

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 29 年 1 月 31 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 助教
研究代表者 東元 健

下記のとおり平成 年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:16029)

1. 共同研究課題名	間葉性異形成胎盤(PMD)におけるゲノムインプリンティングの役割			
2. 共同研究目的	ゲノム科学リソース分野畑田教授とともに、間葉性異形成胎盤(PMD)とインプリント遺伝子異常との関連を明らかにする。			
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 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) 東元 健	医学部	助教	SNP 解析、遺伝子発現解析	
(分担研究者) 副島英伸 青木早織	医学部 医学部	教授 大学院生(客員研究員)	検体収集 定量的遺伝子発現解析	
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プラストの異常増殖を認めない胎盤形態異常である。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、androgenetic/biparental mosaic (Genome-wide paternal uniparental disomy mosaic: GWpUPD mosaic)を示す症例が報告されていることから、ゲノムインプリンティングとの関与が示唆されている。

これまでのゲノム・エピゲノム解析の結果、ゲノム異常よりもエピゲノム異常、特にインプリンティング異常が PMD の原因である可能性が示唆された。DNA メチル化解析を行ったところ、複数のインプリント DMR でメチル化異常を同定した。このことから、特定の DMR のメチル化異常により、インプリント遺伝子の発現パターンが変化し、PMD の発症につながると考えられた。そこで、今年度は、DMR のメチル化異常が発現量と発現パターンに影響を与えるか否かについて解析した。

7. 共同研究の成果

遺伝子発現量の解析については、抽出した RNA の品質の問題から再現性のある定量解析ができなかった。

遺伝子発現パターンについては、胎盤特異的にインプリントを受けている遺伝子のうち PMD 検体で DMR が低メチル化を示した 6 つについて解析した。まず、既知の SNPs database からこれらの遺伝子の転写物に存在する SNPs を選別し、正常胎盤と低メチル化を示した PMD 検体で genotyping を行い、ヘテロ接合検体をピックアップした。次に、RT-PCR 産物を sequence 解析することによって、発現パターン(片アレル発現 or 両アレル発現)を調べた。その結果、正常胎盤ではすべての遺伝子が片アレル発現を示した。このことは正常胎盤では、インプリンティングが維持されていることを示していた。一方、PMD 検体では、低メチル化の程度が強い検体(具体的には、12%以上の低メチル化を示した検体)で両アレル発現になっていた。以上より、少なくとも胎盤特異的インプリント遺伝子の DMR が低メチル化になることで遺伝子の両アレル発現が誘導され、このことが PMD の発症に関連すると示唆された。

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部提出してください。)

【論文】

Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki 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*, 583(2):141-146, 2016

【学会発表】

Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, Watanabe H, Ohtsuka Y, Mishima H, Yoshiura KI, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Ohba T, Katabuchi H, Soejima H. Aberrant methylation at imprinted DMRs is associated with placental mesenchymal dysplasia. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.3-7. Kyoto International Conference Center, Japan (Program p199, Tue(3)-P-232)

青木早織、東元 健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、三嶋博之、吉浦孝一郎、大場 隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会 2016.5.19-20. 千里ライフサイエンスセンター(抄録集 p60, ポスターP1-24)

青木早織、東元健、樋高秀憲、大塚泰史、渡邊英孝、三嶋博之、吉浦孝一郎、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、大場 隆、片渕秀隆、副島英伸. 間葉性異形成胎盤のゲノム・エピゲノム解析. 三大学次世代コンソーシアム 2016.2.13. 熊本大学医学部附属病院東 12 階多目的ホール