

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「生命動態の理解と制御のための
基盤技術の創出」
研究課題「動的遺伝子ネットワークの多次元構造解
析による高精度な細胞分化制御技術の開発」

研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成30年3月

研究代表者: 洪 実
(慶應義塾大学医学部、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本プロジェクトは、ヒト胚性幹 (Embryonic Stem; ES) 細胞をプラットフォームにして、ヒト細胞における遺伝子発現を調節する転写因子ネットワークの構造、及びその動態を明らかにするために、多種類の転写因子 (Transcription factor; TF) をコードする遺伝子を、1つずつ個別に発現誘導し、48時間後に起こる細胞内全遺伝子の転写産物量変化を mRNA シークエンシング法で網羅的に観測した。得られた遺伝子発現データを複数の遺伝子解析手法を用いて数理解析することで、ヒト細胞の遺伝子発現調節ネットワークの構造が明らかになった。現在、転写因子をコードする遺伝子発現誘導後の時系列データ (0、6、12、24、48、96時間後) を分子バーコーディング手法で遺伝子発現パターンの解析を行っているため、今後48時間後の定点観測データと、時系列データを組み合わせて数理解析することで、ヒト ES 細胞における遺伝子発現調節ネットワークの動態も明らかになると期待される。

(1) 転写因子をコードするヒト遺伝子の収集 (洪グループ、小原グループ)

ヒト転写因子をコードする遺伝子群は、かずさ DNA 研究所、及び国内外の遺伝子バンク (RIKEN BRC、AIST 等) から分与、または購入した。合計810遺伝子を収集した。

(2) 収集したヒト全長転写因子遺伝子の、Tet-On システムベクターへの導入 (洪グループ)

ヒト ES 細胞株において薬剤による発現誘導が可能になるプラスミドベクター (Tet-On システム) に搭載した。収集した810個の遺伝子をすべて組み換え、ベクターに導入し800以上のプラスミドを構築した。

(3) ヒト ES 細胞株 (SEES-3 株) への遺伝子発現誘導ベクターの導入 (洪グループ)

国立成育医療研究センター阿久津英憲博士より分与されたヒト ES 細胞株 (SEES-3 株) に、薬剤 (ドキシサイクリン) によって遺伝子発現誘導が可能なヒト ES 細胞株を、810転写因子分導入し、一転写因子あたり最低3株以上の細胞株を樹立した。合計2,400株以上樹立された。

(4) 樹立した細胞株の薬剤添加による遺伝子発現誘導と、mRNA のサンプリング (洪グループ)

樹立した一転写因子あたり最低3株の樹立 ES 細胞から、遺伝子発現の良好な2株を選択し、それぞれドキシサイクリン添加によって転写因子の発現誘導をおこなった。遺伝子発現誘導後48時間後にハーベストし、合計約2,000サンプル以上の total RNA を採取した。またすべての転写因子の中で、遺伝子発現誘導後の転写産物量の変化の多い順の約100転写因子分については、0、6、12、24、48、96時間の時系列で RNA のサンプル (2,400サンプル) を取得し、分子バーコーディング法を用いた解析に使用した。

(5) RNA シークエンシングのための mRNA 調整とライブラリー作成、マイクロアレイデータ測定 (的場グループ)

次世代シークエンサーを用いた RNA シークエンシングのために、採取した RNA より mRNA を抽出後ライブラリーを作成し、かずさ DNA 研究所にサンプルを提供した。また一部のサンプルについては、RNA シークエンシングではなくマイクロアレイを用いて、転写産物量を解析した。

(6) RNA シークエンシングによる転写産物量観測と分子バーコーディング法による転写産物量の絶対量解析 (小原グループ)

遺伝子発現誘導後48時間の全遺伝子の転写産物量を、次世代シークエンサーを用いて網羅的に測定した (約2,000サンプル)。さらに、分子バーコーディング法による解析のためのサンプルとして、2,400サンプル以上の解析を行った。

(7) 得られたデータの数理解析(洪グループ、古澤グループ、木立グループ、松本グループ、西村グループ)

RNAシーケンシングにより得られたデータは、数理インフォマティクス解析を行った。ヒト遺伝子発現調節ネットワークのモデル構造が明らかとなった。また今後分子バーコーディング法解析で時系列データが完成すると、遺伝子発現調節ネットワークの動態も明らかになると期待される。

(8) 解析で得られた遺伝子発現マトリックスから予測される細胞分化誘導転写因子を用いた細胞分化誘導の実例(洪グループ)

RNA シーケンシングから得られたデータから遺伝子発現マトリックスを作成し、そのマトリックスから予測される細胞分化誘導に必要な転写因子(群)を用いて、ヒト ES 細胞の細胞分化誘導を行った。その結果、コリン作動性神経、骨格筋、涙腺上皮細胞等の細胞分化が可能となった。

(2) 顕著な成果

- ① ヒト転写因子の強制発現が可能なヒト ES 細胞株800転写因子分(約2, 400株以上)樹立と理研 BRC への寄託、及び将来の細胞分配準備
- ② ヒト転写因子遺伝子発現調節ネットワークの構造を決定するモデルの完成
- ③ ヒト転写因子の遺伝子発現調節ネットワークの動態を決定するための、複数の解析アルゴリズムの検討
- ④ 複数の細胞系譜(神経細胞、涙腺、骨格筋等)への新規細胞分化誘導技術の完成

<優れた基礎研究としての成果>

1. ヒト転写因子の強制発現が可能なヒト ES 細胞株800転写因子分(約2, 400株以上)樹立と理研 BRC への寄託、及び将来の細胞分配準備

概要: (200 字程度)

洪グループでは、ドキシサイクリンによって転写因子(約800転写因子分)の発現誘導が可能なヒト ES 細胞株、約2, 400株以上を個別に樹立した。これらの ES 細胞株は、理研バイオソースセンター(BRC)に順次寄託作業を行っており、今年度中に全細胞株の寄託が終了する予定である。本研究課題が終了後、理研 BRC より研究者コミュニティに広く配布可能となる予定である。将来配布をうけたそれぞれの研究室では、それぞれの研究テーマに合わせて必要な遺伝子について、網羅的な解析ができ、新たな研究用細胞株として使用可能であるため、今後の研究活動が推進される。

2. ヒト転写因子遺伝子発現調節ネットワークの構造を決定するモデルの完成

概要: (200 字程度)

これまで、ヒト遺伝子発現調節ネットワークの構造を解明するための研究はたくさん行われてきたが、これまではいずれも遺伝子の特異的ノックダウンや化合物添加(例えばレチノイン酸など)による遺伝子発現パターンの変化を解析したものである。そのため、報告されている遺伝子発現調節ネットワークの構造が、実際の細胞で観察される遺伝子発現パターンを再現できているのかについては検証されていない。その理由として、これまでの例えばレチノイン酸添加によって起こる遺伝子発現パターンの変化は、遺伝子の発現パターン変化を起こす原因が多数あるため、どの遺伝子の発現変化がどの下流遺伝子に発現変化を起こしているのかが不明であることである。一方、本 CREST プロジェクトでは、単独の転写因子を強制発現しているため出発点が明確であり、これまで存在しなかった非常に高精度、かつ均一、網羅的なデータが創出され

た。今後本研究から得られた転写因子強制発現データが、研究者のコミュニティにデータ公開されると、数理解析を得意とする研究者にとっては、自らの実力を試す絶好のデータセットとなる。

3. ヒト転写因子の遺伝子発現調節ネットワークの動態を決定するための、複数の解析アルゴリズムの検討

概要: (200 字程度)

これまで過去の研究で、遺伝子発現調節ネットワークを解析するための様々なアルゴリズムが報告されてきた。しかし、それぞれのアルゴリズムには、一長一短があり、どのアルゴリズムが優れているのかについては、検討されてこなかった。今回洪グループでは、過去に報告されているほとんどの遺伝子発現調節ネットワーク解析のためのアルゴリズムを再度プログラミングしなおし、今回作成したデータセットを用いて同時に解析を行った。また、多数のアルゴリズムから生成された遺伝子間の関係性を集合知を用いて判定することで、さまざまなアルゴリズムを同時に解析に取り込むことが可能になった。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. ヒト転写因子遺伝子発現調節ネットワークの構造を決定するモデルの完成

概要: (200 字程度)

我々の目標は、ヒトの遺伝子発現を調節する転写因子ネットワークの構造解明だけでなく、その先のネットワークの動態（即ち時間経過にともなう遺伝子発現パターンの変化の予測）の解明も行うことである。その点からは、現在解析が進んでいる分子バーコーディング法を用いた時系列データ（0、6、12、24、48、96時間）の解析が進めば、遺伝子発現調節ネットワーク構造の予測がより精緻になるとともに、動態シミュレーションも可能になると期待している。ヒト細胞の詳細な遺伝子発現調節ネットワークの構造、およびその動態を解明するデータは、これまで作られたことがなく、今後再生医療などの基礎医学だけではなく、バイオ産業（創薬）などの産業を含めた新たな科学技術イノベーションの発展に大きく貢献すると期待される。

2. 複数の細胞系譜（神経細胞、涙腺、骨格筋等）への新規細胞分化誘導技術の完成

概要: (200 字程度)

本プロジェクトで解析された504転写因子の解析データから、その下流遺伝子の発現パターンを各組織の遺伝子発現パターンと詳細に比較検討（遺伝子発現マトリックス）することで、各転写因子の強制発現によって起こる細胞分化誘導の方向が予測可能となった。その知見を用いて予測された転写因子（群）を用いて、新規の細胞分化誘導技術開発を行った。複数の分化細胞について新規細胞分化誘導技術を確立した。データ公開後は、同様に様々な研究者の手によって、これまで全く予測もされていなかった転写因子による細胞分化誘導技術の開発も可能になると期待される。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「洪」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
洪 実	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	教授	H24.10～
洪 繁	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	准教授	H24.10～
Sravan Goparaju	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任講師	H25.10～
小田 真由美	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	助教	H24.10～
中武 悠樹	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	助教	H24.10～
秋山 智彦	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任助教	H25.10～
合田 徳夫	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任助教	H24.10～
若林 俊一	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H25.01～
納富 奈々	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H24.10～
佐藤 紗栄子	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H26.04～
木村 寛美	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H26.04～
斎藤 花華	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	修士学生	H28.04～
Martin Jakt	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任講師	H25.04～ H27.03
石黒 啓一郎	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任講師	H26.04～ H28.03
Siu Shan MAK	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	特任助教	H25.04～ H27.03
相馬 淳美	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H26.06～ H28.03
迫田 実希	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H24.10～ H28.03
村上 都湖	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H25.04～ H28.07
大倉 千明	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H26.06～ H28.05
藤田尚子	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H24.12～ H25.06
上野 友生	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	研究員	H24.10～ H25.06

金子 正弘	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	修士学生	H25.04～ H27.03
勝瀬 一登	慶應義塾大学医学部 坂口記念システム医学講座	大学院生	H28.04～ H29.03

研究項目

- ・ 転写調節因子導入ヒト ES 細胞株の樹立、培養、トランスクリプトーム解析、
- ・ データベース・ウェブサイト構築、RNA-Seq のデータ解析
- ・ 遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

②「阿久津」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
阿久津 英憲	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部	部長	H24.10～
町田 正和	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部	研究員	H24.10～
南 佳ほり	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部	研究員	H24.10～
川崎友之	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部	研究員	H24.10～
三浦 巧	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖・細胞医療 研究部	研究員	H24.10～H26.03

研究項目

- ・ ヒト ES 細胞株の提供、ヒト ES 細胞培養のクオリティコントロール

③「小原」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小原 収	かずさ DNA 研究所 ヒトゲノム研究部	研究部長、 副所長	H24.10～
内海 紀子	かずさ DNA 研究所 ヒトゲノム研究部	プロジェクト 技術員	H25.04～
城口 克之	理研統合生命医科学研究センター	上級研究員	H26.04～

研究項目

- ・ ヒト転写因子遺伝子クローンの調製
- ・ 次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析
- ・ 定量遺伝子発現解析法の開発

④「的場」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
的場 亮	株式会社 DNA チップ研究所	代表取締役社長	H24.10～
伊東 紀子	株式会社 DNA チップ研究所	研究員	H24.10～

石川 円	株式会社 DNA チップ研究所	研究員	H24.10～
沼田 興治	株式会社 DNA チップ研究所	研究員	H24.10～
喜久川 真悟	株式会社 DNA チップ研究所	研究員	H24.10～

研究項目

- ・ 遺伝子発現解析のためのライブラリー作成
- ・ マイクロアレイ解析

⑤「西村」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
西村 邦裕	株式会社テンクー	代表取締役社長	H24.10～
青木 貴司	株式会社テンクー	取締役	H24.10～
坂田 里美	株式会社テンクー	取締役	H24.10～
竹内 俊貴	株式会社テンクー	研究員	H24.10～
勝村 富貴	株式会社テンクー	研究員	H24.10～
山田 敦雄	株式会社テンクー	研究員	H24.10～
近藤 聡	株式会社テンクー	研究員	H24.10～
鈴木 智恵	株式会社テンクー	研究員	H24.10～
伴 祐樹	株式会社テンクー	研究員	H24.10～H25.03
吉田 成朗	株式会社テンクー	研究員	H24.10～H26.03
上田 雅道	株式会社テンクー	研究員	H24.10～H25.03
井村 純	株式会社テンクー	研究員	H25.06～H26.03
奥田 幸男	株式会社テンクー	研究員	H25.07～H25.11
一瀬 昌史	株式会社テンクー	研究員	H26.01～H26.03

研究項目

- ・ 遺伝子発現調節ネットワークの数理解析
- ・ 遺伝子発現ネットワークのシミュレータの開発

⑥「古澤」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
古澤 力	理化学研究所 多階層生命動態研究チーム 生命システム研究センター	チームリーダー	H28.04～
金子 邦彦	東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻関連基礎科学系/ 複雑系生命システム研究センター	センター長/教授	H28.04～

研究項目

- ・ 遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

⑦「木立」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
木立 尚孝	東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 情報生命科学群	准教授	H28.04～

研究項目

- ・ 遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

⑧「松本」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
松本 拡高	理化学研究所 情報基盤センター バイオインフォマティクス研究開発 ユニット	研究員	H28.04～

研究項目

- ・ 遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

(研究チーム外での連携や協働についてご記入ください。ライフ分野では臨床医等を含みます。)

§ 3 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 41 件)

1. Akiyama T, Sato S, Chikazawa-Nohtomi N, Soma A, Kimura H, Wakabayashi S, Ko SBH, Ko MSH. Efficient differentiation of human pluripotent stem cells into skeletal muscle cells by combining RNA-based MYOD1-expression and POU5F1-silencing. *Sci Rep*. 2018 Jan 19;8(1):1189.
2. Ono S, Nakayama M, Kanegane H, Hoshino A, Shimodera S, Shibata H, Fujino H, Fujino T, Yunomae Y, Okano T, Yamashita M, Yasumi T, Izawa K, Takagi M, Imai K, Zhang K, Marsh R, Picard C, Latour S, Ohara O, Morio T. Comprehensive molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases using next-generation sequencing. *Int J Hematol*. 2018 May 18.
3. Takasawa K, Arai Y, Yamazaki-Inoue M, Toyoda M, Akutsu H, Umezawa A, Nishino K. DNA hypermethylation enhanced telomerase reverse transcriptase expression in human-induced pluripotent stem cells. *Hum Cell*. 2018 Jan;31(1):78-86.
4. Matsushita M, Nakatake Y, Arai I, Ibata K, Kohda K, Goparaju SK, Murakami M, Sakota M, Chikazawa-Nohtomi N, Ko SBH, Kanai T, Yuzaki M, Ko MSH. Neural differentiation of human embryonic stem cells induced by the transgene-mediated overexpression of single transcription factors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 ;490(2):296-301.
5. Matsumoto H, Kiryu H, Furusawa C, Ko MSH, Ko SBH, Gouda N, Hayashi T, Nikaido I. SCODE: an efficient regulatory network inference algorithm from single-cell RNA-Seq during differentiation. *Bioinformatics*. 2017;33(15):2314-2321.
6. Kojima J, Fukuda A, Taira H, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Umezawa A, Akutsu H. Efficient production of trophoblast lineage cells from human induced pluripotent stem cells. *Lab Invest*. 2017 Oct;97(10):1188-1200.
7. Ando Y, Saito M, Machida M, Yoshida-Noro C, Akutsu H, Takahashi M, Toyoda M, Umezawa A. Can Human Embryonic Stem Cell-Derived Stromal Cells Serve a Starting Material for Myoblasts? *Stem Cells Int*. 2017;2017:7541734.
8. Akiyama T, Wakabayashi S, Soma A, Sato S, Nakatake Y, Oda M, Murakami M, Sakota M, Chikazawa-Nohtomi N, Ko SBH, Ko MSH. Epigenetic Manipulation Facilitates the Generation of Skeletal Muscle Cells from Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2017:7215010.
9. Goparaju SK, Kohda K, Ibata K, Soma A, Nakatake Y, Akiyama T, Wakabayashi S, Matsushita M, Sakota M, Kimura H, Yuzaki M, Ko SB, Ko MS. Rapid differentiation of human pluripotent stem cells into functional neurons by mRNAs encoding transcription factors. *Sci Rep*. 2017 ;7:42367.

10. Ishiguro KI, Nakatake Y, Chikazawa-Nohtomi N, Kimura H, Akiyama T, Oda M, Ko SB, Ko MS. Expression analysis of the endogenous Zscan4 locus and its coding proteins in mouse ES cells and preimplantation embryos. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2017 Feb;53(2):179-190.
11. Hirayama M, Ko SBH, Kawakita T, Akiyama T, Goparaju SK, Soma A, Nakatake Y, Sakota M, Chikazawa-Nohtomi N, Shimmura S, Tsubota K, Ko MSH. Identification of transcription factors that promote the differentiation of human pluripotent stem cells into lacrimal gland epithelium-like cells. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017 ;3:1.
12. Endoh M, Endo TA, Shinga J, Hayashi K, Farcas A, Ma KW, Ito S, Sharif J, Endoh T, Onaga N, Nakayama M, Ishikura T, Masui O, Kessler BM, Suda T, Ohara O, Okuda A, Klose R, Koseki H. PCGF6-PRC1 suppresses premature differentiation of mouse embryonic stem cells by regulating germ cell-related genes. *Elife.* 2017;6.pii: e21064.
13. Dong Y, Isono KI, Ohbo K, Endo TA, Ohara O, Maekawa M, Toyama Y, Ito C, Toshimori K, Helin K, Ogonuki N, Inoue K, Ogura A, Yamagata K, Kitabayashi I, Koseki H. EPC1/TIP60-mediated histone acetylation facilitates spermiogenesis in mice. *Mol Cell Biol.* 2017. pii: MCB.00082-17.
14. Ishiguro KI, Monti M, Akiyama T, Kimura H, Chikazawa-Nohtomi N, Sakota M, Sato S, Redi CA, Ko SB, Ko MS. Zscan4 is expressed specifically during late meiotic prophase in both spermatogenesis and oogenesis. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2017;53(2):167-178.
15. Uchida H, Machida M, Miura T, Kawasaki T, Okazaki T, Sasaki K, Sakamoto S, Ohuchi N, Kasahara M, Umezawa A, Akutsu H*. A xenogeneic-free system generating functional human gut organoids from pluripotent stem cells. *JCI Insight* 2017 Jan 12;2(1): e86492.
16. Kojima J, Fukuda A, Taira H, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Umezawa A, Akutsu H*. Efficient production of trophoblast lineage cells from human induced pluripotent stem cells. *Lab Invest.* 2017 Mar 13.
17. Wakui T, Matsumoto T, Matsubara K, Kawasaki T, Yamaguchi H, Akutsu H. Method for evaluation of human induced pluripotent stem cell quality using image analysis based on the biological morphology of cells. *J Med Imaging (Bellingham).* 2017 Oct;4(4):044003.
18. Mitani A, Fukuda A, Miyashita T, Umezawa A, Akutsu H*. The serine 106 residue within the N-terminal transactivation domain is crucial for Oct4 function in mice. *Zygote.* 2017 Apr;25(2): 197-204.
19. Nakayama M, Oda H, Nakagawa K, Yasumi T, Kawai T, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Ohara O. Accurate clinical genetic testing for autoinflammatory diseases using the next-generation sequencing platform MiSeq. *Biochem*

Biophys Rep. 2016 Dec 23;9:146-152.

20. ORFeome Collaboration. The ORFeome Collaboration: a genome-scale human ORF-clone resource. *Nat Methods*. 2016 Mar;13(3):191-2.
21. Akiyama T, Wakabayashi S, Soma A, Sato S, Nakatake Y, Oda M, Murakami M, Sakota M, Chikazawa-Nohtomi N, Ko SB, Ko MS. Transient ectopic expression of the histone demethylase JMJD3 accelerates the differentiation of human pluripotent stem cells. *Development*. 2016 ;143(20):3674-3685.
22. Takeuchi T, Yamada A, Aoki T, Nishimura K. cljam: a library for handling DNA sequence alignment/map (SAM) with parallel processing. *Source Code Biol Med*. 2016 ;11:12.
23. Teratani-Ota Y, Yamamizu K, Piao Y, Sharova L, Amano M, Yu H, Schlessinger D, Ko MS, Sharov AA. Induction of specific neuron types by overexpression of single transcription factors. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016;52(9):961-973.
24. Tateno H, Saito S, Hiemori K, Kiyoi K, Hasehira K, Toyoda M, Onuma Y, Ito Y, Akutsu H, Hirabayashi J. α 2-6 sialylation is a marker of the differentiation potential of human mesenchymal stem cells. *Glycobiology*. 2016 Dec;26(12):1328-1337.
25. Sharif J, Endo TA, Nakayama M, Karimi MM, Shimada M, Katsuyama K, Goyal P, Brind'Amour J, Sun MA, Sun Z, Ishikura T, Mizutani-Koseki Y, Ohara O, Shinkai Y, Nakanishi M, Xie H, Lorincz MC, Koseki H. Activation of Endogenous Retroviruses in Dnmt1(-/-) ESCs Involves Disruption of SETDB1-Mediated Repression by NP95 Binding to Hemimethylated DNA. *Cell Stem Cell*. 2016 Jul 7;19(1):81-94.
26. Yamamizu K, Sharov AA, Piao Y, Amano M, Yu H, Nishiyama A, Dudekula DB, Schlessinger D, Ko MS. Generation and gene expression profiling of 48 transcription-factor-inducible mouse embryonic stem cell lines. *Sci Rep*. 2016;6:25667.
27. ORFeome Collaboration. The ORFeome Collaboration: a genome-scale human ORF-clone resource. *Nat Methods*. 2016 Mar;13(3):191-2.
28. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Kobayashi H, Umezawa A, Akutsu H*. Spatiotemporal dynamics of Oct4 protein localization during preimplantation development in mice. *Reproduction*. 2016 Nov; 152(5): 417-430.
29. Akutsu H, Nasu M, Morinaga S, Motoyama T, Homma N, Machida M, Yamazaki-Inoue M, Okamura K, Nakabayashi K, Takada S, Nakamura N, Kanzaki S, Hata K, Umezawa A. In vivo maturation of human embryonic stem cell-derived teratoma over time. *Regenerative Therapy* 2016; 5: 31-39.
30. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Sado T, Umezawa A, Akutsu H*. Maintenance

- of Xist imprinting depends on chromatin condensation state and Rnf12 dosage in mice. *PLoS Genet* 2016; 12(10): e1006375.
31. Sharov AA, Schlessinger D, Ko MS. ExAtlas: An interactive online tool for meta-analysis of gene expression data. *J Bioinform Comput Biol*. 2015;13(6):1550019.
 32. Akutsua H, Machida M, Kanzaki S, Sugawara T, Ohkura T, Nakamura N, Yamazaki-Inoue M, Miura T, Vemurib MC, Rao MS, Miyado K, Umezawa A. Xenogeneic-free defined conditions for derivation and expansion of human embryonic stem cells with mesenchymal stem cells. *Regenerative Therapy* 2015; 1:18-29.
 33. Fukuda A, Tanino M, Matoba R, Umezawa A, Akutsu H*. Imbalance between the expression dosages of X-chromosome and autosomal genes in mammalian oocytes. *Sci Rep*. 2015 Sep 15; 5: 14101.
 34. Miura T, Sugawara T, Fukuda A, Tamoto R, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H*. Generation of primitive neural stem cells from human fibroblasts using a defined set of factors. *Biol Open*. 2015 Oct 21; 4(11): 1595-607.
 35. Fukuda A, Mitani A, Miyashita T, Umezawa A, Akutsu H*. Chromatin condensation of Xist genomic loci during oogenesis in mice. *Development*. 2015 Dec 1; 142(23): 4049-4055.
 36. Hasegawa Y, Ishikura T, Hasegawa T, Watanabe T, Suzuki J, Nakayama M, Okamura Y, Okazaki T, Koseki H, Ohara O, Ikeno M, Masumoto H. Generating a transgenic mouse line stably expressing human MHC surface antigen from a HAC carrying multiple genomic BACs. *Chromosoma*. 2015 Mar;124(1):107-18.
 37. Yamamizu K, Schlessinger D, Ko MS. SOX9 accelerates ESC differentiation to three germ layer lineages by repressing SOX2 expression through P21 (WAF1/CIP1). *Development*. 2014 ;141(22):4254-66.
 38. Yamamizu K, Piao Y, Sharov AA, Zsiros V, Yu H, Nakazawa K, Schlessinger D, Ko MS. Identification of transcription factors for lineage-specific ESC differentiation. *Stem Cell Reports*. 2013 ;1(6):545-59.
 39. Ichida JK, T C W J, Williams LA, Carter AC, Shi Y, Moura MT, Ziller M, Singh S, Amabile G, Bock C, Umezawa A, Rubin LL, Bradner JE, Akutsu H*, Meissner A*, Eggan K*. Notch inhibition allows oncogene-independent generation of iPS cells. *Nat Chem Biol*. 2014; 10(8): 632-639. (*; corresponding author)
 40. Fukuda A, Tomikawa J, Miura T, Hata K, Nakabayashi K, Eggan K, Akutsu H*, Umezawa A. The role of maternal-specific H3K9me3 modification in establishing imprinted X-chromosome inactivation and embryogenesis in mice. *Nature communications* 2014 Nov 14; 5: 5464.
 41. Obata Y, Furusawa Y, Endo TA, Sharif J, Takahashi D, Atarashi K, Nakayama

M, Onawa S, Fujimura Y, Takahashi M, Ikawa T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Tajima S, Masumoto H, Ohara O, Honda K, Hori S, Ohno H, Koseki H, Hase K. The epigenetic regulator Uhrf1 facilitates the proliferation and maturation of colonic regulatory T cells. Nat Immunol. 2014;15(6):571-9.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 秋山 智彦、小田 真由美、石黒 啓一郎、洪 繁、洪 実、「Zscan4 は特異なヘテロクロマチン制御を介してマウス ES 細胞のゲノムを安定化する」、細胞工学 2015 年 11 月号特集
2. 秋山 智彦、中武 悠樹、山水 康平、相馬 淳美、洪 繁、洪 実、「転写因子操作による多能性幹細胞からの自在な細胞分化誘導技術の確立を目指して」、日本臨牀、2015 年 6 月
3. 山水康平、中武悠樹、洪繁、洪実 「転写因子を用いた多能性幹細胞から任意細胞への分化誘導法の開発」実験医学増刊 Vol.33 No.2、2015 年 239-246
4. 秋山 智彦、洪 繁、洪 実、「着床前期胚、生殖細胞、多能性幹細胞、組織性幹細胞に関わる ZSCAN4」実験医学 2015 年 4 月
5. 秋山 智彦、洪 繁、洪 実【生殖細胞-全能性を獲得し、世代を紡ぐサイクル】 着床前期胚、生殖細胞、幹細胞にかかわる ZSCAN4 実験医学 (0288-5514)32 巻 6 号 Page870-876(2014.04)
6. 阿久津英憲, 川崎友之, 梅澤明弘:第 3 章 「ES/iPS 細胞の培養法」, The Frontiers in Life Sciences 幹細胞研究と再生医療 , 中内啓光(編集)南山堂: 35-41, 2013.
7. 阿久津英憲, 小野寺成実, 梅澤明弘:「ヒト ES/iPS 細胞と生殖補助医療」, 産科と婦人科 , 診断と治療社: 2014.
8. 阿久津英憲, 川崎友之:「ES 細胞と iPS 細胞, どこがどう違うの?」 Medical Technology, 42(9), 920-926; 2014.
9. 阿久津英憲・川崎友之,「ES 細胞, iPS 細胞で何ができるの? 何が変わるの?」 Medical Technology, 42(10), 1037-; 2014.
10. 阿久津英憲・川崎友之,「ES 細胞, iPS 細胞研究のこれから—再生医療の実用化に向けたルールを学ぼう」 Medical Technology, 42(11), 1156-; 2014.
11. 阿久津英憲, 神崎誠一, 梅澤明弘:「臨床用 ES 細胞」 日本臨床増刊号「再生医療」, 62-67; 2015.
12. 洪 繁、洪 実 「臍臓の組織修復と組織幹細胞」「臓器円環による恒常性の維持・変容・破綻」実験医学 2013.3、羊土社

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 13 件、国際会議 2 件)
- ② 口頭発表 (国内会議 24 件、国際会議 0 件)
- ③ ポスター発表 (国内会議 23 件、国際会議 7 件)

■招待講演詳細情報(国内)

1. 洪 実、 初期発生・幹細胞・リプログラミングに関わる転写調節ネットワーク、 アジレント ゲノミクスフォーラム、東京、2013 年 6 月 12 日
2. 洪 実、 初期発生・幹細胞・リプログラミングに関わる転写調節ネットワーク、臓器間ネットワークと血管生物学から読み解くメタボリックシンドローム研究会、丸ビル カンファレンススクエア、 2013 年 9 月 7 日
3. 洪 実、 胚性幹細胞のゲノム安定性維持機構、 日本エピゲノム研究会、奈良能楽堂、2013 年 5 月 30 日
4. 洪 実、 Systematic analysis of gene expression networks in pluripotent stem cells、 BBSRC-JST UK-Japan Joint Program Meeting、Rusutsu Resort, Hokkaido, Japan、2013 年 3 月 7 日－9 日
5. 洪 実、 幹細胞遺伝子ネットワーク、 応用トポロジーとシステムバイオロジー：数理医学の新たな挑戦、ホテルラフォーレ新大阪、2013 年 2 月 23 日
6. 洪 実、 初期発生・幹細胞・リプログラミングの分子機構、 実験動物中央研究所公開セミナー、川崎市生命科学・環境研究センター、2013 年 4 月 19 日
7. 洪 実、 胚性幹細胞のゲノム安定性維持機構、 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸国際会議場、2013 年 12 月 5 日
8. 洪 実、 幹細胞の遺伝子ネットワーク、 日本応用数理学会 2013 年度年会、アクロス福岡、 2013 年 9 月 9 日-11 日
9. 洪 実、 Toward Regenerative and Rejuvenative Medicine: Systematic Manipulation and Analysis of Pluripotent Stem Cells、 第二回 IRG Meeting、品川プリンスホテル、2014 年 1 月 18 日
10. 洪 実、「多能性幹細胞におけるゲノム安定化機構」、第 14 回日本再生医療学会、横浜市、2015 年 3 月 20 日
11. *Hidenori Akutsu (NCCHD) Topics session1 (シンポジウム発表) , “The role of asymmetric histone modifications in embryo development” , IFFS/JSRM International Meeting 2015, パシフィコ横浜、2015 年 4 月 26 日.
12. *阿久津英憲 (NCCHD) 「ES 細胞、iPS 細胞等を用いる神経難病児者への治療法開発の展望」, 第二十回日本難病看護学会学術集会 招請講演、東京、2015 年 7 月 25 日
13. *阿久津英憲 (NCCHD) 「ミニ腸の作製」, 第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム 1, 名古屋国際会議場、2017 年 5 月 18 日

■招待講演詳細情報(国際)

1. Ko, Minoru: How do ES cells maintain their exceptional genome stability? NIEHS/NIH Symposium on Unlocking the Promise of Stem Cells, Durham, NC, USA, April 11-12, 2013.
2. Minoru Ko, “Systematic Analyses of Transcription Factor Networks in Mouse and Human Pluripotent Stem Cells”, Systems Biology of Stem Cells and Reprogramming (SyBoSS) 2015 Double Conference, Oberstdorf, Germany, March 8 - March 11, 2015

② 口頭発表 (国内会議 24 件、国際会議 0 件)

1. Tomohiko Akiyama, Minoru Ko. Transcriptome Manipulation to Facilitate the Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells. 幹細胞シンポジウム、福岡、平成 30 年 6 月
2. 秋山 智彦、動的遺伝子ネットワークの多次元構造解析による高精度な細胞分化制御技術の開発、生殖細胞・生殖系列に関する生命倫理セミナー、東京、平成 30 年 3 月
3. 秋山 智彦、転写因子導入によるヒト多能性幹細胞の分化誘導の自在化を目指して、熊本大学発生研セミナー、熊本、平成 29 年 12 月
4. 転写因子およびクロマチン制御因子による分化誘導の自在化を目指して 口 頭
秋山 智彦 分子生物学会 神戸 平成 29 年 12 月 国内
5. 中武悠樹 (中略)、洪実 (バイオハッカソン) 網羅的な遺伝子強制発現系とトランスクリプトームデータの活用・応用、【JST/CREST】第 8 回 数理デザイン道場、2017/6/29-30、静岡県沼津市、プラサ ヴェルデ
6. 中武悠樹 (中略)、洪実 ヒト ES 細胞における網羅的な転写因子誘導株の樹立とその発現解析、トーゴの日シンポジウム 2017、2017/10/4-5、東京大学、伊藤ホール
7. 中武悠樹 (中略)、洪実 Large-scaled transgene activation and Transcriptome analysis on human embryonic stem cells、【JST/CREST】第 6 回領域会議・第 9 回 数理デザイン道場、2017/11/27-29、沖縄、OIST
8. 秋山 智彦「ヒト ES 細胞の直接分化誘導に関わる accessible chromatin 構造」、次世代生命科学研究会、福岡、2017 年 7 月
9. 秋山 智彦、湯川 将史, Sharov Alexei, Qian Yong, 中武 悠樹, 若林 俊一, Artem Barski, 洪 実「ヒト ES 細胞-骨格筋変換に関わる accessible chromatin 構造」エピジェネティクス研究会、東京、2017 年 5 月
10. Tomohiko Akiyama 「Accelerated differentiation of human pluripotent stem cells by ectopic expression of histone demethylase」、発生生物学会、東京、2017 年 5 月
11. 秋山 智彦、佐藤 紗恵子、近澤-納富 奈々、木村 寛美、相馬 淳美、若林 俊

- 一、洪 繁、洪 実「合成 RNA 導入による骨格筋分化誘導法の確立」再生医療学会、仙台、2017 年 3 月
12. 秋山 智彦「合成 RNA による骨格筋分化誘導法の確立」骨格筋領域カンファレンス、東京、2017 年 2 月
 13. 秋山 智彦、若林 俊一、相馬 淳美、佐藤 紗恵子、中武 悠樹、小田 真由美、村上 都湖、迫田 美希、近澤-納富 奈々、洪 繁、洪 実「JMJD3 の JmjC ドメイン導入によるヒト多能性幹細胞の骨格筋および肝細胞への分化誘導促進」分子生物学会、神戸、2016 年 12 月
 14. 秋山 智彦、若林 俊一、相馬 淳美、佐藤 紗恵子、中武 悠樹、小田 真由美、村上 都湖、迫田 美希、近澤-納富 奈々、洪 繁、洪 実「ヒストン脱メチル化酵素はヒト多能性幹細胞の分化抵抗性を減弱することにより細胞分化を促進する」再生医療学会、大阪、2016 年 3 月
 15. 秋山 智彦「マウス ES 細胞のゲノム安定性に寄与するクロマチンリセット機構」、理研 BRC セミナー、筑波、2016 年 1 月
 16. 中武悠樹、洪実他、「ヒト ES 細胞における転写因子誘導の網羅的解析」、第 14 回日本再生医療学会総会
 17. 中武悠樹（中略）、洪実他、Large - scaled transgene activation on human embryonic stem cells. 第 14 回幹細胞シンポジウム
 18. 中武悠樹（中略）、洪実他、Large - scaled transgene activation on human embryonic stem cells. 第 311 回 発生研セミナー/発生研ミニシンポジウム
 19. Matsumoto, H., & Kiryu, H. “Inference of gene regulatory network and drivers of differentiation from time-course single-cell RNA-Seq”, IIBMP2016, Tokyo, Japan, Oct 2016
 20. 小田真由美、福田恵一、牧野伸司、「成熟細胞特有の gene body 領域エピジェネティック・ドメインの構築とゲノム構成要素。」日本分子生物学会年会、2016/11、パシフィコ横浜
 21. Mayumi Oda. Gene body epigenetic domains and gene-length play a role for cell type-specific gene expression. mini seminar: DNA methylation. 2016/11. 理研 IMS
 22. 小田 真由美、福田恵一、牧野伸司「心筋細胞成熟過程における gene body 領域の 5hmC 維持と細胞種特異的エピゲノムの形成」分子生物学会年会、2015/12、神戸ポートアイランド
 23. 中武 悠樹、ヒト ES 細胞における転写因子誘導の網羅的解析、第 14 回日本再生医療学会、横浜市、2015 年 3 月 20 日
 24. 中武悠樹、洪実、ヒト ES 細胞における網羅的転写因子誘導株の作成とその解析、大阪大学タンパク質研究所セミナー「多能性幹細胞研究の最前線～培養技術から解

析技術まで～」，大阪大学・吹田キャンパス・タンパク質研究所・1 階講堂、2014 年 3 月 28 日

③ ポスター発表 (国内会議 23 件、国際会議 7 件)

1. Tomohiko Akiyama, Shunichi Wakabayashi, Atsumi Soma, Saeko Sato, Yuhki Nakatake, Mayumi Oda, Miyako Murakami, Miki Sakota, Nana Chikazawa-Nohtomi, Shigeru B.H. Ko, Minoru S.H. Ko 「The JmJc domain of histone demethylase JMJD3 promotes the differentiation of human pluripotent stem cells」, Keystone Symposium, Seattle, 2017 年 1 月
2. Mayumi Oda, Shunichi Wakabayashi, N. Ari Wijetunga, Shinsuke Yuasa, Hirokazu Enomoto, Ruri Kaneda, Sung Han Yoon, Nishant Mittal, Qiang Jing, Masako Suzuki, John M. Greally, Keiichi Fukuda and Shinji Makino. Gene body epigenetic domains participate in the coordination of gene length heterogeneity in cardiomyocyte-specific gene transcription. Keystone Symposium 2016-2017: Heart development, 2017/3, Keystone, CO, USA
3. 中武悠樹、洪実他、「ヒト ES 細胞における網羅的な転写因子誘導株の樹立とその発現解析」 トーゴの日シンポジウム 2017
4. Tomohiko Akiyama, Shunichi Wakabayashi, Atsumi Soma, Saeko Sato, Yuhki Nakatake, Mayumi Oda, Miyako Murakami, Miki Sakota, Nana Chikazawa-Nohtomi, Shigeru B.H. Ko, Minoru S.H. Ko, Ectopic expression of JmJc domain of histone demethylase enhances differentiation of pluripotent stem cells, International Society for Stem Cell Research, San Francisco, 2016 年 6 月
5. 秋山 智彦、若林 俊一、相馬 淳美、佐藤 紗恵子、中武 悠樹、小田 真由美、村上 都湖、迫田 美希、近澤-納富 奈々、洪 繁、洪 実、「エピゲノム操作によるヒト多能性幹細胞の分化制御」 エピジェネティクス研究会、大阪、2016 年 5 月
6. 秋山智彦、小田真由美、Sharov Alexei, 洪繁、洪実、「短時間の Zscan4 強発現状態は、瞬間的なクロマチン・リセットを介してマウス ES 細胞のゲノム安定化に寄与する」、日本分子生物学会、横浜、2015 年 12 月
7. Tomohiko Akiyama, Mayumi Oda, Alexei A. Sharov, Shigeru B.H. Ko, and Minoru S.H. Ko. Zscan4 expression is accompanied by the rapid derepression of heterochromatin in mouse embryonic stem cells. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting. New York. 2015 年 10 月
8. 秋山智彦、小田真由美、Sharov Alexei, 洪繁、洪実「ES 細胞のゲノム安定化にかかわるエピゲノム機構」日本再生医療学会、横浜、2015 年 3 月
9. 中武悠樹、洪実他、Large-scaled transgene activation on human embryonic stem cells. JST CREST-PRESTO joint international symposium～Structural Biological Dynamics: From Molecules to Life with 60 trillion Cells～
10. 中武悠樹、洪実他、ヒト ES 細胞における網羅的な転写因子誘導株の網羅的な樹立とその解 ICSB2015

11. 中武悠樹、洪実他、ヒト多能性幹細胞の分化運命を決定する転写因子の網羅的同定と細胞分化制御技術の開発、第 15 回日本再生医療学会
12. 中武悠樹、洪実他、「ヒトにおける POU5F1 コンディショナルノックアウト ES 細胞の樹立とその解析」第 16 回日本再生医療学会総会
13. 小田真由美、牧野伸司、福田恵一「細胞特異的遺伝子 gene body 領域における DNA 脱メチル化と転写マシナリーの長期的相互作用の可能性」日本再生医療学会、2015/3、パシフィコ横浜
14. Mayumi Oda, Keiichi Fukuda and Shinji Makino「選択と集中による細胞成熟過程のエピゲノム形成と細胞種特異的 5hmC 分布」日本エピジェネティクス研究会年会、2015/5、東京一ツ橋学術総合センター
15. 小田 真由美、福田恵一、牧野伸司 「細胞種特異的遺伝子の gene body 領域に置ける DNA 修飾の転写への影響」NGS 現場の会、第 4 回研究会、2015/7、つくば国際会議場
16. 秋山 智彦、ES 細胞のゲノム安定化に関わるエピゲノム機構、第 14 回日本再生医療学会、横浜市、2015 年 3 月 19 日
17. 谷野元彦、小坂展慶、的場亮、落谷孝広、「エクソソームの small RNA-seq 解析に適したライブラリ作成とデータ解析」、日本分子生物学会、パシフィコ横浜、2014 年 11 月
18. 谷野元彦、的場亮、「Strand-Specific RNA-Seq の有用性」、NGS 現場の会 第三回研究会、神戸国際会議場、2013 年 9 月 4-5 日
19. 伊東紀子、的場亮、「次世代シーケンズ解析メニュー紹介」、NGS 現場の会 第三回研究会、神戸国際会議場、2013 年 9 月 4-5 日
20. 中武悠樹、若林俊一、洪実、「ヒト ES 細胞に遺伝子誘導を行った結果を次世代シーケンサーを用いて解析する」 第 3 回 NGS 現場の会、神戸国際会議場 2013 年 9 月 4-5 日
21. 西村 邦裕、竹内 俊貴、青木 貴司、「次世代シーケンサデータの Web 経由での簡単な解析と可視化」、NGS 現場の会 第三回研究会、神戸国際会議場、2013 年 9 月 4-5 日
22. 小田真由美、若林俊一、福田恵一、牧野伸司 「細胞種特異的遺伝子の gene body 領域における DNA 修飾の転写への影響」NGS 現場の会、第五回研究会、2017/5、仙台国際センター
23. Yuhki Nakatake, Norio Goda, Nana Chikazawa-Nohtomi, Miyako Murakami, Miki Sakota, Shunichi Wakabayashi, Mak Siu San, Martin Jakt, Tomoo Ueno, Misako Matsushita, Mayumi Oda, Utsumi Noriko, Madoka Ishikawa-Hirayama, Noriko Itoh, Motohiko Tanino, Yukari Ikeda, Hiroshi Iijima, Takumi Miura, Masakazu Machida, Kahori Minami, Shigeru B. H. Ko, Kunihiro Nishimura, Ryo Matoba, Hidenori Akutsu, Osamu Ohara, and Minoru S. H. Ko, "Large-scaled transgene activation on human

- embryonic stem cells”, the international symposium, “Structural Biological Dynamics: From Molecules to Life with 60 trillion Cells”, 2015/11, Tokyo, Japan
24. Yuhki Nakatake, Norio Goda, Nana Chikazawa-Nohtomi, Miyako Murakami, Chiaki Ookura, Miki Sakota, Shunichi Wakabayashi, Mak Siu San, Martin Jakt, Tomoo Ueno, Misako Matsushita, Mayumi Oda, Noriko Utsumi, Madoka Ishikawa-Hirayama, Noriko Itoh, Motohiko Tanino, Yukari Ikeda, Hiroshi Iijima, Takumi Miura, Masakazu Machida, Kahori Minami, Shigeru Minoru, Hiroyuki Nishimura, Ryo Matoba, Hidenori Akutsu, Osamu Ohara, Minoru Ko, “Large-scaled transgene activation on human embryonic stem cells”, ICSB2015(16th International Conference on Systems Biology), 2015/11, Singapore.
 25. Kunihiro Nishimura, Toshiki Takeuchi, Atsuo Yamada, Takashi Aoki, “Open-source clojure library for sequence alignment data : cljam”, 生命医薬情報学連合大会 2015 年大会, 2015/1029-31, 京都.
 26. 西村 邦裕、竹内 俊貴、青木貴司、「次世代シーケンサデータの Web 経由での簡単な解析と可視化」、NGS 現場の会 第三回研究会、(2013 年 9 月 4-5 日, 神戸国際会議場). 神戸国際会議場、神戸、2013 年 9 月 4-5 日

(4)知財出願

①国内出願 (4件)

1. 多能性幹細胞を所望の細胞型に分化する方法、洪 実、学校法人慶應義塾、平成 27 年 3 月 9 日、特願 2015-46318、平成 28 年 3 月 9 日、PCT/JP2016/57420
2. ES 細胞およびその他の幹細胞から、涙腺上皮細胞を誘導する方法、平山雅敏、洪 実、学校法人慶應義塾、平成 27 年 3 月 25 日、特願 2015-62726、平成 28 年 3 月 25 日、PCT/JP2016/59585
3. 多能性幹細胞の分化抵抗性を減弱する方法、秋山智彦、洪 実、学校法人慶應義塾、平成 27 年 10 月 28 日、特願 2015-211356、平成 28 年 10 月 28 日、PCT/JP2016/082152
4. 未分化性低減による多能性幹細胞の分化促進法、洪 実、学校法人慶應義塾、平成 28 年 1 月 31 日、特願 2016-16785、

②海外出願 (0 件)

③その他の知的財産権

(5)受賞・報道等

①受賞

- ・ 松本 拡高、最優秀口頭発表賞、第 5 回生命医薬情報学連合大会、2016 年

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい。)

- ・ プレス・リリース：2017年2月13日：
ヒト ES、iPS 細胞から1週間で効率良く神経細胞を分化させる方法を開発—創薬スクリーニング、再生医療への活用—に期待
日本経済新聞2017年2月14日朝刊、日刊工業新聞2017年2月14日朝刊に紹介記事掲載。

③その他

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・ 細胞分化誘導キットの開発・製造・販売をするベンチャー企業として、米国ボルチモア市に Elixirgen Scientific 社を2016年に設立した。慶應義塾大学より知財ライセンスをうけ、研究開発・キットの製造・販売を行っている。日本国内では、スクラム(株)を輸入元とし、各試薬販売代理店より、販売を開始している。また、これらのキットは、一時期、株式会社かずさゲノムテクノロジーズ(KGT 社)「かずさ DNA 研究所内発ベンチャー企業」を通じて、プロメガ株式会社が販売していた。
- ・ 本研究で得られた細胞分化誘導技術について、国内製薬企業1社(守秘義務有り)と共同研究中。
- ・ CREST プロジェクトで樹立したヒト ES 細胞株の配布について
現在、CREST プロジェクトで樹立した(2015 年 9 月時点で 1500 種類以上の ES 細胞株)の配布のために、理研 BRC と細胞株の供託について話し合いを開始している。我々の研究成果・多数のヒトES細胞がきっかけになって、現在、文部科学省科学科学技術・学術審議会 生命倫理・安全部会 特定胚等研究専門委員会(第90回)、「ヒトES細胞に関する指針の見直し」において、指針の見直しが検討されている。

②社会還元的な展開活動

§ 5 研究期間中の活動

5. 2 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成 28 年 1 月 20 日	CREST サイトビジット (中間評価会での指摘事項に関する打合せ)	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム		
平成 28 年 2 月 19 日	CREST 第 4 回領域会議	上野 国立科学博物館 日本館講堂	8 名	
平成 28 年 4 月 27 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 1 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 28 年 6 月 29 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 2 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 28 年 8 月 17 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 3 回ミ	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セ	約 20 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。

	ーティング	ミナールーム		
平成 28 年 11 月 2 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 4 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 28 年 12 月 19 日-20 日	CREST 第 5 回領域会議	日本科学未来館	約 9 名	
平成 29 年 1 月 18 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 5 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 29 年 3 月 15 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 6 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 29 年 6 月 14 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 7 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 12 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。
平成 29 年 8 月 9 日	CREST サイトビジット	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 18 名	研究進捗状況の説明
平成 29 年 11 月 27 日-28 日	CREST 第 6 回領域会議	沖縄科学技術大学院大学		
平成 29 年 12 月 14 日	CREST 拡大 GRN(数理解析グループ)第 8 回ミーティング	慶應義塾大学医学部坂口システム医学講座セミナールーム	約 10 名	チーム内での研究成果の共有と進捗状況の確認を行った。

§ 8 最後に

2015年9月30日 CREST 洪チーム ミーティング



2016年9月26日 システム医学講座



2017年1月15日 CREST 洪チーム ミーティング後の新年会

