

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）
「疾患特異的 iPS 細胞を活用した特発性造血障害の病態解析と新規治療法開発」
分担研究報告書

骨髓異形成症候群に関わる研究開発

研究分担者：荒井 俊也（東京大学医学部附属病院）

研究要旨

希少難治性疾患である骨髓異形成症候群の病態解明や新規治療法開発のため、疾患細胞モデルとして疾患由来 iPS 細胞を作製した。慢性骨髓単球性白血病、環状鉄芽球を伴う不応性貧血の患者検体より疾患由来 iPS 細胞を作製し、それらの血球への再分化誘導によって、疾患の特性をある程度再現した造血細胞が得られることを明らかにし、また再分化血球では疾患細胞の特性が生検体よりも明瞭に浮かび上がる可能性が示唆された。これまで樹立した細胞株を用いて遺伝子発現解析などを進めているが、疾患由来 iPS 細胞株をより多数揃えることが研究の推進には重要と思われる。

A. 研究目的

iPS 細胞は、さまざまな疾患、特に適切な動物モデルや細胞株が十分にない希少難治性疾患の病態解明や新規治療法の開発に役立つと考えられる。骨髓異形成症候群(MDS)の病態は未解明の点が多く、近年同定されたさまざまな遺伝子異常による発症を再現する動物モデルも確立されていない。本研究では MDS の疾患由来 iPS 細胞とそこから得られた血球を用いて MDS における遺伝子異常の意義などの病態を明らかにし、新規治療法の開発の手がかりを得ることを目的とする。

B. 研究方法

疾患由来 iPS 細胞作製についての文書同意を得た成人特発性造血障害の症例について、採取した骨髓液の一部より CD34 陽性細胞を抽出し、pre-culture ののちにリプログラミング因子を導入し、マウス胎児由来線維芽細胞上で iPS 細胞で培養して iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞の pluripotent マーカー発現を確認したほか、免疫不全マウスへの移植による teratoma の形成を

確認した。樹立した iPS 細胞を iPS-Sac 法によって血球に再分化誘導し、得られた造血前駆細胞をサイトカイン含有半固形培地に移して顆粒球系や赤芽球系にさらに分化誘導した。このような iPS 細胞由来造血細胞の表面抗原を解析したほか、mRNA 発現解析や DNA メチル化解析、形態観察などを行なった。

倫理面への配慮として、本研究に用いた細胞を採取した患者の個人情報保護を厳重に行い、そのデータは研究目的以外には利用していない。

C. 研究結果

血液疾患の患者検体を用いて疾患細胞由来 iPSC を作製し、そこから再度血球に分化させた細胞が元の疾患の特性を再現することを示した。特発性造血障害の一疾患である骨髓線維症の疾患細胞由来 iPSC を樹立し、そこから分化誘導した血球において、骨髓線維症の病態に関係していると言われるサイトカインの mRNA 発現量が疾患細胞由来の血球では変化していることを見出した。

また、MDS の一病型である慢性骨髓単球性白血

病(CMML)の疾患細胞より iPS 細胞(CMML-iPSC)を樹立した。CMML-iPSC から再分化誘導した血球は正常対照と比較して顆粒球単球系に分化が偏っており、かつ分裂能の亢進や分化成熟の障害が見られるなど、CMML の病態を再現することを見出した。この CMML-iPSC 由来血球を用いたメチローム網羅的遺伝子発現解析などを行い、その他のデータと併せて、CMML-iPSC において特異的に発現が亢進している遺伝子を数種類抽出した。

また、MDS の一病型である環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS)について、スプライシング因子 SF3B1 に変異を有する症例、および SRSF2 に変異を有する症例より、それぞれ疾患由来 iPS 細胞を樹立することに成功した。このうち一種を血球に分化誘導し、さらに赤芽球系に分化させたところ、形態的に環状鉄芽球の出現が再現されたほか、表面抗原上、赤芽球の分化が遅延する傾向が見られた。RARS の特性が iPS 細胞より再分化した血球において再現されていると考えられた。

D. 考察

患者検体に比べて、iPS 細胞から再分化誘導した血球では、正常細胞と疾患(由来)細胞の全体的な遺伝子発現プロファイルの差異が小さくなるのがわかっている。このことから、疾患細胞においてリプログラミング～再分化の過程を経ても保持される、より意義が大きいと思われる遺伝子異常を、患者検体を用いた場合よりも効率よく抽出できる可能性が示唆されている。

MDS の病態は数多くの遺伝子異常に応じて heterogenous であることから、今後数多くの MDS 検体から iPS 細胞を樹立することの意義は大きいと考えられる。一方で、単独の遺伝子異常の意義を解析するためには、ゲノム editing 技術を用いて正常 iPS 細胞に遺伝子異常を導入したのちに血球分化誘導するような手法も有用と思われる。

E. 結論

MDS をはじめとする特発性造血障害の患者検体から数株の疾患 iPS 細胞を樹立した。それらは原疾患の特性をある程度反映しており、病態の解析や治療法探索の上で有用なツールであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M. Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples. *Exp Hematol.* 42:816-25, 2014.

2. 学会発表

- 1) Taoka K, Arai S, Hosoi M, Nakamura F, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Kumano K, Yoshimi A, Eto K, Nakauchi H, Nakahata T, Kurokawa M. Modeling chronic myelomonocytic leukemia through patient-derived induced pluripotent stem cells. 第 76 回日本血液学会学術集会 10 月 31 日-11 月 2 日, 2014, 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究委託費

(疾患特異的 iPS 細胞を活用した特発性造血障害の病態解析と新規治療法開発)

委託業務成果報告

再生不良性貧血患者 iPS 細胞由来造血前駆細胞に対する細胞障害性 T 細胞 (CTL) の誘導

研究分担者 中尾眞二 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学 教授

研究要旨 : 再生不良性貧血を引き起こす細胞傷害性 T 細胞の単離を目的として、その標的細胞である自己造血幹細胞を潤沢に得るために、第 6 染色体短腕の uniparental disomy (6pUPD) を有する再生不良性貧血患者 4 例の単球および B lymphoblastoid cell line (LCL) 2 例から iPS 細胞の誘導を試みた。その結果、末梢血単球を用いた 2 例と LCL を用いた 1 例から iPS 細胞が樹立された。このうち 6pUPD のため HLA-A24 が欠失し A2 のみを発現している単球が 50% を占める 1 症例由来の iPS 細胞 6 クローンを対象として HLA-A 発現を検討した。その結果、SSEA-4 陽性の未分化な iPS 細胞では HLA-A の発現が見られなかったのに対し、培養中に SSEA-4 発現を失った分化傾向のある iPS 細胞では、弱いながら HLA-A 発現が確認された。しかし、今回検討した 6 クローンでは、親細胞にみられる A24 欠失細胞は同定できなかった。今後、HLA-A 欠失単球の割合がさらに多い症例の iPS 細胞について同様の検討を行う予定である。

A. 研究目的

再生不良性貧血 (aplastic anemia; AA) の約 13% では、第 6 染色体短腕 HLA 領域の片親性二倍体 (uniparental disomy; UPD) (6pUPD) の結果 HLA ハプロタイプのヘテロ接合性消失 (loss of heterozygosity; LOH) を来した造血幹細胞 (hematopoietic stem cells; HSCs) が存在し、これに由来する片側 HLA アレル欠失血球 (HLA allele-lacking leukocytes; HLA-LLs) が検出される。この所見は、HSCs 上の特定の HLA クラス I 分子によって提示される自己抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T-lymphocytes; CTLs) が、AA の発症に関与していることを示している。このような HLA-LLs 陽性患者の野生型 HSCs を傷害し、6pUPD(+)HSCs を傷害しない CTL が単離できれば、その CTL は実際に生体内で AA を引き起こして

いる CTL であるため、自己抗原の同定に有用と考えられる。

このような CTL を単離するためには、患者自身の HSCs を準備する必要があるが、生体内から十分量の HSCs を単離することは不可能である。患者由来の iPS 細胞から HSCs を誘導することができれば、目的とする CTL を単離できる可能性が高い。そこで、本研究では、まず HLA-LLs 陽性患者の単球または B lymphoblastoid cell line (LCL) から iPS 細胞を作製し、それらの中に HLA-A アレル欠失細胞が含まれているかどうかを検証した。

B. 研究方法

iPS 細胞作製について同意が得られた患者から EDTA 血 14ml を採取し、京都大学 iPS 細胞研究所吉田善紀博士の研究室に送付し

た。樹立された iPS 細胞を、iPS 細胞特異的な PE 標識 SSEA-4 抗体、FITC 標識抗 HLA-A 抗体 (抗 HLA-A24 抗体または抗 HLA-A2 抗体) および NIR Zombie で処理後、FACSCanto で解析した。

C. 研究結果

末梢血単球を用いた 2 例と LCL を用いた 1 例から iPS 細胞が樹立された。このうち 6pUPD 単のため、HLA-A24 が欠失し、A2 のみを発現している単球が 50% を占める 1 症例由来の iPS 細胞 6 クローンを対象として HLA-A 発現を検討した。既報の通り、SSEA-4 陽性の未分化な iPS 細胞は HLA-A をほとんど発現していなかった。一方、培養中に自然に SSEA-4 発現を失った分化傾向のある iPS 細胞では弱いながら HLA-A 発現が確認された。しかし、今回検討した 6 クローンでは、親細胞にみられる A24 欠失細胞は同定されなかった。

D. 考察

過去の報告によると、iPS 細胞は HLA クラス I をほとんど発現していないとされている。今回の検討でも、SSEA-4 陽性の未分化な iPS 細胞は HLA クラス I を発現していなかった。一方、培養中に自然に分化した SSEA-4 陰性細胞には HLA-A 発現が認められたことから、これを利用することによって 6pUPD(+) クローンを同定できる可能性がある。現在 iPS 細胞を誘導中の、HLA-LL クローンサイズが 90% 程度を占める他の症例について同様の検討を進めている。HLA 発現レベルが弱い場合には、定量的 PCR による HLA アレル定量を用いて 6pUPD(+) iPS クローンを同定する予定である。少数の 6pUPD(+) 細胞を検出するための 2qPCR 法は既に我々の研究室で確立している。

E. 結論

6pUPD(+) AA 患者単球から SSEA-4 陽性の iPS 細胞が樹立された。未分化 iPS 細胞は HLA を発現していないため、6pUPD(+) クローンを同定するためには分化させた細胞を用いる必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu C, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S: Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia, *N Eng J Med*, in press.
- 2) Inaguma Y, Akatsuka Y, Hosokawa K, Maruyama H, Okamoto A, Katagiri T, Shiraishi K, Murayama Y, Tsuzuki-Iba S, Mizutani Y, Nishii C, Yamamoto N, Demachi-Okamura A, Kuzushima K, Ogawa S, Emi N, Nakao S: Induction of HLA-B*40:02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against hematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anemia. *Br J Haematol*, in press.
- 3) Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, Sasaki Y, Saito C, Seiki Y, Mochizuki K, Yamazaki H, Takami A, Nakao S: Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a

benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8. Eur J Haematol, 2014, in press.

aplastic anemia: Poster Session, #2948: The American Society of Hematology 56th Annual Meeting, December 7, 2014. San Francisco, California, USA.

2. 学会発表

- 1) **Yoshitaka Zaimoku**, Hiroyuki Maruyama, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, An T. T. Dao, Hiroyuki Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Koichi Kashiwase and Shinji **Nakao**: Evidence that HLA-B*40:02 and HLA-A*31:01 are strongly involved in the presentation of autoantigens to CTLs responsible for the development of acquired

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

先天性造血不全に関わる研究開発

担当責任者：中畑 龍俊（京都大学 iPS 細胞研究所）

研究要旨

本研究の目的は、特発性造血障害のなかで先天性造血不全に焦点を当て、患者造血細胞由来の疾患特異的 iPS 細胞を用いて、病態の解明、新たな治療法の開発を目指すことである。本年度は、各種疾患からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立、血球系への分化能の解析において成果が見られた。

A. 研究目的

小児期の造血障害の多くは先天要因を有する先天性造血不全である。ほとんどの疾患で遺伝子異常は明らかになってきたが、その病態の多くは解っていない。一方、患者由来の細胞を用いた iPS 細胞は、様々な組織に分化でき、iPS 細胞からの目的とする細胞への分化過程を詳細に解析できることから、先天性の造血障害の病態解析に極めて有用だと考えられる。これら疾患には、Fanconi 貧血、Kostmann 症候群、細網異形性症、Shwachman 症候群、Diamond-Blackfan 貧血、先天性無巨核球性血小板減少症、Dyskeratosis congenita など多くの疾患が含まれる。一方、老齢になるとともに増加する骨髄異形成症候群は小児期にも成人と同じ病型も見られるがその頻度は極めて低く、Refractory cytopenia of childhood (RCC) と分類される病型、若年性骨髄単球性白血病 (JMML) など小児特有な病型がみられる。本研究では、これら疾患から樹立した iPS 細胞を用いて、造血障害の病態を解析し、新規治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

先天性造血不全である、Fanconi 貧血、Kostmann 症候群、細網異形性症、Shwachman 症候群、Diamond-Blackfan 貧血、先天性無巨核球性血小板減少症、Dyskeratosis congenita、さらに、小児 MDS である、Refractory cytopenia of childhood (RCC)、若年性骨髄単球性白血病 (JMML) の患者検体より iPS 細胞を樹立する。初年度は、まず、より多くの疾患からの iPS 細胞樹立を試みる。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て行われている。患者検体（血液・骨髄）を採取する際に十分な説明を行い、同意が得られた検体から iPS を誘導し実験に供している。

C. 研究結果

先天性骨髄不全のうち Fanconi 貧血 (FA)、Kostmann 症候群の患者から iPS 細胞の樹立を試みた。2名の FA (いずれも FANCA) の患者皮膚線維芽細胞を用いた検討では、通常の

方法 (導入遺伝子 : OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC, retroviral or Sendai viral vectors) では従来の報告と同様に iPS 細胞の樹立はできなかった。しかし、OCT3/4, SOX2, 1 KLF4, LIN28, L-MYC and a shRNA encoding a p53 knockdown sequence を搭載した episomal vectors を用いたところ、正常細胞に比べて低効率ではあったが iPS 細胞を樹立することができた。これらの iPS 細胞は核型異常を示したが、多能性幹細胞マーカーを発現し、3 胚葉分化能を持っていた。さらに、患者 iPS 細胞、および患者 iPS 細胞に wild type FANCA を強制発現させた iPS 細胞を用いて血球分化の比較検討を行ったところ、患者 iPS 細胞由来造血・血管内皮前駆細胞から産生される血液細胞数は有意に低下していた。Shwachman 症候群 1 名より通常の方法で iPS 細胞が樹立された。患者 iPS 細胞からの血球分化の検討では、前骨髄球段階での maturation arrest が観察され、患者骨髄で観察される病態を反映していると考えられた。今後、本 iPS 細胞及び遺伝子修復した iPS 細胞を用いて、maturation arrest の起る分子メカニズムを明らかにし、そこに働く化合物の検索を進める予定である。

D. 考察

先天性造血不全のうち Fanconi 貧血 (FA) からの疾患特異的 iPS 細胞樹立に成功した。患者 iPS 細胞由来造血・血管内皮前駆細胞から産生される血液細胞数は有意に低下していた。これは Fanconi 貧血の病態の一旦を示すものと考えられた。

E. 結論

先天性造血不全患者からの疾患特異的 iPS 細胞によりその病態解析が可能である

ことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki N., Niwa A., Yabe M., Hira A., Okada C., Amano N., Watanabe A., Watanabe K., Heike T., Takata M., Nakahata T., Saito M.: Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. *Stem Cells Translational Medicine* in press.
- 2) Honda Y., Tsuchida M., Zaike Y., Masunaga A., Yoshimi A., Kojima S., Ito M., Kikuchi A., Nakahata T., Manabe A.: Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). *Br J Haematol.* 165:682-7. 2014.
- 3) Hasegawa D., Chen X., Hirabayashi S., Ishida Y., Watanabe S., Zaike Y., Tsuchida M., Masunaga A., Yoshimi A., Hama A., Kojima S., Ito M., Nakahata T., Manabe A.: Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. *Br J Haematol.* 166:758-66. 2014.
- 4) Ochi K., Takayama N., Hirose S., Nakahata T., Nakauchi H., Eto K.: Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 3:792-800. 2014.
- 5) Sakashita K., Kato I., Daifu T., Saida S., Hiramatsu H., Nishinaka Y., Ebihara Y.,

Feng M., Matsuda K., Saito S., Hirabayashi K., Kurata T., Le U., Nakazawa Y., Tsuji K., Heike T., Nakahata T., Koike K.: In vitro expansion of CD34+CD38- cells under stimulation with hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. in press.

- 6) Fukuta M., Nakai Y., Kirino K., Nakagawa M., Sekiguchi K., Nagata S., Matsumoto Y., Yamamoto T., Umeda K., Heike T., Okumura N., Koizumi N., Sato T., Nakahata T., Saito M., Otsuka T., Kinoshita S., Ueno M., Ikeya M., Toguchida J.: Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media. *PLOS ONE*. 9:e112291, 2014.
- 7) Moriwaki K., Manabe A., Taketani T., Kikuchi A., Nakahata T., Hayashi Y.: Cytogenetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 100:478-484,2014.
- 8) Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T.: Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis. *Haematologica*. 99:19-27, 2014.

2. 学会発表

1)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「疾患特異的iPS細胞を活用した特発性造血障害の病態解析と新規治療法開発」

機関名 京都大学医学研究科・京都大学iPS細胞研究所・

東京大学医学部附属病院・金沢大学医薬保健研究域

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
A screening for DNA repair enzymes related to HIV-1 life cycle (poster)	Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takiuchi Y, Tada K, Takeda S, Takaori-Kondo A	Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses	2014/5/19-24	国外
CBF β stabilizes HIV-1 Vif by inhibiting MDM2-mediated degradation (poster)	Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Maruyama W, Shirakawa K, Kobayashi M, Takaori-Kondo A	Cold Spring Harbor meeting on Retroviruses	2014/5/19-24	国外
Anti-lactoferrin autoantibodies contribute to the pathogenesis of IgG4 related disease by inducing neutrophil extracellular trap formation (poster)	Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A	Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2014	2014/6/11-15	国外
Human DCs with high retinoic acid-producing capacity (poster)	Sato T, Kitawaki T, Fujita H, Iwata M, Iyoda T, Inaba K, Ohteki T, Takaori-Kondo A, Kadowaki N	the 13th International Symposium on Dendritic Cells	2014/9/14-18	国外
The Pharmacological Inhibition of KDM1A Displays Preclinical Efficacy in AML and MDS By Inducing Myelomonocytic Differentiation (poster)	Sugino N, Kawahara M, Suzuki T, Nagai Y, Shimazu Y, Fujii S, Yamamoto R, Hishizawa M, Takaori-Kondo A	The 56th ASH Annual Meeting and Exposition	2014/12/6-9	国外
Expression of Tim-1 and Its Pathogenetic Role in Primary CNS Lymphoma (poster)	Nishikori M, Kishimoto W, Arima H, Shirakawa K, Kitawaki T, Takaori-Kondo A	The 56th ASH Annual Meeting and Exposition	2014/12/6-10	国外

Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (口演)	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J-i, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimamura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M,	The 56th ASH Annual Meeting and Exposition	2014/12/6-11	国外
Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Recapitulate the Maturation Defect of Myelodysplastic Syndromes (poster)	Chonabayashi K, Kawahara M, Okita K, Nishizawa M, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y	The 56th ASH Annual Meeting and Exposition	2014/12/6-12	国外
Presepsin (soluble CD14 subtype) Is Secreted from Human Monocytes after Phagocytosis - in Vitro Analyses and a Retrospective Cohort Study in Patients with Allogeneic Stem Cell Transplantation (poster)	Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Takaori-Kondo A	The 56th ASH Annual Meeting and Exposition	2014/12/6-12	国外
Functional Interaction between APOBEC3 and HIV-1 Vif (口演)	Takaori-Kondo A	17th International Conference on Emerging Infectious Diseases Taipei	2015/1/28-29	国外
A Screening for DNA Repair Enzymes That Affect HIV-1 Infection (poster)	Yoshinaga N, Matsui Y, Shindo K, Takeda S, Takaori-Kondo A	Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015	2015/2/23-26	国外

KDM1A is a promising therapeutic target of myelodysplastic syndromes. (口演)	Noriko Sugino, Masahiro Kawahara, Takayoshi Suzuki, Sumie Fujii, Yuya Nagai, Yayoi Shimazu, Masakatsu Hishizawa, and Akifumi Takaori-Kondo	第76回日本血液学会 学術集会 大阪	2014/10/31- 11/2	国内
iPS technology revealed the genetic and functional diversity present in a single MDS patient. (口演)	Kazuhiisa Chonabayashi, Masahiro Kawahara, Keisuke Okita, Masatoshi Nishizawa, Norimitsu Kadowaki, Akifumi Takaori-Kondo, Shinya Yamanaka, and Yoshinori Yoshida	第76回日本血液学会 学術集会 大阪	2014/10/31- 11/2	国内
Modeling chronic myelomonocytic leukemia through patient-derived induced pluripotent stem cells (口演)	Taoka K, Arai S, Hosoi M, Nakamura F, Miyauchi M, Yamazaki S, Honda A, Kataoka K, Kumano K, Yoshimi A, Eto K, Nakauchi H, Nakahata T, Kurokawa M	第76回日本血液学会	2014/10/31	国内
Evidence that HLA-B*40:02 and HLA-A *31:01 are strongly involved in the presentation of autoantigens to CTLs responsible for the development of acquired aplastic anemia (poster)	Yoshitaka Zaimoku, Hiroyuki Maruyama, Kana Maruyama, Takamasa Katagiri, An T. T. Dao, Hiroyuki Takamatsu, Hirohito Yamazaki, Koichi Kashiwase and Shinji Nakao	The American Society of Hematology 56th Annual Meeting	2014/12/7	国外
What is the optimal differentiation stage of iPSC-derived cardiomyocytes for cardiac cell therapy?(poster)	Funakoshi, S., Kimura, T., Yamanaka, S., and Yoshida, Y	ISSCR 12th Annual Meeting	2014/6/19	国外

Differentiation Phase-Dependent Factors Responsible for Variation in Hematopoietic Differentiation Propensity among Human Pluripotent Stem Cells Revealed by Genome-wide Analysis of Gene Expression and DNA Methylation. (poster)	Nishizawa, M., Chonabayashi, K., Oishi, A., Takei, I., Nishikawa, M., Takaori-Kondo, A., Yamanaka, S., and Yoshida, Y	ISSCR 12th Annual Meeting	2014/6/19	国外
A Novel Purification Method for Cardiomyocytes and Endothelial Cells Derived From Human Pluripotent Stem Cells Using MicroRNA-responsive Messenger RNA. (poster)	Miki, K., Takahashi, S., Funakoshi, S., Yamanaka, S., Saito, H., and Yoshida, Y	American Heart Association Scientific Sessions	2014/11/15-19	国外
Single Cell RNA Sequencing Reveals Dynamic and Heterogeneous Changes of Transcriptome During Cardiac Differentiation in vitro. (poster)	Shunsuke Funakoshi, Masaki Nomura, Chikako Okubo, Kenji Miki, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Akira Watanabe, Yoshinori Yoshidasuke Funakoshi, Masaki Nomura, Chikako Okubo, Kenji Miki, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Akira Watanabe, Yoshinori Yoshida	American Heart Association Scientific Sessions	2014/11/15-19	国外
Very High Engraftment, proliferation, and therapeutic potential of iPSC-derived cardiomyocytes. (poster)	Shunsuke Funakoshi, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Yoshinori Yoshida	American Heart Association Scientific Sessions	2014/11/15-19	国外
iPS細胞を用いた心疾患の解析(口演)	吉田善紀	日本生化学会大会	2014/10/15	国内
Enhanced engraftment, proliferation, and therapeutics using optimized human iPSC-derived cardiomyocytes. (oral)	Funakoshi, S., Miki, K., Kimura, T., Yamanaka, S., and Yoshid, Y	The 18th Takada Science Foundation Symposium on Bioscience	2015/1/15-17	国内

Landscape of Transcriptional and Epigenetic Profile and Hematopoietic Differentiation Capacity of Human Pluripotent Stem Cells. (oral)	Nishizawa, M., Nishikawa, M., Takei, I., Chonabayashi, K., Takaori, A., Yamanaka, S., and Yoshida, Y	The 18th Takada Science Foundation Symposium on Bioscience	2015/1/15-17	国内
Synthetic mRNA switches for detection and purification of cardiomyocytes and endothelial cells derived from human pluripotent stem cells. (oral)	Miki, K., Endo, K., Takahashi, S., Funakoshi, S., Yamanaka, S., Saito, H., and Yoshida, Y	The 18th Takada Science Foundation Symposium on Bioscience	2015/1/15-17	国内
Efficient detection and purification of cells by synthetic microRNA switches (口演)	三木健嗣、遠藤慧、高橋誠弥、舟越俊介、山中伸弥、斎藤博英、吉田善紀	第14回日本再生医療学会総会	2015/3/19-21	国内
Enhanced engraftment, proliferation, and therapeutic potential in heart using optimized human iPSC-derived cardiomyocytes (口演)	舟越俊介、三木健嗣、木村剛、山中伸弥、吉田善紀	第14回日本再生医療学会総会	2015/3/19-21	国内
iPS細胞から心筋細胞分化誘導におけるシングルセル遺伝子解析 (口演)	久保周子、舟越俊介、野村真樹、三木健嗣、高木正、岡田千尋、中村正裕、山中伸弥、渡辺亮、吉田善紀	第14回日本再生医療学会総会	2015/3/19-21	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別名
Ratio of peripheral blood absolute lymphocyte count to absolute monocyte count at diagnosis is associated with progression-free survival in follicular lymphoma	Kumagai S, Tashima M, Fujikawa J, Iwasaki M, Iwamoto Y, Sueki Y, Fukunaga A, Yanagita S, Nishikori M, Takaori-Kondo A, Arima N	International Journal of Hematology	2014/4/24	国外
Plasmacytic ALK-positive large B-cell lymphoma: A potential mimic of extramedullary plasmacytoma	Hashimoto T, Fujimoto M, Nishikori M, Takeuchi K, Kimura M, Nakajima N, Miyagawa-Hayashino A, Takaori-Kondo A, Haga H	Pathology International	2014/6/27	国外

Small molecules that inhibit Vif-induced degradation of APOBEC3G	Matsui M, Shindo K, Izumi T, Io K, Shinohara M, Komano J, Kobayashi M, Kadowaki N, Harris RS, Takaori-Kondo A	Virology Journal	2014/7/6	国外
Risk factors for late-onset neutropenia after rituximab treatment of B-cell lymphoma	Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, Nishikori M, Hishizawa M, Kondo T, Kitano T, Kawabata H, Kadowaki N, Takaori-Kondo A	Hematology	2014/8/19	国外
RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells	Mikawa T, Leonart ME, Takaori-Kondo A, Yokode M, Kondoh H	Journal of Cytology & Histology	2014/10/3	国外
APOBEC3D and APOBEC3F Potently Promote HIV-1 Diversification and Evolution in Humanized Mouse Model	Sato K, Takeuchi JS, Misawa N, Izumi T, Kobayashi T, Kimura Y, Iwami S, Takaori-Kondo A, Hu WS, Aihara K, Ito M, An DS, Pathak VK, Koyanagi Y	PLoS Pathogens	2014/10/21	国外
Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma	Kobayashi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayashi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matsumura I, Taniwaki M, Kanakura Y	International Journal of Hematology	2014/11/12	国外

Monitoring mycophenolate mofetil is necessary for the effective prophylaxis of acute GVHD after cord blood transplantation	Arai Y, Kondo T, Kitano T, Hishizawa M, Yamashita K, Kadowaki N, Yamamoto T, Yano I, Matsubara K, Takaori-Kondo A	Bone Marrow Transplantation	2014/11/12	国外
Sphingolipid Pathway Regulates Innate Immune Responses at the Fetomaternal Interface during Pregnancy	Mizugishi K, Inoue T, Hatayama H, Bielawski J, Pierce JS, Sato Y, Takaori-Kondo A, Konishi I, Yamashita K	The Journal of Biological Chemistry	2014/12/17	国外
Dysregulated glycolysis as an oncogenic event	Mikawa T, ME LL, Takaori-Kondo A, Inagaki N, Yokode M, Kondoh H	Cellular and Molecular Life Sciences	2015/1/23	国外
Sensitive and validated LC-MS/MS methods to evaluate mycophenolic acid pharmacokinetics and pharmacodynamics in hematopoietic stem cell transplant patients	Kawanishi M, Yano I, Yoshimura K, Yamamoto T, Hashi S, Masuda S, Kondo T, Takaori-Kondo A, Matsubara K	Biomedical Chromatography	2015/1/28	国外
A HAMP promoter bioassay system for identifying chemical compounds that modulate hepcidin expression	Kawabata H, Uchiyama T, Sakamoto S, Kanda J, Oishi S, Fujii N, Tomosugi N, Kadowaki N, Takaori-Kondo A	Experimental Hematology	2015/1/31	国外
Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples.	Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M	Experimental Hematology	2014/5/20	国外

<p>Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia</p>	<p>Tetsuichi Yoshizato, Bogdan Dumitriu, Kohei Hosokawa, Hideki Makishima, Kenichi Yoshida, Danielle Townsley, Aiko Sato-Otsubo, Yusuke Sato, Delong Liu, Hiromichi Suzuki, Colin O. Wu, Yuichi Shiraishi, Michael J. Clemente, Keisuke Kataoka, Yusuke Shiozawa, Yusuke Okuno, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Yasunobu Nagata, Takamasa Katagiri,</p>	<p>The New England Journal of Medicine</p>	<p>2015, in press</p>	<p>国外</p>
<p>Induction of HLA-B*40:02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against hematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anemia.</p>	<p>Youko Inaguma, Yoshiki Akatsuka, Kohei Hosokawa, Hiroyuki Maruyama, Akinao Okamoto, Takamasa Katagiri, Keiko Shiraishi, Yuko Murayama, Sachiko Tsuzuki-Iba, Yuuki Mizutani, Chikako Nishii, Naoki Yamamoto, Ayako Demachi-Okamura, Kiyotaka Kuzushima, Seishi Ogawa, Nobuhiko Emi, and Shinji Nakao</p>	<p>British Journal of Haematology</p>	<p>2015, in press</p>	<p>国外</p>

Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8.	Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, Sasaki Y, Saito C, Seiki Y, Mochizuki K, Yamazaki H, Takami A, Nakao S	Eur J Haematol	2014	国外
Computational image analysis of colony and nuclear morphology to evaluate human induced pluripotent stem cells.	Tokunaga K, Saitoh N, Goldberg I, Sakamoto C, Yasuda Y, Yoshida Y, Yamanaka S, Nakao M	Sci Rep	2014/11/11	国外
Refractory IG κ /IRF4-positive DLBCL with CDKN2A/2B deletion.	Chonabayashi K, Tamori S, Taniwaki M, Fujita H, Shimazu Y, Matsui Y, Hishizawa M, Usami K, Takaori-Kondo A	Ann Hematol	2014/5/1	国外
Successful allogeneic stem cell transplantation with long-term remission of ETV6/FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia.	Chonabayashi K, Hishizawa M, Matsui M, Kondo T, Ohno T, Ishikawa T, Takaori-Kondo A	Ann Hematol	2014/3/1	国外
A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells.	Nakagawa M, Taniguchi Y, Senda S, Takizawa N, Ichisaka T, Asano K, Morizane A, Doi D, Takahashi J, Nishizawa M, Yoshida Y, Toyoda T, Osafune K, Sekiguchi K, Yamanaka S	Sci Rep	2014/1/8	国外
リプログラミング技術を用いた骨髄異形成症候群の病態解明と新規治療の可能性。iPS細胞を用いた難病研究-臨床病態解明と創薬に向けた研究の最新知見。	蝶名林 和久、吉田 善紀、高折 晃史	遺伝子医学MOOK27号	2014/2/5	国内
iPS細胞 医学のあゆみ 医学・医療のいまがわかるキーワード	吉田善紀、山中伸弥	医歯薬出版	2014/5/3	国内
iPS細胞を用いた治療	吉田善紀	臨床心不全のいちばん大事なところ	2014/2/5	国内
ES細胞とiPS細胞	吉田善紀	心臓	2014/12/1	国内

Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors.	Suzuki N., Niwa A., Yabe M., Hira A., Okada C., Amano N., Watanabe A., Watanabe K., Heike T., Takata M., Nakahata T., Saito M	Stem Cells Translational Medicine	2015/3/11	国外
Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO).	Honda Y., Tsuchida M.,, Zaike Y., Masunaga A., Yoshimi A., Kojima S., Ito M., Kikuchi A., Nakahata T., Manabe A	Br J Haematol	2014/3/4	国外
Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification.	Hasegawa D., Chen X., Hirabayashi S., Ishida Y., Watanabe S., Zaike Y., Tsuchida M., Masunaga A., Yoshimi A., Hama A., Kojima S., Ito M., Nakahata T., Manabe A	Br J Haematol	2014/6/4	国外
Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells.	Ochi K., Takayama N., Hirose S., Nakahata T., Nakauchi H., Eto K	Stem Cells Transl Med	2014/5/29	国外
In vitro expansion of CD34+CD38- cells under stimulation with hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia.	Sakashita K., Kato I., Daifu T., Saida S., Hiramatsu H., Nishinaka Y., Ebihara Y., Feng M., Matsuda K., Saito S., Hirabayashi K., Kurata T., Le U., Nakazawa Y., Tsuji K., Heike T., Nakahata T., Koike K	Leukemia	2014/8/8	国外

<p>Derivation of mesenchymal stromal cells from pluripotent stem cells through a neural crest lineage using small molecule compounds with defined media.</p>	<p>Fukuta M., Nakai Y., Kirino K., Nakagawa M., Sekiguchi K., Nagata S., Matsumoto Y., Yamamoto T., Umeda K., Heike T., Okumura N., Koizumi N., Sato T., Nakahata T., Saito M., Otsuka T., Kinoshita S., Ueno M., Ikeya M., Toguchida J</p>	<p>PLOS ONE</p>	<p>2014/12/2</p>	<p>国外</p>
<p>Cytogetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan.</p>	<p>Moriwaki K., Manabe A., Taketani T., Kikuchi A., Nakahata T., Hayashi Y.</p>	<p>Int J Hematol</p>	<p>2014/9/27</p>	<p>国外</p>
<p>Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis.</p>	<p>Morishima T, Watanabe KI, Niwa A, Hirai H, Saida S, Tanaka T, Kato I, Umeda K, Hiramatsu H, Saito MK, Matsubara K, Adachi S, Kobayashi M, Nakahata T, Heike T.</p>	<p>Haematologica</p>	<p>2014/1/1</p>	<p>国外</p>

