

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) 再生医療実用化研究事業
(英語) Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究
(英語) Drug Discovery for Intractable Diseases using Disease-specific iPS cells

研究開発担当者 (日本語) 東京大学 医学部附属病院 教授 門脇孝
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Takashi Kadowaki

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) 悪性神経膠腫由来腫瘍幹細胞・iPS 細胞の解析・創薬研究
開発課題名： (英語) Pathophysiological Analysis and Drug Discovery using iPS cells and Cancer Stem Cells derived from Malignant Glioma

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医学部附属病院教授 斉藤 延人
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Nobuhito Saito

分担研究 (日本語) 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、良性血液疾患由来 iPS 細胞を用いた病態解析および創薬研究
開発課題名： (英語) Pathophysiological Analysis and Drug Discovery using iPS cells derived from malignant lymphoma, multiple myeloma and benign hematological diseases

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医学部附属病院 教授黒川 峰夫
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Mineo Kurokawa

分担研究 (日本語) 正常人および心筋症患者由来 iPS 細胞由来心筋細胞重層化シートの力学的・電気的特性の研究
開発課題名： (英語) Elucidation of Mechanical and Electrical Characteristics of Fabricated Cardiomyocyte Sheets derived from Normal and Cardiomyopathy-specific iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医学部附属病院 教授 小野 稔

所属 役職 氏名 : (英 語) The University of Tokyo Hospital, Professor, Minoru Ono

分担研究 (日本語) 疾患由来 iPS 細胞からの脂肪細胞・膵β細胞分化と創薬研究

開発課題名 : (英 語) Adipocyte and Pancreatic Beta-cell Differentiation and Drug Discovery using Metabolic-disease-specific iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 医学部附属病院 准教授 山内 敏正

所属 役職 氏名 : (英 語) The University of Tokyo Hospital, Associate Professor, Toshimasa Yamauchi

分担研究 (日本語) iPS 細胞を利用した創薬研究の研究倫理・臨床倫理上の検討

開発課題名 : (英 語) An Investigation into Research and Clinical Ethics in Drug Discovery Research using iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院 准教授 瀧本 禎之

所属 役職 氏名 : (英 語) The University of Tokyo, Associate Professor, Yoshiyuki Takimoto

分担研究 (日本語) iPS 細胞の樹立・分化誘導・創薬研究の基盤となる病態解析

開発課題名 : (英 語) Generation of disease-specific iPS cells and their use for disease modeling research aiming at drug discovery

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 准教授 大津 真

所属 役職 氏名 : (英 語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Associate Professor, Makoto Otsu

分担研究 (日本語) 疾患特異的臍帯(血)の収集・iPS細胞化と提供

開発課題名 : (英 語) Collection and Provision of Disease-specific Umbilical Cords (blood) and the Established iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 准教授 長村 登紀子

所属 役職 氏名 : (英 語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Associate Professor, Tokiko Nagamura

分担研究 (日本語) 免疫・血液系希少疾患由来 iPS 細胞を利用した創薬研究

開発課題名 : (英 語) Drug Discovery Research Using iPS Cells from Rare Blood Disorders

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 教授 東條 有伸

所属 役職 氏名 : (英 語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Professor, Arinobu Tojo

分担研究 (日本語) 網膜疾患由来 iPS 細胞を用いた病態解析と創薬研究

開発課題名: (英語) Pathophysiological Analysis and Drug Discovery using Retinopathy-specific iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 特任教授 渡邊 すみ子

所属 役職 氏名: (英語) The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Project Professor, Sumiko Watanabe

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

今年度は、前年度に引き続き血液、脳腫瘍、代謝、心臓、網膜領域について疾患由来 iPS 細胞の樹立を進めた。その結果、X 染色体連鎖好中球減少症患者 1 例、CALR 遺伝子変異陽性骨髄線維症(MF)患者 1 例、ミトコンドリア糖尿病患者 2 例、ダウン症患者 1 例、眼疾患患者 2 例より iPS 細胞を樹立した。さらに悪性神経膠腫患者 10 例より脳腫瘍幹細胞株を樹立した。

疾患由来 iPS 細胞が樹立された後には、薬剤スクリーニングに適する各系統への分化誘導系を確認し、疾患の特性を反映することが確認された疾患由来 iPS 細胞については順次病態・創薬研究を開始している。血液領域においては、昨年度樹立した好中球 2 次顆粒欠損症 iPS 細胞を用いた病態解析、スクリーニングを推進するため血球分化誘導系の最適化により、拡大培養後に末梢血好中球に酷似する顆粒球集団を得る技術を革新した。加えて、X 染色体連鎖好中球減少症 iPS 細胞から造血前駆細胞(CD34+CD45+)を誘導する最適条件を確立し、正常細胞由来 iPSC と比較して好中球系前駆細胞への分化障害の存在を検証した。さらに、骨髄線維症 iPS 細胞を用いた 192 種類の化合物スクリーニングから抽出した hit 化合物が *in vitro* における別の骨髄線維症モデル細胞株においても細胞死を誘導することを確認した。脳腫瘍領域においては、高増殖能の腫瘍幹細胞株の解析により得られた、治療標的候補遺伝子についての評価を行い、治療対象分子の絞り込みを行った。代謝領域においては、ミトコンドリア糖尿病 iPS 細胞間もしくはミトコンドリア糖尿病症例間でミトコンドリア DNA 変異のヘテロプラスミー率は数%~90%台まで幅広く分布することを明らかとした。ヘテロプラスミー率が高い iPS 細胞株ではミトコンドリア機能の低下が認められ、疾患の表現型を有していることが示唆された。心臓領域においては、正常ヒト由来 iPS 細胞から心筋細胞を分化誘導作製した心筋細胞シートの力学的・電気学的計測に適したフレキシブルセンサーを用いて、計測系を構築した。網膜領域においては、CRISPR/Cas9 により人為的に遺伝子変異を導入した網膜疾患特異的 iPS を樹立し、分化後の表現型の解析法として 2 光子顕微鏡を用いたカルシウム動態の解析の系を構築した。

研究推進する基盤整備として、健常児または疾患を有する児(有疾患児)由来の臍帯血細胞や臍帯間葉系幹細胞を iPS 細胞ソースとして提供する体制を既に構築しており、口蓋裂患者 1 例の臍帯を追加で収集・凍結保存した。さらに、iPS 細胞研究および創薬・臨床試験に関する研究者の意識に関する調査を実施するとともに、社会的合意形成に関する文献研究を行った。その結果を元に、社会的合意形成のメカニズムの解明とよりよい社会的合意形成を考案するための文献研究を開始し、現段階まででコンセンサス会議による合意形成など、サイエンスコミュニケーションの方法を用いた医学研究コミュニケーションの確立の必要性が明らかにした。

英文

In this year, we continued to establish disease-specific iPSCs in each field and obtained induced-pluripotent stem cells (iPSCs) from a patient with X-linked neutropenia, a patient with myelofibrosis caused by a *CALR* mutation, two patients with mitochondrial diabetes, a patient with Down syndrome, and two patients with ocular disorders. We also established brain tumor stem-like cells from ten patients with glioma. We confirmed that the disease-specific iPSCs recapitulated the disease phenotypes and we established differentiation protocols suitable for pathological analyses and drug screenings using the disease-specific iPSCs in each field:

Hematology: For analysis of iPSCs from the patients with neutrophil specific granule deficiency, we successfully established an optimized protocol to obtain granulocytes from iPSCs that showed remarkably similar cellular phenotypes with those of peripheral blood neutrophils. In addition, iPSCs from the X-linked neutropenia patient (XLN-iPSCs) were differentiated into hematopoietic progenitor cells by the combination of OP9 feeder cells and cytokine cocktails. Comparative analysis revealed defective production of myeloid progenitor cells from XLN-iPSCs compared with control iPSCs derived from cord blood of healthy subjects. Moreover, we conducted a small compound library screening using the iPSCs from the myelofibrosis patient and we identified three candidate compounds. We further confirmed that one of the compounds is capable to induce apoptosis in another cell-line-model of myelofibrosis. **Brain tumor:** We evaluated candidate target molecules that we previously identified through the analysis of the brain tumor stem-like cells with high proliferation ability. **Metabolism:** We analyzed the iPSCs generated from two mitochondrial diabetes patients (MD-iPSCs) and found that the heteroplasmy rate varied from several to more than ninety percent among MD-iPSC clones from different patients. In functional studies, we observed mitochondrial dysfunction in the MD-iPSCs with a high heteroplasmy rate, suggesting that the established iPSCs indeed exhibited the disease phenotype. **Heart:** We confirmed that the action potential of a monolayer cardiomyocyte sheet under cultivation *in vitro* can be monitored with a ‘flexible sensor’, which was suitable for evaluation of mechanical and electrophysiological characteristics of the cardiomyocyte sheets. **Retina:** We generated disease-specific iPSC lines by introducing a disease-causing mutation using the CRISPR/Cas9 technology. We also established a calcium imaging system using a two-photon microscope for evaluation of iPSCs with retinal diseases.

As a development of an infrastructure for the iPSC research, we have established an interinstitutional network for collection of cord blood and umbilical cord (CB/UC) from both healthy and specific disease babies, and for distribution of CB/UC-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) as a valuable source for generation of iPSCs. Through the framework, we added tissues from a cleft palate patient to the repository.

Finally, we conducted an awareness survey for the ethics, drug development and clinical trials of iPSC research. We also conducted a literature study for social consensus building. The study results suggested a need for establishment of public communication for medical research under the concept of “science communication”.

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 6 件、国際誌 35 件）

1. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, Takayanagi S, Aihara K, Saito N, Aburatani H, Fukayama M. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*. 2016, 69(2):260-7.
2. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. 2016, *Acta Neuropathol Commun*. 4(1):79.
3. Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T, Miyamoto S, Arakawa Y, Shinoda J, Miwa K, Iuchi T, Tsuboi K, Houkin K, Terasaka S, Tabei Y, Nakamura H, Nagane M, Sugiyama K, Terasaki M, Abe T, Narita Y, Saito N, Mukasa A, Ogasawara K, Beppu T, Kumabe T, Nariai T, Tsuyuguchi N, Nakatani E, Kurisu S, Nakagawa Y, Miyatake SI. A prospective multicenter single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable symptomatic brain radiation necrosis. *Neurooncol Pract*. 2016, 3(4):272-280.
4. Aihara K, Mukasa A, Nagae G, Nomura M, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Tanaka S, Takayanagi S, Yanagisawa S, Nejo T, Takahashi S, Omata M, Otani R, Saito K, Narita Y, Nagane M, Nishikawa R, Ueki K, Aburatani H, Saito N. Genetic and epigenetic stability of oligodendrogliomas at recurrence. *Acta Neuropathol Commun*. 2017, 5(1):18.
5. 武笠晃丈、田中將太、斉藤延人。脳腫瘍の部位別発症頻度と問題点 脳腫瘍学 日本臨床。2016年9月増刊号, 95-99.
6. Masamoto Y, Arai S, Sato T, Yoshimi A, Kubota N, Takamoto I, Iwakura Y, Yoshimura A, Kadowaki T, and Kurokawa M. Adiponectin enhances antibacterial activity of hematopoietic cells by suppressing bone marrow inflammation. *Immunity* 44: 1422-1433, 2016.
7. Morita K, Nakamura F, Taoka K, Satoh Y, Iizuka H, Masuda A, Seo S, Nannya Y, Yatomi Y, Kurokawa M. Incidentally-detected t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1- positive clone developing into chronic phase chronic myeloid leukaemia after four years of dormancy. *British Journal of Haematology* 174(5): 815-817, 2016.
8. Ebisawa K, Koya J, Shinozaki-Ushiku A, Nakamura F, and Kurokawa M. Paraneoplastic limbic encephalitis in B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between diffuse-large B cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma. *Annals of Hematology*

95:1011-2, 2016

9. Masamoto Y and Kurokawa M. Inflammation-induced emergency megakaryopoiesis: inflammation paves the way for platelets. *Stem Cell Investigation* 13:16, 2016.
10. Nakamura F, Nakamura F, Ikemura M, Fukayama M, and Kurokawa M. Extraosseous plasmacytoma in the nasal cavity after rituximab therapy against pulmonary MALT lymphoma. *Annals of Hematology*, 95:1733-5, 2016
11. Sumitomo Y, Koya J, Nakazaki K, Kataoka K, Tsuruta-Kishino T, Morita K, Sato T, and Kurokawa M. Cytoprotective autophagy maintains leukemia-initiating cells in murine myeloid leukemia. *Blood*, 128: 1614-24, 2016
12. Mizuno H, Koya J, Fujioka Y, Ibaraki T, Nakamura F, Hayashi A, Shinozaki-Ushiku A, Akamatsu N, Hasegawa K, Kokudo N, Fukuyama M, and Kurokawa M. Extranodal NK/T-cell Lymphoma in a living donor liver transplant recipient. *Annals of Hematology*, in press.
13. Komae H, Sekine H, Dobashi I, Matsuura K, Ono M, Okano T, Shimizu T.; Three-dimensional functional human myocardial tissues fabricated from induced pluripotent stem cells.; *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*; 2017 Mar;11(3):926-935
14. Sato H, Kubota N, Kubota T, Takamoto I, Iwayama K, Tokuyama K, Mori M, Sugi K, Nakaya K, Goto M, Jomori T, Kadowaki T: Anagliptin increases insulin-induced skeletal muscle glucose uptake via an NO-dependent mechanism in mice. *Diabetologia* 2016, 59, 2426-34.
15. Kubota T, Kubota N, Sato H, Inoue M, Kumagai H, Iwamura T, Takamoto I, Kobayashi T, Moroi M, Terauchi Y, Tobe K, Ueki K, Kadowaki T: Pioglitazone ameliorates smooth muscle cell proliferation in cuff-induced neointimal formation by both adiponectin-dependent and -independent pathways. *Sci. Rep.* 2016, 6, 34707.
16. Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamuta M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nat. Commun.* 2016, 7, 12977.
17. Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T: J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016,6:38075.
18. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T: Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017 43 :1-15.
19. 門脇孝, 2型糖尿病の成因解明と治療戦略 30年の歩み, 日本内科学会雑誌, 2016, 105(9), 1543-1557.
20. 門脇孝, 【糖尿病研究の"いま"と治療の"これから"】 (第2章)インスリン抵抗性はなぜ起きるのか? Overview インスリン作用の基本メカニズムと最新の研究動向, 実験医学, 2017, 35(2),

194-200.

21. 山内敏正, 門脇孝, 内科学の新たな視点における病態の理解 epigenetics から臓器連関まで脂肪細胞の新たな視点 アディポネクチン受容体の作用機序解明と臨床応用. 日本内科学会雑誌 2016, 105(9), 1746-1752.
22. 山内敏正, 門脇孝, 肥満と慢性炎症. 最新医学 2016, 71 95-102.
23. Ishida, T., S. Suzuki, C.Y. Lai, S. Yamazaki, S. Kakuta, Y. Iwakura, M. Nojima, Y. Takeuchi, M. Higashihara, H. Nakauchi, and M. Otsu. Pre-Transplantation Blockade of TNF-alpha-Mediated Oxygen Species Accumulation Protects Hematopoietic Stem Cells. Stem Cells. 2017, 35: 989-1002.
24. Ishida, T., S. Takahashi, C.Y. Lai, M. Nojima, R. Yamamoto, E. Takeuchi, Y. Takeuchi, M. Higashihara, H. Nakauchi, and M. Otsu. Multiple allogeneic progenitors in combination function as a unit to support early transient hematopoiesis in transplantation. J. Exp. Med. 2016, 213: 1865-1880
25. Koso, H., A. Tsubako, C.Y. Lai, Y. Baba, M. Otsu, K. Ueno, M. Nagasaki, Y. Suzuki, and S. Watanabe. Conditional rod photoreceptor ablation reveals Sall1 as a microglial marker and regulator of microglial morphology in the retina. Glia. 2016, 64: 2005-2024.
26. Lin, H.T., T. Okumura, Y. Yatsuda, S. Ito, H. Nakauchi, and M. Otsu. Application of Droplet Digital PCR for Estimating Vector Copy Number States in Stem Cell Gene Therapy. Hum Gene Ther Methods. 2016, 27: 197-208.
27. Yokoi, T., K. Yokoi, K. Akiyama, T. Higuchi, Y. Shimada, H. Kobayashi, T. Sato, T. Ohteki, M. Otsu, H. Nakauchi, H. Ida, and T. Ohashi. Non-myeloablative preconditioning with ACK2 (anti-c-kit antibody) is efficient in bone marrow transplantation for murine models of mucopolysaccharidosis type II. Mol. Genet. Metab. 2016, 119: 232-238.
28. 大津 真. 疾患特異的 iPS 細胞を利用した造血研究. Annual Review 2016 血液.
29. Mukai T, Nagamura-Inoue T, Shimazu T, Mori Y, Takahashi A, Tsunoda H, Yamaguchi S, Tojo A. Neurosphere formation enhances the neurogenic differentiation potential and migratory ability of umbilical cord-mesenchymal stromal cells. Cytotherapy. 18:229-241, 2016. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.012.
30. Nagamura-Inoue T, Mukai T. Umbilical Cord is a Rich Source of Mesenchymal Stromal Cells for Cell Therapy. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 11, 634-642,2016
31. Hattori A, Tsunoda M, Konuma T, Kobayashi M, Nagy T, McSkimming D, Beattie N, Kannan N, Tojo A, Edison A, Ito T. Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukemia. *Nature* 2017, in the press
32. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Ogawa M, Isobe M, Tojo A, Takahashi S. Cryopreserved CD34+ cell dose, but not total nucleated cell dose, influences hematopoietic recovery and extensive chronic GVHD after single-unit cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Apr 5. pii: S1083-8791(17)30387-7.
33. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. Association between aortic dissection and systemic exposure of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-inhibitors in

- the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Circulation* 2017, 135:815-7,
34. Sasahara A, Tominaga K, Nishimura T, Yano M, Kiyokawa E, Noguchi M, Noguchi M, Kanauchi H, Ogawa T, Minato H, Tada K, Seto Y, Tojo A, Gotoh N. An autocrine/paracrine circuit of growth differentiation (GDF) 15 has a role for maintenance of breast cancer stem-like cells. *Oncotarget* 2017 Feb 11. doi: 10.18632/oncotarget.15276. [Epub ahead of print]
 35. Tominaga K, Shimamura T, Kimura N, Murayama T, Matsubara D, Kanauchi H, Niida A, Shimizu S, Nishioka K, Tsuji E, Yano M, Sugano S, Shimono Y, Ishii H, Saya H, Mori M, Akashi K, Tada K, Ogawa T, Tojo A, Miyano S, Goto N. Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene* 2017, 36(9):1276-86.
 36. Ishii H, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients. *Leuk lymphoma*. 2017, 58(1)118-26.
 37. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Ishii H, Tojo A, Takahashi S. Early phase mixed chimerism in bone marrow does not affect long-term outcomes of myeloablative single-unit cord blood transplantation for adult patients with hematological malignancies. *Leuk lymphoma*. 2016, 57(12):2848-94.
 38. Murayama T, Nakaoku T, Nishimura T, Tominaga K, Nakata A, Tojo A, Sugano S, Kohno T, Gotoh N. Oncogenic fusion gene encodes CD74-NRG1 confers cancer stem cell-like properties in lung cancer through a IGF2 autocrine/paracrine circuit. *Cancer Res*. 2016, 76(4):974-83.
 39. Yamamoto H, Lu J, Oba S, Kawamata T, Yoshimi A, Kurosaki N, Yokoyama K, Matsushita H, Kurokawa M, Tojo A, Ando K, Morishita K, Katagiri K, Kotani A. miR-133 regulates Evi1 expression in AML cells as a potential therapeutic target. *Sci Rep*. 6:19204.
 40. Konuma, T, Kato S, Oiwa-Monna M, Ishii H, Tojo A, Takahashi S. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse free survival of transplantation using matched sibling donor, matched unrelated donor, or unrelated cord blood after myeloablative conditioning for adult patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016, 57(9):2126-32.
 41. Hori A, Agata H, Takaoka M, Tojo A, Kagami H. Effect of cell seeding conditions on the efficiency of *in vivo* bone formation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016, 31(1):232-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Genome-wide methylation analysis identifies genomic DNA demethylation during malignant progression of gliomas, 口頭, Akitake Mukasa, Kuniaki Saito, Koki Aihara, Genta Nagae, Shota Tanaka, Yoshitaka Narita, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Motoo Nagane, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito. 21st International Conference on Brain

- Tumor Research and Therapy, Okinawa 2016/4/12, 国外.
2. A multidisciplinary approach to the treatment of brain tumor, 口頭, 武笠晃丈, 斉藤延人, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
 3. Molecular pathological analysis on IDH-wildtype adult low-grade gliomas, ポスター, Akitake Mukasa, Koki Aihara, Genta Nagae, Junji Shibahara, Shota Tanaka, Shunsaku Takayanagi, Masashi Nomura, Motoo Nagane, Yoshitaka Narita, Keisuke Ueki, Ryo Nishikawa, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito. 21th Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology, 2016/11/19, 国外.
 4. Pre-hematopoietic progenitor cells (CD34+CD43+CD45-) form CML-iPSCs as powerful platform for analysis of TKI-resistant CML stem cells. ポスター Masashi Miyauchi, Shunya Arai, Akira Honda, Sho Yamazaki, Kensuke Kataoka, Akihide Yoshimi, Kazuki Taoka, Keiki Kumano and Mineo Kurokawa International Society of Stem Cell Research (ISSCR) 2016 annual meeting, 2016/6/25, 国外
 5. Investigation of causative genes in CMML through patient-derived induced pluripotent stem cells. 口頭 Sho Yamazaki, Kazuki Taoka, Shunya Arai, Masashi Miyauchi, Keisuke Kataoka, Akihide Yoshimi, and Mineo Kurokawa, 第 78 回 日本血液学会学術集会 2016/10/13-15, 国内
 6. Pre-HPCs derived from CML-iPSCs represent a platform for analysis of TKI-resistant CML stem cells. 口頭 Masashi Miyauchi, Shunya Arai, Akira Honda, Sho Yamazaki, Keisuke Kataoka, Akihide Yoshimi, Kazuki Taoka, Keiki Kumano, and Mineo Kurokawa, 第 78 回 日本血液学会学術集会 2016/10/13-15, 国内
 7. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Identified SLITRK4 As a Causative Gene of Chronic Myelomonocytic Leukemia. 口頭 Sho Yamazaki, Kazuki Taoka, Shunya Arai, Masashi Miyauchi, Keisuke Kataoka, Akihide Yoshimi and Mineo Kurokawa 58th ASH Annual Meeting and Exposition, 2016/12/3, 国外
 8. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Revealed ADAM8/CD156 as a Novel Marker of TKI-Resistant Chronic Myeloid Leukemia Cells. ポスター Masashi Miyauchi, Shunya Arai, Akira Honda, Sho Yamazaki, Keisuke Kataoka, Akihide Yoshimi, Kazuki Taoka, Keiki Kumano, and Mineo Kurokawa, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, 2016/12/3, 国外
 9. ヒト iPS 細胞由来心筋シートによる立体心筋組織作成. 第 16 回日本心臓血管外科再生治療研究会 (口頭). 乾 明敏、関根秀一、佐野和紀、八鍬一貴、松浦勝久、小林英司、小野 稔、清水達也 2017 年 2 月 27 日 東京
 10. Type 2 diabetes: From genes to therapies. 口頭. Takashi Kadowaki, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.6, 国外
 11. Adiponectin Receptors: Functional Mechanisms and Therapeutic Implications. 口頭. Takashi Kadowaki, Frontier in Immunometabolism, 2016, 4.21, 国外
 12. Adiponectin Receptor In Metabolic Disease And Cancer: Pathophysiology And Therapeutic Strategy. 口頭 .Takashi Kadowaki, The XIII International Congress on Obesity (ICO), 2016.5.4 国外

13. Adiponectin receptor in obesity - associated disease: Pathophysiology and therapeutic Strategy. 口頭. Takashi Kadowaki, International Symposium of the Center for Animal Disease Models (CADM)2016 - Metabolic disease and Aging - 2016.7.16 国外
14. Adiponectin and adiponectin receptors: Roles in obesity-linked disease and novel therapeutic strategy. 口頭. Takashi Kadowaki, AMPK 2016: NEW MECHANISMS and PHYSIOLOGY, 2016.11.13, 国外
15. Molecular Mechanism of Obesity-Linked Insulin Resistance and Comorbidities. 口頭. Takashi Kadowaki, American Society of Nephrology, 2016.11.17, 国外
16. Adiponectin Receptor: A Major Treatment Target in Type 2 Diabetes and Obesity-Linked Diseases. 口頭. Takashi Kadowaki, Keystone Symposia Diabetes /Obesity and Adipose Tissue Biology, 2017.1.24, 国外
17. 2型糖尿病の分子メカニズムと治療戦略, 口頭, 山内敏正, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016.4, 国内.
18. Ordinary Citizens' Expectations for Regenerative Medicine and iPS Cells Researches in Japan, ポスター, Takimoto Y, Nakazawa E, Akabayashi A, 2016 International Congress of Behavioral Medicine (ICBM), 2016/12/9, 国外.
19. 血液・免疫疾患における iPS 細胞研究戦略, 口頭, 大津 真, 第 9 回先進血液学レクチャー, 2016/11/11, 国内.
20. Multiple allogeneic progenitors in combination function as a unit to support early transient hematopoiesis following transplantation, 口頭, Takashi Ishida, Satoshi Takahashi, Chen-Yi Lai, Ryo Yamamoto, Masaaki Higashihara, Hiromitsu Nakauchi, Makoto Otsu, European Society of Gene & Cell Therapy XXIVth Annual Congress, 2016/10/20, 国外.
21. 血液免疫難病に対する新たな治療戦略 - 疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬から新規移植法の開発まで -, 口頭, 大津 真, 第 27 回 宮崎造血因子研究会, 2016/9/9, 国内.
22. Anti-inflammatory effect of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells through IDO and PGE2, 第 78 回日本血液学会総会(口演) Nagamura-Inoue T, Mori Y, Takahashi A, Shimazu T, Mukai T, Nagayama H, Nagamura F, Tojo A. (横浜) 2016/10/14
23. Umbilical Cord is a rich source of Mesenchymal stromal cells for Cell Therapies (口頭) 長村登紀子 シンポジウム第 22 回日本遺伝子細胞治療学会 (東京) 2016/7/30
24. 日本輸血・細胞治療学会と日本造血細胞移植学会共同による細胞治療認定管理師制度について、(口頭)、長村登紀子、第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会 (京都) 2016/4/29
25. 脳神経障害に対する臍帯由来 MSC の治療応用を目指した基盤研究(口頭)、向井 丈雄 森 有加、島津 貴久、高橋 敦子、東條有伸、長村登紀子 第 15 回日本再生医療学会総会 (大阪) 2016/3/17-19
26. Neurosphere formation enhances the neurogenic differentiation potential and migratory ability of umbilical cord-mesenchymal stromal cells, ISCT, Mukai, T, Tokiko Nagamura-Inoue, T, and Tojo, A. Singapore, 2016/5/27

27. Clinical Sequencing Assisted by Cognitive Computer in Hematological Malignancies, 口頭, 東條有伸 Core Symposium “Precision Medicine: Genome and beyond”, 第 75 回日本癌学会学術総会、
2016/10/08, 国内
28. WASP の一アミノ酸変異に起因する X 連鎖重症好中球減少症の本邦第一例、ポスター、
小林真之、横山和明、遊佐 希、川俣豊隆、大野伸広、清水英悟、山口 類、井元清哉、古川洋一、宮野 悟、東條有伸、第 78 回日本血液学会学術集会、2016/10/13、国内
29. Ponatinib phase 1/2 study in Japanese patients (pts) with Ph+ leukemia, 口頭, 東條有伸、
許 泰一、山本一仁、高橋直人、中前博久、小林幸夫、田内哲三、岡本真一郎、宮村耕一、岩崎弘巳、畠 清彦、松村 到、薄井紀子、Kumiko Yanase, Simin Hu, Heinrich Farin, 直江知樹、大屋敷一馬、第 78 回日本血液学会学術集会、2016/10/15、国内
30. Clinical Profile and BRAF Status of Adult Langerhans Cell Histiocytosis in a Single Institution, 口頭、東條有伸、Symposium LCH, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、
2016/12/16、国内
31. 細胞変性の分子基盤の解明を目指して (招待講演)、渡辺すみ子、2016 年 2 月 27 日 大阪大学蛋白質研究所 (国内)
32. 視細胞変性におけるマイクログリアの役割とその治療標的としての可能性 (招待講演)、渡辺すみ子、2016 年 11 月 18 日 長崎大学医歯薬学部 (国内)
33. Retinal Cell lineage specific modification of Histone H3 during retinal development(口頭)、
渡辺すみ子、2016 年 9 月 25-29 日、International Society of Eye Research (ISER) (国内)
34. 渡辺すみ子、Regulation of retinal differentiation by histone methylation (招待講演)、渡辺すみ子、2016 年 6 月 2 日 SIMS Soonchunhyang University (国外)
35. Roles of microglia during retinal degeneration (招待講演)、渡辺すみ子、2016 年 6 月 1 日 SIMS Soonchunhyang University (国外)
36. 網膜視細胞変性の分子基盤の解明を目指して—マイクログリアの役割とその治療標的としての可能性— (招待講演) 渡辺すみ子、2016年4月11日 東北大学良陵会館 (国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 骨髄異形成症候群の病態と治療、東條有伸、再生つばさの会・横浜医療講演会、2016/03/12、国内
2. 血液がんの診療～これまでとこれから～、東條有伸、市民公開医療懇談会、2016/04/22、国内
3. 骨髄異形成症候群の病態と治療、東條有伸、再生つばさの会・名古屋医療講演会、2016/09/24、国内

(4) 特許出願

特記事項なし