

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用  
(英語) Molecular mechanisms underlying direct reprogramming of fibroblasts to hepatocytes and applications thereof

研究開発担当者 (日本語) 生体防御医学研究所 教授 鈴木 淳史  
所属 役職 氏名： (英語) Medical Institute of Bioregulation, Professor, Atsushi Suzuki

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)

研究開発代表者らは、マウスの皮膚から抽出した線維芽細胞に *Hnf4 $\alpha$*  と *Foxa* (*Foxa1*、*Foxa2*、*Foxa3* のいずれかひとつ) という肝細胞分化に関連した2つの転写因子を導入することで、線維芽細胞を肝細胞の性質を有する iHep 細胞 (induced hepatocyte-like cells) へ直接転換させることに成功した (Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011)。そこで本研究では、線維芽細胞から肝細胞 (iHep 細胞) への直接的な運命転換 (ダイレクトリプログラミング) をエピゲノム情報の再構成として捉え、細胞のエピゲノム情報に立脚した細胞運命転換の制御メカニズム解明を目指して研究を行った。研究全体における具体的な目標は、「① iHep 誘導因子のゲノム上結合位置の同定」、「② iHep 誘導因子のエピゲノム機能解析」、「③ ヒト iHep 細胞の作製と、エピゲノムの知見に基づく新しい iHep 細胞作製法の開発」である。①と②を合わせたものが「細胞運命転換のエピゲノム解析」、③が「ヒト肝細胞誘導法の開発」であり、本研究は2つの大きな柱から成り立っている。研究遂行上の各グループの役割としては、細胞の作製や解析などのウェットな実験全般と解析データの取りまとめを研究開発代表者の鈴木グループが、次世代シーケンサーを用いた解析を研究開発分担者の大川グループが、ゲノム・エピゲノムデータの大規模解析を研究開発分担者の長崎グループがそれぞれ行い、得られた結果をチーム全体で統合し、議論しながら協力して研究を遂行した。

「① iHep 誘導因子のゲノム上結合位置の同定」では、iHep 細胞の作製に必要な Hnf4 $\alpha$  と Foxa という転写因子すべてにおけるゲノム上の結合位置を同定し、iHep 誘導因子のゲノム上配置図を作成した。また、各因子のゲノム上配置図を比較することにより、それぞれの因子が担う役割の共通点や相違点を明らかにした。加えて、iHep 細胞誘導が生じる初期過程における導入因子のゲノム上の結合位置についても解析を行い、iHep 細胞の誘導過程における導入因子の動態変化も明らかにした。

「② iHep 誘導因子のエピゲノム機能解析」では、iHep 細胞のトランスクリプトーム解析からリプログラミングの精度を評価可能な遺伝子を複数同定し、それらを指標とすることで良質な iHep 細胞を選別できるようになった。そして、これら良質な iHep 細胞を用いてエピゲノム解析を行い、トランスクリプトーム解析の結果と併せて解析することで、iHep 細胞誘導における遺伝子発現変化とヒストン修飾パターン変化の関係を明らかにした。最終的には、①と②のデータを統合的に解析することにより、iHep 誘導因子によるエピゲノム情報の再構成について、iHep 誘導因子のゲノム上への結合から始まるエピジェネティックな変化が転写の活性化や抑制につながる一連の現象を分子レベルで明らかにし、精緻なダイレクトリプログラミングのメカニズムを解明することに成功した。また、

「③ ヒト iHep 細胞の作製と、エピゲノムの知見に基づく新しい iHep 細胞作製法の開発」では、導入因子の再スクリーニングや培養方法の改良などを行いながら粘り強く実験を続けた。その結果、生体由来の肝細胞に近い性質をもち、臨床応用に不可欠な培養下での増殖や維持、凍結保存が可能な iHep 細胞をヒトの体細胞から作製することに成功した。一方、本研究では、ヒト iHep 細胞の作製とその医療・創薬への応用を目指して研究を進めてきたが、そもそも iHep 細胞が肝細胞の代わりに薬剤反応性試験で利用できるのか、iHep 細胞への誘導にはどれくらいの時間がかかるのかなど、将来の医療応用を見据えた上で疑問が残っていた。そこで、マウスの iHep 細胞を用いてこれらの疑問点について検証を行った。その結果、iHep 細胞は肝細胞と同様に中性脂肪の合成や蓄積と分泌が可能であり、既知の脂肪酸合成阻害薬にも反応できることが示された。また、iHep 細胞の作製過程を詳細に解析した結果、線維芽細胞に iHep 誘導因子を導入後、わずか 48 時間で iHep 細胞が出現し、増殖を開始することが明らかとなった。以上の結果は、実際の医療応用を考えた場合、iHep 細胞を短期間のうちに用意し、治療や検査に利用できる可能性を示唆している。

We have identified specific combinations of transcription factors that can directly convert mouse fibroblasts into cells that closely resemble hepatocytes *in vitro*. We designated these cells induced hepatocyte-like (iHep) cells. Based on this finding, we next aimed to elucidate molecular mechanisms underlying conversion of fibroblasts to iHep cells and induce iHep cells from human fibroblasts. Knowledge obtained from this study may lead us to not only discover new principles linking the role of transcription factors to epigenome reconstruction but also develop innovative approaches to treatment of liver diseases.

In this study, we conducted chromatin immunoprecipitation coupled with high-throughput sequencing to identify genome-wide binding regions of transcription factors that can induce iHep cells from fibroblasts and generate high-resolution profiles of histone modifications during induction of iHep cells. By combining these data with the iHep cells transcriptome data, we finally elucidated molecular mechanisms underlying conversion of fibroblasts to iHep cells and developed such new knowledge to generation of human iHep cells. In order to evaluate the potential utility of iHep cells, we also examined whether iHep cells possess the potential for lipid

metabolism, similar to hepatocytes. Our data showed that iHep cells were capable of synthesizing lipids from a cis-unsaturated fatty acid, a trans-unsaturated fatty acid, and a saturated fatty acid, accumulating the synthesized lipids in cellular vesicles, and secreting the lipids into the culture medium. Moreover, the lipid synthesis in iHep cells was significantly inhibited in cultures with lipid metabolism improvers. Meanwhile, in the analysis of the early stage of fibroblast conversion into iHep cells, we found that the conversion into iHep cells began within 48 hours after introduction of the transgenes into fibroblasts, and the number of iHep cells increased gradually as the culture progressed. Both the lipid metabolic capability in iHep cells and the rapid cell-fate conversion of fibroblasts into iHep cells are two pieces of evidence suggesting the utility of iHep cells for clinical applications and screening of drugs for patients with liver diseases, as an alternative to hepatocytes.

### 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 0 件、国際誌 3 件）

1. Takashima Y., Terada M., Uono M., Miura S., Yamamoto J., Suzuki A. Suppression of lethal-7b and miR-125a/b maturation by Lin28b enables maintenance of stem cell properties in hepatoblasts. *Hepatology*. 2016, 64, 245-260.
2. Terada M., Horisawa K., Miura S., Takashima Y., Ohkawa Y., Sekiya S., Matsuda-Ito K., Suzuki A. Kupffer cells induce Notch-mediated hepatocyte conversion in a common mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci. Rep.* 2016, 6, 34691.
3. \*Sekiya S., \*Miura S., \*Matsuda-Ito K., Suzuki A. (\* Co-first author) Myofibroblasts derived from hepatic progenitor cells create the tumor microenvironment. *Stem Cell Reports*. 2016, 7, 1130-1139.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Regulation of stem cell properties in liver development, 口頭, 鈴木淳史, The 14th Stem Cell Research Symposium, 2016/5/20, 国内.
2. ダイレクトプログラミングによる肝細胞の作製とその応用, 口頭, 鈴木淳史, 第23回HAB研究機構学術年会, 2016/5/27, 国内.
3. 肝内胆管がんモデルマウスにおいて、クッパー細胞が Notch シグナルを活性化し、肝細胞の分化転換を誘導する, 口頭, 寺田茉衣子, 堀澤健一, 三浦静, 高島康郎, 大川恭之, 関谷明香, 松田花菜江, 鈴木淳史, 第23回肝細胞研究会, 2016/7/7, 国内.
4. 転写因子が引き起こす細胞運命の直接転換, 口頭, 鈴木淳史, 第89回日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内.

5. Stem cell behavior in liver regeneration and diseases, 口頭, 鈴木淳史, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1, 国内.
6. 凝集塊形成による iHep 細胞の成熟化, 口頭, 山本純平, 鈴木淳史, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
7. 細胞の運命決定とリプログラミング, 口頭, 鈴木淳史, 東京大学・化学生命工学専攻講演会「化学と生命のかけはし」, 2017/3/21, 国内.
8. 肝臓: 幹細胞システムの解明に向けて, 口頭, 鈴木淳史, 第 122 回日本解剖学会総会・学術集会, 2017/3/28, 国内.

(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

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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用  
(英語) Molecular mechanisms underlying direct reprogramming of fibroblasts to hepatocytes and applications thereof

研究開発担当者 (日本語) 生体防御医学研究所 教授 大川 恭行  
所属 役職 氏名： (英語) Medical Institute of Bioregulation, Professor, Yasuyuki Ohkawa

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)

研究開発代表者：九州大学・生体防御医学研究所・鈴木 淳史 総括研究報告を参照。

## 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0件、国際誌16件)

1. Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, Okada Y, Kamatani Y, Nakamura T, Takada T, Inoue K, Yasujima T, Yuasa H, Shirahama Y, Nakashima H, Shimizu S, Higashino T, Kawamura Y, Ogata H, Kawaguchi M, Ohkawa Y, Danjoh I, Tokumasu A, Ooyama K, Ito T, Kondo T, Wakai K, Stiburkova B, Pavelka K, Stamp LK, Dalbeth N; Eurogout Consortium, Sakurai Y, Suzuki H, Hosoyamada M, Fujimori S, Yokoo T, Hosoya T, Inoue I, Takahashi A, Kubo M, Ooyama H, Shimizu T, Ichida K, Shinomiya N, Merriman TR, Matsuo H. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include

uratetransporter genes.

Ann Rheum Dis. 2017, 76(5), 869-877.

2. Li B, Baba T, Miyabayashi K, Sato T, Shima Y, Ichinose T, Miura D, Ohkawa Y, Suyama M, Morohashi KI.  
Role of Ad4-binding protein/steroidogenic factor 1 in regulating NADPH production in adrenocortical Y-1 cells.  
Endocr J. 2017, 64(3), 315-324.
3. Shishido Y, Baba T, Sato T, Shima Y, Miyabayashi K, Inoue M, Akiyama H, Kimura H, Kanai Y, Ishihara Y, Haraguchi S, Miyazaki A, Rozman D, Yamazaki T, Choi MH, Ohkawa Y, Suyama M, Morohashi KI.  
Differential lactate and cholesterol synthetic activities in XY and XX Sertoli cells.  
Sci Rep. 2017, 7, 41912.
4. Ueda J, Harada A, Urahama T, Machida S, Maehara K, Hada M, Makino Y, Nogami J, Horikoshi N, Osakabe A, Taguchi H, Tanaka H, Tachiwana H, Yao T, Yamada M, Iwamoto T, Isotani A, Ikawa M, Tachibana T, Okada Y, Kimura H, Ohkawa Y, Kurumizaka H, Yamagata K.  
Testis-Specific Histone Variant H3t Gene Is Essential for Entry into Spermatogenesis.  
Cell Rep. 2017, 18(3), 593-600.
5. Yokota K, Kobayakawa K, Saito T, Hara M, Kijima K, Ohkawa Y, Harada A, Okazaki K, Ishihara K, Yoshida S, Kudo A, Iwamoto Y, Okada S.  
Periostin Promotes Scar Formation through the Interaction between Pericytes and Infiltrating Monocytes/Macrophages after Spinal Cord Injury.  
Am J Pathol. 2017, pii: S0002-9440(16)30531-4.
6. Miyabayashi K, Shima Y, Inoue M, Sato T, Baba T, Ohkawa Y, Suyama M, Morohashi KI.  
Alterations in Fetal Leydig Cell Gene Expression during Fetal and Adult Development.  
Sex Dev. 2016
7. Kujirai T, Horikoshi N, Sato K, Maehara K, Machida S, Osakabe A, Kimura H, Ohkawa Y, Kurumizaka H.  
Structure and function of human histone H3.Y nucleosome.  
Nucleic Acids Res. 2016, 44(13), 6127-41
8. Sawano S, Komiya Y, Ichitsubo R, Ohkawa Y, Nakamura M, Tatsumi R, Ikeuchi Y, Mizunoya W.  
A One-Step Immunostaining Method to Visualize Rodent Muscle Fiber Type within a Single Specimen.  
PLoS One. 2016, 11(11), e0166080.
9. Kuniyoshi Y, Maehara K, Iwasaki T, Hayashi M, Semba Y, Fujita M, Sato Y, Kimura H, Harada A, Ohkawa Y.  
Identification of Immunoglobulin Gene Sequences from a Small Read Number of mRNA-Seq Using Hybridomas.  
PLoS One. 2016, 11(10), e0165473.
10. Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, Nakayama KI.

CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice.

Nature. 2016

11. Iwamori N, Tominaga K, Sato T, Riehle K, Iwamori T, Ohkawa Y, Coarfa C, Ono E, Matzuk MM. MRG15 is required for pre-mRNA splicing and spermatogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113(37), E5408-15.
12. Torigata K, Daisuke O, Mukai S, Hatanaka A, Ohka F, Motooka D, Nakamura S, Ohkawa Y, Yabuta N, Kondo Y, Nojima H. LATS2 Positively Regulates Polycomb Repressive Complex 2. PLoS One. 2016, 11(7), e0158562.
13. Yabe-Wada T, Matsuba S, Takeda K, Sato T, Suyama M, Ohkawa Y, Takai T, Shi H, Philpott CC, Nakamura A. TLR signals posttranscriptionally regulate the cytokine trafficking mediator sortilin. Sci Rep. 2016, 6:26566.
14. Yokota K, Saito T, Kobayakawa K, Kubota K, Hara M, Murata M, Ohkawa Y, Iwamoto Y, Okada S. The feasibility of in vivo imaging of infiltrating blood cells for predicting the functional prognosis after spinal cord injury. Sci Rep. 2016, 6, 25673.
15. Kaimori JY, Maehara K, Hayashi-Takanaka Y, Harada A, Fukuda M, Yamamoto S, Ichimaru N, Umehara T, Yokoyama S, Matsuda R, Ikura T, Nagao K, Obuse C, Nozaki N, Takahara S, Takao T, Ohkawa Y, Kimura H, Isaka Y. Histone H4 lysine 20 acetylation is associated with gene repression in human cells. Sci Rep. 2016, 6, 24318.
16. Kobayashi W, Takaku M, Machida S, Tachiwana H, Maehara K, Ohkawa Y, Kurumizaka H. Chromatin architecture may dictate the target site for DMC1, but not for RAD51, during homologous pairing. Sci Rep. 2016, 6, 24228.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. クロマチン構造からトランスクリプトミクスへの挑戦, 口頭, 大川恭行, 熊本大学 発生医学研究所招聘セミナー, 2016/7/14, 国内.
2. トランスクリプトミクスで解析する骨格筋形成, 口頭, 大川恭行, 第2回日本筋学会学術集会, 2016/8/5, 国内.
3. Histone variants and cell differentiation, ポスター, 大川恭行, Colorado Chromatin Meeting 2016, 2016/8/8, 国外
4. トランスオミクス研究の新展開—全ての遺伝子をみる—, 口頭, 大川恭行, 藤田保健衛生大学医学会, 2016/10/6, 国内

5. トランスクリプトミクスで解析する骨格筋形成, 口頭, 大川恭行, 第4回若手による骨格筋細胞研究会, 2016/11/15, 国内
6. The baselines of transcription levels are determined by selective incorporation of histone H3 variants, ポスター, 大川恭行, Transcriptional and Epigenetic Control in Stem Cells (J1), 2017/1/8, 国外
7. ヒストン H3 バリエーションの選択による転写基底レベル調節機構, 口頭, 大川恭行, 第39回日本分子生物学会年会, 2017/1/8, 国内
8. 骨格筋分化のエピゲノム制御を捉える, 口頭, 大川恭行, 第5回骨格筋生物学研究会, 2017/3/4, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 遺伝子のすがたを全部見る, 大川恭行, 新学術領域クロマチン動構造主催の一般公開シンポジウム, 2016/8/21, 国内
2. 次世代スパースタープログラムの4年間, 大川恭行, 新学術領域「動的クロマチン構造と機能」の若手の会シンポジウム, 2016/12/17, 国内

(4) 特許出願

該当なし



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) 革新的先端研究開発支援事業  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用  
(英語) Molecular mechanisms underlying direct reprogramming of fibroblasts to hepatocytes and applications thereof
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学 東北メディカル・メガバンク機構  
教授 長崎 正朗
- 所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University, Tohoku Medical Megabank Organization, Professor,  
Masao Nagasaki
- 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)

研究開発代表者：九州大学・生体防御医学研究所・鈴木 淳史 総括研究報告を参照。

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 0件、国際誌 6件)

1. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide

Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated with Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* (in press).

2. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26(3):650-659.
3. Kojima K, Kawai Y, Misawa K, Mimori T and Nagasaki M, STR-realigner: a realignment method for short tandem repeat regions, *BMC Genomics.* 2016, 17:991.
4. Hasegawa T, Kojima K, Kawai Y, Misawa K, Mimori T and Nagasaki M, AP-SKAT: highly-efficient genome-wide rare variant association test, *BMC Genomics.* 2016, 17:745.
5. Kojima K, Kawai Y, Nariai N, Mimori T, Hasegawa T and Nagasaki M, Short tandem repeat number estimation from paired-end reads for multiple individuals by considering coalescent tree, *BMC Genomics.* 2016, 17(Suppl 5):494.
6. Ueno K, Iwagawa T, Kuribayashi H, Baba Y, Nakauchi H, Murakami A, Nagasaki M, Suzuki Y and Watanabe S, Transition of differential histone H3 methylation in photoreceptors and other retinal cells during retinal differentiation, *Scientific Reports.* 2016, 6(29264).

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本人の全ゲノム情報基盤構築とバイオインフォマティクス、口頭、長崎 正朗、第2回東京大学ゲノム医科学機構シンポジウム、2017/3/25、国内。
2. 2049人の日本人全ゲノムリファレンスパネルと今後、口頭発表、長崎 正朗、東北メディカル・メガバンク計画 合同研究会、2017/1/27、国内。
3. Two thousand Japanese whole genome reference panel and reference genome in ToMMo, 口頭発表、Masao Nagasaki, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference in Genetics and Genomics, 2016/12/15, 国内

4. 日本人ゲノム情報基盤構築とバイオインフォマティクス, 口頭発表, 長崎 正朗, ゲノムテクノロジー第 164 委員会 第 5 期キックオフシンポジウム, 2016/11/15, 国内.
5. Whole genome reference panel of two thousand Japanese individuals and bioinformatics in ToMMo, ポスター発表, Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Takahiro Mimori, Kazuharu Misawa, Tomoko F Shibata, Yumi Yamaguchi-Kabata, Yukuto Sato, Riu Yamashita, Nobuo Fuse, Shin Ito, Inaho Danjoh, Sakae Saito, Fumiki Katsuoka, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, ToMMo Japanese Reference Panel Project, The American Society of Human Genetics (ASHG) 2016 Annual Meeting, 2016/10/21, 海外.
6. 日本人 2049 人の全ゲノムリファレンスパネルの構築と今後, 口頭発表, 長崎 正朗, 第 23 回日本遺伝子診療学会大会, 2016/10/07, 国内.
7. Two thousand Japanese whole genome reference panel and reference genome in ToMMo, 口頭発表, Masao Nagasaki, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference in Genetics and Genomics, 2016/12/15, 国内.
8. Two thousand Japanese whole genome reference panel in Japan and Bioinformatics, 口頭発表, Masao Nagasaki, The 2nd NHRI-ToMMo Conference “Genomics, Biobanking, and Learning Health Systems”, 2016/07/15, 国内.
9. Two thousand Japanese whole genome reference panel in Japan and Bioinformatics, ポスター発表, Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Takahiro Mimori, Kazuharu Misawa, Tomoko Shibata, Yumi Yamaguchi-Kabata, Yukuto Sato, Riu Yamashita, Nobuo Fuse, Shin Ito, Naoki Nariai, Yoko Kuroki, Inaho Danjoh, Sakae Saito, Fumiki Katsuoka, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, ToMMo Japanese Reference Panel Project, The European Society of Human Genetics (ESHG) 2016 Annual Meeting, 2016/05/21, 国内.
10. Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of thousands Japanese individuals and bioinformatics, ポスター発表, Masao Nagasaki, Yosuke Kawai, Kaname Kojima, Takahiro Mimori, Yumi Yamaguchi-Kabat a, Tomoko F Shibata, Kazuharu Misawa, Yukuto Sato, Inaho Danjoh, Sakae Saito, Shin Ito, Nobuo Fuse, Kengo Kinoshita, Shigeo Kure, Nobuo Yaegashi, Fumiki Katsuoka, Jun Yasuda, Masayuki Yamamoto, ToMMo Japanese Reference Panel Project, The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), 2016/04/06, 国内.
11. Two Thousand Whole-Genome Reference Panel and Towards Optimized Reference Genome in Japan, 口頭発表, Masao Nagasaki, The Fourth Kyoto Symposium on Bioinformatics for Next Generation Sequencing with Applications in Human Genetics, 2016/04/02, 国内.

(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