

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名 : (日本語) 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  
(英語) Elucidation of mechanisms of pathogenesis imprinting disorders: Study using patients-derived iPS cells
- 研究開発担当者 (日本語) 鏡 雅代  
所属 役職 氏名 : (英語) Masayo Kagami, Chief of Clinical Endocrine Research Division,  
Department of Molecular Endocrinology, National Research Institute for Child  
Health and Development
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) iPS 細胞作成および分化誘導  
開発課題名 : (英語) Generation of iPS cells from skin fibroblasts of the patients with imprinting disorders,  
and differentiation to neural stem cells
- 研究開発分担者 (日本語) 阿久津英憲  
所属 役職 氏名 : (英語)
- 分担研究 (日本語) インプリンティング異常症患者の集積および遺伝子解析  
開発課題名 : (英語) Accumulation and genetic testing for patients with imprinting disorders  
研究開発分担者 (日本語) 緒方 勤  
所属 役職 氏名 : (英語) Tsutomu Ogata, Professor of Department of Pediatrics, Hamamatsu University School  
of Medicine
- 分担研究 (日本語) ゲノム・エピゲノム解析  
開発課題名 : (英語) (Epi)genome analysis  
研究開発分担者 (日本語) 中林一彦

所属 役職 氏名： (英 語) Kazuhiko Nakabayashi, Chief of Division of Developmental Genomics,  
Department of Maternal-Fetal Biology, National Research Institute for Child  
Health and Development

分担研究 (日本語) 鏡-緒方症候群神経症状の病態解明および治療薬の開発

開発課題名： (英 語) Elucidation of the pathology of neurological symptoms and development of therapeutic  
drugs for Kagami-Ogata syndrome and

研究開発分担者 (日本語) 山澤一樹

所属 役職 氏名： (英 語) Kazuki Yamazawa, Medical Staff, Medical Genetics Center, National Hospital  
Organization Tokyo Medical Center

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

インプリンティング異常症の病態解明および表現型発症機序の解明を目的とする。研究目的 1 は、エピ変異発症機序の解明である。エピ変異はメチル化可変領域 (DMR) のメチル化異常を示し、片親性ダイソミーや欠失、責任遺伝子変異がない病態であるが、未知の genetic な異常によるのか、epigenetic な事象によるのか不明である。解明のために①エピ変異症例の網羅的メチル化解析にて、DMR のメチル化異常を複数領域に示す症例 (Multiple imprinting disturbance: MLID) を同定し、MLID 症例で正常メチル化に關与する遺伝子変異同定のためにエクソーム解析を進める。②責任 DMR のみのメチル化異常症例に対してはインプリンティング領域の構造異常検索を進める。構造異常が否定された場合、エピ変異は epigenetic な原因によると結論する。研究目的 2 は Kagami-Ogata 症候群 (KOS) の病態および合併症の発症機構の解明である。KOS は運動神経発育遅延を全例に認めることから、KOS 患者由来 iPS 細胞、分化誘導した神経幹細胞を用いて神経細胞におけるエピジェネティック修飾を検討する。加えて患者組織の解析から 14 番染色体インプリンティング領域の発現制御機構および他の領域の相互作用を明らかとする。

研究目的 1 の成果は、KOS エピ変異 5 例、KOS と鏡像関係にある Temple 症候群 (TS14) エピ変異 4 例について網羅的メチル化解析を行い、TS14 で MLID を同定した (2017, Kagami et al. Genet Med)。MLID 既知原因遺伝子の変異はなくこれらの MLID 症例におけるエピ変異は、epigenetic なメカニズムにより生じていることを示唆した。研究目的 2 の成果は KOS 欠失症例 4 例、KOS エピ変異症例 3 例、TS14 欠失症例 1 例から iPS 細胞を樹立し、神経幹細胞への分化誘導が終了した。脳において DMR のメチル化シトシン (5mC) の脱メチル化の中間産物である 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) が多く、神経細胞の発達に寄与している可能性があり、患者由来 iPS 細胞、神経幹細胞で 5hmC の挙動を検討したが、5hmC の量は多くなかった分化誘導した神経幹細胞におけるメチル化修飾の大部分は 5mC であることが明らかとなった。

### 英文

To clarify the pathophysiology and the mechanism of pathophysiology of the imprinting disorders, we set up two objectives. The first objective is the clarification of the cause of epimutation. Patients with imprinting disorders caused by epimutation, have abnormal methylation levels of the differentially methylated region (DMR) related to imprinting disorders, but they did not have uniparental disomy or microdeletion affecting the imprinted region. It

remains to elucidate whether epimutation is caused by unknown genetic mutation or epigenetic events. Then, to detect unknown genetic mutation leading to epimutation, we performed comprehensive methylation analysis using pyrosequencing and beadchip methylation array, and detected patients with multiple imprinting disturbance (MLID). As we speculated that patients with MLID may have a mutation in their genes which had important roles to maintain the normal methylation levels of the DMRs, we subsequently performed exome sequencing, using the next generation sequencer, in patients with MLID and their parents. Based on our speculation, we performed comprehensive methylation analysis in 9 patients with imprinting disorders related to 14q32.2 imprinted region: 4 Temple syndrome (TS14) patients and 5 Kagami-Ogata syndrome (KOS) patients, all of whom had epimutation, and identified MLID in TS14 patients (2016, Kagami et al. *Genet Med*). These TS14 patients with MLID had no pathogenic gene mutations. These results suggested that epimutation of TS14, together with MLID, is not likely to be caused by unknown gene mutation. The second objective is clarification of the mechanism of pathophysiology of KOS. Given that all patients with KOS presented intellectual disability, we established the iPSCs (iPSCs) from skinfibroblasts of 7 patients with KOS. In addition, because TS14 is mirror image syndrome of KOS, we also established iPSCs from skinfibroblasts of one patient with TS14. These iPSCs were differentiated to neural stem cells (NSCs). These cells are important tools for the clarification of the roles of imprinted genes at the 14q32.2 for neural cell development. Recently, it has been reported that 5-hydroxymethylcytosine (5hmC) which is intermediate metabolite of 5-methylcytosine is abundant in the brain tissues. So, we examined 5hmC levels in KOS iPSCs and KOS NSCs, and compared them with normal iPSCs and normal NSCs. In human, the 5hmC levels of iPSCs and NSCs, were not so high compare to that of the brain tissues.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4 件、国際誌 45 件）

1. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, MD, PhD, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genet Med*. (accepted)
2. 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. *Genet Med*. 2017. 19(4):476–482.
3. Goto M, Yamamoto Y, Ishii M, Nakamura A, Sano S, Kagami M, Fukami M, Saito R, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K. Sporadic pseudohypoparathyroidism type-1b with asymptomatic hypocalcemia. *Pediatr Int*. 2016. 58(11):1229–1231.
4. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017. 13(2):105–124.

5. Okuno M, Yorifuji T, Kagami M, Ayabe T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Suzuki J, Ogata T, Sugihara S, Fukami M; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Chromosome 6q24 methylation defects are uncommon in childhood-onset non-autoimmune diabetes mellitus patients born appropriate- or large-for-gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2016. 25(3):99–102.
6. Goto M, Kagami M, Nishimura G, Yamagata T. A patient with Temple syndrome satisfying the clinical diagnostic criteria of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016.170(9):2483-2485.
7. Nakamura A, Hamaguchi E, Horikawa R, Nishimura Y, Matsubara K, Sano S, Nagasaki K, Matsubara Y, Umezawa A, Tajima T, Ogata T, Kagami M, Okamura K, Fukami M. Complex Genomic Rearrangement within the GNAS Region Associated with Familial Pseudohypoparathyroidism Type 1b. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016.101(7):2623–2627.
8. Luk HM, Ivan Lo FM, Sano S, Matsubara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M. Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A*. 2016. 170(7):1938–1941.
9. 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? *J Hum Genet*. 2016. 61(8):765–769.
10. Fujisawa Y, Sakaguchi K, Ono H, Yamaguchi R, Kato F, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Combined steroidogenic characters of fetal adrenal and Leydig cells in childhood adrenocortical carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016. 159:86–93.
11. Ogata T, Kagami M. Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet*. 2016. 61(2):87–94.
12. Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Blik J, Maher ER, Larizza L, Prawitt D, Netchine I, Gonzales M, Grønskov K, Tümer Z, Monk D, Mannens M, Chrzanowska K, Walasek MK, Begemann M, Soellner L, Eggermann K, Tenorio J, Nevado J, Moore GE, Mackay DJ, Temple K, Gillissen-Kaesbach G, Ogata T, Weksberg R, Algar E, Lapunzina P. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2016. 24(6):784–793.
13. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Sado T, Umezawa A, Akutsu H. Maintenance of Xist imprinting depends on chromatin condensation state and Rnf12 dosage in mice. *PLoS Genet* 2016. 12(10): e1006375.
14. Akutsu H, Nasu M, Morinaga S, Motoyama T, Homma N, Machida M, Yamazaki-Inoue M, Okamura K, Nakabayashi K, Takada S, Nakamura N, Kanzaki S, Hata K, Umezawa A. In vivo maturation of human embryonic stem cell-derived teratoma over time. *Regenerative Therapy* 2016. 5: 31–39.
15. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Kobayashi H, Umezawa A, Akutsu H. Spatiotemporal dynamics of Oct4 protein localization during preimplantation development in mice. *Reproduction*. 2016. 152(5): 417–430.
16. Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, Saito Y, Seki T, Kusumoto D, Kashimura S, Takei M, Tohyama S, Hashimoto H, Egashira T, Tanimoto Y, Mizuno S, Tanaka S, Okuno H, Yamazawa K, Watanabe H, Oda M, Kaneda R, Matsuzaki Y, Nagai T, Okano H, Yagami K, Tanaka M, Fukuda K. H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports* 2016;6(6):825–833.

17. 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 Genet.* 2016. 12(11):e1006427.
18. 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. *Nat Biotechnol.* 2016. 34(10):1060–1065.
19. Higasa K, Miyake N, Yoshimura J, Okamura K, Niihori T, Saitsu 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. *J Hum Genet.* 2016. 61(6):547–553.
20. 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. *Sci Rep.* 2016. 20(6) 26342.
21. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Kobayashi H, Umezawa A, Akutsu H. Spatiotemporal dynamics of Oct4 protein localization during preimplantation development in mice. *Reproduction.* 2016, 152(5):417–430.
22. 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. *Biosens Bioelectron.* 2017.93:118–123.
23. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata 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. Clinical significance of fusion genes involving ZNF384 in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017. 102(1):118–129.
24. 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 cell. *Biochim Biophys Acta.* 2016, 1859(11):1398–1410.
25. Liao H, Sato H, Chiba R, Kawai T, Nakabayashi K, Hata K, Akutsu H, Umezawa A, Fujiwara S, Nakamura H. Human cytomegalovirus downregulates SLITRK6 expression through IE2 *J Neurovirol.* 2017. 23(1):79-86.
26. Matsubara K, Murakami N, Fukami M, Kagami M, Nagai T, Ogata T. Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat. *Clin Genet.* 2015, 89(5):614–619.
27. 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 with NLRP7 maternal-effect mutations reveals widespread placenta-specific imprinting. *PLoS Genet* 2015,11(11):e1005644.

28. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet*. 2015, 23(11): 1488–1498.
29. Miura T, Sugawara T, Fukuda A, Tamoto R, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H. Generation of primitive neural stem cells from human fibroblasts using a defined set of factors. *Biol Open*. 2015, 4(11):1595–1607.
30. 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. *Sci. Rep.* 2015,5:14224.
31. Suzumori N, Kagami M, Kumagai K, Goto S, Matsubara K, Sano S, Sugiura-Ogasawara M. Clinical and molecular findings in a patient with 46,XX/47,XX,+14 mosaicism caused by postzygotic duplication of a paternally derived chromosome 14. *Am J Med Genet A*. 2015, 167(10): 2474–2477.
32. 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 Res*. 2016, 44(2):621–635.
33. 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. *Clin Epigenet*. 2015, 7(1):90.
34. 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. *Eur J Hum Genet*. 2015, 23(8):1062–1067.
35. Nakashima S, Kato F, KOS14ho T, Nagasaki K, Kikuchi T, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Silver-Russell syndrome without body asymmetry in three patients with duplications of maternally derived chromosome 11p15 involving CDKN1C. *J Hum Genet*. 2015, 60(2): 91–95.
36. Yorifuji T, Matsubara K, Sakakibara A, Hashimoto Y, Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, Murakami A, Tamagawa N, Hatake K, Nagasaka H, Suzuki J, Urakami T, Izawa M, Kagami M. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes. *Diabetic Medicine* 2015, 32(7): 963–967.
37. Watanabe T, Go H, Kagami M, Yasuda S, Nomura Y, Fujimori K. Prenatal findings and epimutations for paternal uniparental disomy for chromosome 14 syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015, 41(7): 1133–1136.
38. 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
39. Strogantsev R, Krueger F, Yamazawa K, Shi H, Gould P, Goldman-Roberts M, McEwen K, Sun B, Pedersen R, Ferguson-Smith AC. Allele-specific binding of ZFP57 in the epigenetic regulation of imprinted and non-imprinted monoallelic expression. *Genome Biology* 2015,16:112.
40. Sano S, Iwata H, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, Ogata T. Growth hormone deficiency in monozygotic twins with autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib. *Endocr J*. 2015, 62(6):523–529.

41. Higashimoto K, Jozaki K, KOS14ho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, KOS14eki H, Ogata T, Soejima H. A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* 2014, 86(6): 539–544.
42. Maeda T, Higashimoto K, Jozaki K, Hitomi H, Nakabayashi K, Makita Y, Tonoki H, Okamoto N, Takada F, Ohashi H, Migita M, KOS14aki R, Matsubara K, Ogata T, Matsuo M, Hamasaki Y, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Comprehensive and quantitative multilocus methylation analysis reveals the susceptibility of specific imprinted differentially methylated regions (DMRs) to aberrant methylation in Beckwith-Wiedemann syndrome with epimutations. *Genet Med.* 2014, 16(12): 903–912
43. Fukuda A, Tomikawa J, Miura T, Hata K, Nakabayashi K, Eggen K, Akutsu H, Umezawa A. The role of maternal-specific H3K9me3 modification in establishing imprinted X-chromosome inactivation and embryogenesis in mice. *Nat. Commun.* 2014,5: 5464
44. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, Seisenberger S, Hore TA, Reik W, Erkek S, Peters AH, Patti ME, Ferguson-Smith AC. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science* 2014, 345 (6198):1255903.
45. 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. *Sci. Rep.* 2016 12;6:21693.
46. 緒方勤: 内分泌疾患のエピジェネティクス・インプリンティング. 日本小児内分泌学会(編)横谷進、緒方勤、大藪恵一(監修)小児内分泌学. 診断と治療社 pp 28–33, 2016.
47. 緒方勤: 先天性内分泌疾患とゲノム構造異常. 第21回小児内分泌専門セミナー講義レジュメ集. 日本小児内分泌学会 pp 13–21, 2016.
48. 鏡雅代 14番染色体インプリンティング異常症: Kagami-Ogata 症候群、Temple 症候群, 47増刊号: 220-224.2015.
49. 鏡雅代、小児内分泌学 改訂版第二版、p33-36 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 緒方勤: ARTと先天異常症発症の関連について. 第12回日本生殖再生医学会特別講演. 2017.3.19, 東京.
2. 鏡雅代: Kagami-Ogata 症候群: 疾患概念の確立とその病態. 第39回日本小児遺伝学会学術集会. 2016. 12.9. 東京.
3. 緒方勤: ヒトインプリンティング疾患発症機序. 内分泌最先端セミナー～内分泌学の現在と未来を語る. 2016.11.5, 静岡.
4. 鏡雅代: シルバーラッセル症候群 診療ガイドライン. 第50回日本小児内分泌学会学術集会・第9回アジア太平洋小児内分泌学会プレカンファランスシンポジウム、2016年11月16日、東京
5. 鏡雅代: 胎児期発育異常を示すインプリンティング異常症, 新生児科指導医養成事業 第5回教育セミナー, 教育講演, 2016.5.2, 仙台.
6. Masayo Kagami. Kagami-Ogata syndrome: Clinically recognizable imprinting disorder caused by upd(14)pat and related condition, 2016 ICHG (The 13th International Congress of Human Genetics), シンポジウム, 2016.4.6. 京都.

7. 鏡雅代: 染色体異常が関連するインプリンティング異常症, 第 34 回小児内分泌・代謝研究会信濃町フォーラム, 教育講演, 2016.1.30. 東京.
8. 鏡雅代: PWSに関連する最近の遺伝学的知見, PWSMTS2015, 特別講演, 2015.9.13. 東京.
9. 鏡雅代: インプリンティング異常症, 第35回日本小児病理研究会学術集会, 教育講演, 2015.8.29. 東京.
10. 鏡雅代: インプリンティング異常症, 第三回中国四国若手内分泌の会, 教育講演, 2015.5.31. 岡山.
11. 鏡雅代: 小児におけるインプリンティング異常症, 第36回北海道小児内分泌研究会, 特別講演, 2015.1.31. 札幌.
12. 鏡雅代: 成長障害とインプリンティング異常症. 第7回長崎小児内分泌懇話会, 教育講演, 2014.12.5. 長崎.
13. 鏡雅代: インプリンティング異常と成長障害. 第24回臨床内分泌Updateシンポジウム, 2014.11.28. 大宮.
14. 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・サイエンスセミナー, 2016.11.18, 金沢.

一般口演、ポスター

一般演題	日時	著者	題名	
ICHG2016 The 13th International Congress of Human Genetics	3-7 April 2016 (Kyoto)	<u>Kazuki Yamazawa</u> , Keiko <u>Matsubara</u> , <u>Masayo Kagami</u> , <u>Kazuhiko Nakabayashi</u> , Kenichiro Hata, Maki Fukami, <u>Tsutomu Ogata</u>	Exploration of hydroxymethylation in Kagami-Ogata syndrome caused by hypermethylation of imprinting control regions	ポスター
		Shinichiro Sano, Keiko Matsubara, Keisuke Nagasaki, Akie Nakamura, <u>Kazuhiro Nakabayashi</u> , Kenichiro Hata, Maki Fukami, <u>Tsutomu Ogata</u> , <u>Masayo Kagami</u>	Multilocus methylation defects in a patient presenting with both clinical phenotype of pseudohypoparathyroidism type Ib and Beckwith-Wiedemann syndrome	ポスター
		Keiko Matsubara, Nobuyuki Murakami, Maki Fukami, <u>Masayo Kagami</u> , Toshiro Nagai, <u>Tsutomu Ogata</u>	Risk assessment of medically assisted reproduction and advanced maternal ages in the development of Prader-Willi syndrome due to UPD(15)mat	口演
第 89 回日 本内分泌学 会学術総会	2016(平成 28 年)4 月 21 日~23 日 京都市(京 都)	佐野伸一朗、長崎 啓祐、 中村 明枝、松原 圭子、深 見 真紀、 <u>緒方 勤</u> 、 <u>鏡 雅 代</u>	偽性副甲状腺機能低下症における分子 遺伝学的分類に基づいた TSH 抵抗性 に関する臨床像の 検討	口演
第 50 回日 本小児内分 泌学会学術 集会・第 9 回アジア太 平洋小児内 分泌学会	2016(平成 28 年)11 月 16 日-20 日 千代田 (東 京)	<u>Masayo Kagami</u> , Keisuke Nagasaki, Rika Kosaki, Horikawa Reiko, Yasuhiro Naiki, Shinji Saitoh, Toshihiro Tajima, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Maki Fukami, <u>Tsutomu Ogata</u>	Comprehensive clinical studies in 30 patients molecularly diagnosed with Temple syndrome	口演



		Akie Nakamura, Takanobu Inoue, Keiko Matsubara, Shinichiro Sano, Yasuhiro Naiki, Shuichi Yatsuga, Junko Nishioka, Keisuke Nagasaki, Koji Muroya, Sachiko Kitanaka, Toshihiro Tajima, Reiko Horikawa, <u>Tsutomu Ogata</u> , Maki Fukami, <u>Masayo Kagami</u>	DNA methylation defects in short children born small for gestational age	Kaichi-Kida Award 候 補演題 口 演
		Inoue Takanobu, Nakamura Akie, Fuke Tomoko, <u>Yamazawa Kazuki</u> , Sano Shinichiro, Matsubara Keiko, Oka Akira, Fukami Maki, <u>Kagami Masayo</u>	Genome-wide copy-number analysis of fifty Silver-Russell syndrome patients without known etiology	若手優秀 演題賞候 補 口演
		Masayo Kagami, Keisuke Nagasaki, Rika Kosaki, Horikawa Reiko, Yasuhiro Naiki, Shinji Saitoh, Toshihiro Tajima, Akie Nakamura, Keiko Matsubara, Maki Fukami, Tsutomu Ogata	Comprehensive clinical studies in 30 patients molecularly diagnosed with Temple syndrome	口演
		Taichi Kitaoka, Toshihiro Tajima, Keisuke Nagasaki, Toru Kikuchi, Katsusuke Yamamoto, Toshimi Michigami, Satoshi Okada, Ikuma Fujiwara, Masayuki Kokaji, Hiroshi Mochizuki, Tsutomu Ogata, Koji Tatebayashi, Atsushi Watanabe, Shuichi Yatsuga, Takuo Kubota	Clinical Trial of Asfotase Alfa in Patients with Hypophosphatasia (HPP) in Japan	口演
		Shinichiro Sano, Keiko Matsubara, Keisuke Nagasaki, Toru Kikuchi, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Maki Fukami, Masayo Kagami, Tsutomu Ogata	Beckwith-Wiedemann syndrome and pseudohypoparathyroidism type Ib in a patient with multilocus imprinting disturbance	ポスター
第 39 回日 本小児遺伝 学会学術集 会	2016(平成 28)年 12 月 9 日-10 日 新宿 (東京)	鏡 雅代、松原 圭子、中村 明枝、井上 毅信、佐野 伸 一朗、緒方 勤、深見 真紀	当研究室で同定した 132 名の片親性ダ イソミーにおける両親の年齢および生殖 補助医療についての検討	口演
ASHG 2015 annual meeting	2015.10.9	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	ポスター
54th European for Paediatric Endocrinology Annual Meeting	2015.10.2	Kagami M, Matsubara K, Sano S, Nakamura A, Mizuno S, Hamajima N, Yanagisawa A, Hashimoto M, Yukote A, Fukami M, Ogata T	Various imprinting disorders underlying Silver-Russell Syndrome-compatible phenotype	ポスター

第 35 回日本小児病理研究会学術集会	2015.8.29	鏡雅代	インプリンティング異常症（教育講演）	口演
第 49 回日本小児内分泌学会学術集会	2015.10.10	鏡雅代	Year book 4 臨床遺伝、橋渡し研究	口演
日本人類遺伝学会第 60 回大会	2015.10.17	鏡雅代、早野崇英、細道一善、深見真紀、緒方勤、井ノ上逸朗	ヒト 14 番染色体インプリンティング異常症患者における 14 番染色体インプリンティング領域のメチローム解析	口演
日本人類遺伝学会第 60 回大会	2015.10.16	山澤一樹、松原圭子、鏡雅代、中林一彦、秦健一郎、深見真紀、緒方勤	インプリンティング調節領域の高メチル化に起因した Kagami-Ogata 症候群におけるヒドロキシメチル化の探索	ポスター
第 49 回日本小児内分泌学会学術集会	2015.10.10	鏡雅代、松原圭子、中林一彦、嘉村浩美、中村明枝、深見真紀、緒方勤	14 番染色体インプリンティング異常症エピソード例に対する網羅的 DMR メチル化解析および臨床像についての検討 (English Session)	口演
第 49 回日本小児内分泌学会学術集会	2015.10.8	緒方勤、鏡雅代	新規インプリンティング疾患「鏡—緒方症候群」の臨床的診断基準と分子遺伝学的診断アプローチ	口演
第 49 回日本小児内分泌学会学術集会	2015.10.8	山澤一樹、松原圭子、鏡雅代、中林一彦、深見真紀、緒方勤	IG-DMR の高メチル化に起因する Kagami-Ogata 症候群におけるヒドロキシメチル化の探索	口演
第 38 回日本小児遺伝学会	2015.7.25	鏡雅代、松原圭子、中林一彦、中村明枝、緒方勤、深見真紀	14 番染色体インプリンティング異常症エピソード 11 例に対する網羅的な DMR メチル化状態の検討	口演
第 38 回日本小児遺伝学会	2015.7.25	山澤一樹、松原圭子、鏡雅代、深見真紀、中林一彦、緒方勤	メチル化異常に起因する Kagami-Ogata 症候群においてヒドロキシメチル化の果たす役割の解明	口演
第 118 回日本小児科学会	2015.4.18	鏡雅代	14 番染色体インプリンティング制御メカニズムの解明	ポスター

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
発表はありません

(4) 特許出願  
なし