

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 ユニットタイプ
「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) ダウン症に合併する TAM をモデルとしたがんの発症と退縮に関わる
エピジェネティクスの解析

(英語) Epigenetic analysis of TAM related to Down syndrome as a tumorigenesis
model

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授 中畑龍俊

所属 役職 氏名：(英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University,
Professor Tatsutoshi Nakahata

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)

開発課題名：(英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

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)

伊藤悦朗教授(弘前大学大学院医学研究科)らは、TAM から AMKL へ発症する過程で誘導されるゲノム変異を探索した結果、EZH2 や CTCF を含むエピゲノム因子の変異を発見した。この成果は *Nature Genetics* (2013 年、伊藤ら) に報告され、2016 年の WHO 分類の改訂を解説した論文 (Arber DA et al., *Blood*, 2016) やネイチャー総説及び姉妹紙を含む多くの論文で引用され、白血病発症のメカニズム解明

に大きく貢献した。また、平家俊男教授(京都大学大学院医学研究科)らは、高度免疫不全マウスを用いて、ヒト TAM 細胞を移植・連続継代により AMKL を発症させるモデルを作製した (2013 年、平家、才田ら、*Blood*)。このマウスはヒトの TAM から AMKL の病理学的特徴を再現したことから白血病の起源に迫る有用なアプローチであると評価されている (Marshall GM et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2014)。

既報では、TAM と AMKL で DNA メチル化状態に差が無いとされてきたが、芽球の比率の高い臨床検体を定量性の高い手法で解析し、TAM と AMKL の DNA メチル化が明確に異なることを示した。この結果は伊藤らのゲノム解析(*Nat. Genet.* 2013)の結果と一致し、平家らのモデルマウス内で増殖した細胞でも同様の結果を得た。さらに、AMKL を発症する患者を DNA メチル化解析で予測できる可能性が示された。これらの結果は各学会で評価された (才田、日本血液学会奨励賞; 伊藤、弘前大学学術特別賞) 他、学術論文への投稿の準備が進められている。

これらの DNA メチル化異常が TAM から AMKL へ発症する過程に関与していることが明らかになったことを受けて、中畑龍俊教授(京都大学 iPS 細胞研究所)らは、エピゲノム関連因子をターゲットに TAM の退縮に関与する因子及び、新規治療薬の探索を目指した化合物スクリーニングを開始した。

TAM はダウン症における 21 番染色体のトリソミーに加え、造血細胞制御因子 *GATA1* の変異で発生する。清水律子教授(東北大学大学院医学研究科)らは、この変異によって生じる *Gata1s* を発現する変異マウスを作製し、*GATA1* 変異体の DNA 結合特性を調べた。その結果、*Gata1* 変異体は野生型 *Gata1* と異なる DNA 結合様式を示すことが示された (2016 年、清水、渡辺ら、*Mol. Cell. Biol.*)。この結果は TAM 発症過程で変化する遺伝子発現の制御機構を解き明かす一端となる成果である。

AMKL を特異的に認識する DNA メチル化検出プローブを用いることで、将来 AMKL を発症する TAM 検体を同定することに成功し、臨床検査への展開が示された。AMKL の発症を予測することは、治療対象の早期絞り込み及び効果的な治療が期待できる。本研究課題を基盤としてスタートした次世代がん医療創生研究事業「Down 症の急性巨核芽球性白血病発症を予測する革新的バイオマーカーの開発 (H28 年度より、伊藤、渡辺ら)」で、診断への応用を進める。

本研究における技術基盤となったエピゲノム解析は、渡辺亮助教(京都大学 iPS 細胞研究所)らが担当し、従来の手法に加えて新規技術の開発を行った。一細胞遺伝子発現やオープンクロマチンアッセイを本邦で最も早く取り入れることで、本研究での解析に応用された他、細胞運命の決定 (渡辺ら、*Nat. Commun.* in revision) を含む数多くの論文 (*Cell* 姉妹紙 5 報、*Science* 姉妹紙 2 報、*Nature* 姉妹紙 2 報、*PNAS* 3 報他) に貢献し、本研究課題で開発したエピゲノム解析の成果の波及効果が認められた。

本研究課題は、小児がん、iPS 細胞技術、マウス作製技術、エピゲノム解析の各分野の専門家から構成され、ダウン症小児がんの発症メカニズムの解明という一つのゴールを目指した。各チームが密に連携し、一つの専門では成しえない、多視点な観点から TAM から AMKL への進展メカニズムを考察することが出来た。その成果はチームを横断した論文で示された (清水、渡辺ら、*MCB*; 伊藤、渡辺、平家、中畑ら、投稿準備中)。これは学術的な意義に留まらず、チーム型研究スタイルの成功と言える。

(英文)

Prof. Ito (Hirosaki Univ.) and his group found that epigenetic changes of EZH2 and CTCF were involved in the development of AMKL from TAM. Their findings reported in *Nature Genetics* were cited in various high-impact journals as well as in the review paper dealing with WHO classification 2016 (Arber DA et al., *Blood*, 2016). His team contributed to the profound understanding of pathogenesis in leukemia. Prof. Heike (Kyoto Univ.) developed the murine model for AMKL using highly immunodeficiency mice transplanted repeatedly with human TAM cells (Saida S, Heike T, et al. *Blood*, 2013). This mouse model reproducing the pathological features of human TAM and AMKL is evaluated as a remarkably valuable study approaching to the real origin of leukemia (Marshall GM et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2014).

These groups also proved that the DNA methylation status found in TAM and AMKL was clearly different between each other, by using the precisely quantitative analysis of clinical samples. The result was compatible with the genomic analysis performed by Ito et al. (*Nat. Genet.* 2013), and the murine model mentioned above also supported these findings. These results suggested that DNA methylation analysis may predict the risk of AMKL development from TAM in the future. Dr. Saida and Dr. Itoh were awarded from various academic societies (Japanese Society of Hematology, and Hirosaki University), and they are now collaborating to submit their manuscripts to one of the high-impact journals.

The novel finding that abnormal DNA methylation is involved in the AMKL development urged Prof. Nakahata (CiRA, Kyoto Univ) to set for the screening study to find out the compounds that can regress TAM from the epigenome-related reagent libraries using TAM patient-specific iPSCs which succeeded the recapitulation of abnormal hematopoiesis.

TAM is thought to be derived from the mutation of hematopoietic regulator gene GATA1 as well as the trisomy 21 in Down's syndrome. Prof. Shimizu (Tohoku Univ.) and her colleagues created the transgenic mouse which possesses the mutation in GATA1 (same as human), and produces Gata1s protein. According to their analysis, Gata1s binds to DNA in the different manner from wild-type Gata1 (Shimizu K, Watanabe A, et al., 2016. *Mol Cel. Biol*). Their findings can reveal the dynamic changes in gene expression pattern during the TAM development.

Development of DNA methylation detector which can specifically recognize AMKL enabled us to predict the future risk of AMKL-development from TAM patients. This technique, expected to be brought into the clinical diagnostic, will lead the way for identifying high-risk patients to develop AMKL and, as a result, for more efficient therapeutic interventions. This proposal will be granted as a new project to establish of innovative biomarker for prediction of AMKL in the next fiscal year.

Epigenome analysis in these studies were performed by Assistant Prof. Watanabe (CiRA, Kyoto Univ.) by merging the conventional and the newly developed techniques for this topic. For example, single-cell level gene expression analysis and open chromatin assay were introduced for the first time in Japan, and their efforts have been evaluated in the various high-impact journals.

The research team for this whole project was composed of researchers with various backgrounds such as pediatric oncology, iPS cells, transgenic mouse, and epigenome analysis. This multidisciplinary group collaborated to reveal the pathophysiological development of AMKL via TAM from various points of view, which otherwise has not been accomplished. This is a good example of "team-based research".

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. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):447-459.
2. Establishment of isogenic iPSCs from an individual with SCN1A mutation mosaicism as a model for investigating neurocognitive impairment in Dravet syndrome. Maeda H, Chiyonobu T, Yoshida M, Yamashita S, Zuiki M, Kidowaki S, Isoda K, Yamakawa K, Morimoto M, Nakahata T, Saito MK, Hosoi H. *J Hum Genet*. 2016;61(6):565-569.
3. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki N, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK*. *Scientific Reports*, 2016 Nov 2;6:35680. doi: 10.1038/srep35680.
4. Identification of MMP1 as a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models. Ameku T, Taura D, Sone M, Numata T, Nakamura M, Shiota F, Toyoda T, Matsui S, Araoka T, Yasuno T, Mae S, Kobayashi H, Kondo N, Kitaoka F, Amano N, Arai S, Ichisaka T, Matsuura N, Inoue S, Yamamoto T, Takahashi K, Asaka I, Yamada Y, Ubara Y, Muso E, Fukatsu A, Watanabe A, Sato Y, Nakahata T, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S, Osafune K. *Sci Rep*. 2016;6:30013.
5. Early Development of Definitive Erythroblasts from Human Pluripotent Stem Cells Defined by Expression of Glycophorin A/CD235a, CD34, and CD36. Mao B, Huang S, Lu X, Sun W, Zhou Y, Pan X, Yu J, Lai M, Chen B, Zhou Q, Mao S, Bian G, Zhou J, Nakahata T, Ma F. *Stem Cell Reports*. 2016;7(5):869-883.
6. A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T, Saito MK. *Int J Hematol*. 2016;104(6):647-660.
7. Preserved High Probability of Overall Survival with Significant Reduction of Chemotherapy for Myeloid Leukemia in Down Syndrome: A Nationwide Prospective Study in Japan. Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto H, Koh K, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(2):248-254.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. iPS細胞の小児難治性疾患への応用。（特別講演）口頭, 中畑龍俊, 岡山県小児科医会総会・講演会 2016/4/10,岡山コンベンションセンター, 国内

2. iPS 細胞をもちいた自己炎症性疾患の病態解析, 口頭, 齋藤潤, 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/04/21, 国内
3. Defined laminin matrices を用いた 多能性幹細胞からの血管内皮細胞分化, 口頭, 齋藤潤, マトリクソーム科学 (ニッピ) 寄附研究部門 開設記念シンポジウム, 2016/06/02, 国内
4. Monocytic cell lines established from patient specific iPS cells serve a versatile platform for phenotype-based compound screening, 口頭, Megumu Saito, ヨーロッパリウマチ学会, 2016/06/10, 国外
5. 疾患 iPS 細胞を用いた血液・免疫難病の病態解析と創薬へ向けた研究, 口頭, 齋藤潤, 日本炎症・再生医学会, 2016/06/16, 国内
6. 自己炎症性疾患の iPS 細胞を用いた解析, 口頭, 齋藤潤, 日本炎症・再生医学会, 2016/06/17, 国内
7. Establishment of compound screening system for treatment of Down syndrome-related transient abnormal myelopoiesis. (Poster), Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Osawa M, Nakahata T, Saito MK, ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/24 Moscone West (San Francisco), 国外
8. PSC-derived hematopoietic system to elucidate the cooperation between gene alterations and original cell lineages in leukemogenesis. (Poster), Niwa A, Saito MK, Nakahata T, ISSCR 2016 Annual Meeting 2016/6/24 Moscone West (San Francisco), 国外
9. iPS 細胞を用いた 先天性免疫疾患の解析について, 口頭, 齋藤潤, 第 14 回 iPS 細胞・再生医学研究会, 2016/07/01, 国内
10. iPS 細胞研究の最前線. (特別講演) 口頭, 中畑龍俊, 第 40 回日本小児皮膚科学会, 2016/7/2, ANA クラウンプラザホテル広島, 国内
11. 臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近の iPS 細胞研究. (特別講演) 口頭, 中畑龍俊, 第 4 回臍帯血による再生医療研究会学術集会, 2016/7/24, 大阪国際会議場, 国内
12. iPS 細胞研究の現状について. (口頭), 中畑龍俊, 骨髄バンク設立 25 周年記念全国大会～2万人のありがとう～ 2016/9/17, 慶応義塾大学日吉キャンパス内協生館, 藤原洋記念ホール, 国内
13. Compound screening for recovering the erythroid commitment of TAM-iPS cells (口頭) Nishinaka-Arai Y, Niwa A, Osawa M, Nakahata T, Saito M.K. 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/14, パシフィコ横浜 (横浜), 国内
14. The cooperation between gene alterations and cell lineages in leukemogenesis (口頭) Niwa A, Saito M.K., Nakahata T, 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2016/10/14, パシフィコ横浜 (横浜), 国内
15. New Medicinal Development Brought by iPS Cells. iPS 細胞技術を用いた難病の病態解析と創薬 (Elucidating Intractable Disease Mechanisms and Conducting Drug Discovery Using iPS Cell Techniques). (基調講演及びパネリスト) 口頭, 中畑龍俊, 第 13 回 DIA 日本年会 2016/11/13, 東京ビックサイト, 国内
16. Decoding the pathophysiology of immunological disorders using human iPS cells, 口頭, Megumu K. Saito, JAPAN-SPAIN JOINT WORKSHOP ON NANOMEDICINE RESEARCH, 2016/12/01, 国外

17. PSC-Derived Hematopoietic System to Elucidate the Cooperation Between Gene Alterations and Cell Lineages in Leukemogenesis. (Poster), [Niwa A](#), [Saito MK](#), [Nakahata T](#), 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3 San Diego Convention Center (San Diego), 国外
18. Hepatoma-Derived Growth Factor is a Novel Factor to Promote the Proliferation of Hematopoietic Stem Cells. (Poster) Haruyama M, Yamaichi K, [Niwa A](#), [Saito MK](#), [Nakahata T](#), 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
19. Induction of Natural Killer Cells from Human Pluripotent Stem Cells Under Chemically Defined Condition (Poster), Matsubara H, [Niwa A](#), [Nakahata T](#), [Saito MK](#), 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/3, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
20. The Outcome of Low-Risk Childhood B-Cell Precursor ALL Treated with the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 Trial, (Poster), Takahashi Y, Imamura T, Usami I, Yumura-Yagi K, Suenobu S, Hasegawa D, Nishimura S, Suzuki N, Hashii Y, Deguchi T, Saito AM, Komada Y, Kosaka Y, Kato K, Kobayashi R, Kawasaki H, Hori H, Sato A, Kudo T, [Nakahata T](#), Oda M, Hara J, Horibe K, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2016/12/3, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
21. Continuous cytarabine plus dexamethasone in Consolidation Phase to Patients with Childhood ALL: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study - JACLS ALL02 Protocol -, (Poster), Suenobu S, Usami I, Imamura T, Kawasaki H, Yumura-Yagi K, Nishimura S, Kaneda M, Takahashi Y, Hasegawa D, Suzuki N, Hashii Y, Deguchi T, Saito A, Kato K, Kosaka Y, Endo M, Iguchi A, Oda M, Hori H, Sato A, [Nakahata T](#), Kudoh T, Hara J, Horibe K, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/4, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
22. -VEGFA- a new therapeutic target in CNS leukemia (口頭) Kato I, [Nishinaka-Arai Y](#), Nakamura M, Akarca AU, Niwa A, Ozawa H, Yoshida K, Mori M, Wang D, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Miyano S, Gupta R, Umeda K, [Watanabe K](#), Koh K, Adachi S, [Heike T](#), [Saito MK](#), Sanada M, Ogawa S, Marafioti T, [Watanabe A](#), [Nakahata T](#), Enver T., 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2016/12/5, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
23. Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Optimize the Indication of Stem Cell Transplantation and Cranial Irradiation: Result from Japan Association of Childhood Leukemia Study Group (JACLS) Protocol ALL-02, (Poster), Hasegawa D, Imamura T, Yagi K, Takahashi Y, Usami I, Suenobu S, Nishimura S, Suzuki N, Hashii Y, Deguchi T, Saito AM, Kato K, Kosaka Y, Komada Y, Iguchi A, Kawasaki H, Hori H, Sato A, Kudo T, [Nakahata T](#), Oda M, Hara J, Horibe K, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2016/12/5, San Diego Convention Center (San Diego), 国外
24. iPS 細胞を用いた今後の医療. (特別講演), 口頭, [中畑龍俊](#), 平成 28 年度秋季群馬医学会 2016/12/10, 群馬メディカルセンター2 階大ホール, (群馬県医師会・群馬県共催), 国内
25. 疾患特異的 iPS 細胞樹立のための 基盤形成事業について, 口頭, [齋藤潤](#), 東京女子医科大学公開シンポジウム「自閉症・発達障害の成因解明と将来の治療に向けて」, 2017/01/07, 国内
26. iPS 細胞の医学応用へ向けた研究の現状について, 口頭, [齋藤潤](#), 京都私立病院協会講演会, 2017/01/24, 国内
27. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析と創薬に向けたアプローチ, 口頭, [齋藤潤](#), 愛媛大学プロテオサイエンスセンターシンポジウム, 2017/02/11, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 患者さんの細胞で病気を調べる, 齋藤潤, NHK文化センター京都教室 特別講座, 2016/12/28, 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 ユニットタイプ「エピゲノム研究に基づく
診断・治療に向けた新技術の創出」

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) ダウン症に合併する TAM をモデルとしたがんの発症と退縮に関わるエピ
ジェネティクスの解析

(英語) Epigenetic analysis of TAM related to Down syndrome as a
tumorigenesis model

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授 中畑龍俊

所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University,
Professor Tatsutoshi Nakahata

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) 臨床検体を用いた TAM/AMKL の解析

開発課題名： (英語) Genetic and epigenetic analysis of TAM and AMKL clinical samples

研究開発分担者 (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

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人 京都大学 iPS 細胞研究所・中畑龍俊）特定拠点教授
総括研究報告を参照。

TAM および AMKL の臨床検体の収集および *GATA1* 変異の解析を継続し、平成 28 年度も 60 症例を超える臨床検体の集積ができた。これまでに総計 700 例以上の TAM/DS-AMKL について、*GATA1* 変異陽性を確認した。また、42 例の DS-AMKL 検体とその寛解期の検体を用いてエクソーム解析を行った。その結果、繰り返し変異の認められる数個の新規遺伝子を見出した。しかし、コヒーシンの変異は 19%と以前の解析結果（53%）より頻度が低かった。このため、Haloplex Target Enrichment System を用いてターゲットシーケンスを行い、今回の解析で得られた結果が正しいことを確認した。

前年度までに、DS-AMKL で認められたエピゲノム因子の変異と TAM から DS-AMKL への進展との関連を明らかにする目的で、芽球比率の高い臨床検体の DNA メチル化プロファイルを解析した。平成 28 年度はさらに、DS-AMKL を 5 検体追加して解析を行った。最終的に、TAM 17 例と DS-AMKL 14 例の DNA メチル化プロファイルについて階層的クラスター解析を行い、両者が別のクラスターに分かれることが明らかになった。

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 9 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. 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.
 6. 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, HIRAA, 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.

(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, Kanazaki R, Toki T, Terui K, Sasaki S, Kudo K, Kamio T, Sato T, Ikeda F, Ito E, 口頭, 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, M. Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K, Ito E. 58th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, SanDiego, 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, SanDiego, 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.

(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。

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

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 国立大学法人京都大学・iPS細胞研究所・中畑 龍年 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 8件、国際誌 2件)

1. Otsuki A, Suzuki, M, Katsuoka F, Tsuchida K, Suda H, Morita M, Shimizu R, Yamamoto M. Unique cisrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection *Free Radic Biol Med.* 2016, 91, 45-57.
2. Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara, D, Nakamura M, Watanabe A, Yamamoto M, Trainor CD, Shimizu R. GATA1 binding kinetics on conformation-specific binding sites elicit differential transcriptional regulation. *Mol Cell Biol.* 2016, 36, 2051-67.
3. Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Itoh-Nakadai A, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H. GATA2 regulates dendritic cell differentiation. *Blood.* 2016, 128, 508-18.
4. Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, Arai T, Kawaguchi Y, Osumi N, Sakaida M, Suzuki Y, Nakayama K, Hashizume H, Tamiya G, Kawame H, Suzuki K, Hozawa A, Nakaya N, Kikuya M, Metoki H, Tsuji I, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Tsuboi A, Egawa S, Ito K, Chida K, Ishii T, Tomita H, Taki Y, Minegishi N, Ishii N, Yasuda J, Igarashi K, Shimizu R, Nagasaki M, Koshihara S, Kinoshita K, Ogishima S, Takai-Igarashi T, Tominaga T, Tanabe O, Ohuchi N, Shimosegawa T, Kure S, Tanaka H, Ito S, Hitomi J, Tanno K, Nakamura M, Ogasawara K, Kobayashi S, Sakata K, Satoh M, Shimizu A, Sasaki M, Endo R, Sobue K, Study Group TT, Yamamoto M. The Tohoku medical megabank project: Design and mission. *J Epidemiol.* 2016, 26, 493-511.
5. Pan X, Nariai N, Fukuhara N, Saito S, Sato Y, Katsuoka F, Kojima K, Kuroki Y, Danjoh I, Saito R, Hasegawa S, Okitsu Y, Kondo A, Onishi Y, Nagami F, Kiyomoto H, Hozawa A, Fuse N, Nagasaki M, Shimizu R, Yasuda J, Harigae H, Yamamoto M. Monitoring of minimal residual disease in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by next-generation sequencing. *Br J of Haematol.* 2017, 176, 318-21.
6. Shimizu R, Yamamoto M. GATA-related Hematological Disorders. *Exp Hematol.* 2016, 44, 696-705.
7. 長谷川敦史, 清水律子. 赤血球造血における GATA1 研究の新たな展開 *血液内科* 2016, 73, 221-27.
8. 平野育生, 清水律子. 造血器系の表現型解析 羊土社 実験医学別冊『マウス表現型解析パーフェクトガイド』 2016, 200-7.
9. Hasegawa A, Shimizu R. GATA1 activity governed by configurations of cis-acting elements. *Front. Oncol.* 2017, 6, article 269 .

10. Hirano I, Suzuki N, Yamazaki S, Sekine H, Minegishi N, Shimizu R and Yamamoto M, Renal anemia model mouse established by transgenic rescue with erythropoietin gene lacking kidney-specific regulatory elements. *Mol Cell Biol.* 2017, 37, pii: e00451-16.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Genetic modifiers in the GATA1-related leukemogenesis, 口頭, Hirano I, Goto A, Engel J.D, Yamamoto M, Shimizu R, 20th Hemoglobin Switching Conference, Asiloma Conference Grounds, CA, 2016/9/14-17, 国外
2. *Cis*-element configuration dependent dynamics in DNA-binding and transactivation activity of GATA1. ポスター, Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara D, Nakamura M, Watanabe A, Yamamoto M, Shimizu R. 20th Hemoglobin Switching Conference, Asiloma Conference Grounds, CA, 2016/9/14-17, 国外
3. GATA mediates diversified gene expression programs during erythroid development. Shimizu R, 口頭, The 89th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society. Sendai International Center, Sendai, 2016/9/25/27, 国内
4. 転写因子 GATA1 の B 細胞分化における機能解析, 口頭, 櫻井悠香子, 平野育生, 山本雅之, 清水律子, 第 89 回日本生化学会大会 仙台国際センター, 2016/9/25/27, 国内
5. 小胞体ストレス応答における転写因子 GATA2 の機能解析, ポスター, 彭よしか, 金子寛, 長谷川敦史, 山本雅之, 清水律子, 第 89 回日本生化学会大会 仙台国際センター, 2016/9/25/27, 国内
6. マウスモデルを用いたダウン症一過性骨髄増殖症発症機構の解析, ポスター, 佐賀井聡, 石原大詞, 長谷川敦史, 清水律子, 第 89 回日本生化学会大会 仙台国際センター, 2016/9/25/27, 国内
7. GATA2 regulates dendritic cell differentiation, 口頭, Onodera K, Fujiwara T, Onishi Y, Nakadai AI, Okitsu Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Shimizu R, Yamamoto M, Harigae H, 第 78 回日本血液学会総会, 横浜国際会議場, 2016/10/13-15, 国内
8. 腎臓におけるエリスロポエチン遺伝子発現制御機構の解明, 口頭, 平野育生, 鈴木教郎, 清水律子, 山本雅之. 腎とエリスロポエチン研究会, 品川プリンスホテル 東京, 2016/11/5, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

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 ユニットタイプ「エピゲノム研究に基づく
診断・治療に向けた新技術の創出」

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) ダウン症に合併する TAM をモデルとしたがんの発症と退縮に関わるエピ
ジェネティクスの解析

(英語) Epigenetic analysis of TAM related to Down syndrome as a tumorigenesis
model

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授 中畑龍俊

所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University,
Professor Tatsutoshi Nakahata

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) NOG マウスを用いた TAM/AMKL のエピゲノム解析

開発課題名： (英語) Epigenomic Analysis of TAM/AMKL using NOG mice

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院小児科学 教授 平家 俊男

所属 役職 氏名： (英語) Department of pediatrics, Kyoto University, Professor Heike Toshio

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

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：京都大学 iPS 細胞研究所・教授・中畑龍俊 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 件、国際誌 件）

1. Saida S, Predispositions to leukemia in Down syndrome and other hereditary disorders. *Curr Treat Options Oncol*. June 2017 (In Press)
2. Saida S, Umeda K, Yasumi T, Matsumoto A, Kato I, Hiramatsu H, Ohara O, Heike T, Adachi S. Successful reduced-intensity stem cell transplantation for GATA2 deficiency before progression of advanced MDS. *Pediatr Transplant*. 2016; 20(2):333-6.
3. Nemoto A, Saida S, Kato I, Kikuchi J, Furukawa Y, Maeda Y, Akahane K, Honna-Oshiro H, Goi K, Kagami K, Kimura S, Sato Y, Okabe S, Niwa A, Watanabe K, Nakahata T, Heike T, Sugita K, Inukai T. Specific Antileukemic Activity of PD0332991, a CDK4/6 Inhibitor, against Philadelphia Chromosome-Positive Lymphoid Leukemia. *Mol Cancer Ther*. 2016; 15(1):94-105.
4. Evolution of myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Int J Hematol*. Satoshi Saida. 2016, 103(4), 365-72.
5. 一過性骨髄異常増殖症における遺伝的多様性. 才田聡. *臨床血液*. 2015,56 巻 12 号, 2434-40

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Saida S, Masahiro N, Tsutomu T, Yoko A, Kiminori T, Kenichi Y, Seishi O, Tatsutoshi N, Toshio H, Ken-ichiro W, Akira W, and Etsuro I. Dysregulation of DNA Methylation Involves in Progression of Myeloid Leukemia in Down Syndrome. 57th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology (ASH) 2015/12/6 Orlando, FL 口演・国外
2. Saida.S, Evolution of leukemia in children with Down syndrome , The 6th JSH International Symposium, Karuizawa, 2015 年 5 月

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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 ユニットタイプ
「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」研究領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) ダウン症に合併する TAM をモデルとしたがんの発症と退縮に関わる
エピジェネティクスの解析
(英語) Epigenetic analysis of TAM related to Down syndrome as a tumorigenesis
model

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授 中畑龍俊
所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University,
Professor Tatsutoshi Nakahata

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) 発がん過程で変化するエピジェネティクスの統合的解析
開発課題名： (英語) Analysis of epigenetic alteration during leukemogenesis

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教 渡辺亮
所属 役職 氏名： (英語) Center for iPS cell research and application, Kyoto University,
Assistant Professor Akira Watanabe

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：京都大学 iPS 細胞研究所 渡辺 亮 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 2 件、国際誌 13 件）

1. Mandai M*, **Watanabe A***, Kurimoto Y, Hirami Y, Morinaga C, Daimon T, Fujihara M, Akimaru H, Sakai N, Shibata Y, Terada M, Nomiya Y, Tanishima S, Nakamura M, Kamao H, Sugita S, Onishi A, Ito T, Fujita K, Kawamata S, Go MJ, Shinohara C, Hata KI, Sawada M, Yamamoto M, Ohta S, Ohara Y, Yoshida K, Kuwahara J, Kitano Y, Amano N, Umekage M, Kitaoka F, Tanaka A, Okada C, Takasu N, Ogawa S, Yamanaka S, Takahashi M. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 376: 1038-1048, 2017. * equal contribution.
2. Kato I, Nishinaka Y, Nakamura M, Akarca AU, Niwa A, Ozawa H, Yoshida K, Mori M, Wang D, Morita M, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Miyano S, Gupta R, Umeda K, Watanabe K, Koh K, Adachi S, Heike T, Saito MK, Sanada M, Ogawa S, Marafioti T, **Watanabe A**, Nakahata T, Enver T. Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGF. *Blood*. in press.
3. Imamura K, Izumi Y, **Watanabe A**, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S, Ohta A, Tanaka A, Watanabe D, Morita M, Takuma H, Tamaoka A, Kunath T, Wray S, Furuya H, Era T, Makioka K, Okamoto K, Fujisawa T, Nishitoh H, Homma K, Ichijo H, Julien JP, Obata N, Masato H, Akiyama H, Kaneko S, Ayaki T, Ito H, Kaji R, Takahashi R, Yamanaka S, Inoue H. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Science Translational Medicine*. in press.
4. Sugiyama H, Takahashi K, Yamamoto T, Iwasaki M, Narita M, Nakamura M, Rand TA, Nakagawa M, **Watanabe A**, Yamanaka S. Nat1 promotes translation of specific proteins that induce differentiation of mouse embryonic stem cells. *Proceedings of National Academy Sciences, U S A*. 114: 340-345, 2017.
5. Hasegawa A, Kaneko H, Ishihara D, Nakamura M, **Watanabe A**, Yamamoto M, Trainor CD, Shimizu R. GATA1 Binding Kinetics on Conformation-Specific Binding Sites Elicit Differential Transcriptional Regulation. *Molecular and Cellular Biology*. 36: 2151-2167, 2016.
6. Ameku T, Taura D, Sone M, Numata T, Nakamura M, Shiota F, Toyoda T, Matsui S, Araoka T, Yasuno T, Mae S, Kobayashi H, Kondo N, Kitaoka F, Amano N, Arai S, Ichisaka T, Matsuura N, Inoue S, Yamamoto T, Takahashi K, Asaka I, Yamada Y, Ubara Y, Muso E, Fukatsu A, **Watanabe A**, Sato Y, Nakahata T, Mori Y, Koizumi A, Nakao K, Yamanaka S, Osafune K. Identification of MMP1 as a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models. *Scientific Reports*, 6: 30013, 2016.
7. Nishizawa M, Chonabayashi K, Nomura M, Tanaka A, Nakamura M, Inagaki A, Nishikawa M, Takei I, Oishi A, Tanabe K, Ohnuki M, Yokota H, Koyanagi-Aoi M, Okita K, **Watanabe A**, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y. Epigenetic Variation between Human Induced Pluripotent Stem Cell Lines Is an Indicator of Differentiation Capacity. *Cell Stem Cell*. 19: 341-354, 2016.

8. Samata B, Doi D, Nishimura K, Kikuchi T, **Watanabe A**, Sakamoto Y, Kakuta J, Ono Y, Takahashi J. Purification of functional human ES and iPSC-derived midbrain dopaminergic progenitors using LRTM1. *Nature Communications*. 4: 13097, 2016.
9. Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki NM, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, **Watanabe A**, Nakahata T, Sekiguchi K, Saito MK. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 6: 35680, 2016.
10. Matsuno K, Mae SI, Okada C, Nakamura M, **Watanabe A**, Toyoda T, Uchida E, Osafune K. Redefining definitive endoderm subtypes by robust induction of human induced pluripotent stem cells. *Differentiation*. 92: 281-290, 2016.
11. Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, Nomiya Y, Mae SI, Matsui S, Kuchitsu Y, Suzuki C, Hamaoka-Okamoto A, Yahata T, Sone M, Okita K, **Watanabe A**, Osafune K, Hamaoka K. Transcriptional Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using an Induced Pluripotent Stem Cell Disease Model. *Circulation Journal*. 81: 110-118, 2016.
12. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, **Watanabe A**, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. *Arthritis and Rheumatology*. 69: 447-459, 2016.
13. Shirane K, Kurimoto K, Yabuta Y, Yamaji M, Satoh J, Ito S, **Watanabe A**, Hayashi K, Saitou M, Sasaki H. Global Landscape and Regulatory Principles of DNA Methylation Reprogramming for Germ Cell Specification by Mouse Pluripotent Stem Cells. *Dev. Cell*, 39: 87-103, 2016
14. **渡辺亮**. 生物学の方法論を変えるシングルセル遺伝子発現解析. 月刊細胞「日常化するシングルセル遺伝子発現解析 (渡辺亮編)」印刷中
15. **渡辺亮**. 「シングルセル遺伝子発現解析による多能性幹細胞研究」 医学のあゆみ「一細胞遺伝子解析 (油谷浩幸編)」 258, 305-10. 2016年7月発行

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. シングルセル解析によって可視化する臓器の発生過程 (シンポジスト). **渡辺 亮**: 第64回日本輸血・細胞治療学会 2016年4月 京都
2. 再生医療分野で活用される次世代シーケンサー (シンポジスト). **渡辺 亮**: イルミナ ゲノムサミット 2016
3. 次世代シングルセル解析の実際 (特別講演). **渡辺 亮**: 第一回慶應義塾大学共利研ラウンジフォーラム 2016年8月 東京

4. 次世代シングルセル解析が明らかにする細胞社会学（基調講演）. 渡辺 亮 : JASIS2016 ライフサイエンスイノベーション 2016年9月 東京
5. シングルセルマルチオミックス解析による細胞個性の深層理解（特別講演）渡辺 亮 : 「筋萎縮性側索硬化症（ALS）の新規治療法開発をめざした病態解明」平成28年度ワークショップ 2016年9月 東京
6. 臨床応用へ向けたゲノムシーケンスに求めるバイオインフォマティクス（ランチョンセミナー）. 渡辺 亮 : 第5回生命医薬情報連合大会 2016年9月29日 東京
7. シーケンシングテクノロジーが支える再生医療・発生生物学（招待講演）. 渡辺 亮 : 日本大学学部連携研究推進シンポジウム 2017年2月 東京
8. 次世代シングルセルマルチオミックス解析で迫る細胞運命の理解と疾患研究（シンポジスト）. 渡辺 亮 : 第39回分子生物学会 2016年12月

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し