

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
総合研究報告書

「過成長を主徴とする先天異常症候群」

研究分担者 副島 英伸

佐賀大学医学部・教授

**研究要旨**

過成長を主徴とする先天異常症候群としてベックウィズ・ウィードマン症候群（BWS）疑い症例のエピゲノム・ゲノム解析を行った。本研究期間中に解析したBWS症例数は56例で、これまでの解析総数は282例となり、本邦BWSの発症原因別頻度を明らかにした。父性片親性ダイソミー（patUPD）モザイクのうち10%が全ゲノムpatUPDモザイクであった。全ゲノムpatUPDモザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高いことから、patUPDモザイクが判明した症例は11番染色体以外の染色体についても解析する必要があると考えられた。生殖補助医療で出生したBWSの原因はKvDMR1-LOMが有意に多いこと、patUPD症例ではモザイク率上昇に伴うIGF2発現増加が組織肥大の原因であることがわかった。また、H19DMR内に変異を持つBWS家系において、変異が母から子に伝わる際、世代を経るに従いDNAメチル化異常がより高度かつ広範囲になる「DNAメチル化促進現象」を見いだした。BWSの有償遺伝子解析に対する患児・家族のニーズは引き続き増加傾向にあり、遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児のQOLの向上に貢献できると考えられた。一方、家族会のアンケート調査から臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することが示唆された。関連疾患として、Silver-Russell症候群、Weaver症候群、Perlman症候群、CTCF欠失症候群、ソトス症候群の解析を行った。これらの疾患では、遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児のQOLの向上に貢献できると考えられた。

**研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名**

東元 健 佐賀大学医学部・講師（特定）  
八木ひとみ 佐賀大学医学部・技術専門職員

**A. 研究目的**

過成長を主徴とする先天異常症候群としてベックウィズ・ウィードマン症候群（BWS）を対象とし、非典型例の患者検体を用いてゲノム解析・エピゲノム解析を行うことで、ゲノム・エピゲノム異常と病態の関連性について解明する。加えて、BWSと臨床的及び分子遺伝学的に鏡面像を呈するシルバー・ラッセル症候群（SRS）や臨床症状がオーバーラップするソトス症候群、およびBWS関連疾患についても解析を行う。これらの結果を通して、疾患概念の拡張、臨床診断基準の拡張と修正を行い、感度・特異度の向上を図る。

BWSは、過成長症候群の一つで、巨舌、臍帯ヘルニアのほかにも多様な症状を呈することに加え、Wilms腫瘍、肝芽腫、神経芽腫などの胎児性腫瘍を発生する。疾患座位11p15.5にはCDKN1C/KCNQ10T1とIGF2/H19の二つのイン

プリンティングドメインがあり、それぞれのドメイン内の遺伝子発現は、KvDMR1、H19DMRと呼ばれるインプリンティング制御領域（imprinting control region: ICR）により制御されている。BWSの主要な原因は、KvDMR1低メチル化（KvDMR1-LOM）、H19DMR高メチル化（H19DMR-GOM）、父性片親性ダイソミー（paternal uniparental disomy: patUPD）モザイク、CDKN1Cの機能喪失変異、11p15の染色体構造異常であるが、およそ30%の症例ではこれらの異常を認めない。腫瘍の種類と発生頻度は発症原因のタイプ別に異なり、H19DMR-GOMとpatUPDではWilms腫瘍と肝芽腫が多く、発生頻度は25%以上である。KvDMR1-LOMでは、基本的にWilms腫瘍は生じず、肝芽腫、横紋筋肉腫、性腺芽細胞腫が5%程度の頻度で生じる。CDKN1C変異では、神経芽腫が多く、頻度は5%以下である。胎児性腫瘍のリスクを判定し、腫

瘍の早期発見を診療に反映させるためには、個々の症例の遺伝子解析を行い発症原因のタイプを確定することが重要である。

一方、BWS 親の会が実施したアンケート調査の一部データの提供を受け、患者における診断後の症状の変化等について明らかにする。

シルバー・ラッセル症候群 (SRS) は、出生前後の成長障害と相対的頭圍拡大、前額部突出、左右非対称、摂食障害または BMI 低値という特徴的な身体所見を呈する。臨床症状は BWS の鏡面像となるような成長障害であり、発症原因も BWS の鏡面像となる H19DMR の低メチル化が 30-60% を占める。また、7 番染色体母性片親性ダイソミー (upd(7)mat) が 5-10% を占め、その他のまれな原因として 11p15.5 の母性重複、CDKN1C の機能獲得変異、IGF2 の機能喪失変異がある。

ソトス症候群 (SS) は、エピゲノム修飾因子であるヒストン H3K36 メチル化酵素 (モノメチル化、ジメチル化; H3K36me1/2) をコードする NSD1 遺伝子のハプロ不全によって発症し、精神発達遅滞、過成長、大頭、骨年齢促進、痙攣、心疾患、尿路異常、側彎などを呈する先天異常症候群である。NSD1 によって生じた H3K36me2 は、SETD2 によりトリメチル化され H3K36me3 となる。H3K36me2 と H3K36me3 は新規 DNA メチル化酵素 (DNMT3A, DNMT3B) によって認識され、ゲノムの DNA メチル化を制御している。これらは、NSD1 と DNA メチル化の強い関連性を示しているため、DNA メチル化の具体的な標的遺伝子を同定することを試みた。

当研究室では、2012 年より有償でインプリンティング疾患の遺伝子解析を行っている。

## B. 研究方法

### 1. BWS/SRS のエピゲノム・ゲノム解析

臨床的に BWS 疑いと診断された非典型症例、および臨床的に SRS 疑いと診断された非典型的末梢血由来ゲノム DNA を用いた。エピゲノム解析は、bisulfite-pyrosequencing 法を用いた。ゲノム解析は、Short tandem repeat (STR) マーカーによる UPD 解析、サンガー法による CDKN1C の変異解析、MLPA による 11p15 のコピー数解析を行った。また、インプリント遺伝子の発現を定量 RT-PCR で解析した。

### 2. 家族会アンケート調査

家族会である BWS 親の会 (山口素直代表) で行ったアンケート調査の一部を提供していただき、BWS 症状について統計的に解析した。

### 3. BWS 関連疾患の解析

BWS の鑑別疾患の一つである Perlman 症候群 1 例について、原因遺伝子 DIS3L2 遺伝子の変異解析を行った。

軽度の成長障害を呈する 2 例 (女児) については、IGF2/H19 ドメインの ICR に結合しインスレーターとして機能する CTCF 遺伝子のヘテロ欠失を示すことが事前に判明していたため、Illumina HumanMethylation450 BeadChip array によるメチル化解析と RNA FISH による X 染色体不活性化解析を行った。

NSD1 と DNA メチル化に関連性があることから、DNA メチル化で遺伝子発現が制御されているインプリンティング領域を対象にメチル化解析を行った。31 名の SS 患者末梢血 DNA を用いてゲノム中の 28 カ所のインプリント DMR を MALDI-TOF-MS および bisulfite-pyrosequencing にて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、佐賀大学医学部倫理委員会、佐賀大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の承認を受けて実施した。人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除などの詳細な説明を行い、書面により同意を得たうえで検体収集を行った。

## C. 研究結果

### 1. BWS/SRS のエピゲノム・ゲノム解析

本研究期間中に解析した BWS 症例数は 56 例で、KvDMR1-LOM 22 例、H19DMR-GOM 4 例、patUPD モザイク 8 例、CDKN1C 機能喪失変異 3 例、11p15 父性重複 1 例を見いだした。既知の異常を認めない症例は 18 例であった。通算の解析総数は 282 例となった。遺伝子解析の結果を表 1 に示す。

表 1 発症原因別頻度 (n = 282)

発症原因	症例数	頻度	ART 出生児
KvDMR1-LOM	97	34.4%	15
H19DMR-GOM	20	7.1%	0
patUPD モザイク	57	20.2%	2
CDKN1C 変異	17	6.0%	0
11p15 父性重複	9	3.2%	0
既知の異常なし	82	29.1%	5

patUPD モザイクのうち、6 名 (10.5%) が全染色体 patUPD モザイク (GWpUPD モザイク) であった。

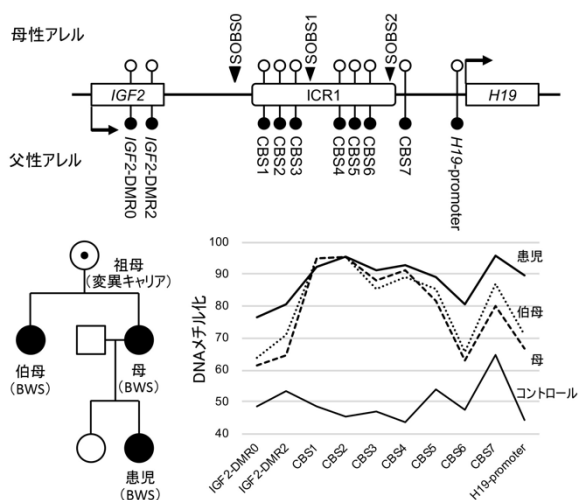
生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology: ART、具体的には ICSI と IVF）で出生した患児は計 22 名で、このうち 15 名が KvDMR1-LOM を呈しており、ART 出生 BWS 児は有意に低メチル化異常を呈していた ( $\chi^2$  検定、 $p = 0.0222$ )。

既知の異常を認めない症例の WES 解析の結果、1 例で PRC2 複合体のサブユニットである SUZ12 の変異を同定した。本症例の臨床症状と PRC2 複合体のサブユニットである EZH2 と EED が Weaver 症候群の原因遺伝子であることから、本症例は Weaver 症候群と診断した。また、SUZ12 は Weaver 症候群の原因遺伝子の一つであることが明らかとなった。

右側片側肥大と巨舌を呈した patUPD モザイクの 1 例では、片側肥大に伴い舌も右側が肥大していた。病理学的には、肥大側の筋繊維が密に存在しており、非肥大側ではほぼ正常であった。舌縮小手術で得られた舌組織を解析したところ、肥大側（右側）のモザイク率は 48%、非肥大側（左側）のモザイク率は 17%であった。末梢血のモザイク率は 52%であった。IGF2、H19、CDKN1C の遺伝子発現量を解析したところ、非肥大側に比べて肥大側で IGF2 の発現が 17 倍以上増加していたが、H19 と CDKN1C の発現量は 2 倍以内であった。

H19DMR-GOM の約 20%は H19DMR 内にある OCT4 結合部位 (OBS) の変異に起因する。OBS 変異が母由来で子に伝わった際、H19DMR が高メチル化し、BWS が発症する。OBS に変異を持つ BWS 家系を解析したところ、変異が母から子に伝わると、世代を経るに従い H19DMR がより高度かつ広範囲にメチル化する「DNA メチル化促進現象」が生じることを見いだした (図 1。図中 ICR1 は H19DMR を示す。)

図 1 DNA メチル化促進現象



本研究期間中に解析した SRS 症例数は 3 例で、2 例に H19DMR の低メチル化を認めたが、1 例は既知の異常を認めなかった。通算の解析総数は 13 例となり、H19DMR-LOM : 5 例 (38.5%)、upd(7)mat : 1 例 (7.7%)、既知の異常なし : 7 例 (53.8%) であった。

## 2. 家族会アンケート調査

家族会アンケート調査は、65 名の回答があった。平均年齢  $10.3 \pm 7.5$  (0~32 歳)、性比は男:女 = 32:33 であった。主な症状について表 2 にまとめた。

表 2 主な症状

症状	あり	総数	症状ありの頻度
過成長	42	65	64.6%
臍帯ヘルニア	25	65	38.5%
腹直筋離開	9	65	13.8%
臍ヘルニア	22	65	33.8%
巨舌	63	64	98.4%
耳の奇形	35	65	53.8%
低血糖	29	65	44.6%
腹腔内臓器腫大	19	64	29.7%
片側肥大	32	65	49.2%
火焰状母斑	20	64	31.3%
心疾患	6	65	9.2%

腫瘍は 9 例 (13.8%) に認め、Wilms 腫瘍 4 例、肝臓腫瘍 3 例、神経芽腫 4 例であった。このうち 2 例は、肝芽腫と神経芽腫を合併していた。また、女兒のうち乳腺腫瘍を発症したのは 3 例 (9.1%) で、発症年齢の中央値は 16.5 歳であった。

興味深いことに尿路結石と側彎症については、有症状患者と無症状患者の平均年齢に統計学的な有意差があり、これらの症状は少なくとも学童期以降に発症することが示唆された (表 3)。

表 3 尿路結石・側彎症

	あり	なし	頻度 or p 値
腎結石	6	59	9.2%
平均年齢	$21.5 \pm 2.7$	$9.2 \pm 0.9$	$p = 0.0017$
尿管結石	4	61	6.2%
平均年齢	$22.3 \pm 3.5$	$9.5 \pm 0.9$	$p = 0.0030$
側彎症	11	54	16.9%
平均年齢	$18.2 \pm 2.0$	$8.7 \pm 0.9$	$p = 0.0004$

## 3. BWS 関連疾患の解析

Perlman 症候群 1 例において、DIS3L2 遺伝子の複合ヘテロ変異を見いだした。

CTCF 欠失症例 2 例の解析では、インプリント DMR のメチル化は正常であったが、CTCF 結合部位では全体的に高メチル化を示すことが明らかとなった。このうち、臨床症状に関連すると思われる候補遺伝子として PRKCZ と FGFR2 を同定した。X 染色体不活化は正常であった。

Temple 症候群（14 番染色体母性ダイソミー症候群）疑いの 1 症例を解析したが、14 番染色体母性ダイソミーは認められず、BWS/SRS で見られる 11p の異常も認められなかった。

約半数の SS 症例で IGF2-DMR0 と IG-DMR の低メチル化が生じていることを見いだした。培養細胞を用いた実験から、IGF2-DMR0 が IGF2 の P0 プロモーター特異的エンハンサーであること、IGF2-DMR0 の低メチル化により P0 プロモーター特異的 IGF2 転写物の発現が上昇することを証明した。IGF2-DMR0 の低メチル化による P0 プロモーター特異的 IGF2 の発現上昇がソトス症候群の症状の一つである過成長に関連することを強く示唆する結果であった。

#### D. 考察

本邦最大数の BWS 症例解析を行い、本邦 BWS の発症原因別頻度が明らかとなった。研究目的の項目で述べたように、発症原因のタイプ別に腫瘍の種類と発生頻度が異なることから、遺伝子解析の結果に応じて腫瘍のスクリーニングを行うことで、患児の QOL の向上につながる。特に、patUPD モザイクのうち 10% が GWpUPD モザイクであったことは注目すべき結果である。GWpUPD モザイク症例は、腫瘍発生頻度が極めて高い（80%以上）ことから、patUPD モザイクが判明した症例は 11 番染色体以外の染色体についても解析する必要がある。

生殖補助医療で BWS、SRS、Angelman 症候群の出生頻度が高くなることが知られている。これまでの解析で ART 出生児の総数が 17 例となり、このうち 12 例が KvDMR1-LOM であった。ART 出生児では、KvDMR1-LOM で BWS が発症することが裏付けられた。一方、既知の遺伝子異常がない BWS 症例の中に、鑑別診断の一つである Weaver 症候群症例が同定された。既知の遺伝子異常がない症例に関しては非典型例も含めて WES などによる正確な遺伝子診断を行うことが重要で、診断結果に基づいた診療による QOL 向上につながると考えられる。

家族会アンケート調査から尿路結石と側彎症が学童期以降に発症することが示唆された。BWS では、臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することを示唆しており、長期的な診療が必要である可能性を示している。

BWS の鑑別診断の一つである Perlman 症候群は常染色体劣性遺伝病で、乳児死亡率が高く、長期生存例はまれである。今回解析した症例は 6 才で生存中であることから、過去の報告例とあわせて遺伝子型と生存期間について調べた。その結果、リボヌクレアーゼ II ドメインの機能が残存しているアレルが残っていると生存期間が長くなることが示唆された。正確な遺伝子診断により、生命予後を見据えた診療が可能になると思われる。

CFCT 欠失症例については過去の報告例をあわせ CTCF 欠失症候群という疾患概念を提唱し、臨床症状が CTCF ハプロ不全による DNA メチル化異常に起因することが示唆された。

Temple 症候群疑いの解析に関しては、原因となる異常を見いだすことができなかったが、whole exome sequencing 解析や whole genome sequencing 解析等を行うことで原因を明らかにできる可能性がある。

SS では、NSD1 ハプロ不全による DNA メチル化異常の標的部位として IGF2-DMR0 を同定し、インプリント遺伝子 IGF2 の発現調節に関わることを明らかにした。SS と BWS はどちらも過成長症候群であり、臨床症状のオーバーラップが知られている。IGF2 の過剰発現は、BWS の発症原因の一つであることから、臨床症状のオーバーラップは IGF2 過剰発現に関連することが推測された。

#### E. 結論

過成長を主徴とする先天異常症候群として、BWS の遺伝子解析を行った。本邦 BWS の発症原因別頻度が明らかになるとともに、ART 出生 BWS は KvDMR1-LOM が有意に多いこと、patUPD 症例ではモザイク率上昇に伴う IGF2 発現増加が組織肥大の原因であること、母性アレルの OBS 変異が世代を経て伝わると DNA メチル化促進現象が生じることを明らかにした。既知の遺伝子異常がない BWS 症例に対しては、WES などによる正確な遺伝子診断が重要であることが示唆された。有償遺伝子解析に対する患児・家族のニーズは増加傾向にあることから、今後も継続する予定である。また、家族会アンケート調査から臨床診断確定後も成長とともに追加症状が出現することが示唆された。成人症例の追跡調査が必要と考えられる。

BWS 関連疾患の解析から、Perlman 症候群については遺伝子型-表現型関連を、CTCF 欠失症候群については疾患概念と臨床症状の二因を見いだすことができた。SS では、NSD1 ハプロ不全による DNA メチル化異常の標的部位を同定し、病態との関連性を明らかにした。

BWS の鑑別診断には、指定難病であるコストロ症候群、ソトス症候群、ウィーバー症候群があるが、遺伝子診断により鑑別可能である。遺伝子解析結果に応じた医学的管理を行うことで、それぞれの患児の QOL の向上に貢献できると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Higashimoto K, Joh K, Soejima H. Genomic Imprinting Syndromes and Cancer, Part III DNA and Histone Methylation-Related Events Underlying Cancer, Kaneda A and Tsukada Y (eds.) DNA and Histone Methylation as Cancer Targets. New York, Humana Press, pp297-344, 2017
- 2) T. Akiyama, T. Katsumura, S. Nakagome, S. I. Lee, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, R. Kimura, H. Ishida, T. Hanihara, A. Yasukouchi, Y. Satta, S. Higuchi, and H. Oota, "An ancestral haplotype of the human PERIOD2 gene associates with reduced sensitivity to light-induced melatonin suppression," PLoS One, vol. 12, no. 6, pp. e0178373, 2017.
- 3) Hori, R. Kawamura, K. Nakabayashi, H. Watanabe, K. Higashimoto, J. Tomikawa, D. Ieda, K. Ohashi, Y. Negishi, A. Hattori, Y. Sugio, K. Wakui, K. Hata, H. Soejima, K. Kurosawa, and S. Saitoh, "CTCF deletion syndrome: clinical features and epigenetic delineation," J Med Genet, vol. 54, no. 12, pp. 836-842, Dec, 2017.
- 4) E. Imagawa, K. Higashimoto, Y. Sakai, C. Numakura, N. Okamoto, S. Matsunaga, A. Ryo, Y. Sato, M. Sanefuji, K. Ihara, Y. Takada, G. Nishimura, H. Saito, T. Mizuguchi, S. Miyatake, M. Nakashima, N. Miyake, H. Soejima, and N. Matsumoto, "Mutations in genes encoding polycomb repressive complex 2 subunits cause Weaver syndrome," Hum Mutat, vol. 38, no. 6, pp. 637-648, Jun, 2017.
- 5) Y. Kawasaki, M. Makimoto, A. Samejima, N. Yoneda, K. Higashimoto, H. Soejima, and T. Yoshida, "Hepatoblastoma in an extremely low birth-weight infant with Beckwith-Wiedemann syndrome," Pediatr Neonatol, Nov 21, 2017.
- 6) K. Koganebuchi, K. Haneji, T. Toma, K. Joh, H. Soejima, K. Fujimoto, H. Ishida, M. Ogawa, T. Hanihara, S. Harada, S. Kawamura, and H. Oota, "The allele frequency of ALDH2\*Glu504Lys and ADH1B\*Arg47His for the Ryukyu islanders and their history of expansion among East Asians," Am J Hum Biol, vol. 29, no. 2, Mar, 2017.
- 7) N. Soma, K. Higashimoto, M. Imamura, A. Saitoh, H. Soejima, and K. Nagasaki, "Long term survival of a patient with Perlman syndrome due to novel compound heterozygous missense mutations in RNB domain of DIS3L2," Am J Med Genet A, vol. 173, no. 4, pp. 1077-1081, Apr, 2017.
- 8) Y. Takamatsu, K. Higashimoto, T. Maeda, M. Kawashima, M. Matsuo, T. Abe, T. Matsushima, and H. Soejima, "Differences in the Genotype Frequency of the RNF213 Variant in Patients with Familial Moyamoya Disease in Kyushu, Japan," Neurol Med Chir (Tokyo), vol. 57, no. 11, pp. 607-611, Nov 15, 2017.
- 9) K. Nishioka, X. F. Wang, H. Miyazaki, H. Soejima, and S. Hirose, "Mbf1 ensures Polycomb silencing by protecting E(z) mRNA from degradation by Pacman," Development, vol. 145, no. 5, Mar 9, 2018.
- 10) 副島英伸. 第6講義エピジェネティクス コアリ準拠臨床遺伝学テキストノート 日本人類遺伝学会編集 診断と治療社 東京 pp72-83 2018
- 11) Joh K, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki H, Soejima H. Growing oocyte specific transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR. Epigenetics Chromatin, 11:28, 2018
- 12) Nishioka K, Miyazaki H, Soejima H. Unbiased shRNA screening, using a combination of FACS and high-throughput sequencing, enables identification of novel modifiers of Polycomb silencing. Scientific Reports, 8(1):12128, 2018
- 13) Hidaka H, Higashimoto K, Aoki S, Mishima H, Hayashida C, Maeda T, Koga Y, Yatsuki H, Joh K, Noshiro H, Iwakiri R, Kawaguchi A, Yoshiura KI, Fujimoto K, Soejima H. Comprehensive methylation analysis of imprinting-associated differentially methylated regions in colorectal cancer. Clin Epigenet, 10:150, 2018
- 14) Yamada T, Sugiyama G, Higashimoto K, Nakashima A, Nakano H, Sumida T, Soejima H, Mori Y. Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetrical mosaic of paternal disomy causing hemihyperplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 127(3):e84-e88, 2019
- 15) 副島英伸. Beckwith-Wiedemann 症候群. 産科と婦人科. 85(6):667-672, 2018
- 16) 副島英伸. III章胎盤をより詳しく知るために (ホットトピックス) 4インプリンティング異常 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学 日本胎盤学会編集 メジカルビュー社 東京 pp329-335 2019
- 17) Acharya G, Bartolomei M, Carter AM, Chamley

- L, Cotton CF, Hasegawa J, Hasegawa Y, Hayakawa S, Kawaguchi M, Konwar C, Magawa S, Miura K, Nishi H, Salomon C, Sato K, Soejima H, Soma H, Sørensen A, Takahashi H, Tomita T, Whittington CM, Yuan V, O'Tierney-Ginn P. IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy. *Placenta*. 84:4-8, 2019
- 18) Sun F, Higashimoto K, Awaji A, Ohishi K, Nishizaki N, Tanoue Y, Aoki S, Watanabe H, Yatsuki H, Soejima H. The extent of DNA methylation anticipation due to a genetic defect in ICR1 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Hum Genet*, 64(9):937-943, 2019
- 19) Nishida Y, Hara M, Higaki Y, Taguchi N, Nakamura K, Nanri H, Horita M, Shimano C, Yasukata J, Miyoshi N, Yamada Y, Higashimoto K, Soejima H, Tanaka K. Habitual light-intensity physical activity and ASC methylation in a middle-aged population. *Int J Sports Med*, 40(10):670-677, 2019
- 20) Tomiga Y, Ito A, Sudo M, Ando S, Eshima H, Sakai K, Nakashima S, Uehara Y, Tanaka H, Soejima H, Higaki Y. One-week, but not 12-hours, cast immobilization alters promoter DNA methylation patterns in the nNOS gene in mouse skeletal muscle. *J Physiol*, 597(21):5145-5159, 2019
- 21) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Morita S, Horii T, Kimura M, Suzuki T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Uemura T, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2-DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter-specific enhancer. *FASEB J* 34(1):960-973, 2020
2. 学会発表
- 1) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコーンサイレンシングの堅牢性を担保している (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 2) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. マウス *Commd1* と *Zrsr1* のゲノムインプリンティング機構の研究 (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 3) 樋高秀憲、東元健、青木早織、渡邊英孝、前田寿幸、古賀靖大、岩切龍一、能城浩和、藤本一眞、副島英伸. 大腸癌におけるインプリント DMR の包括的メチル化解析 (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 4) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、八木ひとみ、西岡憲一、城圭一郎、松本直通、副島英伸. NSD1 ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する (ポスター) 第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会 2017.5.22-23. 学術総合センター一橋講堂 (東京)
- 5) 副島英伸. ゲノムインプリンティングの overview と Beckwith-Wiedemann 症候群 (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 6) 渡邊英孝、東元健、三宅紀子、前田寿幸、樋高秀憲、青木早織、松本直通、副島英伸. NSD1 ハプロ不全は DNA メチル化インプリント異常と遺伝子発現異常を惹起する (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 7) 今川英里、東元健、酒井康成、沼倉周彦、岡本伸彦、松永智子、梁明秀、佐藤由典、實藤雅文、井原健二、高田結、西村玄、才津浩智、水口剛、宮武聡子、中島光子、三宅紀子、副島英伸、松本直通. ポリコーン抑制複合体 2 の構成蛋白質の遺伝子変異が Weaver 症候群を引き起こす (口頭) 日本人類遺伝学会第 62 回大会 2017.11.15-18. 神戸国際会議場
- 8) 副島英伸. 間葉性異形成胎盤とインプリンティング異常 (口頭) 第 25 回日本胎盤学会学術集会. 2017.11.24-25. 長崎県雲仙市ホテル東洋館
- 9) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸、広瀬進. Mbf1 は Pacman から E(z) mRNA を保護することでポリコーンサイレンシングの堅牢性を担保している (口頭・ポスター) 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 10) 城圭一郎、西岡憲一、北嶋修司、松久葉一、古関明彦、河野友宏、副島英伸. マウス *Commd1* と *Zrsr1* のゲノムインプリンティング機構の研究 (口頭・ポスター) 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (第 40 回日本分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会) 2016.12.6-9. 神戸ポートアイランド
- 11) 川口晃司、卜部馨介、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、東元健、副島英伸、渡邊健一郎. Beckwith-Wiedemann 症候群に合併した後継

- 隔神経芽腫の1例(口頭)第73回東海小児がん研究会 2018.2.17 名古屋大学
- 12) Watanabe H, Higashimoto K, Miyake N, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Matsumoto N, Soejima H. NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes (Poster) The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.
  - 13) Imagawa E, Higashimoto K, Sakai Y, Numakura C, Okamoto N, Matsunaga S, Ryo A, Sato Y, Sanefuji M, Ihara K, Takada Y, Nishimura G, Saito H, Mizuguchi T, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Soejima H, Matsumoto N. Germline mutations associated with polycomb repressive complex 2 cause Weaver syndrome (Poster) The 67th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 2017.10.17-21. Orange County Convention Center, Orlando, FL, U.S.A.
  - 14) 米田堅佑、川口晃司、高橋郁子、小倉妙美、堀越泰雄、宮林和紀、左藤由梨亜、東元健、副島英伸、渡邊健一郎。眼瞼腫脹を契機に神経芽細胞腫が判明した Beckwith-Wiedemann 症候群の女兒。第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 福岡国際会議場(日本小児科学会雑誌 第122巻 第2号 S131 ポスター-2-P-453)
  - 15) 副島英伸。エピジェネティクス-基礎と疾患-。第42回日本産婦人科栄養・代謝研究会 2018.8.30 ホテルニューオータニ幕張(プログラム抄録集 p20-21、教育講演)
  - 16) 副島英伸。Beckwith-Wiedemann 症候群とゲノムインプリンティング。第175回染色体研究会 2018.10.6 東京医科大学病院(特別講演)
  - 17) 香田翼、三崎真衣子、柴田暁男、川本久美、東元健、副島英伸、竹島泰弘。超早産児で出生した 11p15.5 重複による Beckwith-Wiedemann 症候群の一例。日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13。パシフィコ横浜(ポスターP-195、プログラム・抄録集 p152/p353)
  - 18) 副島英伸。エピゲノム-基礎と疾患- 日本人類遺伝学会第63回大会 2018.10.10-13。パシフィコ横浜(プログラム・抄録集 p30、教育セッション11 (ES11-1))
  - 19) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸。FACS と次世代シーケンサーを用いた shRNA ライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索。第41回日本分子生物学会年会 2018.11.28-30。パシフィコ横浜(プログラム p215, ポスター1P-0797)
  - 20) 副島英伸。佐賀大学における HBOC の遺伝カウンセリング BRCA 遺伝子変異陽性乳癌診療セミナー in Saga (アストラゼネカ)。2018.11.20 ホテルニューオータニ佐賀
  - 21) 副島英伸。HBOC の遺伝カウンセリング。第11回佐賀乳癌フォーラム(日本化薬)特別講演。2019.2.22 ガーデンテラス佐賀ホテル&マリトピア
  - 22) Watanabe H, Higashimoto K, Nagano Y, Kurokawa M, Uemura T, Soejima H. NSD1 haploinsufficiency evokes DNA hypomethylation at imprinted DMRs and the increased expression of imprinted genes. EURAPS Research Meeting 2018. 2018.5.16-17 (Oral, Program p3)
  - 23) Soejima H, Matsuhisa F, Kitajima S, Nishioka K, Higashimoto K, Yatsuki H, Kono T, Koseki, H Joh K. Transcription-dependent de novo DNA methylation at the imprinted Zrsr1-DMR occurs in the growing oocyte, but not in early embryonic cells. European Society of Human Genetics Conference 2018. 2018.6.16-19. MiCo Milano Congressi, Milan, Italy (Poster, P17.26B/B)
  - 24) Soejima H. Beckwith-Wiedemann syndrome and placental mesenchymal dysplasia. International Federation of Placenta Associations (IFPA 2018 Tokyo Meeting) 2018.9.21-24. The Jikei University School of Medicine, Tokyo (Program, Workshop 8 Epigenetics, p52)
  - 25) 西岡憲一、宮崎仁美、副島英伸。FACS と次世代シーケンサーを用いた shRNA ライブラリースクリーニングによるポリコムサイレンシング制御因子の探索。第13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29。国内、ポスター
  - 26) Sun F, Higashimoto K, Soejima H. The extended DNA methylation anticipation due to ICR1 mutation in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients. 第13回日本エピジェネティクス研究会年会 2019.5.28-29。国内、ポスター
  - 27) Sun F, Higashimoto K, Soejima H. Methylation anticipation extends to the outside of ICR1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome patients with ICR1 mutation. European Society of Human Genetics Conference 2019. 2019.6.15-18。海外、ポスター
  - 28) Higashimoto K, Watanabe H, Miyake N, Morita S, Horii T, Maeda T, Hidaka H, Aoki S, Yatsuki H, Okamoto N, Hatada I, Matsumoto N, Soejima H. IGF2 overexpression due to IGF2-DMR0 hypomethylation in Sotos syndrome. The 59th Annual Meeting of The Japanese Teratology Society, The 13th World

Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation 2019.7.26-29. 国内、口頭

- 29)小寺千聡、大場 隆、副島英伸、片渕秀隆.  
本邦の間葉性異形成胎盤症例における妊娠  
高血圧症候群の発症に関する検討—PMD  
全国調査の副次的解析—. 第40回日本妊娠  
高血圧学会学術集会 2019.9.21-22 国内、  
ポスター
- 30)副島英伸. ヒト疾患のエピゲノム. 日本人  
類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国内、  
口頭(教育セッション)
- 31)副島英伸. 先天異常症候群のエピゲノム異  
常. 日本人類遺伝学会第64回大会  
2019.11.6-9 国内、口頭(シンポジウム)
- 32)Sun F, Higashimoto K, Soejima H. The extent  
of DNA methylation anticipation due to a  
genetic defect in ICR1 in  
Beckwith-Wiedemann syndrome. 日本人類遺  
伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国内、口  
頭
- 33)大隈恵美、橋口真理子、山本徒子、西山哲、  
光貴子、中尾佳史、副島英伸、横山正俊.  
乳癌と卵巣癌を合併する症例の検討. 日本  
人類遺伝学会第64回大会 2019.11.6-9 国  
内、ポスター
- 34)Soejima H, Sun F, Tanoue Y, Yatsuki H,  
Higashimoto K. Atypical DNA methylation  
defects of ICR1 cause two opposite imprinting  
disorders, Beckwith-Wiedemann syndrome and  
Silver-Russell syndrome. 第42回日本分子生  
物学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター
- 35)東元健、渡邊英孝、三宅紀子、森田純代、  
堀居拓郎、畑田出穂、松本直通、副島英伸.  
IGF2-DMR0はDNAメチル化依存的なIGF2  
P0プロモーター特異的エンハンサーである  
-ソトス症候群のインプリントDMRのD  
NAメチル化解析から-第42回日本分子生物  
学会年会 2019.12.3-6 国内、ポスター

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし