

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

「疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析と新規治療法開発の可能性」に関する研究

研究分担者 中畑 龍俊 京都大学 iPS 細胞研究所 副所長・特定拠点教授

研究要旨

Hirschsprung 病や Hirschsprung 病類縁疾患は、小児期からの消化器系の希少難治性疾患群であり、その原因については不明な点が多い。本分担研究においては、疾患の原因解明を目的として疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、疾患解析を行った。

具体的には、Hirschsprung 病患者末梢血より疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、樹立した iPS 細胞を神経堤細胞へと分化誘導し、増殖能・遊走能・分化能の評価を行った。本研究により Hirschsprung 病や Hirschsprung 病類縁疾患の病態像が明らかになり、新規治療法の開発につながれば、患者や家族に福音をもたらすのみならず、医学研究領域に本邦発の大きなインパクトを与えることが期待される。

研究協力者

桐野 浩輔 (京都大学 iPS 細胞研究所)

腸管神経系の発生異常が原因として考えられている。

A. 研究目的

Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患は、ともに小児期より腸管蠕動不全をきたす疾患である。Hirschsprung 病は、胎生期における腸管神経系の発生異常によって生じ、腸管神経系細胞の前駆細胞である神経堤細胞の機能異常が主な疾患原因と考えられている。疾患の解析において、モデルマウスにおける表現型がヒトでの表現型と異なること・胎生期にのみ存在するヒト神経堤細胞を実験材料として入手困難であることなどから、ヒトにおける研究は進んでいない。Hirschsprung 病類縁疾患は、その希少性により原因を含めた疾患概念に関するコンセンサスが十分に得られていないが、一部では Hirschsprung 病と類似した

近年、疾患特異的 iPS 細胞を用いることで、多くの疾患で発生段階における細胞機能異常を再現することが可能となった。本分担研究は、京都大学 iPS 細胞研究所・臨床応用研究部門を中心として行っており、疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析により Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患の病態解明を目指し、これらの難病に対する新規治療法を開発を行うことを目的としている。

B. 研究方法

1) Hirschsprung 病家族例 (父および娘、娘の方がより重症) と非罹患家族 (母) よりインフォームドコンセントを得て末梢血を採取し、一部よりゲノム DNA を抽出した。このゲノム DNA を用いてエキソームシーケ

ンス解析を行っている。

2) 1)で採取した末梢血より、Lymphoprepを用いて単核球を得た。それぞれに Oct3/4, Sox2, Klf4, L-Myc, Lin28, shp53 の6つの遺伝子をエピソーマルベクターで導入し、iPS細胞の樹立を行った。

3) 樹立した iPS 細胞を、TGF- 阻害剤を含む無血清培地を用いて背側神経上皮細胞へと分化誘導し、既知の神経堤表面マーカーである CD271 陽性・CD49d 陽性の神経堤細胞を FACS (fluorescence activated cell sorting) により分離した。

4) 疾患特異的 iPS 細胞および健常コントロール iPS 細胞より分化誘導した神経堤細胞の網羅的遺伝子発現解析を行っている (マイクロアレイ)。また神経堤細胞の増殖能や遊走能、神経堤細胞から神経細胞やグリア細胞への分化能を現在解析している。

(倫理面への配慮)

すべての資料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集された資料である。本研究の研究対象資料は、九州大学病院および京都大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会の承認を得て開始された。

(倫理面への配慮)

本研究における病理診断は、関連法規を遵守し、倫理委員会の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。

C . 研究結果

1) 患者2名(70-HSR, 71-HSR)および非罹患家族1名(72-NOR)の末梢血よりゲノム DNA

を抽出し、エキソームシーケンス解析を現在行っている。

2) 同時に、採取した末梢血より分離した単核球から iPS 細胞を樹立し (図1) それぞれ10クローンずつ pick up して凍結保存した。樹立した iPS 細胞については、未分化マーカーである Tra1-81, SSEA4, Nanog を発現していること、導入された遺伝子 (transgene) の発現解析を行い各 transgene が silencing されていることを確認した。

3) 樹立した iPS 細胞を TGF- 阻害剤を含む無血清培地を用いて7日間分化誘導した。分化開始7日目に、ほとんどの細胞は神経堤細胞を含む背側神経上皮細胞へと分化した。フローサイトメトリーを用いて解析すると、神経堤細胞マーカーである CD271 陽性・CD49d 陽性の細胞を認め、この細胞を FACS により分離することができた (図2)。

分化効率 (CD271 陽性かつ CD49d 陽性細胞の割合) は疾患および健常人の間で差を認めなかった (図3)。

4) 疾患特異的 iPS 細胞および健常コントロール iPS 細胞・ES 細胞それぞれより分化誘導した神経堤細胞の網羅的遺伝子発現解析を行っている。また、神経堤細胞の増殖能・遊走能・分化能の評価を現在行っている。

図1. 樹立した iPS 細胞



70-HSR

72-NOR

図2. 分化誘導し分離した神経堤細胞

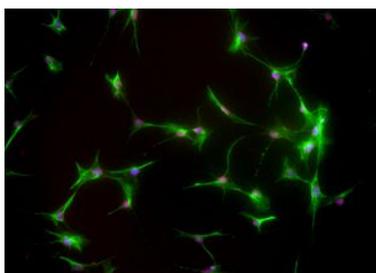
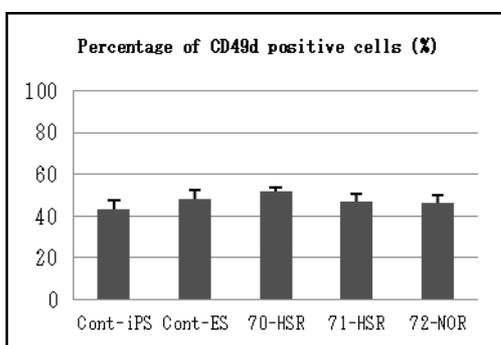


図3. iPS細胞から神経堤細胞への分化誘導効率



D. 考察

Hirschsprung 病および Hirschsprung 病類縁疾患の疾患特異的 iPS 細胞を用いて病態解明を目指し、これらの難病に対する新規治療法の開発を行うことを目的とした研究の1年目の研究を行った。

疾患原因に関し、先行する研究によりある程度の知見が集積している Hirschsprung 病をはじめに解析することとし、上記のように疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。また、iPS 細胞より比較的短期間で神経堤細胞を分化誘導する方法を確立し、目的とする神経堤細胞を FACS を用いて濃縮して得ることが可能となった。

Hirschsprung 病はおもに腸管神経系細胞の前駆細胞である神経堤細胞の機能異常が疾患原因と考えられており、今後 iPS 細胞

由来神経堤細胞について詳細な機能解析を行うことで、疾患の原因や腸管神経系発生に関する新たな知見が得られるものと考えられる。今回は表現促進現象を有する家族例より細胞採取を行った(父より娘が重症)が、現在この1家族に関して遺伝子解析を網羅的に行っている。細胞機能解析と遺伝子解析を併せて評価することで、従来の家系解析や連鎖解析では解明することの出来なかった「遺伝型と表現型の相関」を明らかにすることが期待される。

E. 結論

本年度は本研究の目的遂行に向けた1年目としての研究を行う事ができ、また次年度の速やかな研究遂行のための準備を十分に行うことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakai H, Okafuji I, Nishikomori R, Abe J, Izawa K, Kambe N, Yasumi T, Nakahata T, Heike T. The CD40-CD40L axis and INF-g play critical roles in Langerhans giant cell formation. *Int. Immunol* 24(1):5-15,2012
2. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito M.K, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing.

- DNA Res 19(2):143-152,2012
3. Morishima T, Nomura A, Saida S, Watanabe K, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y, Heike T, Nakahata T, Adachi S. Pediatric idiopathic TTP diagnosed with decreased ADAMTS13 activity. *Pediatr. Int* 54(3):422-3, 2012
 4. Tsuchiya A, Imai M, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Sugiyama T, Nomoto M, Heike T, Nagasawa T, Nakahata T, Aoyagi Y. Increased susceptibility to severe chronic liver damage in CXCR4 conditional knock-out mice. *Dig. Dis. Sci.* 57(11):2892-2900, 2012. DOI 10.1007/s10620-012-2239-8, 2012.
 5. Hiejima E, Komatsu H, Takeda Y, Sogo T, Inui A, Okafuji I, Nishikomori R, Nakahata T, Fujisawa T. Acute liver failure in young children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis without macrophage activation syndrome: Report of two cases. *J. Pediatr. Child Health* 48(3):E122-5,2012
 6. Kawai T, Nishikomori R, Izawa K, Murata Y, Tanaka N, Sakai H, Saito M, Yasumi T, Takaoka Y, Nakahata T, Mizukami T, Nunoi H, Kiyohara Y, Yoden A, Mutara T, Sasaki S, Ito E, Akutagawa H, Kawai T, Imai C, Okada S, Kobayashi M, Heike T. Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency. *Blood* 119(23):5458-66,2012
 7. Tsumura M, Okada S, Sakai H, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Kong X, Abhyankar A, Heike T, Nakahata T, Nishikomori R, Al-Muhsen S, Boisson-Dupuis S, Casanova J, AlZahrani M, Shehri MA, ElGhazali G, Takihara Y, Kobayashi M. Dominant-negative STAT1 SH2 domain mutations in unrelated patients with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Human Mutation* 33(9):1377-87, 2012 doi: 10.1002/humu.22113, 2012 Sep
 8. Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, Hamamoto K, Kojima S, Okamura J, Nakahata T, Manabe A. Outcome of children with Refractory Anaemia with Excess of Blast (RAEB) and RAEB in Transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Brit. J. Haematol.* 158(5):657-661, 2012. 06/2012; DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09210.x
 9. Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuse J.E, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Ohtsubo A, Ozawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito M.K. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model

- for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. *Blood* 120(6):1299-308, 2012
10. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto M.C, Gage F.H, Yamanaka S, Inoue H. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 1;4(145):145ra104, 2012
 11. Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto N, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yatie A, Oomori K, Nakahata T, Heike T. Multiple reversions of an IL2RG mutation restore combined immunodeficiency patient. *J. Clin. Immunol* 32(4):690-7, 2012
 12. Nakazawa Y, Saito S, Yanagisawa R, Suzuki T, Ito T, Ishida F, Muramatsu H, Matsumoto K, Kato K, Ishida H, Umeda K, Adachi S, Nakahata T, Koike K. Recipient seropositivity for adenovirus type 11 is highly predictive of the development of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* in press
 13. Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein W.K, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Alzheimer's disease using iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* in press.
 14. Saida S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Terui K, Yoshida K, Okuno Y, Toki T, Wang RN, Shiraishi Y, Miyano S, Kato I, Morishima T, Fujino H, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Ito E, Ogawa S, Ito M, Nakahata T, Heike T. Clonal selection in xenografted TAM recapitulates the evolutionary process of myeloid leukemia in Down syndrome. *Blood* in press
 15. 中畑 龍俊. 総論 再生医療の進歩 (再生医療の進歩). 小児科診療 (Vol.75 No.1) 57-63, 2012年1月(特集 最先端医療の進歩 - 臓器移

植・再生医療・遺伝子治療)

16. 中畑 龍俊. 白血病治療の進歩と今後の展望. 日本小児血液・がん学会雑誌 第49巻1・2号, 2012
17. 中畑 龍俊、丹羽 明. 幹細胞増幅、第10章 内科疾患と再生医療、カラー版内科学、門脇孝、永井良三(総編集)、p447-450, 2012, 西村書店、東京
18. 斎藤 潤、中畑 龍俊. 疾患特異的 iPS 細胞. 再生医療 12(1):19-29, 2013

2. 学会発表

特別講演、招待講演、招請講演、教育講演

1. 中畑 龍俊. 特別講演、iPS 細胞研究の今、その可能性と将来展望. 第115回日本小児科学学術集会 平成24年4月20-22日, 福岡
2. 中畑 龍俊. 招待講演、iPS 細胞を用いたこれからの小児医療の可能性. 旭川小児科医会講演会 平成24年5月15日, 旭川
3. 中畑 龍俊. 招請講演、iPS 細胞研究の進展. 第59回日本臨床検査医学会学術集会 平成24年11月29日-12月2日, 京都
4. 中畑 龍俊. 教育講演、小児患者における iPS 細胞の応用. 第49回日本小児アレルギー学会 平成24年9月15-16日, 大阪

国際学会

5. Yanagimachi M, Niwa A, Tanaka T, Oshima K, Saito M Nakahata T. Differentiation of monocytic lineage cells from human iPS cells by using a serum and feeder free

culture method. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), June13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.

6. Niwa A, Saito M, Oshima K, Yanagimachi M, Tanaka T, Kato I, Nakahata T. Human ESC/IPSC-Derived mesenchymal stroma can support hematopoietic progenitors. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
7. Morishima T, Watanabe K, Niwa A, Tanaka T, Saida S, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Matsubara K, Adachi S, Nakahata T, Heike T. Induced pluripotent stem cell model of severe congenital neutropenia with HAX1 gene deficiency. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
8. Yokoyama K, Ikeya M, Nasu A, Tanaka T, Saito M, Umeda K, Nishikomori R, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. Understanding the pathology of the arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome by using iPS cells technology. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico

- Yokohama, Yokohama, Japan.
9. Tanaka T, Saito MK, Takahashi K, Yamanaka S, Nakahata T. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (ISSCR), Jun13-16, 2012, Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan.
 10. Manabe A, Kikuchi A, Kojima S, Tsuchida M, Hayashi Y, Koike K, Ohara A, Ishii E, Komada Y, Nakahata T. Long-term follow-up of more than 545 children with myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative neoplasms (MPN). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 11. Honda Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Kojima S, Ito M, Kikuchi A, Nakahata T, Manabe A. Clinic characteristics of 23 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of LSPHO. VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 12. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Treatment outcome of 67 cases with refractory cytopenia of childhood (RCC): A Prospective Registration Through The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). VI International Symposium on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures in Childhood, Nov7-9, 2012, Prague
 13. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito A.M, Kudo K, Taga T, Iwamoto S., Shimada A, Terui K, MD, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Excess reduction of anthracyclines results in inferior event-free survival in core binding factor acute myeloid leukemia in children; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta.
 14. Suzuki N, Hira A, Niwa A, Saito M, Matsuo K, Nakahata T, Takata M, Yabe M. Mesodermal development from reprogrammed Fanconi anemia cells is affected by ALDH2 enzymatic activity. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta

15. Yagasaki H, Watanabe K, Kudo K, Tsuchida M, Shichino H, Morimoto A, Kobayashi R, Yabe H, Kikuchi A, Ohga S, Ito E, Ohara A, Nakahata N, Kojima S. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and Cyclosporine for fulminant aplastic anemia. 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
16. Tomizawa D, Tawa A, Watanabe T, Saito A.M, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Appropriate dose modification in induction therapy is essential for the treatment of infants with acute myeloid leukemia; A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
17. Hasegawa D, Tawa A, Tomizawa D, Watanabe T, Saito A, Kudo K, Taga T, Iwamoto S, Shimada A, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Takahashi H, Nakayama H, Koh K, Kigasawa H, Kosaka Y, Miyachi H, Horibe K, Nakahata T, Adachi S. Attempts to optimize post-induction treatment in childhood acute myeloid leukemia without core binding factors: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 54th Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, Dec8-11, 2012, Atlanta
- 国内学会（一般演題）**
18. 中畑 龍俊. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究. (重点研究成果発表) 平成 23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会「再生医療技術及び遺伝子治療技術の難治性疾患治療への応用」平成 24 年 1 月 14 日, 大阪
19. 井澤 和司、土方 敦司、西小森 隆太、小原 収、田中 尚子、河合 朋樹、八角 高裕、斎藤 潤、中畑 龍俊、平家俊男. 次世代シーケンサーによる NLRP3 体制モザイクの診断. 第 115 回日本小児科学会学術集会 平成 24 年 4 月 20-22 日, 福岡
20. 石田 宏之、今井 耕輔、本間 健一、田村 真一、今村 俊彦、斎藤 潤、大嶋 宏一、伊藤 雅文、中畑 龍俊、野々山 恵章. 白血球減少、骨髓異形成とリンパ浮腫を呈する GATA-2 異常. 第 115 回日本小児科学会学術集会 平成 24 年 4 月 20-22 日, 福岡
21. 川村 晃久、十河 孝浩、上辻 麻子、加藤 格、長谷川 浩二、戎家 美紀、西田 栄介、中畑 龍俊. 表面マーカーによる初期化成功予測因子の解析. 第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日, 福岡

22. 川村 晃久、十河 孝浩、尾野 亘、加藤 格、長谷川 浩二、中畑 龍俊．初期化誘導過程で出現する心筋前駆様細胞を用いた安全かつ効率的な心筋再生療法の確立．第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日，福岡
23. 井澤 和司、西小森 隆太、吉岡 耕平、齋藤 潤、中畑 龍俊、平家 俊男．CINCA 症候群における NLRP3 体細胞モザイク変異．第 33 回日本炎症・再生医学会 平成 24 年 7 月 5-6 日，福岡
24. 本田 裕子、土田 昌宏、増永 敦子、吉見 礼美、小島 勢二、伊藤 雅文、菊池 陽、中畑 龍俊、真部 淳：経過中に急性転化した JMML23 例の検討；MDS 委員会のデータベースから(口演) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日，横浜
25. 才田 聡、渡邊 健一郎、佐藤 亜以子、照井 君典、吉田 健一、奥野 友介、土岐 力、王汝 南、白石 友一、宮野 悟、加藤 格、森嶋 達也、梅田 雄嗣、平松 英文、藤野 寿典、足立 壮一、丹羽 明、中畑 龍俊、伊藤 悦朗、小川 誠司、平家 俊男．NOG マウスを用いた TAM の病態解析(口演) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日，横浜
26. Hasegawa D, Chen X-j, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Treatment outcome of refractory cytopenia of childhood(RCC): A prospective registration through the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology(JSPHO) between 1999 and 2008. (ワ-ケシヨツブ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日，横浜
27. Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, Kudo K, Tsuchida M, Kobayashi R, Ito E, Watanabe K, Kikuchi A, Morimoto A, Yabe H, Ohga S, Nakahata T, Kojima S on behalf of Japanese Childhood Aplastic Anemia Study Group: Outcome of immunosuppressive therapy in children with fulminant aplastic anemia. (ワ-ケシヨツブ) 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会 平成 24 年 11 月 30-12 月 2 日，横浜
28. 柳町 昌克、丹羽 明、田中 孝之、村田 祐樹、八角 高裕、金澤 伸雄、平家 俊男、中畑 龍俊、齋藤 潤．iPS 細胞から単球・樹状細胞の分化誘導と疾患 iPS 細胞研究への応用．第 5 回自己炎症疾患研究会 平成 24 年 7 月 6 日，福岡

その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供(シンポジウムの開催、講演等での発表)

29. 中畑 龍俊．患者さんから樹立する iPS 細胞を用いた今後の小児医療．第 8 回医学生・若手医師のための小児科診療最前線 平成 24 年 6 月 23 日 北野病院 5F(きたのホール)

30. 中畑 龍俊. iPS 細胞を用いた今後の医療の可能性 . 第 23 回小児科血液セミナー 平成 24 年 7 月 19 日, 広島
31. 中畑 龍俊. iPS 細胞を用いた今後の医療の可能性 . 第 7 回信州肝胆膵外科先端医療研究会 平成 24 年 11 月 17 日, 松本
32. 中畑 龍俊. 患者さんから作成する iPS 細胞を用いた今後の医療 . 第 6 回高知県血液・細胞治療研究会 平成 24 年 12 月 15 日, 高知

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）

33. 中畑 龍俊. 小児の難治性血液疾患と iPS 細胞 . 再生つばさの会大阪医療講演会 / 相談会 平成 24 年 3 月 10 日 エルおおさか（大阪府立労働センター）
34. 中畑 龍俊. 難治性血液疾患と iPS 細胞 . 再生つばさの会（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン素尿症患者・家族の会）「横浜医療講演会」 平成 24 年 9 月 8 日 神奈川県総合薬事保健センター
35. 中畑 龍俊. iPS 細胞の今とこれから . 第一回市民公開講座「iPS 細胞こんにちは！～さい帯血は生命のお母さん～」 平成 24 年 11 月 29 日, 東京

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし