

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 Disease

研究開発課題名 : (日本語) 先天性赤芽球癆 (Diamond-Blackfan 貧血) の新規原因遺伝子の同定と病態  
解明に関する研究  
(英語) Study for identification of novel causative genes for Diamond-Blackfan  
anemia and clarification of the pathology

研究開発担当者 (日本語) 伊藤 悦朗

所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pediatrics, Hirosaki University Graduate School of  
Medicine, Professor, Etsuro Ito

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ① Diamond-Blackfan 貧血の新規原因遺伝子の同定と病態解明

稀少小児遺伝性血液疾患を対象とした小児血液・がん学会における中央診断事業におけるターゲットシーケンスを実施した。臨床的に Diamond-Blackfan 貧血と診断された 26 例中 12 例（46%）に既報の遺伝子変異を認めた。

新規原因遺伝子を同定するため、原因遺伝子が不明な DBA 臨床検体について、両親も含めたトリオ検体（14 家系）の全エクソンシーケンス（WES）を行った。さらに、WES でも原因不明のトリオ検体（13 家系）の全ゲノム解析および 19 例の DBA について、RNA-シーケンス解析を進めた。

WES で *RPS15A* を含む新規原因候補遺伝子を同定した。*RPS15A* 遺伝子の機能解析をゼブラフィッシュや赤芽球細胞株を用いた系で行った。まず、新規原因候補遺伝子 *RPS15A* の変異の影響をみるため、ヒト赤芽球系培養細胞 K562 に CRISPR/Cas9 システムでゲノム編集し患者でみられた変異を導入した。ターゲットディープシーケンスで 3 日ごと 12 日目まで培養細胞を解析したところ、患者で認められた *RPS15A* 変異を導入した細胞の比率低下を認め、この変異が細胞増殖の抑制に働くことが示唆された。さらに、ゲノム編集で *RPS15A* 変異をヘテロに導入した K562 細胞では、プレリボソーム RNA（pre-rRNA）のプロセッシングの障害を認めた。次に、*RPS15A* のスプライシング変異をゼブラフィッシュに導入し、赤血球造血能の低下と形態形成異常が誘導されることを明らかにした。これらの結果より、*RPS15A* が新規の DBA 遺伝子であることが明らかとなり、最近 *Haematologica* に報告した。

### ② DBA 患者データベース構築（臨床情報および検体収集）

我々は今までに先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血; 以下 DBA) 患者における診断バイオマーカーとして赤血球アデノシンデアミナーゼ活性 (eADA)、還元型グルタチオン (GSH) の同時測定が有用であることを明らかにしてきた。今年度は新たに DBA 疑い 10 症例を解析し、有用性を確認した。なお、この判別式は、厚労省難治性疾患政策研究事業「先天性骨髄不全研究班」の DBA 診断基準に小支持基準として採用されることになった。

DBA の輸血依存例に対しては、根治のために造血細胞移植が推奨されている。これまで DBA に対しては骨髄破壊的前処置による造血細胞移植が行われてきたが、非悪性疾患であり、発がんリスクのある DBA では、強度を低減した前処置による造血細胞移植が理想である。私たちは、輸血依存の *RPS19* 変異による 3 例の DBA に対し、事前にブスルファン (BU) の血中濃度測定を行い、至適投与量設定を行った target BU+フルダラビン+ウサギ抗リンパ球グロブリンによる前処置ののち、非血縁者間骨髄移植を施行した。2 例で生着が得られたが、1 例拒絶となり、臍帯血移植による再移植を必要とした。DBA に対する造血細胞移植の至適時期と前処置法の検討を継続中である。

DBA 患者数を、悉皆生の高い患者登録システムである日本小児血液・がん学会年次疾患登録データから情報提供頂いて 2006 年から 2015 年までの推移を観察すると、この間に 88 例が診断され、年平均 6-9 例であった。我々は、臨床情報と遺伝情報を含む 180 例の DBA 患者データベースを構築した。全ての症例で遺伝子診断を施行し、103 例（57%）で原因遺伝子を同定した。治療経過などについて追跡調査を行った。DBA の近縁疾患例の収集も進めている。

## Summary of the research progress

### 1. Identification of novel causative genes for Diamond-Blackfan anemia and clarification of the pathology

We conducted a target sequence for rare pediatric hereditary hematological disorders as the central review project of the Japanese society of pediatric hematology / oncology. Of the 26 patients who had clinically diagnosed Diamond-Blackfan anemia (DBA), 12 (46%) had previously known genetic mutations. To identify new mutations responsible for DBA, we performed whole-exome sequencing (WES) of 14 trio-samples including patients and their parents with no documented mutations/deletions involving known DBA genes. Furthermore, we carried out whole genome sequencing for 3 trio samples and RNA-sequencing for 19 DBA patients, whose causative mutations we failed to identify by WES.

Novel DBA candidate genes including *RPS15A* were identified by WES. We used a human erythroid cell line and zebrafish as model systems to determine the consequences of the DBA-associated mutation. We first performed CRISPR/Cas9 genome editing in the human erythroid cell line K562 to validate the effect of the *RPS15A*-deficiency on erythroid lineage cells. We analyzed allele frequency in bulk DNA of each culture by targeted next generation sequencing once every 3 days up to 12 days. The allele frequency of the DBA-associated *RPS15A* mutation was significantly decreased. These results suggested that the *RPS15A* mutation observed in the patients suppressed cell proliferation. Furthermore, a stable K562 subline with a heterozygous *RPS15A* mutation showed disturbed pre-ribosomal RNA processing. We inhibited the splicing of the DBA candidate gene in zebrafish, whose mutation was identified by exome sequencing of the patients. The zebrafish showed a marked reduction of erythrocyte production and morphological abnormalities. These results suggest that this gene is in fact responsible for DBA onset. These findings were recently published in *Haematologica*.

### 2. Construction of DBA database of clinical information with patients' samples

We have elucidated that simultaneous measurement of red blood cell adenosine deaminase activity (eADA) and reduced glutathione (GSH) is useful as diagnostic biomarker for patients with DBA. In this fiscal year, we analyzed 10 new cases suspected of DBA and showed the usefulness of simultaneous eADA/GSH measurement. Finally, the Congenital Bone Marrow Failure Syndrome Study Group supported by Research on Intractable Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare adapted the discriminant using eADA/GSH as minor supporting criteria for the diagnosis of DBA.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HCT) has been recommended to transfusion-dependent patients as the curative treatment. Although myeloablative conditioning regimens have been used for patients to avoid the graft failure, reduced intensity conditioning (RIC) regimens may be suitable for the patients because of the cancer predisposition. We conducted HCTs from unrelated donors with RIC regimens consisting of targeted busulfan, fludarabine and anti-thymocyte globulin (rabbit) for 3 patients. Complete donor chimerism was successfully achieved in all patients, although one needed consecutive umbilical cord blood transplantation because of the early graft failure. We have continued to explore the optimal timing and HCT regimens for DBA.

DBA patient numbers was referred to the patient annual registration system conducted by Japan Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). Between 2006 and 2015, total 88 DBA patients have been registered. Average patient number is 6-9 per year. We constructed database of clinical and genetic information for 180DBA patients. We performed genetic analysis for all these patients. The causative genes were identified in 103 patients (57%). We conducted follow-up survey including treatment progress for these patients. We also collected samples for DBA-related disorders.

### 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 1 件、国際誌 21 件)

1. MATSUO H, SHIGA S, IMAI T, KAMIKUBO Y, TOKI T, TERUI K, ITO E, ADACHI S. Purification of leukemic blast cells from blood smears using laser microdissection. *Int J Hematol*. 2017. [Epub ahead of print]
2. NOUJIMA-HARADA M, TAKATA K, MIYATA-TAKATA T, SAKURAI H, IGARASHI K, ITO E, NAGAKITA K, TANIGUCHI K, OHNISHI N, OMOTE S, TABATA T, SATO Y, YOSHINO T. Frequent downregulation of BACH2 expression in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2017. [Epub ahead of print]
3. MURAMATSU H, OKUNO Y, YOSHIDA K, SHIRAIISHI Y, DOISAKI S, NARITA A, SAKAGUCHI H, KAWASHIMA N, WANG X, XU Y, CHIBA K, TANAKA H, HAMA A, SANADA M, TAKAHASHI Y, KANNO H, YAMAGUCHI H, OHGA S, MANABE A, HARIGAE H, KUNISHIMA S, ISHII E, KOBAYASHI M, KOIKE K, WATANABE K, ITO E, TAKATA M, YABE M, OGAWA S, MD, MIYANO S, KOJIMA S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. *Genet Med*. 2017 [Epub ahead of print]
4. IKEDA F, YOSHIDA K, TOKI T, UECHI T, ISHIDA S, NAKAJIMA Y, SASAHARA Y, OKUNO Y, KANEZAKI R, TERUI K, KAMIO T, KOBAYASHI A, FUJITA T, SATO-OTSUBO A, SHIRAIISHI Y, TANAKA H, CHIBA K, MURAMATSU H, KANNO H, OHGA S, OHARA A, KOJIMA S, KENMOCHI N, MIYANO S, OGAWA S, ITO E. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*. 2017;102(3):e93-e96.
5. ICHIMURA T, YOSHIDA K, OKUNO Y, YUJIRI T, NAGAI K, NISHI M, SHIRAIISHI Y, UENO H, TOKI T, CHIBA K, TANAKA H, MURAMATSU H, HARA T, KANNO H, KOJIMA S, MIYANO S, ITO E, OGAWA S, OHGA S. Diagnostic challenge of Diamond-Blackfan anemia in mothers and children by whole-exome sequencing. *Int J Hematol*. 2017;105(4):515-520.
6. SHIBA N, YOSHIDA K, SHIRAIISHI Y, OKUNO Y, YAMATO G, HARA Y, NAGATA Y, CHIBA K, TANAKA H, TERUI K, KATO M, PARK MJ, OHKI K, SHIMADA A, TAKITA J, TOMIZAWA D, KUDO K, ARAKAWA H, ADACHI S, TAGA T, TAWA A, ITO E, HORIBE K, SANADA M, MIYANO S, OGAWA S, HAYASHI Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016; 175(3):476-489.
7. YABE M, YABE H, MORIMOTO T, FUKUMURA A, OHTSUBO K, KOIKE T, YOSHIDA K, OGAWA S, ITO E, OKUNO Y, MURAMATSU H, KOJIMA S, MATSUO K, HIRA A, TAKATA M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. *Br J Haematol*. 2016;175(3):457-461.
8. UTSUGISAWA T, UCHIYAMA T, TOKI T, OGURA H, AOKI T, HAMAGUCHI I, ISHIGURO A, OHARA A, KOJIMA S, OHGA S, ITO E, KANNO H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;59:31-6.
9. BANNO K, OMORI S, HIRATA K, NAWA N, NAKAGAWA N, NISHIMURA K, OHTAKA M, NAKANISHI M, SAKUMA T, YAMAMOTO T, TOKI T, ITO E, YAMAMOTO T, KOKUBU C, TAKEDA J, TANIGUCHI H, ARAHORI H, WADA K, KITABATAKE Y, OZONO K. Systematic Cellular Disease

Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities. *Cell Rep.* 2016;15(6):1228-41.

10. YOSHIMI A, TOYA T, NANNYA Y, TAKAOKA K, KIRITO K, ITO E, NAKAJIMA H, HAYASHI Y, TAKAHASHI T, MORIYA-SAITO A, SUZUKI K, HARADA H, KOMATSU N, USUKI K, ICHIKAWA M, KUROKAWA M. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. *Annals of Oncology.* 2016;27(5):887-95.
11. OZONO S, MITSUO M, NOGUCHI M, NAKAGAWA S, UEDA K, INADA H, OHGA S, ITO E. Critical Diamond-Blackfan anemia due to ribosomal protein S19 missense mutation. *Pediatr Int.* 2016;58(9):930-3.
12. YOKOI S, KUNISHIMA S, TAKAHASHI Y, MORISHITA M, KOJIMA S. A Japanese pedigree with a p.A95V mutation in the MYH9 gene demonstrates inherited macrothrombocytopenia without Alport manifestations. *Ann Hematol.* 2016, 95, 831-3.
13. KOJIMA D, WANG X, MURAMATSU H, OKUNO Y, NISHIO N, HAMA A, TSUGE I, TAKAHASHI Y, KOJIMA S. Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, 138, 303-305.
14. IMASHUKU S, MURAMATSU H, SUGIHARA T, OKUNO Y, WANG X, YOSHIDA K, KATO A, KATO K, TATSUMI Y, HATTORI A, KITA S, OE K, SUEYOSHI A, USUI T, SHIRAIISHI Y, CHIBAK, Tanaka H, MIYANO S, OGAWA S, KOJIMA S, KANNO H. PIEZO1 gene mutation in a Japanese family with hereditary high phosphatidylcholine hemolytic anemia and hemochromatosis-induced diabetes mellitus. *Int J Hematol.* 2016, 104, 125-9.
15. NIIZUMA H, KANNO H, SATO A, OGURA H, IMAIZUMI M. Splenectomy resolves hemolytic anemia caused by adenylate kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2017; 59: 228-230.
16. ARASHIKI N, TAKAKUWA Y, MOHANDAS N, HALE J, YOSHIDA K, OGURA H, UTSUGISAWA T, OHGA S, MIYANO S, OGAWA S, KOJIMA S, KANNO H. ATP11C is a major flippase in human erythrocytes and its defect causes congenital hemolytic anemia. *Haematologica.* 2016; 101: 559-565.
17. IKEDA F, TOKI T, KANEZAKI R, TERUI K, YOSHIDA K, KANNO H, OHGA S, OHARA A, KOJIMA S, OGAWA S, ITO E. ALDH2 polymorphism in patients with Diamond-Blackfan anemia in Japan. *Int J Hematol.* 2016; 103:112-114.
18. HOSHINO A, OKADA S, YOSHIDA K, NISHIDA N, OKUNO Y, YAMASHITA M, OKANO T, TSUMURA M, NISHIMURA S, SAKATA S, NAKAMURA H, KAMIZONO J, ICHIMURA T, OHGA S, NAKAZAWA Y, TAKAGI M, IMAI K, UENO H, SHIRAIISHI Y, CHIBA K, TANAKA H, MIYANO S, OGAWA S, KOJIMA S, NONOYAMA S, MORIO T & KANEGANE H. Abnormal hematopoiesis and autoimmunity in humans with germline IKZF1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. [Epub ahead of print]
19. NARUMI S, AMANO N, ISHII T, KATSUMATA N, MUROYA K, ADACHI M, TOYOSHIMA K, TANAKA Y, FUKUZAWA R, MIYAKO K, KINJO S, OHGA S, IHARA K, INOUE H, KINJO T, HARA T, KOHNO M, YAMADA S, URANO H, KITAGAWA Y, TSUGAWA K, HIGA A, MIYAWAKI M, OKUTANI T, KIZAKI Z, HAMADA H, KIHARA M, SHIGA K, YAMAGUCHI T, KENMOCHI M, KITAJIMA H, FUKAMI M, SHIMIZU A, KUDOH J, SHIBATA S, OKANO H, MIYAKE N, MATSUMOTO N, HASEGAWA T. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder (MIRAGE

syndrome) and are associated with loss of chromosome 7. *Nature Genetics* 2016;48(7):792-7.

20. Ohga S. Genetic diagnosis for congenital hemolytic anemia. *Rinsho Ketsueki*. 57(10):1908-12, 2016.
21. 大賀正一, 山城安啓, 菅野仁. 特集 貧血性疾患診療の進歩. 先天性溶血性貧血の遺伝子診断. *血液内科*. 2016;73(2);1-6.
22. The RNAcentral Consortium. RNAcentral: a comprehensive database of non-coding RNA sequences. *Nucleic Acids Res*. 2017, 45, D128-D134.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Genetic and Epigenetic Alterations in Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome, 口頭, 招待講演, Ito E, Yoshida K, Toki T, Saida S, Watanabe K, Nakamura M, Terui K, Nakahata T, Miyano S, Watanabe A, Ogawa S, Fifth JCA- AACR Special Joint Conference -The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics, Chiba, 2016/7/15, 国内 (国際).
2. Dysegregation of *KIT* expression by GATA1s in TAM and acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome, 口頭, Kanezaki R, Toki T, Terui K, Sasaki S, Kudo K, Kamio T, Sato T, Ikeda F, Ito E, 第78回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/15, 横浜 (国内).
3. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome infants with transient abnormal myelopoiesis and clinical impacts of GATA1 mutation types: A report from the JPLSG TAM-10 study, ポスター, Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh K, Akiko M. Saito, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K, Ito E, 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, USA, 2016/12/4, 国外.
4. Gene expression profiles and methylation analysis in Down syndrome related acute lymphoblastic leukemia, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, USA, 2016/12/5, 国外.
5. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome, 口頭, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 第58回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京都, 2016/12/15, 国内.
6. 一過性異常骨髄増殖症における GATA1 遺伝子変異 JPLSG TAM-10 登録症例の解析(GATA1 mutation status in infants with transient abnormal myelopoiesis: A report from the JPLSG TAM-10 study), 口頭, 照井君典, 土岐力, 濱麻人, 村松秀城, 長谷川大輔, 朴明子, 岩本彰太郎, 多賀崇, 柳澤龍, 康勝好, 林泰秀, 足立壯一, 水谷修紀, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗, 第58回日本小児血液・がん学会学術集会, 品川プリンスホテル, 2016/12/15, 国内.
7. Clinical sequencing of 209 patients with suspected inherited bone marrow failure syndromes, 口頭, Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, 第78回日本血液学会学術集会, 2016/10/14, 国内.
8. Genetic background of bone marrow failure syndromes in children, 口頭, Narita A, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shiraishi Y, Sekiya Y, Nishio N, Chiba K, Tanaka H, Wang X, Xu Y, Kawashima N, Doisaki S,

- Hama A, Takahashi Y, Miyano S, Ogawa S, Ito M, Kojima S. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/14, 国内.
9. Application of next-generation sequencing on bone marrow failure and hematological diseases, 口頭, Muramatsu H, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15, 国内.
  10. The Novel missense Mutation of GATA1 Caused red Cell Adenosine Deaminase Overproduction Associated with Congenital Hemolytic Anemia, Utsugisawa T, Ogura H, Yamamoto T, Aoki T, Iwasaki T, Ondo Y, Kawakami T, Nakagawa S, Ozono S, Inada H, Kanno H, 口頭, 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, USA, 2016/12/4, 国外.
  11. Generation and functional analysis of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) patient-specific induced pluripotent stem cells, ポスター, Kohara H, Ogura H, Aoki T, Sakamoto C, Ogawa Y, Miyamoto S, Kanno H, Tani K. 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, USA, 2016/12/4, 国外.
  12. 先天性溶血性貧血の診断におけるターゲットシーケンシングの有用性, 口頭, 岩崎拓也, 山本俊至, 村松秀城, 奥野友介, 佐藤裕子, 三井哲夫, 小野田正志, 矢野未央, 小松博史, 坂本謙一, 青木貴子, 岡本好雄, 檜澤大樹, 小倉浩美, 小島勢二, 菅野仁, 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/14, 国内.
  13. HbA1c が偽性低値を示したエノラーゼ異常症の 1 例, ポスター, 井島廣子, 古賀正史, 中村倫子, 松下文美, 坂本英美, 岩崎剛, 松本理恵, 陣内富男, 梶原敬三, 稗島州雄, 杉山正悟, 小倉浩美, 菅野仁, 陣内秀昭, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 国立京都国際会館, 2016/5/20, 国内.
  14. Next generation sequencing in diagnosis of congenital hemolytic anemia, 口頭, Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. The 5th TSH International Symposium, Red Cell Disorders: From Bench to Bedside, Bangkok, Thailand, 2016/5/20-22, 国外.
  15. Congenital hemolytic anemia due to red cell enzymopathies, 口頭, Kanno H, Utsugisawa T, Ogura H. The 5th TSH International Symposium, Red Cell Disorders: From Bench to Bedside, Bangkok, Thailand, 2016/5/20-22, 国外.
  16. 汎血球減少が自然軽快した ikaros 欠損症の新生児, 口頭, 江見咲栄, 太田陽香, 河本知恵, 大西佑治, 木村献, 東良紘, 市村卓也, 工藤敬子, 高橋一雅, 楠田剛, 福永真之介, 今井耕輔, 金兼弘和, 大賀正一, 第 26 回日本産婦人科・新生児血液学会, 長崎市, 2016/7/1-2, 国内.
  17. 造血および免疫不全が自然寛解した Ikaros 欠損症の新生児例, 口頭, 市村卓也, 江見咲栄, 東良紘, 飯田恵庸, 太田陽香, 河本友恵, 木村献, 高橋一雅, 楠田剛, 星野顕宏, 金兼宏和, 長谷川俊史, 大賀正一, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15-17, 国内.
  18. 先天性溶血性貧血における遺伝子診断, 教育講演, 口頭, 大賀正一, 第 78 回日本血液学会, 横浜市, 2016/10/14, 国内.
  19. 先天性血液疾患の遺伝子診断～ 溶血性貧血と血栓症 ～, ランチョンセミナー, 口頭, 大賀正一, 第 17 回日本検査血液学会学術集会, 福岡市, 2016/8/7, 国内.
  20. Investigation of the cardiovascular toxicity of oxidized cholesterols using the zebrafish, ポスター, Kurogi K, Yoshihama M, Kenmochi N, Sakakibara Y, Suiko M, Williams F, Liu MC, Annual Meeting of American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2016/4/2, 国外.

21. Ribosomal dysfunction leads to erythropoiesis failure in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia, ポスター, Kenmochi N, Uechi T, Nakajima Y, Yoshihama M, Suzuki Y, Sugano S, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3, 国内.
22. Role of rRNA modification in zebrafish development, ポスター, Kenmochi N, Uechi T, Higa-Nakamine S, Yoshihama M, Suzuki T, EMBL Conference on The Epitranscriptome, 2016/4/20, 国外.
23. Selected mRNA translation and ribosomopathies: analyzing the zebrafish model of congenital pure red-cell aplasia, ポスター, Uechi T, Nakajim Ya, Yoshihama M, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N, The 21th Annual Meeting of the RNA Society, 2016/6/28, 国内.
24. ゼブラフィッシュを用いたダイヤモンド・ブラックファン貧血発症機構の解析および創薬スクリーニング, 口頭, 上地珠代, 吉浜麻生, 中島由香里, 鈴木穰, 伊藤悦朗, 剣持直哉, 第4回リボソームミーティング, 2016/9/18, 国内.
25. ダイヤモンド・ブラックファン貧血で同定された新たな原因候補遺伝子 *RPS15A* に関するゼブラフィッシュモデルを用いた解析, ポスター, 石田詩織, 上地珠代, 池田史圭, 土岐力, 吉田健一, 小川誠司, 伊藤悦朗, 剣持直哉, 第4回リボソームミーティング, 2016/9/17, 国内.
26. ゼブラフィッシュを用いたダイヤモンド・ブラックファン貧血の発症機構の解析, 口頭&ポスター, 上地珠代, 中島由香里, 吉浜麻生, 鈴木穰, 菅野純夫, 剣持直哉, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内.
27. ノックダウン胚を用いた化合物スクリーニングおよび薬物代謝の *in vivo* 解析, 口頭, 吉浜麻生, 上地珠代, 黒木勝久, Ming-Cheh Liu, 剣持直哉, 第2回ゼブラフィッシュ創薬, 2016/11/4, 国内.
28. ゼブラフィッシュ DBA モデルを用いた創薬のための *in vivo* スクリーニング, ポスター, 吉浜麻生, 上地珠代, 中島由香里, 引間園美, 剣持直哉, 第39回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
29. リボソームによる翻訳制御と疾患:ゼブラフィッシュを用いた解析, ポスター, 上地珠代, 中島由香里, 吉浜麻生, 鈴木穰, 菅野純夫, 剣持直哉, 第39回日本分子生物学会年会, 2016/12/2, 国内.
30. Zebrafish: an *in vivo* model for human congenital disorders, ポスター, The 9th Karnataka Science and Technology Academy (KSTA) Conference, Patil P, Palaksha K.J., Uechi T, Kenmochi N, 2016/12/20, 国外.
31. Decreased translational efficiency of mRNAs required for hematopoiesis in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anemia, 口頭&ポスター, Uechi T, Yoshihama M, Nakajima Y, Suzuki Y, Sugano S, Kenmochi N, Gordon Research Conference on "Translation Machinery in Health & Disease", 2017/3/23, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし