

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 27 年 4 月 2 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 佐賀大学  
職 名 教授  
研究代表者 副島英伸

下記のとおり平成26年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:13013)

1. 共同研究課題名	エピゲノム・ゲノム解析による間葉性異形成胎盤(PMD)の原因遺伝子同定			
2. 共同研究目的	間葉性異形成胎盤(Placental mesenchymal dysplasia:PMD)症例の網羅的ゲノム・エピゲノム解析を行うことにより、原因遺伝子を同定し、分子遺伝学的診断開発のための基盤確立を目的とする。			
3. 共同研究期間	平成 26 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 副島英伸	佐賀大学医学部	教授	研究統括、検体収集	
(分担研究者) 東元 健	佐賀大学医学部	助教	エピゲノム・ゲノム解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース分野	氏 名	畑田出穂

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

間葉性異形成胎盤(Placental mesenchymal dysplasia:PMD)は、胞状奇胎と類似した嚢胞状変化を呈するが、組織学的にはトロホブラストの異常増殖を認めない胎盤形態異常である。超音波断層法にて嚢胞状変化を呈するため、部分胞状奇胎や胎児共存奇胎との鑑別を要し、高率に早産、胎児発育不全(FGR)、胎児死亡(IUFD)を合併する。本研究では、病理組織学的に診断された症例を収集し、網羅的ゲノム・エピゲノム解析を行うことにより、原因遺伝子を同定し、分子遺伝学的診断開発のための基盤確立を目的とする。PMD の約 20% にインプリンティング疾患 Beckwith-Wiedemann 症候群を合併すること、androgetic/biparental mosaic (Genome-wide paternal uniparental disomy mosaic: GWpUPD mosaic)を示す症例が報告されており、昨年度の研究で自験例でも GWpUPD mosaic を見出していること、さらに 11p15 のインプリンティング異常症例も見出していることから、ゲノムインプリンティングとの関連が示唆された。そこで、今年度は、ゲノム解析として高密度一塩基多型(SNP)アレイ解析(Affimetrix CytoScan HD)、エピゲノム解析として bisulfite-pyrosequencing 法を用いたインプリント DMR の包括的 DNA メチル化解析を行った。

## 7. 共同研究の成果

### (1) 高密度 SNP アレイ解析

これまでに集積した 37 例のうち、高品質ゲノム DNA を抽出できた 19 例を対象とした。1 例は胎盤全体が PMD を呈しており、12 例では PMD 部と肉眼的正常胎盤部が混在していたため、両者を区別して解析した。PMD 部では、11 例(58%)が GWpUPD mosaic を示した。このうち、isodisomy が 9 例で heterodisomy が 2 例であった。8 例(42%)は正常 biparental であった。一方、正常胎盤部 12 例については、4 例(33%)が GWpUPD mosaic を示し、isodisomy が 3 例、heterodisomy が 1 例であった。7 例(58%)は正常 biparental で、1 例(8%)で 8p 部分トリソミーを認めた。8p 部分トリソミーの 1 例は、PMD 部でも GWpUPD mosaic に加え 8p 部分トリソミーを認めた。

PMD 検体では、PMD 部だけでなく肉眼的正常胎盤部でも GWpUPD mosaic を示す症例があった。PMD 部特異的に GWpUPD mosaic を示すわけではないことから、GWpUPD mosaic そのものが原因というわけではなく、PMD 部と肉眼的正常胎盤部に共通する特定のローカスの異常が考えられる。

### (2)インプリント DMR の DNA メチル化解析

ゲノム中のすべてのインプリント DMR 68 カ所(胎盤特異的インプリント DMR 17 カ所を含む)を対象とした。まず、すべてのローカスに bisulfite-pyrosequencing 用のプライマーを設計し、メチル化解析の定量性について予測値(0%、25%、50%、75%、100%)と実測値が合致するか否かを確認した結果、解析可能な DMR は 57 カ所(胎盤特異的インプリント DMR 15 カ所を含む)となった。この 57 カ所の DNA について、正常胎盤 20 例でコントロールデータをとったのち、正常 biparental を示す PMD 8 例と PMD 検体の正常胎盤部 7 例について解析を行った。得られたデータを現在解析中であるが、複数の DMR でメチル化異常を認めている。今後、GWpUPD mosaic 症例の解析を加え、候補となる DMR を絞り込んでいく。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出して下さい。)

なし