

## 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 30 年 4 月 10 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29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 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 30 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・分子生命科学講座・分子遺伝学・エピジェネティクス分野	助教	PMD 検体における STR 解析ならびに、インプリント DMR のメチル化解析	
(分担研究者) 副島英伸	医学部・分子生命科学講座・分子遺伝学・エピジェネティクス分野	教授	PMD 検体の収集と患者情報の整理	
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。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 はインプリンティング疾患である Beckwith-Wiedemann 症候群の約 20%に合併することや、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の関与が示唆されている。

これまでの PMD におけるゲノム・エピゲノム解析の結果より、ゲノム異常よりもエピゲノム異常、特にインプリント DMR のメチル化異常が生じており、その結果インプリント遺伝子の発現パターンが変化し、その発症につながると考えられた。本年度は、複数の候補遺伝子の中から原因遺伝子を同定するために、これら遺伝子を胎盤で過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成する予定であった。しかしながら、貴重な新規の PMD 検体をさらに 3 例入手できたため、その解析を優先し、さらなる候補遺伝子の絞りこみを行った。

## 7. 共同研究の成果

PMD の biparental な肉眼的病変部と正常胎盤との間で、統計学的に有意に異常が認められた DMR は計 15 カ所であった。そのうち、全ての組織において DMR を示すユビキタス DMR は 9 カ所、胎盤特異的 DMR は 6 カ所であった。これらの DMR は全て低メチル化を示し、その DMR によって制御されるインプリント遺伝子は両アレル発現、すなわち過剰発現を示すと考えられた。事実、前年度において RNA が採取可能なサンプルにおいて、DMR の低メチル化がインプリント遺伝子の異常な両アレル発現を惹起することを明らかにしている。また、異常を示す DMR のうち、胎盤特異的 DMR は、胎盤の正常な発生に特に重要であることが示唆される。次年度は、異常を示した胎盤特異的 DMR に影響されるインプリント遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスを作成することで、PMD の原因遺伝子の同定とモデルマウスの樹立を目指す。

## 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のある論文、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。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文