

08. 周産期病態研究部

部長： 秦 健一郎

【ミッション・目標】

周産期の異常は、母子双方に対して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、胎児期の環境が胎児期のみならず出生後も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。このように、周産期の異常の病因病態解明と適切な管理法の開発は、成育医療上の重要な課題であるが、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、ポストゲノムシーケンス技術を駆使した、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、ヒト異常妊娠症例検体を、特に分子生物学的・遺伝学的解析に重点を置いて解析している。流早産、胎児発育異常、妊娠高血圧症候群等の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の詳細な解析や、ヒト検体では検証が困難な組織（初期胚や卵子など）での病因病態解析のために、培養細胞や実験動物を用いた発生異常解析モデルの開発を行っている。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。H23年度より共通機器として導入された次世代シーケンサーの運用を担当しており、H27/28年度においても内外の共同研究者から依頼を受けた疾患検体の配列データ取得とそのバイオインフォマティクス解析を含めた体制を構築し、解析結果の提供を進め、相当数の解析協力を行った。

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、がん化や再生医療につながる発生分化研究など、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 胎児発育や胎盤形成に不全を来すヒト異常妊娠の研究
 - 1.1 子宮内胎児発育遅延のエピゲノム解析
 - 1.2 妊娠糖尿病のゲノム・エピゲノム解析
 - 1.3 習慣性流産のゲノム解析
 - 1.4 反復胎状奇胎のゲノム・エピゲノム解析
 - 1.5 羊水の網羅的・定量的細菌組成解析
 - 1.6 早産のゲノム疫学
- 2 胎児と胎盤の発生分化にかかわるエピジェネティクス制御機構の研究
 - 2.1 マルチプルエピ変異インプリンティング疾患症例のエクソーム解析・モデルマウス解析
 - 2.2 ヒトインプリントーム解明

- 2.3 胎盤発生分化機構の解析
 2.4 子宮内膜の網羅的エピゲノム解析
 3 次世代シーケンサー解析支援

[研究体制]

部長：秦 健一郎

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）

研究員：富川順子、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小児科講師）、瓜生英尚、緒方広子、加藤紀子、佐藤泰輔、高橋健、谷口公介、松原圭子、漆山大知、鹿島晃平、小出馨子

実験補助員：嘉村浩美、大西英理子、高山有香、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
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
国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野	分野長 部門長	吉田輝彦 市川仁	トランスクリプトーム解析
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	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
川崎医科大学産婦人科	教授	下屋浩一郎	異常妊娠に関する研究
九州大学医学部産婦人科	特任教授	和氣徳夫	異常妊娠に関する研究
九州大学医学部産婦人科	教授	加藤聖子	異常妊娠に関する研究
九州大学医学部産婦人科	准教授	諸隈誠一	異常妊娠に関する研究
京都大学医学部	名誉教授	森崇英	異常妊娠に関する研究
慶應義塾大学産婦人科	教授	田中守	異常妊娠に関する研究
慶應大学医学部産婦人科	講師	宮越敬	異常妊娠に関する研究
国立国際医療研究センター産婦人科	部長	箕浦茂樹	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
総合母子保健センター愛育病院	院長	中林正雄	異常妊娠に関する研究

東邦大学医学部産婦人科	准教授	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
藤田保健衛生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
北海道大学医学部産婦人科	講師	山田崇弘	異常妊娠に関する研究
北海道大学医学部産婦人科	教授	水上尚典	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
慶応大学医学部皮膚科	講師	久保亮治	エクソーム解析支援
慶応大学医学部臨床遺伝学センター	教授	小崎健次郎	エクソーム解析支援
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
慶応大学医学部生理学教室	教授 助教	岡野栄之 奥野博庸	エピゲノム解析支援
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
首都大学東京都市環境学部	教授	川上浩良	エピゲノム解析支援
東京医科歯科大学 システム発生・再生医学分野	教授	浅原弘嗣	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	助教	吉田亘	エピゲノム解析支援
東京大学医学部小児科	准教授	高橋尚人	エピゲノム解析支援
東京大学医学部小児科	准教授	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	白澤専二	エピゲノム解析支援
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第二室	室長	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	左合治彦センター長 谷垣医長 和田医長	異常妊娠に関する研究
--------------	------------------------	------------

[共同研究体制] (内部・解析支援)

皮膚科	新関寛徳医長	遺伝子解析支援
小児がんセンター	加藤元博医長	ゲノム解析支援
消化器科	新井勝大医長	エクソーム解析支援
こころの診療部	小枝達也部長	エクソーム解析支援
分子内分泌研究部	深見部長 鏡室長 鳴海室長	ゲノム・エピゲノム解析支援
免疫アレルギー研究部	松本部長	エクソーム解析支援
成育遺伝研究部	小野寺部長 内山室長	エクソーム解析支援
高度先進医療研究室	今留室長	エクソーム解析支援
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
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	田ノ上部長 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

【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。センター共通機器として導入された次世代シーケンサーを当研究部が中心となって運用し、広くセンター内あるいは外部の成育疾患研究者のシーケンサー利用および解析をサポートすると共に、培った技術を基に下記の我々の独自研究にも積極的に利用している。

1. 胎児発育や胎盤形成に不全を来たす異常妊娠の研究

異常妊娠の分子遺伝学的な特徴を解析し、病態の解明を目指す。以下にその背景と仮説、目的の詳細を記す。

DNA やヒストンのメチル化は、DNA の配列変化を伴わずに遺伝子機能を変化させ、その変化は細胞分裂を経て娘細胞に伝達され得る。このような後天的修飾（主に化学的な修飾）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）では説明が困難である為、“エピ”ジェネティクスの概念が必要となる。近年特に、エピジェネティックな遺伝子制御の乱れと、疾患との関連が注目を集めている。我々が焦点を当てて解析を行っている DNA メチル化による遺伝子発現制御は、その生理的機能の理解が比較的進んでいる代表的なエピジェネティックな現象の一つであり、ヒトの発生と生存に必須の機構である。DNA メチル化の異常（エピジェネティックな異常）が起こると、遺伝子発現異常が起こり、疾患が発症することが知られているが、前述のようにこれらの疾患では遺伝子配列に変異が存在しないため、従来の遺伝学的解析では病因病態を解明する事が困難であった。

DNA メチル化による遺伝子発現制御の代表例として、ゲノムインプリンティングが挙げられる。ゲノムインプリンティングとは、二つある対立遺伝子の親の由来が区別され、常に片親由来の遺伝子のみが発現する現象である。このような振る舞いをする遺伝子は、全遺伝子の数パーセント（数百個）存在すると推測されている。インプリンティングの破綻は、発がんを含む様々な疾患と関連する事が知られているが、特に胎児や胎盤の発生発育異常と関連することが示されている。例えば、先天奇形症候群として知られるインプリンティング異常症は、子宮内胎児発育遅延あるいはその逆に胎児の過成長が主症状として観察される。また、ゲノムインプリンティングやその他のエピジェネティックな遺伝子制御機構に異常を来たしたモデルマウスは、胎仔の発育異常のみならず、胎盤の発生異常により流死産、妊娠高血圧症候群様の症状を呈する。これらの知見は、DNA メチル化を介したゲノムインプリンティング現象が、胎児と胎盤の正常な発生や発育に極めて関連深い生理機構であることを示している。しかし、異常妊娠症例のエピゲノム異常は、ヒトでは系統的に検証されるに至っていない。

一方で、子宮内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。また、流産のおよそ半数は、染色体構造異常が同定されず、核型正常と診断されているが、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、分染法や FISH 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染色体微細構造異常（ゲノム異常）が含まれていると仮説を立て、以下の解析を行っている。

1.1 子宮内胎児発育遅延症例のエピゲノム解析

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。

エピゲノム解析においては解析目的・規模に応じて複数の網羅的定量的 DNA メチル化解析技術を使い分けている。具体的には、1) 独自に解析領域を設定した定量的 COBRA (combine bisulfite restriction analysis), 2) 遺伝子プロモーター領域を中心とした約 45 万か所の DNA メチル化状態を定量するアレイ法、3) バイサルファイト変換後のゲノム DNA を次世代シーケンサー解析に供する方法 (RRBS 法、PBAT 法、WGBS 法)、を運用中である。

H27 年度は、子宮内環境が胎児に与える影響について解析を進めた。胎児期および新生児期の環境が、生活習慣病等の成人期の疾患素因として大きく影響しているという概念は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説として知られており、モデル動物においてもその機構が徐々に解明されてきている。そこで、妊婦の体重変化が妊婦の栄養状態や子宮内環境を反映していると仮定し、妊婦の体重変化と出生児胎盤のエピゲノム変化との関連を検討した。合併症を伴わない胎児発育不全例(FGR)14 例と、正常体重出生児 (Normal)19 例の胎盤絨毛組織を用いた。上記 2 群をさらに、妊娠全期間の母体体重変化を指標に 3 群にわけ、計 6 群とした。厚生労働省の示す妊婦推奨体重増加量に基づき、7 kg-12 kg の体重増加を適正群、7kg 未満を不足群、12kg より多い増加を超過群とした。絨毛 DNA は、Infinium HumanMethylation450 BeadChip を用い、網羅的 DNA メチル化解析を行った。群間検定を行った結果、FGR vs Normal 間の 2 群でも、母体体重の変化を加味した 6 群でも、群間で共通して変化するメチル化サイトは検出されなかった。ところが、各サンプルに含まれるメチル化値の外れ値の数を比較したところ、Normal_適正群 (児も母も正常範囲内) とそれ以外の 5 群で有意な差が認められた。すなわち、出生児が正常体重であっても、妊娠中の母体体重変化が適正範囲を外れると、胎盤エピゲノムに揺らぎが生じ、外れ値を示す頻度が高くなると考えられた。

H28 年度は、早産かつ正常発育症例と早産かつ発育遅延症例の検体のエピゲノム解析を、東京大学医学部小児科との共同研究により進めた。DOHaD 学説の視点から出生時のエピゲノムがその後に及ぼす影響を解明する目的で、早産児が妊娠 37~40 週にあたる時点の生後の末梢血のエピゲノムを、出生時の臍帯血のエピゲノム、あるいは、妊娠 37~40 週で出生した正期産児の臍帯血のエピゲノムと比較解析を行った。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、1.臍帯血は妊娠週数の違いにより血球分画が大きく変化すること、2.臍帯血と出生後の末梢血を比較しても優位に存在する血球が異なること、3.DNA メチル化パターンはそれぞれの血球ごとに独特であること、の 3 点から、それぞれの血液検体中の血球の分画の違いを補正し、早産並びに発育遅延がエピゲノムに及ぼす影響を明らかにする必要性が生じた。これに応じ、血球に特異的なメチル値を示すプローブ群の値を指標に、得られるゲノム領域 45 万か所のメチル化値データより、血球の分画を推察し、検体間でその差を補正する方法を導入した。その結果、週数に伴って変化する分化の程度を示す DNA メチル化変化と出生環境に影響され遺残する DNA メチル化変化をそれぞれ検出することに成功した。今回確率した解析手法は、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。

1.2 妊娠糖尿病のゲノム・エピゲノム解析

日本人集団における妊娠糖尿病のゲノム疫学研究はこれまで実施されていない。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は一部共通性があることが他人種集団を対象とした研究で示されている。そこで、既報のⅡ型糖尿病関連遺伝子をリストアップし、36 遺伝子座位から 45 個の関連 SNP を選択した。それらについて、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 ($p = 0.046$, *SSRI-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)。

妊娠糖尿病を罹患した母より出生した児は、将来、代謝異常を引き起こすリスクが高いと疫学研究で示唆されていることより、胎内環境で高血糖が維持された場合、胎児に高血糖特異的な DNA メチル化変化が生じ、その変化が遺残し将来の疾患発症に関与している可能性が示唆される。同仮説を証明するため、妊娠糖尿病の母から出生した児と罹患していない母から出生した児の臍帯血のメチル化解析を行い、いくつかのゲノム領域で DNA メチル化変化が生じていることが海外の研究グループから報告されている。一方で、我々は、妊娠糖尿病妊婦の妊娠中の血糖管理を厳密に行い出産に至った例を対象に、同解析を行ったところ、正常コントロール群とメチル化変化は認めなかった。したがって、妊娠中の血糖管理を正しく行えば、胎児期の環境の影響は遺残しないと考えられ、むしろ、ジェネティックなバックグラウンドが妊娠糖尿病発症とその児の成人期の代謝異常に関与しているのではないかと考える。

1.3 習慣性流産のゲノム解析

流産におけるゲノム・エピゲノム異常の関与を解明するために、習慣性流産症例（両親の染色体検査や母体の免疫・生化学的検索がすでに行われている症例）の絨毛組織および両親末梢血から回収したゲノム DNA を用いた解析を行なっている。

SNP アレイを利用した染色体構造解析は、生細胞が必要でないこと、微細構造異常の診断が可能であること等の特長を有するが、この技術を用いた際の解析不能典型例として、他サンプルゲノムの混入が挙げられる。特に流産組織から完全に母体組織を除去することは困難であり、約 6 割に母ゲノムの混入が見られるとの報告もある。そこで、母ゲノムが混入した胎児サンプルの SNP アレイデータから、母ゲノム混入の影響を除外し、胎児の染色体核型を推定する補正計算方法の開発を試みた。母子ペアのゲノム DNA 混合シリーズについて取得した SNP アレイデータを用いて独自に考案した線形補正式を評価し、BAF/logR 値を用いた場合に最も真の値に近づく補正が可能であることを見出した。なおこのデータ補正法は、被混入サンプル（胎児ゲノム）と混入サンプル（母ゲノム）両者の SNP アレイデータを必要とする。補正計算ならびに補正前後の BAF/logR プロット描画を実行するための R package (snpsal) を既に開発しており（投稿中）、公開に向けての準備を進めている。このデータ補正技術は、他のキメラ状態のゲノム診断にも応用展開が可能である。この手法により母ゲノム混入により胎児核型を決定できなかった流産サンプルを解析した結果、16 番染色体トリソミーであることが示され、流産の直接の原因であることが診断できた。

1.4 反復胎状奇胎のゲノム・エピゲノム解析

最近の遺伝学的研究から、反復胎状奇胎は、通常の全胎状奇胎と極めて異なる病因を有することが明らかとなった。2006年にMurdochらは、家族性の反復胎状奇胎を解析し、母親のNALP7遺伝子変異が密接に関連している事を示したが、更に最新の報告では、孤発症例であっても、2回以上の奇胎を繰り返す症例の多くに、NALP7遺伝子の変異が見出された。すなわち反復胎状奇胎には、従来の形態学的診断に加え、遺伝子解析による確定診断が重要であると考えられる。しかし本邦の反復胎状奇胎症例は、疫学的報告は散見されるが、病因病態から管理法までを系統的に検討解析した研究は見当たらない。

そこで、全国規模で反復胎状奇胎症例を照会し、日本絨毛性疾患研究会の協力も得て、反復胎状奇胎症例の疑い症例を17例収集した。その結果、疑い症例の一症例に、母（流産患者）のNALP7遺伝子のホモ変異（ナンセンス変異）を認めた。この症例の胎状奇胎組織病理切片からレーザーマイクロダイセクション法で顕微鏡下に切り出した絨毛組織を解析し、絨毛は正常二倍体であること、インプリント制御領域における卵子由来DNAメチル化が選択的に失われていることを確認した。このような母体遺伝子異常による反復胎状奇胎症例の報告は本邦初であり、我々の解析結果は、反復胎状奇胎の正確な分類・診断には、母体における遺伝子変異解析と絨毛組織DNAメチル化プロファイルが必要であることを示している。この成果は、本邦の反復胎状奇胎を含む絨毛性疾患の管理法・診断法の確立に大きく貢献するものであると考える。

1.5 羊水の網羅的・定量的細菌組成解析

元来、子宮内は無菌状態と考えられてきた。しかし近年、胎盤のメタゲノム研究結果が報告され、必ずしも子宮内は無菌でないことが示されている。羊水も無菌とは限らず、特に早産の羊水中には、一般的な培養検査では検出困難な細菌が存在することが多いことが分かっている。一方、一般臨床では、切迫早産例等で、子宮内の細菌がどのように疾患や予後に関与しているのかは不明であることがほとんどであり、臨床所見を基に治療方針が立てられている。

そこで我々は、橋渡し研究の一環として、子宮内感染例（絨毛膜羊膜炎例）を中心に羊水のメタ16S解析を行い、周産期予後等との関連を調べた。具体的には、福岡大学病院で5年間に、無菌的な羊水検査と胎盤病理検査を共に施行された45例を対象とし、組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度分類（Blanc分類）に基づいてそれらを3群に分けた。羊水検査のごく少量の残余検体から、無菌的にDNAを抽出し、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、Operational Taxonomic Units解析やUniFrac距離に基づく主座標分析などを行った。すると、絨毛膜羊膜炎と強固な関連を示す特徴的なパターンを同定でき、さらにそのパターンが特定の7菌種によって特徴づけられていたことを見出した（投稿中）。この手法により、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可能性が示された。今後、このようなメタゲノム解析関連の研究により、子宮内感染に対する診断基準や管理方法は劇的に変わる可能性が秘めており、さらなる研究報告が期待される。

1.6 早産のゲノム疫学

早産は、複数の遺伝および遺伝外の要因が関与している典型的な多因子疾患であり、遺伝的解析を行う事が極めて困難であった。近年、いわゆる大量配列解析技術の著しい進歩に伴い、全ゲノム領域の一塩基多型解析（全ゲノム関連解析）が可能となり、多因子疾患の関連遺伝

子同定が画期的成功を収めつつある。同様の解析戦略により、早産の関連遺伝子も同定可能である。実際に、WHO と、米国の著名な民間財団である March of Dimes が中心となり、本研究と同様の仮説と方法論に基づく早産ゲノムプロジェクト (Preterm birth genome project) が 2009 年より始動し、欧米人を中心に大規模な症例収集が行われている。

我々は日本人集団における早産の遺伝的リスク因子を解明することを目的としたゲノムワイド SNP 関連解析を推進している。現在までに 900 例の早産症例を収集した。400 例の早産症例と 412 例の正常分娩コントロールについて、HumanOmni2.5 アレイによるデータ取得を完了し、残りの検体についてのデータ取得を進めている。

2. 胎児と胎盤の発生分化にかかわるエピジェネティクス制御機構の研究

正常な胎児と胎盤の発生分化には、正常なゲノム DNA メチル化パターンが必須である。メチル化パターンの形成機構や維持機構の詳細が明らかになれば、異常妊娠で見出されたエピゲノム異常の原因や発症時期 (散発性・親世代の胎児期・親世代の配偶子形成過程・受精後・分化後、等々) を推測する事が可能となる。これらの知見は、分子診断や遺伝カウンセリングへの直接の貢献が期待できる。また、分子生物学的な解析と知見が乏しい胎盤に着目し、未知の胎盤特異的発生分化制御機構を解明し、周産期異常の新たな診断分子マーカーの開発を目指す。

2.1 マルチプルエピ変異インプリンティング疾患症例のエクソーム解析・モデルマウス解析

胎児発育不全症例で見出したマルチプルエピ変異インプリンティング疾患症例群の 1 例に、インプリンティング領域以外に体細胞 DNA 超高メチル化保存領域で低メチル化異常を有する症例を検出した。その特徴より DNA メチル化酵素 *DNMT3B* の異常が推察され、エクソーム解析を行ったところ、*DNMT3B* にスプライシング異常を生じる変異が生じていることを確認した。マルチプルエピ変異症例には、このように、ゲノムインプリンティングのような特定領域の異常のみではなく、候補原因遺伝子が標的とするより上位のエピゲノム制御機構の異常が生じている可能性がある。我々は、胎児発育不全の中には、上位のエピゲノム制御機構の異常を有するエピゲノム脆弱性を本態とする病態があると考えている。このような仮説のもと、前述の症例以外のマルチプルエピ変異症例のエクソーム解析より、2 つの原因候補遺伝子変異を同定した。システム発生・再生医学研究部(高田修治部長)の協力を得て、ゲノム編集技術により患者と同様の変異を有するモデルマウスを作製し、現在、機能解析を行っている。既に候補遺伝子変異のモデルマウスで特徴的な表現型を確認しており、ヒストン修飾並びに全ゲノム DNA メチル化解析を行い上位のエピゲノム異常の探索を行っている。

2.2 ヒトインプリントーム解明

Bellvitge 生物医学研究所 (バルセロナ) の David Monk 博士グループと当研究部が中心となって進めた国際共同エピゲノム研究により、ヒトゲノムにおけるインプリント制御領域の網羅的同定に成功している。H27/H28 年度に於いては、ヒトゲノムに胎盤特異的インプリンティング領域が多数存在することを明らかにした。それらのマウス相同領域はインプリント制御を受けておらず、霊長類系譜への進化の過程でインプリント遺伝子座位の出現・消失が頻繁に起きていることが示唆された。異常妊娠胎盤を対象とした今後のエピゲノム解析において、従来から解析されていたインプリント領域に加えてこれらの新規領域に着目することが重要であると考えられる。

また、我々が過去に同定したインプリント遺伝子 *KLF14* が肥満誘導時の白色脂肪組織リモデリングを制御することを *Klf14* ノックアウトマウスモデルの解析より明らかにした。

2.3 胎盤発生分化機構の解析

マウスをモデルとして用い、初期胚発生における経時的クロマチン修飾プロファイルを取得し、胎盤発生分化におけるエピジェネティック変化の筋道となる重要部位を選出する。周産期疾患の診断に有用なバイオマーカー探索を目的とする。

ES細胞とTS (Trophoblast Stem) 細胞を用い、胚体組織と胚体外組織の分化最初期時のクロマチン構造を、Chromosome Conformation Capture (3C) 解析法、さらにHi-C解析法(染色体間または同一染色体内における相互作用領域をゲノムワイドに検出する方法)、4C-seq法(Hi-Cライブラリーの一部を特定のゲノム領域配列プライマーとアダプター配列で増幅しサブライブラリー化することで、特定部位(アンカー)と相互作用する領域を網羅的に同定する方法)を用いて解析を進めている。

また、胎盤で強発現しているFTO (Fat mass and obesity-associated) 遺伝子は、肥満との関連が知られていると共に、mRNAのm⁶A修飾を脱メチル化する作用を持つことが報告された。そこで、ヒト胎盤を対象としたエピトランスクリプトーム解析(m⁶A修飾を受けたmRNAの網羅的配列解析)によりm⁶A修飾プロファイルを取得した。胎盤特異的m⁶A修飾部位の抽出と機能的注釈を進めている。

2.4 子宮内膜の網羅的エピゲノム解析

2013年より国際ヒトエピゲノムコンソーシアム(IHEC: The International Human Epigenome Consortium)に、「生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究」日本チームの一員として参加し、子宮内膜の網羅的エピゲノム解析を開始した。これまでに子宮内膜(間質細胞・腺上皮細胞)の標準エピゲノムデータ(DNAメチル化、ヒストン修飾6種類、RNAseq)をIHECプロトコールに従って取得し、データベースに供託した。子宮内膜腺上皮細胞は純化培養が困難なため、分子生物学的解析が進んでいなかったが、本プロジェクトで細胞純化プロトコールを改良し、一検体から標準エピゲノム情報を取得するのに十分な細胞数を回収することに成功した。確立した網羅的エピゲノム解析技術をセンター内の複数グループに提供している。

3. 次世代シーケンサー解析支援

共通機器としてセンターに導入された次世代シーケンサーの運用を当研究部が中心となっており、後述する各種解析について、ライブラリー作製からデータ解析までを研究所内で実施できる体制を構築した。

H27・H28年で以下のライブラリー作製・シーケンス・データ解析を担当し、センター内部(10研究部室・5診療部/科)・外部の共同研究グループを支援した。

ゲノム解析: 709検体についてのエクソーム解析(ライブラリー作製・シーケンス・データ解析)を周産期病態研究部で実施した。また、未診断疾患イニシアチブ(IRUDP)プロジェクトに参加し、ゲノム医療研究部におけるエクソーム解析を支援した。主に分子内分泌研究部で作製されたターゲットリシーケンスライブラリー637個のシーケンスを担当した。8検体について全ゲノムリシーケンス解析を実施した。

RNAseq 解析： 97 検体について RNAseq 解析を実施した。

エピゲノム解析： 197 個のクロマチン免疫沈降シーケンス (ChIPseq) ライブラリー、8 個の全ゲノムバイサルファイトシーケンスライブラリー、122 個の RRBS ライブラリーなどを作製(または作製指導)・シーケンスし、配列データを解析した。

岡村浩司室長 (システム発生・再生医学研究部) と共同で、各種解析パイプラインの新規構築・改良に貢献した。H26 年度までに既に確立されていたエクソーム解析用パイプラインについては、ライブラリー評価指標項目の追加 (on-target 率、ベイトカバー率など)、カスタムリシーケンスデータ解析用パイプラインの構築、などを行った。また RNAseq データからの発現定量解析(Cufflinks)・融合遺伝子探索 (DeFuse) を研究所内の計算機クラスターで実行できる体制を整備した。エピゲノム解析においてはバイサルファイトシーケンスデータのマッピング (bismark) ・定量解析 (methylKit) を実施できる体制を整備した。

【平成 27 年研究業績】

下線は研究実施時点において国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部に在籍している研究者を示す。*は責任著者を示す。

1. 論文

[原著論文 (欧文)]

1. Okamura K, Kawai T, Hata K, Nakabayashi K* : Lists of HumanMethylation450 BeadChip probes with nucleotide-variant information obtained from the Phase 3 data of the 1000 Genomes Project. Genomics Data. 2015;7:67-69.
2. Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nagasaki K, Horikawa R, Nagai T, Tsuchiya T, Suzuki E, Miyado M, Hata K, Nakabayashi K, Hayashi K, Matsubara Y, Baba T, Morohashi K, Igarashi A, Ogata T, Takada S, Fukami M* : Testicular dysgenesis/regression without campomelic dysplasia in patients carrying missense mutations and upstream deletion of SOX9. Molecular Genetics & Genomic Medicine. 2015;3:550-557.
3. Okamura K, Toyoda M, Hata K, Nakabayashi K, and Umezawa A* : Whole-exome sequencing of fibroblast and its iPS cell lines derived from a patient diagnosed with xeroderma pigmentosum. Genomics Data. 2015 ; 6 : 4-6
4. Sanchez-Delgado M, Martin-Trujillo A, Tayama C, Vidal E, Esteller M, Iglesias-Platas I, Deo N, Barney O, Maclean K, Hata K, Nakabayashi K, Fisher R, Monk D* : Absence of Maternal Methylation in Biparental Hydatidiform Moles from Women with NLRP7 Maternal-Effect Mutations Reveals Widespread Placenta-Specific Imprinting. PLoS Genetics. 2015;11:e1005644
5. Ichida Y*, Utsunomiya Y, Yasuda T, Nakabayashi K, Sato T, Onodera M : Functional Domains of

- ZFP809 Essential for Nuclear Localization and Gene Silencing. *PLoS One*. 2015;10:e0139274.
6. Matsuzaki H, Okamura E, Takahashi T, Ushiki A, Nakamura T, Nakano T, Hata K, Fukamizu A, Tanimoto K* : De novo DNA methylation through 5'-segment of the H19 ICR maintains its imprint during early embryogenesis. *Development*. 2015;142:3833-3844
 7. Kawai T*, Yamada T, Abe K, Okamura K, Kamura H, Akaishi R, Minakami H, Nakabayashi K*, Hata K* : Increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators following inadequate maternal gestational weight gain. *Scientific Reports*. 2015;5:14224.
 8. Yano M, Imamura T*, Asai D, Kiyokawa N, Nakabayashi K, Matsumoto K, Deguchi T, Hashii Y, Honda YK, Hasegawa D, Sasahara Y, Ishii M, Kosaka Y, Kato K, Shima M, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M, Horibe K, Ichikawa H, Sato A : Identification of novel kinase fusion transcripts in paediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with IKZF1 deletion. *British Journal of Haematology*. 2015;171:813-817
 9. Kojima T, Yamada T*, Akaishi R, Furuta I, Saitoh T, Nakabayashi K, Nakayama KI, Nakayama K, Akira S, Minakami H : Role of the Atg9a gene in intrauterine growth and survival of fetal mice. *Reproductive Biology*. 2015;15:131-138
 10. Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, Hata K, Kosaki K* : Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167:2822-2825.
 11. Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Ogata T, Yamazawa K* : Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions. *Clinical Epigenetics*. 2015;7:90
 12. Ichida Y*, Utsunomiya Y, Tomikawa J, Nakabayashi K, Sato T, Onodera M : Long time-course monitoring of ZFP809-mediated gene silencing in transgene expression driven by promoters containing MLV-derived PBS. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2015;80:114-120
 13. Chinen Y, Kaneshi T, Kamiya T, Hata K, Nishimura G, Kaname T* : Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167:2834-2838
 14. Yoshida W*, Tomikawa J, Inaki M, Kimura H, Onodera M, Hata K, Nakabayashi K* : An Insulator Element Located at the Cyclin B1 Interacting Protein 1 Gene Locus Is Highly Conserved among Mammalian Species. *PLoS One*. 2015;10:e0131204
 15. Minakawa S*, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D* : Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations. *The Journal of Dermatology*. 2015;42:908-910
 16. Murakami M, Yoshimoto T*, Nakabayashi K, Tsuchiya K, Minami I, Bouchi R, Izumiya H, Fujii Y, Abe K, Tayama C, Hashimoto K, Suganami T, Hata K, Kihara K, Ogawa Y : Integration of Transcriptome and Methylome Analysis of Aldosterone-producing Adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173:185-195.
 17. Tochio N, Umehara T, Nakabayashi K, Yoneyama M, Tsuda K, Shirouzu M, Koshiba S, Watanabe S, Kigawa T, Sasazuki T, Shirasawa S, Yokoyama S* : Solution structures of the DNA-binding domains of immune-related zinc-finger protein ZFAT. *Journal of Structural and Functional*

- Genomics. 2015;16:55-65
18. Nakamura K*, Nakabayashi K, Htet Aung K, Aizawa K, Hori N, Yamauchi J, Hata K, Tanoue A : DNA Methyltransferase Inhibitor Zebularine Induces Human Cholangiocarcinoma Cell Death through Alteration of DNA Methylation Status. PLoS One. 2015;10:e0120545.
 19. Nakazawa S, Niizeki H*, Matsuda M, Nakabayashi K, Seki A, Mori T, Tokura Y : Involvement of prostaglandin E2 in the first Japanese case of pachydermoperiostosis with HPGD mutation and recalcitrant leg ulcer. Journal of Dermatological Science. 2015;78:153-155
 20. Takenouchi T, Sakamoto Y, Torii C, Hata K, Kosaki R, Kosaki K* : Mosaic overgrowth with fibroadipose hyperplasia due to AKT1 mutation. American Journal of Medical Genetics Part A. 2015;167:907-909
 21. Takimoto T, Takada H*, Ishimura M, Kirino M, Hata K, Ohara O, Morio T, Hara T : Wiskott-Aldrich Syndrome in a Girl Caused by Heterozygous WASP Mutation and Extremely Skewed X-Chromosome Inactivation: A Novel Association with Maternal Uniparental Isodisomy 6. Neonatology. 2015;107:185-190
 22. Okuno M, Ogata T, Nakabayashi K, Urakami T, Fukami M*, Nagasaki K : Endocrinopathies in a boy with cryptic copy-number variations on 4q, 7q and Xp. Human Genome Variation. 2015;2:15020
 23. Miyata T, Sonoda K, Tomikawa J, Tayama C, Okamura K, Maehara K, Kobayashi H, Wake N, Kato K, Hata K*, Nakabayashi K* : Genomic, epigenomic, and transcriptomic profiling towards identifying omics features and specific biomarkers that distinguish uterine leiomyosarcoma and leiomyoma at molecular levels. Sarcoma. 2015, 412068
 24. Takenouchi T, Kosaki R, Nakabayashi K, Hata K, Takahashi T, Kosaki K* : Paramagnetic Signals in the Globus Pallidus as Late Radiographic Sign of Juvenile-Onset GM1 Gangliosidosis. Pediatric Neurology. 2015;52:226-229.
 25. Kagami M*, Mizuno S, Matsubara K, Nakabayashi K, Sano S, Fuke T, Fukami M, Ogata T* : Epimutations of the IG-DMR and the MEG3-DMR at the 14q32.2 imprinted region in two patients with Silver-Russell syndrome-compatible phenotype. European Journal of Human Genetics. 2015;23:1062-1067
 26. Miyata K, Miyata T, Nakabayashi K*, Okamura K, Naito M, Kawai T, Takada S, Kato K, Miyamoto S, Hata K, Asahara H* : DNA methylation analysis of human myoblasts during in vitro myogenic differentiation: de novo methylation of promoters of muscle-related genes and its involvement in transcriptional down-regulation. Human Molecular Genetics. 2015;24:410-423
 27. Kawai YL, Yura K, Shindo M, Kusakabe R, Hayashi K, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K* : Complete genome sequence of the mitochondrial DNA of the river lamprey, *Lethenteron japonicum*. Mitochondrial DNA. 2015;26:863-864
 28. Kon M, Suzuki E, Dung VC, Hasegawa Y, Mitsui T, Muroya K, Ueoka K, Igarashi N, Nagasaki K, Oto Y, Hamajima T, Yoshino K, Igarashi M, Kato-Fukui Y, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Moriya K, Ogata T, Nonomura K, Fukami M* : Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. Human Reproduction. 2015;30:499-506

[総説 (和文)]

1. 河合智子, 秦健一郎(2015) 【クリニカルエピゲノミクス】生殖医療・周産期医療のクリニカルエピゲノミクス. 医学のあゆみ 255:719-725
2. 河合智子, 秦健一郎(2015) 【Stop the 流産】流産とエピジェネティクス. 産婦人科の実際 64:763-768
3. 右田王介, 秦健一郎(2015) 【胎生期プログラミングと先制医療】胎生期プログラミング生殖補助医療がインプリンティング機構に与える影響. 最新医学 70:903-909
4. 右田王介, 秦健一郎(2015) 【産婦人科医必読!臨床遺伝学の最新知識】基礎 新しい遺伝学的検査 大量遺伝子解析技術(DNA マイクロアレイ解析、次世代シーケンサー)とその展望. 産婦人科の実際 64:315-321

2. 学会・研究会発表

[招待講演・教育講演・シンポジウム]

1. 秦健一郎:「エピジェネティクスとヒト疾患」 東京農業大学大学院, 東京, 2015.12.4
2. 秦健一郎:「大量塩基配列解析技術の生殖医療への応用」 第33回日本受精着床学会総会・学術講演会, 東京, 2015.11.27
3. 秦健一郎:「ヒト胎盤のエピゲノム異常—配偶子異常や胎児期環境との関連—」 第23回日本胎盤学会学術集会, 東京, 2015.11.5
4. 秦健一郎:「生殖と発生のジェネティクス・エピジェネティクス」 北里大学理学部特別講義, 相模原, 2015.10.22
5. 秦健一郎:「胎児・胎盤エピゲノム変化と周産期の疾患」 日本人類遺伝学会第60回大会, 東京, 2015.10.15
6. 秦健一郎: IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases) プロジェクト —難病・希少疾患の遺伝学的解析と診療体制へのご参加とご協力をお願い— 第22回遺伝性疾患に関する出生前診断研究会, 福岡, 2015.10.3
7. 秦健一郎: The Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) project and Japanese reference genome variation databases. 9th International symposium of rare diseases, Korea, 2015.9.11
8. 秦健一郎:「周産期におけるゲノム・エピゲノム解析の応用」 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会, 福岡, 2015.7.12
9. 中林一彦:「次世代シーケンサーを用いた遺伝子・ゲノム診断」 第25回日本サイトメトリ学会学術集会, 東京, 2015.7.12
10. 中林一彦:「組織細胞生物学総論・遺伝学・発生学」 福岡大学, 福岡, 2015.5.18
11. 秦健一郎:「ヒト発生異常のゲノム・エピゲノム解析 —環境は遺伝するか?」 北里大学医学部特別講義, 相模原, 2015.5.14
12. 秦健一郎:「生殖と発生異常にかかわるエピゲノム変化と環境の影響」 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015.3.26
13. 秦健一郎:「発生異常のエピジェネティクス」 東京農業大学大学院, 東京, 2015.1.23
14. 中林一彦:「ゲノムワイド解析で見たヒト胎盤エピゲノム標準状態とエピ変異動態」 群馬大学 生体調節研究所セミナー, 前橋, 2015.1.19

[海外一般演題発表]

1. Tomikawa J, Masuda A, Kato N, Okao H, Sato T, Toh H, Suyama M, Arima T, Sasaki H, Kato K, Takeda S, Nakabayashi K, Hata K : Integrative analysis of reference epigenomes for endometrium. IHEC Tokyo 2015 Annual Meeting, Tokyo, 2015.11.16
2. Kawai T, Yamada T, Abe K, Okamura K, Kamura H, Akaishi R, Minakami H, Nakabayashi K, Hata K : Inadequate Maternal Gestational Weight Gain Increased Epigenetic Alterations at the Promoters of Transcriptional Regulators in Placenta. IHEC Tokyo 2015 Annual Meeting, Tokyo, 2015.11.16
3. Tayama C, Takanashi E, Tomikawa J, Okita H, Hata K, Okamura T, Nakabayashi K : KLF14 involves in controlling inflammation in the white adipose tissue. The 65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Baltimore, U. S. 2015.10.7

【公的研究費】（配分額は平成27年度単年度分を示す）

1. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究B 生殖補助医療に伴う医原性エピゲノム変異の詳細な検証：(代表) 秦健一郎、370万円
2. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 胎盤の転写後調節機構と胎児発育との関連解析：(代表) 秦健一郎、140万円
3. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略的創造研究推進事業 生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究:(分担)秦健一郎、1100万円
4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 小児急性リンパ芽球性白血病、先天性内分泌代謝疾患及び奇形症候群に関するゲノム研究:(分担)秦健一郎、740万円
5. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究:(分担)秦健一郎、372万円
6. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 酵素阻害アプタマーを用いた高感度簡易迅速疾病診断法の開発:(分担)秦健一郎、200万円
7. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究:(分担)秦健一郎、115万円
8. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究B 妊娠期の化学物質暴露による孫世代での体細胞突然変異の増加を誘導するエピ変異の探索：(分担) 秦健一郎、100万円
9. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 妊娠期ヒ素曝露によるF2肝腫瘍増加機序解明のための精子の網羅的DNAメチル化解析：(分担) 秦健一郎、50万円
10. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究B 着床前期胚におけるゲノムの若返り機構の解明：(分担) 秦健一郎、50万円
11. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究C 遺伝因子解析に基づく日本人妊娠糖尿病の病態解明：(分担) 秦健一郎、10万円
12. 成育医療研究開発費 原因不明先天異常・産科異常の総合診断体系の構築：(代表)秦健一郎、1016万円
13. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究:(分担)秦健一郎、1000万円

14. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析：(分担)秦健一郎、主任一括
15. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点：(分担)秦健一郎、主任一括
16. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療実用化推進研究事業 メディカル・ゲノムセンター等におけるゲノム医療実施体の構築と人材育成に関する研究：(分担)秦健一郎、主任一括
17. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究C 代謝カスケード調節遺伝子 *KLF14* の転写制御機構・生理機能の解明：(代表)中林一彦、120万円
18. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 インプリンティング異常症および合併症発症メカニズムの解明：患者由来 iPS 細胞を用いての研究：(分担)中林一彦、250万円
19. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 国際共同治験に基づく小児稀少難病に対する遺伝子・細胞治療の実施と その支援体制の整備：(分担)中林一彦、100万円
20. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 網羅的メチル化解析法を用いたヒトインプリンティング異常症発症機序の解明：(分担)中林一彦、20万円
21. 成育医療研究開発費 成育疾患の臨床的特性の分子基盤および遺伝子発現調節機構の解析と診断治療への応用：(分担)中林一彦、260万円
22. 成育医療研究開発費 ターゲットリシーケンスを用いた原発性免疫不全症の遺伝子診断システムの解析力の向上に関する研究：(分担)中林一彦、100万円
23. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 RNA メチル化制御食事性因子の同定ならびに胎児への影響の解明：(代表)河合智子、140万円
24. 成育医療研究開発費 クラスタ計算機を利用した迅速なゲノム変異検出およびゲノム変異診断法の確立??：(代表)河合智子、120万円
25. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 若手A 初期胚発生におけるクロマチン動態の網羅的解析：(代表)富川順子、340万円

【その他（教育・広報など）】

[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
- 秦健一郎 東京農工大学 客員講師
- 秦健一郎 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
- 秦健一郎 東京大学 客員講師
- 秦健一郎 北里大学 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 7編
- 秦健一郎 北里大学 プロジェクト研究外部評価委員
- 秦健一郎 CITI Japan プロジェクト 外部協力教員
- 秦健一郎 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
- 秦健一郎 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 3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
 秦健一郎 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
 中林一彦 セミナー庶務係
 中林一彦 3ナショナルセンター合同リトリート・幹事

[学会活動]

秦健一郎 日本人類遺伝学会 評議員、庶務幹事
 秦健一郎 日本 DOHaD 研究会 幹事

【平成 28 年研究業績】

1. 論文

[原著論文 (欧文)]

- Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N* : ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017;102:118-129
- Igarashi M, Takasawa K, Hakoda A, Kanno J, Takada S, Miyado M, Baba T, Morohashi KI, Tajima T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Sekido R, Ogata T, Kashimada K, Fukami M* : Identical NR5A1 Missense Mutations in Two Unrelated 46,XX Individuals with Testicular Tissues. *Human Mutation*. 2017;38:39-42
- Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayashi K, Tokura Y : Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene. *The Journal of Dermatology*. 2016 Dec 27. doi: 10.1111/1346-8138.13728. [Epub ahead of print]
- Okuno H, Nakabayashi K, Abe K, Ando T, Sanosaka T, Kohyama J, Akamatsu W, Ohyama M, Takahashi T, Kosaki K, Okano H* : Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome. *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 2016 Dec 21. doi: 10.1111/cga.12206. [Epub ahead of print]
- Okuno M, Kasahara Y, Onodera M, Takubo N, Okajima M, Suga S, Watanabe N, Suzuki J, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M*, Sugihara S : Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016 Oct 19. doi: 10.1111/jdi.12586. [Epub ahead of print]
- Sanchez-Delgado M, Court F, Vidal E, Medrano J, Monteagudo-Sánchez A, Martin-Trujillo A,

- Tayama C, Iglesias-Platas I, Kondova I, Bontrop R, Poo-Llanillo ME, Marques-Bonet T, Nakabayashi K, Simón C, Monk D* : Human Oocyte-Derived Methylation Differences Persist in the Placenta Revealing Widespread Transient Imprinting. *PLoS Genetics*. 2016;12:e1006427
7. Kitade S, Onoyama I, Kobayashi H, Yagi H, Yoshida S, Kato M, Tsunematsu R, Asanoma K, Sonoda K, Wake N, Hata K, Nakayama KI, Kato K* : FBXW7 is involved in the acquisition of the malignant phenotype in epithelial ovarian tumors. *Cancer Science*. 2016;107:1399-1405
 8. Ishikura S, Tsunoda T, Nakabayashi K, Doi K, Koyanagi M, Hayashi K, Kawai T, Tanaka Y, Iwaihara Y, Luo H, Nishi K, Okamura T, Shirasawa S* : Molecular mechanisms of transcriptional regulation by the nuclear zinc-finger protein Zfat in T cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1859:1398-1410.
 9. Kawai T, Hata K* : Reproductive/Developmental Abnormalities Induced by Epigenetic Aberrations and Possible Environmental Causes. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016;71:195-199
 10. Lee J, Yoshida W, Abe K, Nakabayashi K, Wakeda H, Hata K, Marquette CA, Blum LJ, Sode K, Ikebukuro K* : Development of an electrochemical detection system for measuring DNA methylation levels using methyl CpG-binding protein and glucose dehydrogenase-fused zinc finger protein. *Biosensors and Bioelectronics*. 2016 [Epub ahead of print]
 11. Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M* : NR0B1 Frameshift Mutation in a Boy with Idiopathic Central Precocious Puberty. *Sexual Development*. 2016;10:205-209
 12. Kagami M*, Matsubara K, Nakabayashi K, Nakamura A, Sano S, Okamura K, Hata K, Fukami M, Ogata T* : Genome-wide multilocus imprinting disturbance analysis in Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome. *Genetics in Medicine*. 2016 [Epub ahead of print]
 13. Morita S, Noguchi H, Horii T, Nakabayashi K, Kimura M, Okamura K, Sakai A, Nakashima H, Hata K, Nakashima K, Hatada I* : Targeted DNA demethylation in vivo using dCas9-peptide repeat and scFv-TET1 catalytic domain fusions. *Nature Biotechnology*. 2016;34:1060-1065
 14. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Fujiwara S, Nakamura H* : Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2. *Journal of NeuroVirology*. 2016 Aug 16. [Epub ahead of print]
 15. Shimizu H*, Arai K, Abe J, Nakabayashi K, Yoshioka T, Hosoi K, Kuroda M : Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis. *Pediatrics International*. 2016;58:781-785
 16. Murakami M, Yoshimoto T*, Nakano Y, Tsuchiya K, Minami I, Bouchi R, Fujii Y, Nakabayashi K, Hashimoto K, Hata K, Kihara K, Ogawa Y : Expression of inflammation-related genes in aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;476:614-619
 17. Okamura K, Sakaguchi H, Sakamoto-Abutani R, Nakanishi M, Nishimura K, Yamazaki-Inoue M, Ohtaka M, Periasamy VS, Alshatwi AA, Higuchi A, Hanaoka K, Nakabayashi K, Takada S, Hata K, Toyoda M, Umezawa A* : Distinctive features of single nucleotide alterations in induced pluripotent stem cells with different types of DNA repair deficiency disorders. *Scientific Reports*. 2016;6:26342
 18. Sano S, Matsubara K, Nagasaki K, Kikuchi T, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Kagami M, Ogata T* : Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus imprinting disturbance: a female-dominant phenomenon? *Journal of Human Genetics*.

- 2016;61:765-769
19. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saito H, Doi K, Shimizu M, Nakabayashi K, Aoki Y, Tsurusaki Y, Morishita S, Kawaguchi T, Migita O, Nakayama K, Nakashima M, Mitsui J, Narahara M, Hayashi K, Funayama R, Yamaguchi D, Ishiura H, Ko WY, Hata K, Nagashima T, Yamada R, Matsubara Y, Umezawa A, Tsuji S, Matsumoto N, Matsuda F* : Human genetic variation database, a reference database of genetic variations in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*. 2016;61:547-553
 20. Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yatsuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H*, Joh K* : The HUS1B promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants. *Gene*. 2016;583:141-146
 21. Morita S, Nakabayashi K, Kawai T, Hayashi K, Horii T, Kimura M, Kamei Y, Ogawa Y, Hata K, Hatada I* : Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. *Scientific Reports*. 2016;6:21693
 22. Masuda A, Katoh N, Nakabayashi K, Kato K, Sonoda K, Kitade M, Takeda S, Hata K*, Tomikawa J* : An improved method for isolation of epithelial and stromal cells from the human endometrium. *Journal of Reproduction and Development*. 2016;62:213-218
 23. Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ueno T, Hayashi S, Ito M, Shiozaki A, Urushiyama D, Hata K, Suda W, Hattori M, Kigawa M, Kitajima I, Saito S : Polymicrobial Amniotic Fluid Infection with Mycoplasma/Ureaplasma and Other Bacteria Induces Severe Intra-Amniotic Inflammation Associated with Poor Perinatal Prognosis in Preterm Labor. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75:112-125
 24. Ito Y, Maehara K, Kaneki E, Matsuoka K, Sugahara N, Miyata T, Kamura H, Yamaguchi Y, Kono A, Nakabayashi K, Migita O, Higashimoto K, Soejima H, Okamoto A, Nakamura H, Kimura T, Wake N, Taniguchi T, Hata K* : Novel Nonsense Mutation in the NLRP7 Gene Associated with Recurrent Hydatidiform Mole. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2016;81:353-358
 25. Maupetit-Méhouas S, Montibus B, Nury D, Tayama C, Wassef M, Kota SK, Fogli A, Cerqueira Campos F, Hata K, Feil R, Magueron R, Nakabayashi K, Court F, Arnaud P* : Imprinting control regions (ICRs) are marked by mono-allelic bivalent chromatin when transcriptionally inactive. *Nucleic Acids Research*. 2016;44:621-635
 26. Nohara K*, Okamura K, Suzuki T, Murai H, Ito T, Shinjo K, Takumi S, Michikawa T, Kondo Y, Hata K : Augmenting effects of gestational arsenite exposure of C3H mice on the hepatic tumors of the F2 male offspring via the F1 male offspring. *Journal of Applied Toxicology*. 2016;36:105-112
 27. Hayashi K, Kawai YL, Yura K, Yoshida MA, Ogura A, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K* : Complete genome sequence of the mitochondrial DNA of the sparkling enope squid, *Watasenia scintillans*. *Mitochondrial DNA*. 2016;27:1842-1843

[総説 (和文)]

1. 右田王介, 秦健一郎(2016) 【未診断疾患イニシアチブ(IRUD)】 周産期における IRUD. *医学の歩み* 259:1122-1126
2. 河合智子, 秦健一郎(2016) 特集「妊婦の栄養—今、妊婦は赤ちゃんのために正しい食事をしているのか」総説「胎盤のエピジェネティクス」*周産期医学* 46:1483-1485

3. 富川順子, 有馬隆博, 佐々木裕之, 秦健一郎(2016) 【疾患研究の基礎となる国際コンソーシアムの動向】IHEC で把握された胎盤・子宮内膜のエピゲノムと周産期疾患におけるエピゲノム異常. 病理と臨床 34:708-713

[著書]

1. 漆山大知, 宮本新吾, 秦健一郎(2016) 実験医学別冊「今すぐ始める! メタゲノム解析 実験プロトコール」 羊水試料のメタ 16S 解析. 服部正平(編集), 株式会社羊土社, 100-106
 2. 漆山大知, 宮本新吾, 秦健一郎(2016)第5編 腸管以外のマイクロバイオームの生態と機能 第3章 生殖器系マイクロバイオームと疾患 -女性生殖器系および胎児・胎盤のマイクロバイオームと早産を中心に-. 服部正平(監修), ヒトマイクロバイオーム研究最前線, 株式会社エヌ・ティー・エス, 359-369
2. 学会・研究会発表
[招待講演・教育講演・シンポジウム]
1. 秦健一郎:「環境による変化は遺伝する? - トンビがタカを生んだり、三つ子の魂が百まで続くメカニズム -」 東京大学大学院, 東京, 2016.12.14
 2. 宮戸健二・中林一彦:シンポジウム「成育疾患 -その多様性と普遍性を探る-」開催 第39回日本分子生物学会年会、横浜、2016.11.30
 3. 秦健一郎:「エピジェネティクスとヒト疾患 -環境による変化は遺伝する? -」 東京農大, 東京, 2016.11.25
 4. 中林一彦:「成育・周産期関連疾患解明のためのエピゲノム解析」 金沢大学・学際科学実験センターセミナー, 金沢, 2016.11.18
 5. 中林一彦:「ゲノム生物学・医科学を支えるアレイ・シーケンス技術とその応用」 東京大学教養学部大学院集中講義, 東京, 2016.11.1
 6. 秦健一郎:「環境は遺伝する?- トンビがタカを生んだり、三つ子の魂が百まで続くメカニズム -」 北里大学理学部特別講義, 相模原, 2016.10.12
 7. 秦健一郎:「環境による変化は遺伝する? - トンビがタカを生んだり、三つ子の魂が百まで続くメカニズム -」 日本 DOHaD 研究会学術集会連動市民公開講座, 東京, 2016.10.9
 8. 秦健一郎:「ヒト生殖・発生異常のゲノムとエピゲノム -胎児期の環境による疾病素因形成のメカニズム-」 第39回高血圧学会, 仙台, 2016.10.1
 9. 秦健一郎:「周産期の異常とゲノム・エピゲノム・マイクロビオーム解析」 浜松医科大学, 浜松, 2016.9.23
 10. 秦健一郎:「ヒト生殖・発生異常のゲノムとエピゲノム -環境は遺伝する?-」 筑波大学, つくば, 2016.9.12
 11. 秦健一郎:「周産期のエピジェネティクス 新たな疾病概念」 遺伝医学セミナー, 大阪, 2016.9.3
 12. 秦健一郎:「DOHaD をひろげるために」 DOHaD 研究会 学術集会長講演, 東京, 2016.7.25
 13. 秦健一郎:「環境は遺伝する? -ヒト疾患と DNA メチル化-」 東京農工大学, 小金井,

2016.6.20

14. 秦健一郎 : 平成 28 年度大学院生プロジェクト研究審査, 北里大学, 相模原, 2016.5.17
15. 中林一彦 : 「組織細胞生物学総論・遺伝学・発生学」 福岡大学, 福岡, 2016.5.16
16. 秦健一郎 : 「羊水のマイクロバイオーーム研究 ～福岡大学との共同研究の成果～」 妊婦の感染と早産を考える会, 福岡, 2016.5.14
17. 秦健一郎 : 「ゲノムと生体情報の科学」 東京大学大学院, 東京, 2016.2.8
18. 秦健一郎 : Inadequate maternal gestational weight gain increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators in placenta, Joint Japan-New Zealand DOHaD Researchers Seminar, Auckland, 2016.2.2
19. 秦健一郎 : 「ゲノムと生体情報の科学」 東京大学大学院, 東京, 2016.1.28

[海外一般演題発表]

1. Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, Araki R, Nabeshima K, Yasunaga S, Hattori M, Miyamoto S, Hata K : 16S rDNA Amplicon Sequencing with Amniotic Fluid in Cases of Intrauterine Infection. 6th IHMC Congress, Houston, 2016.11.9
2. Migita O, Shimbashi N, Igarashi S, Suzuki N, Hata K : X-chromosome mutations and deletions in a female with premature ovarian insufficiency. ASHG2016, Vancouver, 2016.10.20
3. Taniguchi K, Kawai T, Okamura K, Ogata H, Ohashi M, Nakabayashi K, Hata K: Epitranscriptome of human placental tissue. RNA 2016, Kyoto, 2016.6.30
4. Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Hata K, Ito E, Takita J : DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome. 第 35 回札幌国際がんシンポジウム, 札幌, 2016.6.24
5. Kusumi M, Hata K, Fujiwara T, Kamura H, Tsutsumi O : A rare case report: monozygotic quadruplets following intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and single blastocyst transfer (SBT). The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.6
6. Kasuga Y, Miyakoshi K, Arata N, Tajima A, Tanaka M, Hata K : Can we construct a genetic prediction model for gestational diabetes mellitus in a Japanese population? The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.6
7. Doi K, Tsunoda T, Koyanagi M, Ishikura S, Tanaka Y, Nakabayashi K, Shirasawa S : Identification of the genes regulated by ZFAT in T cells through CHIP-seq analysis. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.6
8. Niizeki H, Matsuda M, Nakabayashi K, Seki A, Miyasaka M, Matsuo T, Inui S, Yoshida K, Hata K, Okuyama T : A missense mutation of the SLCO2A1 gene underlies a complete type of pachydermoperiostosis in 3 Japanese families. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.6
9. Araki N, Hori A, Shirai H, Kemmochi M, Kasuga Y, Migita O, Hata K, Takada F: An atypical case of Sotos syndrome with diaphragmatic hernia. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
10. Sano S, Matsubara K, Nagasaki K, Nakamura A, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Ogata T, Kagami M: Multilocus methylation defects in a patient presenting with both clinical phenotype of

- pseudohypoparathyroidism type Ib and Beckwith-Wiedemann syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
11. Yamazawa K, Matsubara K, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Fukami M, Ogata T : Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
 12. Kawai T, Yamada T, Abe K, Okamura K, Kamura H, Akaishi R, Minakami H, Nakabayashi K, Hata K : Placental epigenome vary in relation to inadequate gestational weight gain. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
 13. Sato T, Takahashi K, Ito Y, Sasaki A, Okamoto A, Hata K, Sago H : Monochorionic Diamniotic Twins With 45,X/46,XY Mosaic Who Showed Different External Genitals Due To Different Rates of Mosaicism: A Case Report. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
 14. Kakudo M, Ikehara H, Niizeki H, Nakabayashi K, Sato C, Mimura H, Oshima T, Watari J, Hirota S, Miwa H, Hashimoto-Tamaoki T : A case with pachydermoperiostosis with gastrointestinal malignancy. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.5
 15. Tayama C, Takanashi R, Tomikawa J, Okita H, Hata K, Okamura T, Nakabayashi K : KLF14 involves in controlling inflammation in the white adipose tissue. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.4
 16. Migita O, Matsui A, Hata K : Whole exome sequencing of twins for Biliary Atresia. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.4
 17. Kasuga Y, Miyakoshi K, Arata N, Tajima A, Tanaka M, Hata K : Polymorphism in the KCNQ1 gene may influence insulin secretion in Japanese pregnant women. 63rd Annual Scientific Meeting Society for Reproductive Investigation, Montreal, 2016.3.19

【公的研究費】（配分額は平成 28 年度単年度分を示す）

1. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究 B 生殖補助医療に伴う医原性エピゲノム変異の詳細な検証：(代表) 秦健一郎、360 万円
2. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略的創造研究推進事業 生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究:(分担)秦健一郎、1100 万円
3. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 ゲノム医療の実装に資する臨床ゲノム情報統合データベースの整備と我が国の継続的なゲノム医療実施体制の構築:(分担)秦健一郎、615 万円
4. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業 成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究:(分担)秦健一郎、372 万円
5. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 酵素阻害アプタマーを用いた高感度簡易迅速疾病診断法の開発:(分担)秦健一郎、400 万円
6. 厚生労働科学研究費補助金 発達期における統合的な遅発性神経毒性試験法の開発:(分担)秦健一郎、180 万円
7. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 不育症の原因解明、予防治療に関する研究:(分担)秦健一郎、130 万円
8. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 生殖補助医療の技術の標準化と出生児の安全性に関する研究:(分担)秦健一郎、76 万円
9. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究 B 妊娠期の化学物質暴露に

- よる孫世代での体細胞突然変異の増加を誘導するエピ変異の探索：(分担) 秦健一郎、50万円
10. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 妊娠期ヒ素曝露によるF2肝腫瘍増加機序解明のための精子の網羅的DNAメチル化解析：(分担) 秦健一郎、30万円
 11. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究C 遺伝因子解析に基づく日本人妊娠糖尿病の病態解明：(分担) 秦健一郎、10万円
 12. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究：(分担) 秦健一郎、423万円
 13. 成育医療研究開発費 原因不明先天異常・産科異常の総合診断体系の構築：(代表) 秦健一郎、1016万円
 14. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 原因不明遺伝子関連疾患の全国横断的症例収集・バンキングと網羅的解析：(分担) 秦健一郎、主任一括
 15. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子解析ネットワークとエピゲノム解析拠点：(分担) 秦健一郎、主任一括
 16. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 インプリンティング異常症および合併症発症メカニズムの解明：患者由来iPS細胞を用いての研究：(分担) 中林一彦、200万円
 17. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 原発性免疫不全症に対するex vivo遺伝子・細胞治療の治験実施体制の構築と人材育成に関する研究：(分担) 中林一彦、100万円
 18. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究B 神経幹細胞の運命決定の分子機構解明：(分担) 中林一彦、55万円
 19. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 挑戦的萌芽 網羅的メチル化解析法を用いたヒトインプリンティング異常症発症機序の解明：(分担) 中林一彦、10万円
 20. 成育医療研究開発費 成育疾患の臨床的特性の分子基盤および遺伝子発現調節機構の解析と診断治療への応用：(分担) 中林一彦、104万円
 21. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 基盤研究C 胎盤期栄養環境がエピゲノム制御に及ぼす影響の解明：(代表) 河合智子、250万円
 22. 成育医療研究開発費 クラスタ計算機を利用した迅速なゲノム変異検出およびゲノム変異診断法の確立??：(代表) 河合智子、60万円
 23. 独立行政法人日本学術振興会 科学研究助成事業 若手A 初期胚発生におけるクロマチン動態の網羅的解析：(代表) 富川順子、340万円

[ガイドライン、報告書、その他]

特許出願済：出願番号：特願 2016-105177, 出願日：平成 28 年 5 月 26 日, 発明の名称：絨毛膜羊膜炎の診断 PCR プライマーセット, 出願者：1.宮本新吾 2.秦健一郎

【その他（教育・広報など）】

[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
 秦健一郎 東京農工大学 客員講師
 秦健一郎 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

秦健一郎 東京大学 客員講師
秦健一郎 筑波大学 客員講師
秦健一郎 北里大学 客員講師
秦健一郎 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)
中林一彦 東京大学 客員講師
中林一彦 金沢大学 客員講師

[審査等]

秦健一郎 国際学術誌 査読 10 編
秦健一郎 北里大学 プロジェクト研究外部評価委員
秦健一郎 CITI Japan プロジェクト 外部協力教員
秦健一郎 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
秦健一郎 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 6 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
秦健一郎 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
中林一彦 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 評議員、庶務幹事
秦健一郎 日本 DOHaD 研究会 幹事