我々は CD138 以外の CE 分子病態情報が極めて限られている状況を打破するために、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 K *et al. Front Med (Lausanne).* 2023; 特願 2022-199458)。多くの発現上昇遺伝子は形質細胞で発現すると予想される遺伝子であったのに対し、例外的に TVP23A 遺伝子は CD138 陽性細胞数とは無関係に CE 群で遺伝子発現が有意に増加していた。TVP23A は形質細胞ではなく子宮内膜由来細胞で発現する CE 特異的マーカーとして、今後開発が期待される分子診断法において有用な可能性が示唆される。

2. 出生前遺伝学的診断手法の開発と実用化に向けた改良

1) 妊婦血中遊離 DNA を標的とした胎児 *RHD* 遺伝子型決定法の臨床応用に向けて

これまでの研究成果： 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。欧州白人集団では RhD 陰性アレルの 99%以上が簡便な定性 PCR で判定可能な欠失タイプであることから、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、150 bp 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。我々は次世代シーケンサーを用いて *RHD/RHCE* 遺伝子座の特定の 4 ゲノム領域を増幅し各領域のマーカー塩基比率を定量的に検出することで、非欠失タイプを含む主要な三種類の RhD 陰性アレルを RhD 陽性アレルと区別することに成功した。

当該年の研究成果： この方法を臨床応用する場合、偽陰性判定（胎児 RhD 陽性アレルの見逃し）は母体から必要な医療介入の機会を奪うため判定には確実性が求められる。判定結果の信頼性の指標の一つとして、胎児由来 DNA 比率を同時測定することを着想した。*RHD/RHCE* 領域増幅プライマー2組と in/del 多型領域プライマー35組でのマルチプレックス PCR を導入することで両者のデータの同時取得を達成した。専用のデータ解析スクリプトを作出し、短時間で胎児 RhD 遺伝子型と胎児由来 DNA 比率を推定する体制を整備した（投稿準備中）。また、この方法の臨床応用に向けて 100 検体規模での検査精度評価研究を実施すべく、全国 43 施設が RhD 陰性妊婦症例をリクルートする形での中央一括倫理申請を成育倫理委員会に提出し、2023 年度末に承認された。全参加施設での実施許可申請が完了し、検体収集を開始する体制が整った。

2) 妊娠母体血中の胎児有核赤血球細胞を標的とした NIPT 技術の開発

これまでの研究成果： 妊婦血中遊離 DNA には胎児由来と妊婦由来の DNA が混在しているため、それを対象とした無侵襲的出生前検査 (NIPT) では、原理的に胎児の遺伝子解析が困難な場合がある（例として、両親が保因者である潜性遺伝性疾患家系における胎児遺伝子型診断など）。そこで我々は、妊婦血中にごく少数存在する胎児有核赤血球細胞 (fetal nucleated red blood cell: fNRBC) を対象とした NIPT 手技の開発を進めている。これまでに、赤血球関連表面抗原マーカーを使用した Fluorescence-activated cell sorting (FACS) で fNRBC を 1 細胞分離し、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 (Ito N *et al. Reprod Med Biol.* 2021) を確立したが、単離した fNRBC のゲノム DNA が部分的にしか回収されていない場合が多いことも示唆された。

2023/2024 年の研究成果： 1 細胞から DNA と mRNA を分けてゲノムデータとトランスクリプトームデータを取得する G&T-seq 法を導入し、個々の細胞の遺伝子発現様式から、未成熟な胎児由来有核赤血球（すなわち脱核前の細胞）を選別するワークフローを臍帯血をモデル材料に用いて開発し（投稿準備中）、そのような細胞からは高品質なゲノム DNA が得られることを確認した。このワークフローを適用することで、妊娠母体血から完全なゲノム DNA を保持する胎児有核赤血球細胞を選択的に分離できることが期待される。

3. 周産期環境の児への影響解明

1) 絨毛膜羊膜炎を伴う早産児の予後とエピゲノム

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（現・国際医療福祉大学医学部教授））との共同研究により、早産児の臍帯血と絨毛膜板、同一患児の退院時末梢血、および正期産児の臍帯血と絨毛膜板を用い、エピゲノム異常の比較解析を行った。DNA メチル化値は Illumina BeadChip を用いてゲノム網羅的に絨毛膜板は約 80 万か所、血液は約 40 万か所のシトシンのメチル化値を測定した。絨毛膜板 DNA 約 80 万か所のメチル化値に基づく教師無しクラスタリングにより、対象 125 検体は大きく 5 つのグループに分類され、絨毛膜の炎症の程度と関連した特徴的な DNA メチル化パターンを示すグループが抽出された。絨毛膜版

DNA メチル化値の特徴による 5 つのグループ間で、生後の退院時末梢血の約 40 万箇所の DNA メチル化値のうち *SOCS3* 遺伝子上の一か所でのみ有意な差が認められた。さらに、この差は出生時臍帯血より持続した差であることを確認した。本メチル化部位は幼児期の低身長と関連している DNA メチル化部位として複数のコホート研究で関連が認められた唯一の部位と一致していた。低身長との関連は、低所得者層の多いコホートで最も関連が高かったことより、環境による DNA メチル化変化を反映している可能性が示唆される。絨毛膜羊膜炎は超早産の原因の多くを占めている。早産児の体格のキャッチアップの遅れと胎児期の炎症が *SOCS3* 遺伝子上の DNA メチル化変化を伴い、関連している可能性が見出された (Kashima K, Kawai T *et al.* preprint 公開済み・投稿中)。

2) 妊娠中の母体栄養環境と児のエピゲノム

胎児発育に及ぼす栄養環境の影響を解明するにあたり、世界的に不足が指摘されている栄養素である Vitamin D の影響についてまずは注目した。Vitamin D は日本人妊婦の約 9 割で不足状態にあることが知られている。妊娠期の Vitamin D 量は児の喘鳴や脂肪組織の代謝と関連が報告されている。我々は児のエピゲノムに注目し解析を行った。成育母子コホート参加者 125 組の妊娠合併症のない健常な母と正常産かつ正常出生体重の児を対象に解析した結果、妊娠中の母体血清 Vitamin D 量が出生時の児の epigenetic clock の促進と負に関連していることを認めた。つまり妊娠中の Vitamin D 不足は児の生物学的週令を加速させることを認めた。Epigenetic clock は DNA メチル化値より推測される生物学的年齢であり暦年齢に比べて加速している場合、高齢者では罹患率や死亡率、新生児では体格や神経発達異常と関連していることが報告されている。本研究より、妊娠中の Vitamin D 不足は児の epigenetic clock を調節し、発育・発達と関連している可能性が示唆された(Kawai T *et al.* preprint 公開済み・*Nutrients*, in revision)。

4. オミックス解析による疾患ゲノム・エピゲノム要因の解明

1) 未診断疾患症例のゲノム診断

2011 年から 2021 年に原因不明の胎児構造異常 133 例に対してエクソーム (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、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、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同定。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ことを示した (Taniguchi K *et al.* preprint 公開済み・投稿中)。

IRUD 解析センターの研究分担者としてセンター内外の医師・研究者の要請に応ずる形で未診断疾患症例のゲノム解析を支援した (2023/2024 年で 9 報の共著論文)。複数の研究部・診療科との合同エクソーム検討会を二年間で 6 回開催した。

2) コントロール WGS データ利活用による疾患ゲノム解析研究への貢献

ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) Control WGS 研究では合計で 9827 人の健常者の全ゲノムシーケンスデータが取得され、当研究部の秦シニアフェローがこのデータ収集において重要な役割を担った。2023/2024 年の二年間で、このコントロール WGS データが利活用された共著論文 7 報が発表された。

分子内内分泌研究部・鳴海覚志室長 (2022 年度まで) が GWAS 解析で同定した家族性先天性甲状腺機能低下症感受性ゲノム領域のコントロール WGS データ 541 人分を当研究部で解析し鳴海室長に提供した。この対照データにより GWAS とは独立に疾患感受性ノンコーディングバリエントの存在が確認され、研究の加速に大きく貢献した (Narumi *et al.* *Nat Genet.* 2024) (プレスリリース 2024 年 5 月 8 日)。

3) 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次世代シーケンス技術の普及に伴い著しく加速した一方で、ゲノム診断率は依然として 40-50%程度に留まっている。ロングリードシーケンス、RNA シーケンス、DNA メチル化解析などを含む統合的アプローチが診断率向上に有効であると考えられている。DNA メチル化データ補完の有効性の根拠として、約 70 種類以上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ていること、ヒト集団内での稀な DNA メチル化変化（「エピバリエント」）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、の単一遺伝性疾患の発症に寄与している可能性が示されたこと、が挙げられる。エピシグナチャー解析は河合室長が中心となって実施しており、成育内外の共同研究者の要請に応ずる形で複数の希少疾患症例の VUS (Variant of Unknown Significance) の病原性をエピシグナチャーにより評価している (Kawai T *et al. Eur J Med Genet.* 2023 など)。エピバリエント解析は中林室長が中心となって進めている (Nakabayashi K *et al. Methods Mol Biol.* 2023)。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。また、疾患症例に対するエピバリエント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を開発した (Hasegawa *et al. BMC Res Notes.* 2023; Hasegawa *et al.* 投稿準備中)。これらのプラットフォームを基盤として、未診断疾患症例群に対するエピバリエント探索を進めている。

神戸大学医学部皮膚科の久保亮治教授グループとの共同研究において、コレステロール生合成経路酵素遺伝子の異常により発症する単一遺伝子疾患である汗孔角化症の新規責任遺伝子

FDFT1 を同定し、*FDFT1* 遺伝子プロモーター領域に特異的な DNA 高メチル化が局所型の汗孔角化症の疾患責任エピ変異となる新規発症機構を明らかにした。久保教授と中林を共同責任著者とする形でこの成果を発表した (Saito S *et al. Am J Hum Genet.* 2024) (プレスリリース 2024 年 04 月 17 日)。皮膚疾患の成因となるエピゲノム異常の発見は初めてであり、この発見は、原因が不明なさまざまな疾患の発症機構解明に役立つことが期待される。

4) 血液腫瘍エピゲノム解析支援

ダウン症新生児の約 10%に TAM (Transient Abnormal Myelopoiesis) と呼ばれる前白血病が発症し、その約 20%は ML-DS (Myeloid Leukemia associated with Down Syndrome) とよばれる骨髄性白血病に進展する。ML-DS は予後良好であるが、寛解導入不能例や再発例は極めて予後不良である。弘前大学(伊藤悦朗教授)と京都大学(才田聡助教)との共同研究により、TAM と ML-DS には明らかに異なるエピゲノムの特徴を有することを明らかにした。また、TAM のゼノグラフトモデルを用いて ML-DS の進行に伴う DNA メチル化変化がゲノム高次構造異常と関連している可能性を示唆し、治療標的分子の特定につなげた (Saida S*, Kawai T* *et al.* *同等貢献 投稿準備中)。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Kawai Y, Watanabe Y, Omae Y, Miyahara R, Khor SS, Noiri E, Kitajima K, Shimanuki H, Gatanaga H, Hata K, Hattori K, Iida A, Ishibashi-Ueda H, Kaname T, Kanto T, Matsumura R, Miyo K, Noguchi M, Ozaki K, Sugiyama M, Takahashi A, Tokuda H, Tomita T, Umezawa A, Watanabe H, Yoshida S, Goto YI, Maruoka Y, Matsubara Y, Niida S, Mizokami M, Tokunaga K : Exploring the genetic diversity of the Japanese population: Insights from a large-scale whole genome sequencing analysis. *PLoS Genet.* 2023;19:e1010625.
2. Miyamoto S, Hirakawa T, Noguchi Y, Urushiyama D, Miyata K, Baba T, Yotsumoto F, Yasunaga S, Nakabayashi K, Hata K, Nakagawa W, Otsuka T, Nozawa Y, Furuhashi I, Mikasa J : Physical Properties of Ultrafine Bubbles Generated Using a Generator System. *In Vivo.* 2023 Nov-Dec;37(6):2555-2563.
3. Yoshida T, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Miyado M, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hata K, Kageyama I, Tamaoka S, Shimada Y, Fukami M, Sasaki S : Variations in gender identity and sexual orientation of university students. *Sex Med.* 2023;11:qfad057.

4. 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. Mol Ther.* 2023;31:3424-3440.
5. Oshina K, Kuroda K, Nakabayashi K, Tomikawa J, Kitade M, Sugiyama R, Hata K, Itakura A.: Gene expression signatures associated with chronic endometritis revealed by RNA sequencing. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1185284.
6. Yoshida K, Nishi K, Ishikura S, Matsumoto T, Nakabayashi K, Yazaki R, Ohshima T, Suenaga M, Shirasawa S, Tsunoda T.: Inhibitory Effect of Pyra-Metho-Carnil on Cancer Spheroid Growth Through Decrease in Glycolysis-associated Molecules. *Anticancer Res.* 2023;43:3717-3726.
7. Tamaoka S, Fukuda A, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Muranishi Y, Hata K, Kato-Fukui Y, Sakamoto S, Kasahara M, Fukami M.: Rare sequence variants associated with the risk of non-syndromic biliary atresia. *Hepatol Res.* 2023;53:1134-1141.
8. Kamihara Y, Ozawa K, Muromoto J, Sugibayashi R, Wada S, Shibata Y, Hori A, Hasegawa F, Hata K, Sago H.: Clinical features of fetal hydrothorax associated with mucopolysaccharidosis-VII. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49:2538-2543.
9. Hasegawa K, Nakabayashi K, Ishiwata K, Kasuga Y, Hata K, Tanaka M.: A capture methyl-seq protocol with improved efficiency and cost-effectiveness using pre-pooling and enzymatic conversion. *BMC Res Notes.* 2023;16:141.
10. Kawai T, Iwasaki Y, Ogata-Kawata H, Kamura H, Nakamura K, Hata K, Takano T, Nakabayashi K. : Identification of a KDM6A somatic mutation responsible for Kabuki syndrome by excluding a conflicting KMT2D germline variant through episignature analysis. *Eur J Med Genet.* 2023;66:104806.
11. Yasuda T, Uchiyama T, Watanabe N, Ito N, Nakabayashi K, Mochizuki H, Onodera M : Peripheral immune system modulates Purkinje cell degeneration in Niemann-Pick disease type C1. *Life Sci Alliance.* 2023;6:e202201881.
12. Hasegawa K, Kumasaka N, Nakabayashi K, Kamura H, Maehara K, Kasuga Y, Hata K, Tanaka M : Genome-wide association study of preterm birth and gestational age in a Japanese population. *Hum Genome Var.* 2023;10:19.
13. 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 Jul 4;32(14):2318-2325.
14. 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 May;12(10):11264-11273.
15. Fukui K, Amari S, Yotani N, Kosaki R, Hata K, Kosuga M, Sago H, Isayama T, Ito Y : A Neonate with Mucopolysaccharidosis Type VII with Intractable Ascites. *AJP Rep.* 2023;13:e25-e28.
16. Asahina Y, Tahara U, Aoki S, Nakabayashi K, Tateishi C, Hayashi D, Amagai M, Tsuruta D, Kubo A : Two sporadic cases of childhood-onset Hailey-Hailey disease with superimposed mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2023 Jun;31(6):716-720.
17. Shirai R, Osumi T, Keino D, Nakabayashi K, Uchiyama T, Sekiguchi M, Hiwatari M, Yoshida M, Yoshida K, Yamada Y, Tomizawa D, Takae S, Kiyokawa N, Matsumoto K, Yoshioka T, Hata K, Hori T, Suzuki N, Kato M : Minimal residual disease detection by mutation-specific droplet digital PCR for leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 2023 Jun;117(6):910-918.
18. Tamaoka S, Saito K, Yoshida T, Nakabayashi K, Tatsumi K, Kawamura T, Matsuzaki T, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Hata K, Kato-Fukui Y, Fukami M : Exome-based genome-wide screening of rare variants associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol.* 2023 Feb 23;22(1):e12504.
19. Onizuka M, Imanishi T, Harada K, Aoyama Y, Amaki J, Toyosaki M, Machida S, Kikkawa E, Yamada S, Nakabayashi K, Hata K, Higashimoto K, Soejima H, Ando K : Donor cord blood aging accelerates in recipients after transplantation. *Sci Rep.* 2023 Feb 14;13(1):2603.

20. Nakabayashi K, Yamamura M, Hasegawa K, Hata K. Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS). *Methods Mol Biol*. 2023;2577:39-51.
 21. Mashima R, Takada S, Miyamoto Y. RNA-Based Therapeutic Technology. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 16;24(20):15230.
 22. Miyamoto Y. Cryopreservation of Cell Sheets for Regenerative Therapy: Application of Vitriified Hydrogel Membranes. *Gels*. 2023 Apr 10;9(4):321.
 23. Yamatoya K, Nagai Y, Teramoto N, Kang W, Miyado K, Nakata K, Yagi T, Miyamoto Y. Dimethyl Sulfoxide-Free Cryopreservation of Differentiated Human Neuronal Cells. *Biopreserv Biobank*. 2023 Dec;21(6):631-634.
 24. Miyamoto Y. Editorial for Special Issue: "Effects of Nanoparticles on Living Organisms". *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Feb 10;45(2):1568-1569.
 25. Suwatthanarak T, Ito K, Tanaka M, Sugiura K, Hoshino A, Miyamoto Y, Miyado K, Okochi M. A peptide binding to the tetraspanin CD9 reduces cancer metastasis. *Biomater Adv*. 2023 Mar;146:213283.
 26. Kajita N, Ito Y, Watanabe S, Miyamoto Y, Omata D, Maruyama K, Suzuki R, Masuda K. Viability variation of T-cells under ultrasound exposure according to adhesion condition with bubbles. *J Med Ultrason* (2001). 2023 Apr;50(2):121-129.
 27. Shimoda F, Naito T, Kakuta Y, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Shimoyama Y, Moroi R, Shiga H, Nagasaki M, Kinouchi Y, Masamune A : HLA-DQA1*05 and upstream variants of PPARGC1B are associated with infliximab persistence in Japanese Crohn's disease patients. *Pharmacogenomics J*. 2023 Nov;23(6):141-148.
- *原著論文 27 の NCBN Controls WGS Consortium に秦健一郎が含まれる。

(2) 英文総説・著書
該当無し

(3) 和文総説・著書
該当無し

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
該当無し

(2) 国際学会一般演題発表

1. Ishikita E, Kawai T, Yamato G, Shiba N, Ohki K, Hara Y, Kaburagi T, Takizawa T, Kawasaki H, Ueno H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Yuza Y, Takahashi H, Ogawa S, Hayashi Y : Acute Myeloid Leukemias: Biomarkers, Molecular Markers and Minimal Residual. 65th ASH Annual Meeting & Exposition, 2023.12.10, 国際学会, ポスター
2. S. Kinoshita, K. Kojima, E. Ohnishi, Y. Takayama, H. Kikuchi, S. Takada, K. Nakabayashi, T. Kawai, K. Hata. Characterization of the impact of NSD2 loss on the transcriptional and epigenetic landscape in the brain. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2023.11.1-5, 国際学会, ポスター
3. K. Takano, T. Kawai, T. Yamaguchi, K. Wakui, K. Nakabayashi, K. Hata, S. Saitoh, T. Kosho. Three patients with Wiedemann-Steiner syndrome. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2023.11.1-5, 国際学会, ポスター
4. Ito N, Fujii T, Taniguchi K, Hata K, Sago H, Nakabayashi K : Application of single-cell multiomics technology to establish an effective screening method for identifying fetal nucleated red blood cells suitable for non-invasive prenatal genetic testing. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2023.11.1-5, 国際学会, ポスター
5. Hattori A, Seki A, Nakabayashi K, Naiki Y, Nakamura A, Ishiwata K, Matsumoto K, Okamura K, Katoh-Fukui Y, Ogata T, Kagami M, Fukami M : Male-dominant SHOX expression in cartilage tissues: implications for sex differences in adult height. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 2023.10.14. 口頭

6. Tamaoka S, Fukuda A, Muranishi Y, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata-Kawata H, Hata K, Katoh-Fukui Y, Sakamoto S, Kasahara M, Fukami M : Rare sequence variants associated with the risk of non-syndromic biliary atresia. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 023.10.14. 口頭
7. Takano K, Kawai T, Yamaguchi T, Nakabayashi K, Hata K, Saitoh S, Kosho T : Epigenetic signatures help interpret a nonsense variant with uncertain significance in the last exon of the KMT2A gene. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 2023.10.13. ポスター
8. Muranishi Y, Kobori Y, Katoh-Fukui Y, Tamaoka S, Hattori A, Nakabayashi K, Ogata-Kawata H, Fukami M : The contribution of monogenic and oligogenic causes to the etiology of idiopathic non-obstructive azoospermia. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 2023.10.12. ポスター
9. Narusawa H, Nakagawa Y, Isobe S, Tsuchiya K, Yagasaki H, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M : Narrowing down the A/B-DMR methylation maintenance region based on a deletion in familial Pseudohypoparathyroidism 1A. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 2023.10.12. ポスター
10. Kagami M, Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T : Familial pseudohypoparathyroidism type 1B associated with an SVA retrotransposon insertion in the GNAS locus. Human Genetics Asia 2023, Tokyo, 2023.10.12. 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. 河合智子 : 「周産期には何が起る？」徳島大学, 徳島, 2023.7.24

(4) 国内学会一般演題

18 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. 谷口公介 「官民による若手研究者発掘支援事業」 研究課題名「ウェアラブル端末を用いた生体情報のモニタリングにより陣痛発来タイミングを予測する AI プログラム医療機器の研究開発」 (2023 年度～2024 年度)
11,635 千円 ; 間接経費含む (総額) (2023 年度)

〔文部省科学研究費〕 (研究代表者)

1. 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)
6,160 千円 ; 間接経費含む (2023 年度)
2. 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)
130 千円 ; 間接経費含む (2023 年度)
3. 富川順子 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「染色体間相互作用によるゲノム高次構造構築と細胞運命決定における役割」
(2023 年度～2025 年度)
1,430 千円 ; 間接経費含む (2023 年度)
4. 伊東紀子 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「母体血から高品質の胎児由来有核赤血球を選別するための 1 細胞マルチオミックス解析」 (2023 年度～2025 年度)
1,690 千円 ; 間接経費含む (2023 年度)
5. 宮本義孝 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「再生・移植医療用細胞・組織構築物の非侵襲的品質評価法の確立」 (2023 年度～2025 年度)
4,940 千円 ; 間接経費含む (2023 年度)

〔成育医療研究開発費〕（研究代表者）

1. 2023B-8 中林一彦 研究課題名「妊婦血中遊離核酸を標的とした診断ゲノミクス技術レパトリーの確立」（2023 年度～2025 年度）
5,250 千円；研究班全体（2023 年度）
2. 2023C-25 宮本義孝 研究課題名「再生・移植医療用細胞・組織構築物の非侵襲的品質評価法の確立」
1,300 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. 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（2023 年度）
2. 中林一彦 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「構造異常・スプライシング異常・メチル化異常の革新的検出系による未診断疾患患者の診断率向上・診断早期特定と N-of-1 創薬への導出」 研究代表者：小崎健次郎（慶應義塾大学）（2023 年度～2025 年度）
5,200 千円；間接経費含む（2023 年度）
3. 中林一彦 「再生医療実用化研究事業」 研究課題名「X 連鎖高 IgM 症候群に対するゲノム編集による T 細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築」 研究代表者：内山徹（成育医療研究センター）（2022～2024 年度）
1,300 千円；間接経費含む（2023 年度）
4. 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）
5. 中林一彦 「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）

〔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（2023 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（2023 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（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（群馬大学）（2021 年度～2023 年度）
260 千円；間接経費含む（2023 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）
260 千円；間接経費含む（2023 年度）
5. 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「ヒト幹細胞とゲノム・エピゲノム編集による初期発生原理の統合的理解」 研究代表者：福田篤（東海大学）（2023 年度～2026 年度）

- 1,300 千円；間接経費含む（2023 年度）
6. 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「再生・移植医療用細胞・組織構築物の非侵襲的品質評価法の確立」 研究代表者：宮本義孝（成育医療研究センター）（2023 年度～2025 年度）
650 千円；間接経費含む（2023 年度）
 7. 宮本義孝 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「微小気泡と音響放射力による細胞動態制御を応用した 3 次元多層管腔構造体の形成」 研究代表者：榊田晃司（東京農工大学）（2020 年度～2023 年度）
130 千円；間接経費含む（2023 年度）
 8. 宮本義孝 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「ナノチューブと人工細胞膜を用いた神経インタフェースデバイスの研究開発」
研究代表者：八木透（東京工業大学）（2022 年度～2026 年度）
780 千円；間接経費含む（2023 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」
（主任一括）（2022 年度～2024 年度）
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」（2022 年度～2024 年度）
（主任一括）
3. 秦健一郎、河合智子 2022E-1 大矢幸弘 研究課題名「成育医療における長期追跡データベースの構築」（2022 年度～2024 年度）
（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）
600 千円
5. 中林一彦 2023B-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）
680 千円
6. 中林一彦 2023B-17 内山徹 研究課題名「Ex vivo 遺伝子治療における高精度のゲノム解析による安全性と有効性の評価方法の確立」（2023 年度～2025 年度）
500 千円
7. 中林一彦 2022E-3 小野寺雅史 研究課題名「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の実装化に向けた体制整備」（2022 年度～2024 年度）
（主任一括）
8. 中林一彦 2023B-4 黒木陽子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム解析の高精度化ならびに高速効率化を目指したシステム開発」（2023 年度～2025 年度）
（主任一括）
9. 中林一彦 2023A-1 左合治彦 研究課題名「小児・周産期ゲノム情報の集約化と利活用の基盤構築に関する研究」（2023 年度～2025 年度）
（主任一括）
10. 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）
（主任一括）

私的研究費（研究代表者）

1. 中林一彦、河合智子 寄付金原田眞樹様

- 300 千円；間接経費含む
- 河合智子 公益財団法人小児医学研究振興財団令和4年度小児の社会医学的研究（疫学・統計含む）助成金 研究課題名「母体血清 VitaminD 量と児の DNA メチル化値の関連解明」
400 千円；総額
 - 富川順子 公益財団法人武田科学振興財団 2023 年度生命科学研究助成 研究課題名「マウス初期発生過程で構築されるゲノム高次構造とそれに関わる lncRNA の同定」
10,000 千円；総額

【その他】

〔教育活動〕

- 中林一彦 : 東京医科歯科大学大学院 連携教授
秦健一郎 : 聖マリアンナ医科大学 客員教授
 北里大学 客員講師
 浜松医科大学 客員講師

〔審査等〕

- 中林一彦 : 国際学術誌 査読 5 編
河合智子 : 国際学術誌 査読 3 編

〔研究所運営への貢献〕

- 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
河合智子 : 麻薬・劇毒物管理委員会 委員
 防災対策ワーキンググループ

〔学会活動〕

- 中林一彦 : 日本人類遺伝学会 評議員
 日本人類遺伝学会第 68 回大会 (HGA2023) プログラム委員
秦健一郎 : 日本人類遺伝学会 理事
 日本 DOHaD 学会 幹事

〔その他〕

- 中林一彦 : 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
 IRUD リソース活用委員会 委員
 遺伝子医学 編集委員
 Frontiers in Genetics Associate Editor (Epigenomics and Epigenetics)
 npj Genomic Medicine Editorial Board member

【令和6年研究業績】

- 誌上発表
 - 英文原著
 - Kawai T, Kinoshita S, Takayama Y, Ohnishi E, Kamura H, Kojima K, Kikuchi H, Terao M, Sugawara T, Migita O, Kagami M, Isojima T, 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. 2024 Mar 14;2:101838.
 - Ishida K, Kiyoshima C, Urushiyama D, Hirakawa T, Imi S, Hamasaki M, Nagamitsu S, Nomiya M, Hata K, Yotsumoto F : Clinical Significance of miR-4535 and miR-191-5p in Maternal Serum as Independent Biomarkers for Severe Chorioamnionitis. Cureus. 2024 Oct 22;16(10):e72120.

3. 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 Oct 17;14(1):24399.
4. Suzuki E, Nakabayashi K, Aoto S, Ogata T, Kuroki Y, Miyado M, Fukami M, Matsubara K : DNA methylation changes in the genome of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Heliyon*. 2024 Sep 7;10(18):e37648.
5. Masuda L, Hasegawa A, Kamura H, Hasegawa F, Yamamura M, Taniguchi K, Ito Y, Hata K, Samura O, Okamoto A : Missense BICD2 variants in fetuses with congenital arthrogryposis and pterygia. *Hum Genome Var*. 2024 Aug 26;11(1):32.
6. Lukyanchuk A, Muraki N, Kawai T, Sato T, Hata K, Ito T, Tajima A : Long-term exposure to diesel exhaust particles induces concordant changes in DNA methylation and transcriptome in human adenocarcinoma alveolar basal epithelial cells. *Epigenetics Chromatin*. 2024 Aug 5;17(1):24.
7. Hirakawa T, Yotsumoto F, Imi S, Ito N, Ishiwata K, Nakabayashi K, Watanabe A, Shirasu N, Urushiyama D, Miyata K, Takahashi S, Baba T, Hata K, Yasunaga S, Miyamoto S : Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation Improves Ovarian Function and Oocyte Quality in Aged Mice. *Anticancer Res*. 2024 Aug;44(8):3577-3586.
8. Yoshitomi M, Tsujimoto SI, Ikeda J, Kawai T, Ohki K, Hara Y, Yamato G, Tanoshima R, Tomizawa D, Shimada A, Horibe K, Adachi S, Taga T, Tawa A, Hayashi Y, Ito S, Shiba N : High DOCK1 expression identifies a distinct prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukemia: Results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Sep;71(9):e31151.
9. Hirakawa T, Nakabayashi K, Ito N, Hata K, Imi S, Shibata M, Urushiyama D, Miyata K, Yotsumoto F, Yasunaga S, Baba T, Miyamoto S : Transwell Culture with Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Fertilized Eggs Mimics the In Vivo Development of Fertilized Eggs to Blastocysts in the Fallopian Tube: An Animal Study. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jun 8;13(6):704.
10. Takahashi F, Baba T, Christianto A, Yanai S, Lee-Okada HC, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hata K, Ishii T, Hasegawa T, Yokomizo T, Choi MH, Morohashi KI. Development of sexual dimorphism of skeletal muscles through the adrenal cortex, caused by androgen-induced global gene suppression. *Cell Rep*. 2024 Feb 27;43(2):113715.
11. Saito S, Saito Y, Sato S, Aoki S, Fujita H, Ito Y, Ono N, Funakoshi T, Kawai T, Suzuki H, Sasaki T, Tanaka T, Inoue M, Hata K, Kataoka K, Kosaki K, Amagai M, Nakabayashi K, Kubo A. Gene-specific somatic epigenetic mosaicism of FDFT1 underlies a non-hereditary localized form of porokeratosis. *Am J Hum Genet*. 2024 May 2;111(5):896-912.
12. Rengifo Rojas C, Cercy J, Perillous S, Gonthier-Gu  ret C, Montibus B, Maup  tit-M  houas S, Espinadel A, Dupr   M, Hong CC, Hata K, Nakabayashi K, Plagge A, Bouschet T, Arnaud P, Vaillant I, Court F. Biallelic non-productive enhancer-promoter interactions precede imprinted expression of Kcnk9 during mouse neural commitment. *HGG Adv*. 2024 Apr 11;5(2):100271.
13. Kitamura N, Ito Y, Kawai T, Kamura H, Yamamura M, Okubo H, Hasegawa A, Inoue M, Takahashi K, Miya M, Kawame H, Samura O, Okamoto A : Clinical course and genetic analysis of a case of the amniocentesis showing chromosome 6 trisomy mosaicism. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024 May;63(3):418-421.
14. Narumi S, Nagasaki K, Kiriya M, Uehara E, Akiba K, Tanase-Nakao K, Shimura K, Abe K, Sugisawa C, Ishii T, Miyako K, Hasegawa Y, Maruo Y, Muroya K, Watanabe N, Nishihara E, Ito Y, Kogai T, Kameyama K, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Shima H, Kikuchi A, Takayama J, Tamiya G, Hasegawa T : Functional variants in a TTTG microsatellite on 15q26.1 cause familial nonautoimmune thyroid abnormalities. *Nat Genet*. 2024 May;56(5):869-876.
15. Yamato G, Tsumura Y, Muramatsu H, Shimada A, Imaizumi T, Tsukagoshi H, Kaburagi T, Shiba N, Yamada Y, Deguchi T, Kawai T, Terui K, Ito E, Watanabe K, Hayashi Y : Cytokine profiling in 128 patients with transient abnormal myelopoiesis: a report from the JPLSG TAM-10 trial. *Blood Adv*. 2024 Jun 25;8(12):3120-3129.
16. Nagayama S, Takahashi H, Hasegawa F, Hori A, Kizami S, Furukawa R, Horie K, Ogoyama M, Hata K, Fujiwara H : A novel variant in IFT122 associated with a severe phenotype of cranioectodermal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024 Jul;64(4):177-181.
17. 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 Apr 5;14(1):8069.
18. Muranishi Y, Kobori Y, Katoh-Fukui Y, Tamaoka S, Hattori A, Osaka A, Okada H, Nakabayashi K, Hata K, Kawai T, Ogata-Kawata H, Iwahata T, Saito K, Kon M, Shinohara N, Fukami M. Systematic molecular analyses for 115 karyotypically normal men with isolated non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2024 May 2;39(5):1131-1140.
 19. En A, Takemoto K, Yamakami Y, Nakabayashi K, Fujii M : Upregulated expression of lamin B receptor increases cell proliferation and suppresses genomic instability: implications for cellular immortalization. *FEBS J.* 2024 May;291(10):2155-2171.
 20. 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. *Front Genet.* 2024 Feb 14;15:1308234.
 21. Takeuchi I, Tanase-Nakao K, Ogawa A, Sugawara T, Migita O, Kashima M, Yamazaki T, Iguchi A, Naiki Y, Uchiyama T, Tamaoki J, Maeda H, Shimizu H, Kawai T, Taniguchi K, Hirata H, Kobayashi M, Matsumoto K, Naruse K, Hata K, Akutsu H, Kato T, Narumi S, Arai K, Ishiguro A : Congenital anaemia associated with loss-of-function variants in DNA polymerase epsilon 1. *J Med Genet.* 2024;61:239-243.
 22. Peng Z, Kanno S, Shimba K, Miyamoto Y, Yagi T. Synthetic DNA nanopores for direct molecular transmission between lipid vesicles. *Nanoscale.* 2024 Jun 27;16(25):12174-12183.
 23. Nakamura W, Hirata M, Oda S, Chiba K, Okada A, Mateos RN, Sugawa M, Iida N, Ushiyama M, Tanabe N, Sakamoto H, Sekine S, Hirasawa A, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Tsujimoto SI, Shiba N, Ito S, Yoshida T, Shiraishi Y : Assessing the efficacy of target adaptive sampling long-read sequencing through hereditary cancer patient genomes. *NPJ Genom Med.* 2024 Feb 17;9(1):11.
 24. Suga A, Mizobuchi K, Inooka T, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Kuniyoshi K, Kawai Y, Omae Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Hayashi T, Ueno S, Iwata T : A homozygous structural variant of RPGRIP1 is frequently associated with achromatopsia in Japanese patients with IRD. *Genet Med Open.* 2024 Mar 26;2:101843.
 25. Imai T, Mitsuhashi S, Isahaya K, Shibata S, Kawai Y, Omae Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Yamano Y : Wilson disease (novel ATP7B variants) with concomitant FLNC-related cardiomyopathy. *Hum Genome Var.* 2024 Aug 29;11(1):34.
 26. Orimo K, Mitsui J, Matsukawa T, Tanaka M, Nomoto J, Ishiura H, Omae Y, Kawai Y, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Toda T, Tsuji S : Association study of GBA1 variants with MSA based on comprehensive sequence analysis -Pitfalls in short-read sequence analysis depending on the human reference genome. *J Hum Genet.* 2024 Dec;69(12):613-621.
 27. Naito T, Osaka R, Kakuta Y, Kawai Y, Khor SS, Umeno J, Tokunaga K; NCBN Controls WGS Consortium*; Nagai H, Shimoyama Y, Moroi R, Shiga H, Nagasaki M, Kinouchi Y, Masamune A : Genetically Predicted Higher Levels of Caffeic Acid Are Protective Against Ulcerative Colitis: A Comprehensive Metabolome Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Dec 5;30(12):2440-2448.
- *原著論文 23-27 の NCBN Controls WGS Consortium に秦健一郎が含まれる。

(2) 英文総説・著書

1. Tomikawa J. Potential roles of inter-chromosomal interactions in cell fate determination. *Front Cell Dev Biol.* 2024 May 7;12:1397807.

(3) 和文総説・著書

1. 中林一彦 : I 基礎編第9講義「エピゲノム」, 日本人類遺伝学会(編), 臨床遺伝学テキストノート 改定第2版, 診断と治療社, 2024 ; 72-81
2. 中林一彦 : II 臨床編第17講義「バイオテクノロジー(生物工学・生命工学)」, 日本人類遺伝学会(編), 臨床遺伝学テキストノート 改定第2版, 診断と治療社, 2024 ; 155
3. 河合智子 : エピシグナチャー解析. 遺伝子医学 50号 2024;14:108-112

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) 国際学会一般演題発表

1. Ito N, Okazaki Y, Taniguchi K, Fujii T, Ogata-Kawata H, Hata K, Sago H, Nakabayashi K. : Identification of fetal nucleated red blood cells suitable for cell-based non-invasive prenatal genetic testing using single-cell multi-omics sequencing American Society of Human Genetics Annual Meeting 2024, 2024.11.8, ポスター
2. Murofushi Y, Nishio Y, Kawai T, Inaba M, Mizuno S, Nakajima M, Ishikawa A, Muramatsu Y, Muramatsu H, Nakazawa Y, Oka Y, Yamada T, Takahashi Y, Ogi T, Saitoh S : Genotype-epigenotype-phenotype correlations in Cornelia de Lange Syndrome: Insights from a case with a novel intragenic deletion in the NIPBL gene. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2024.11.8, ポスター
3. Takano K, Kawai T, Takeda R, Yamaguchi T, Nakabayashi K, Saitoh S, Kosho T : A comprehensive DNA methylation analysis is useful for reclassification of a maternal inherited missense variant with uncertain significance in the KDM5C gene. Annual Meeting of American Society of Human Genetics, 2024.11.6, ポスター
4. Saito S, Saito Y, Sato S, Aoki S, Fujita H, Ito Y, Ono N, Funakoshi T, Kawai T, Suzuki H, Sasaki T, Hata K, Kataoka K, Kosaki K, Amagai M, Nakabayashi K, Kubo A : Somatic epigenetic mosaicism of FDFT1 underlies non-hereditary localized form of porokeratosis. 2024 Society for Investigative Dermatology Annual Meeting. 2024.5.18., 口頭

(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. 河合智子 : 「周産期環境が次世代に及ぼす影響」 第 47 回日本分子生物学会年会 シンポジウム「世代を超えた DOHaD」, 福岡, 2024.11.28
2. 河合智子 : 「周産期環境が児のエピゲノムに及ぼす影響」 第 97 回日本生化学会大会 シンポジウム「環境因子による世代間伝播の生化学」, 横浜, 2024.11.6
3. 中林一彦 : 「遺伝子の基礎知識 1」「遺伝子の基礎知識 2」 国際医療福祉大学大学院公開講座 乃木坂スクール, 国際医療福祉大学大学院, Web 配信, 2024.10.17
4. 河合智子 : 「DOHaD 研究の視点から周産期を考える：～栄養環境が将来の疾患発症を決定する機構の分子レベルの解析～」 川崎医療福祉大学臨床栄養学科 特別講演会, 倉敷, 2024.9.24
5. 河合智子 : 「ヒトの早期環境要因とエピゲノム変化の関連」 第 51 回日本毒性学会学術年会 シンポジウム「環境因子によるエピジェネティック制御」, 福岡, 2024.7.2

(4) 国内学会一般演題

30 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. 谷口公介 「官民による若手研究者発掘支援事業」 研究課題名「ウェアラブル端末を用いた生体情報のモニタリングにより陣痛発来タイミングを予測する AI プログラム医療機器の研究開発」(2023 年度～2024 年度)
17,546 千円 ; 間接経費含む (総額) (2024 年度)

〔文部省科学研究費〕

1. 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)
2730 千円 ; 間接経費含む (総額) (2024 年度)
2. 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)
1,300 千円 ; 間接経費含む (2024 年度)

3. 富川順子 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「染色体間相互作用によるゲノム高次構造構築と細胞運命決定における役割」
（2023 年度～2025 年度）
1,560 千円；間接経費含む（2024 年度）
4. 宮本義孝 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「再生・移植医療用細胞・組織構築物の非侵襲的品質評価法の確立」（2023 年度～2026 年度）
4,940 千円；間接経費含む（2024 年度）
5. 伊東紀子 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「母体血から高品質の胎児由来有核赤血球を選別するための 1 細胞マルチオミックス解析」（2023 年度～2025 年度）
2,340 千円；間接経費含む（2024 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 中林一彦 2023B-8 中林一彦 研究課題名「妊婦血中遊離核酸を標的とした診断ゲノミクス技術レパトリーの確立」（2023 年度～2024 年度）
4,500 千円；間接経費含む（総額）（2024 年度）
2. 河合智子 2024B-5 河合智子 研究課題名「妊婦血清 circRNA のデータベース構築」（2024 年度～2026 年度）
3,330 千円；間接経費含む（総額）（2024 年度）
3. 緒方広子 2024C-14 緒方広子 研究課題名「全エクソーム解析結果を用いた生殖・周産期疾患コピー数多型参照データリストの作成」（2024 年度）
572 千円；間接経費含む（総額）（2024 年度）

〔女性 PI 活躍支援費〕

1. 河合智子 2024DEI 研-活躍-河合 研究課題名「転写後調節に着目した病態解明の検出系の立ち上げ」（2024 年度）
2,000 千円；間接経費含む（総額）（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. 中林一彦 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「構造異常・スプライシング異常・メチル化異常の革新的検出系による未診断疾患患者の診断率向上・診断早期特定と N-of-1 創薬への導出」 研究代表者：小崎健次郎（慶應義塾大学）（2023 年度～2025 年度）
4,160 千円；間接経費含む（2024 年度）
2. 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）
3. 中林一彦 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「超高精度遺伝子修復法による原発性免疫不全症に対する新規遺伝子治療法の開発」 研究代表者：内山徹（成育医療研究センター）（2023 年度～2025 年度）
4. 中林一彦 「再生医療実用化研究事業」 研究課題名「X 連鎖高 IgM 症候群に対するゲノム編集による T 細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築」 研究代表者：内山徹（成育医療研究センター）（2022 年度～2024 年度）
5. 中林一彦 「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）（2024 年度～2026 年度）

〔国立高度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〕

1. JH2024-D-01 中林一彦 研究課題名「シングルセル空間トランスクリプトーム解析基盤技術の開発およびそれを用いた疾患病態解明」 研究代表者：星野幹雄（国立精神・神経医療研究センター）（2024年度～2026年度）
5,200千円；間接経費含む（2024年度）
2. JH2024-B-08 河合智子 研究課題名「遺伝難病・がんの機能喪失・獲得型バリエーション情報収載データベース作成による、臨床支援アプリケーションおよび治療標的探索のシステム基盤構築」 研究代表者：朝野仁裕（国立循環器病研究センター）（2024年度～2026年度）
2,300千円；間接経費含む（2024年度）

〔文部省科学研究費〕

1. 中林一彦 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）（2024年度-2029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（A）
研究課題名「ヒト幹細胞とゲノム・エピゲノム編集による初期発生原理の統合的理解」 研究代表者：福田篤（東海大学）（2023年度～2026年度）
650千円；間接経費含む（2024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（B）
研究課題名「再生・移植医療用細胞・組織構築物の非侵襲的品質評価法の確立」 研究代表者：宮本義孝（成育医療研究センター）（2023年度～2025年度）
325千円；間接経費含む（2024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「精巣体細胞栄養代謝プログラミング機構の解明」 研究代表者：藤澤泰子（浜松医科大学）（2024年度～2028年度）
650千円；間接経費含む（2024年度）
5. 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「羊水塞栓症発症ハイリスク妊婦スクリーニング遺伝子パネル検査の開発を目指した研究」 研究代表者：伊東宏晃（浜松医科大学）（2024年度～2027年度）
390千円；間接経費含む（2024年度）
6. 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「動的 CRISPR-eQTL による疾患と関連する非コード領域の機能解明」 研究代表者：熊坂夏彦（東京大学）（2024年度～2026年度）
390千円；間接経費含む（2024年度）
7. 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「小児アトピー性皮膚炎患者層別化のための角層バリア及び遺伝子情報解析」
研究代表者：吉田和恵（成育医療研究センター）（2024年度～2026年度）
130千円；間接経費含む（2024年度）
8. 宮本義孝 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「ナノチューブと人工細胞膜を用いた神経インタフェースデバイスの研究開発」
研究代表者：八木透（東京工業大学）（2022年度～2026年度）
780千円；間接経費含む（2024年度）

〔成育医療研究開発費〕（研究分担者）

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」
（主任一括）（2022年度～2024年度）
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」（2022年度～2024年度）
（主任一括）

3. 秦健一郎、河合智子 2022E-1 福家辰樹 研究課題名「成育医療における長期追跡データベースの構築」(2022 年度～2024 年度)
(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)
300 千円
5. 中林一彦 2023B-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)
510 千円
6. 中林一彦 2023B-17 内山徹 研究課題名「Ex vivo 遺伝子治療における高精度のゲノム解析による安全性と有効性の評価方法の確立」(2023 年度～2025 年度)
400 千円
7. 中林一彦 2022E-3 小野寺雅史 研究課題名「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の実装化に向けた体制整備」(2022 年度～2024 年度)
(主任一括)
8. 中林一彦 2023B-4 黒木陽子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム解析の高精度化ならびに高速効率化を目指したシステム開発」(2023 年度～2025 年度)
(主任一括)
9. 中林一彦 2023A-1 黒澤健司 研究課題名「小児・周産期ゲノム情報の集約化と利活用の基盤構築に関する研究」(2023 年度～2025 年度)
(主任一括)
10. 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)
(主任一括)
11. 河合智子 2024B-16 吉田和恵 研究課題名「乳児期発症皮膚炎病態解明のための皮膚バリアおよび遺伝学的背景の検討」(2024 年度～2026 年度)
(主任一括)
12. 河合智子 2024B-23 福田理紗 研究課題名「小児肥満細胞症の病的変異遺伝子の同定と予後予測や病勢の評価に有用なバイオマーカーの検討」(2024 年度～2026 年度)
(主任一括)

私的研究費 (研究分担者)

1. 中林一彦 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」
300 千円；総額

【その他】

[教育活動]

中林一彦 : 東京医科歯科大学大学院 連携教授
国際医療福祉大学大学院 非常勤講師
秦健一郎 : 聖マリアンナ医科大学 客員教授
北里大学 客員講師
浜松医科大学 客員講師

[審査等]

中林一彦 : 国際学術誌 査読 6 編 (Nature Communications 誌 1 編を含む)
河合智子 : 国際学術誌 査読 2 編

[研究所運営への貢献]

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
河合智子 : 麻薬・劇毒物管理委員会 委員
 防災対策ワーキンググループ

[学会活動]

中林一彦 : 日本人類遺伝学会 評議員
 日本人類遺伝学会第 69 回大会プログラム委員
河合智子 : 日本 DOHaD 学会 学会誌・学術図書編集委員会委員
秦健一郎 : 日本人類遺伝学会 理事
 日本 DOHaD 学会 幹事

[その他]

中林一彦 : 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
 IRUD リソース活用委員会 委員
 遺伝子医学 編集委員
 Frontiers in Genetics Associate Editor (Epigenomics and Epigenetics)
 npj Genomic Medicine Editorial Board member