

領域略称名：細胞運命制御  
領域番号：3209

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「多方向かつ段階的に進行する細胞分化における運命決定  
メカニズムの解明」

(領域設定期間)  
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 東京大学・医科学研究所・教授・北村 俊雄

## 目次

①研究領域の目的及び概要	p3
②研究の進展状況	p3-4
③研究を推進する上での問題点と今後の対応策	p4
④主な研究成果（発明及び特許を含む）	p5-13
⑤研究成果の公表の状況（主な論文、ホームページ、公開発表）	p13-27
⑥研究組織と各研究項目の連携状況	p27-29
⑦研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用）	p30
⑧今後の研究領域の推進方策	p30
⑨総括班評価者による評価の状況	p30

## 「細胞運命制御」領域 平成22年度—26年度

領域代表 東京大学医科学研究所・教授・北村俊雄

補助金交付額	平成22年度	250,700 千円
	平成23年度	258,800 千円
	平成24年度	260,600 千円
	平成25年度	252,200 千円 (予定)
	平成26年度	244,100 千円 (予定)

### ①研究領域の目的及び概要

細胞の運命は、細胞外からのシグナルや内的要因によって変化する遺伝子発現によって決定される。遺伝子発現は、転写因子による転写調節と染色体ヒストンの翻訳後修飾によるエピジェネティックな調節を受け、ダイナミックに変化し細胞分化を規定する。造血細胞は、1) 多方向かつ不可逆的に分化すること、2) 細胞の単離が容易であること、3) 表面マーカーが多く同定されていることなど、細胞分化制御を解析する最もよい系といえる。また、骨髄異形成症候群などの分化異常によって引き起こされる造血器腫瘍を研究することも細胞分化制御の破綻という側面から細胞運命制御を解明するために有効である。

本領域では、正常造血細胞の分化および正常造血細胞分化が破綻した造血器疾患において、転写制御、エピジェネティクス、さらに、これらのシステムに外界からのシグナルが与える影響を研究することによって細胞分化の分子機構を解明することを目指している。哺乳類の造血系の研究に加え、非造血細胞の分化やモデル生物の造血系の研究も取り入れることによって、細胞分化の分子機構を統合的に解明することを目指す。

### ②研究の進展状況

ミエロイド系細胞、赤芽球系細胞、骨髄芽球系細胞、免疫系細胞、肝細胞、神経細胞、眼細胞、骨細胞の分化とエピジェネティクスとの関係をクロマチン沈降法などの方法論を駆使して明らかにしつつある。またこれらの細胞の分化において、C/EBP $\alpha$ 、C/EBP $\gamma$ 、Runx1、Runx3、GATA1、GATA2、GATA3、ThPOK、MafB、Pax5、Bcl11b、Hes1 などの転写因子が果たす役割を明らかにしつつある。例えば谷内、河本らは Bcl11b がミエロイド T 前駆細胞から T 前駆細胞への分化過程で重要な働きをしていることを示した。また茂呂らは最近注目されているナチュラルヘルパー (NH) 細胞の分化に GATA3 が重要な働きをすることを明らかにした。一方では、挿入的クロマチン沈降法、細胞分化によって色が変わる細胞、G0 細胞マーカー、DNA メチル化状態を可視化できる細胞など、本領域の研究に有用と考えられる方法論、システムの開発も順調に進んでいる。また造血細胞分

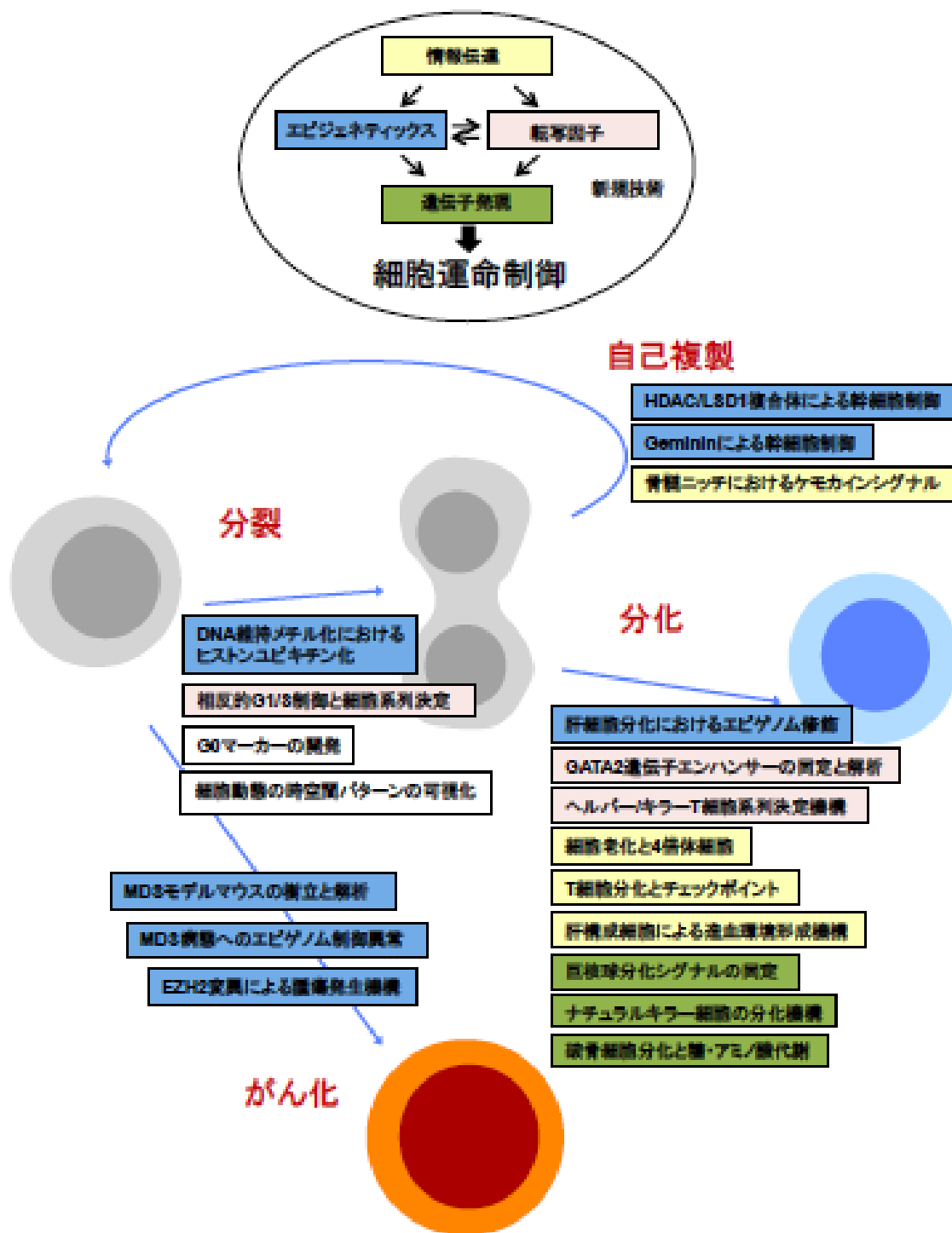
化が破綻した時に発症する骨異形成症候群（MDS）は本領域の一つの大きなテーマであるが、稲葉らはMDSの1病型である7q-症候群で欠失している遺伝子を2つ同定し細胞分化、癌化との関係を解析した。またMDS患者細胞ではRunx1やC/EBP $\alpha$ などの転写因子に加えて、最近エピジェネティクス関連分子の変異も多く報告されたが、北村らは変異型TET2、EZH2、ASXL1を発現させた骨髄細胞を移植することによりMDSマウスモデルを確立し解析中である。

### ③研究を推進する上での問題点と今後の対応策

後述のように領域内は連携もよく共同研究も盛んに行なわれており、大きな問題点は見当たらない。個々の研究者のそれぞれのプロジェクトにおいては解決していかなければならない問題点も存在すると思うが、そういう時に本領域のホームページのCell Fate Clubという領域内の交流サイトをもっと活用してもらうのが有効と考えている。現在このサイトは、学会報告やサイエンス記事に対するコメント/人材募集が中心となっているが、例えばChIPをする時の細胞破碎装置はどれが良いかなど、助言を求めるコメントなどにも利用してもらえればと考えて運営している。

④主な研究成果（発明及び特許を含む）

主な研究成果 以下の図に示したように細胞内情報伝達、エピジェネティクス、転写因子のネットワークによって決定される遺伝子発現が細胞運命制御にどのように影響を与えるかを研究して、下記のような成果をあげた。



以下に各研究グループの研究成果を、1) エピジェネティクスと分化制御、2) 転写因子と分化制御、3) 遺伝子発現と分化制御、4) 分化制御の破綻と骨髄異形成症候群(MDS)、5) 情報伝達と分化制御、6) 上記の研究に関係する方法論、7) その他、に分けてまとめる。

## 1) エピジェネティクスと分化制御

中西らは、細胞が恒久的に増殖停止するためには、細胞分裂期を回避し4媒体のDNA含量を有してG1期に移行することが必要であることを明らかにした。この細胞分裂回避はp53依存的なp21の発現誘導による分裂期開始の抑制と、未同定の因子を介した細胞質分裂抑制の2つの機構により制御されることも明らかにした。これは細胞老化機構に関する極めて興味深い結果である。一方、DNA維持メチル化を触媒するDnmt1のDNA複製部位への局在に、Uhrf1依存的なヒストンH3-K23のユビキチン化が必要であることも明らかにした。

古川らは、HDACがmicroRNAのprocessingを促進するMicroprocessor複合体のコンポーネントであることを見だし、さらにDGCR8のRNA-binding domainを脱アセチル化してprimary miRNA transcriptsからのmiRNA合成を促進していることを明らかにした。

瀧原らは、ポリコーム複合体1のメンバーであるRae28(Phc1)やScmh1が造血ホメオスタシス制御も含めた造血幹細胞の活性制御に重要な役割を果たしていることを明らかにするとともに、分子レベルではポリコーム複合体1や造血幹細胞活性を誘導するHoxb4/Hoxa9がDNA複製と分化を同時に制御することのできるGemininに対するE3ユビキチンリガーゼとして働くことを明らかにし、造血幹細胞の活性を統括する中枢因子としてGemininを同定した。そこで、Geminin-EYFPノックインマウスを作製することによってGemininを可視化するとともに、造血幹細胞が自己複製するか分化するかの運命決定におけるGemininの役割について明らかにするための実験系を確立した。

平林らは、大脳発生期における大脳皮質神経幹細胞を単離し、H3K27me3抗体を用いてクロマチン免疫沈降を行ったサンプルについて次世代シーケンサーによる解析(ChIP-seq)を行い、発生期の4つの時期から単離した大脳皮質神経幹細胞についてChIP-seqを終了し、現在データを解析している。

油谷らは、ヒト正常組織およびES細胞の分化系を用いて、組織特異的に低メチル化を示すプロモーター領域を有する遺伝子群を同定した。これらのプロモーター領域には扁平上皮ではp63、筋肉ではmyoDというようなマスター遺伝子が標的とする配列が認められ、特異的な脱メチル化による遺伝子発現の誘導が示唆された。引き続き、分化誘導系を用いてFAIRE解析を行ったところ、クロマチンへのアクセス可能な領域が時期特異的に変動することを見だし、中胚葉への誘導系でオープンとなる領域に結合する因子としてβカテニンを同定した。

縣らは、T細胞へ分化誘導可能なEBF欠損造血前駆細胞を用いて、分化誘導によって発現が上昇するBcl11bやTCF1などのT細胞分化を制御する遺伝子において、コヒーシン(Rad21)とCTCFが結合することを見出した。Rad21とCTCFをノックダウンすると、それらの遺伝子の発現がさらに上昇するとともに、分化の誘導効率が上昇する結果が得られた。

渡辺らは、グリアにコミットした網膜プロジェニター特異的に発現する遺伝子を、マイクロアレイにより同定した。このうち12種類の遺伝子に対するshRNAを作成し網膜器官培養

で機能解析したところ、7種類がグリア細胞の分化に関与していることが示された。また、網膜発生過程のヒストンH3の修飾状態を解析し、H3K27に着目し、この修飾に関連する酵素のノックアウト、ノックダウンの網膜発生を検討したところ、脱メチル化酵素Jmjd3が双極細胞の分化に必須であることが明らかになった。

幸谷らは、EBV陽性ホジキンリンパ腫がマクロファージの形質変化をもたらすEBVコードmiRNAを分泌していることを明らかにした。

安友らは、クロマチン構造を制御するCHD1の機能を知るため、CHD1<sup>fllox/fllox</sup>マウスとCD4-Creトランスジェニックマウスと交配しTリンパ球分化におけるCHD1の役割を解析した。CHD1を欠損したマウスでは胸腺でのCD4+CD8+細胞の数が約半分になり、Th1応答が増強することを見いだした。

## 2) 転写因子と分化制御

河本らは、ミエロイド-T 前駆細胞から T 前駆細胞への決定過程がチェックポイントとして働いていること、さらに転写因子 Bcl11b が重要な役割を演じている事を明らかにした (Science, 2010)。現在、多能前駆細胞から T 前駆細胞へ分化誘導できる系を用いて数時間単位の経時的な変化を遺伝子発現とエピゲノム状態について解析する研究を進めている。

山本らは、大腸菌人工染色体 (BAC) を用いたトランスジェニックマウスの解析から、*GATA2* 遺伝子上流 77 kb に、造血幹細胞、前駆細胞における *GATA2* 遺伝子のエンハンサーを同定した。

谷内らは、ThPOK サイレンサーを介した ThPOK 遺伝子の発現調節がヘルパー/キラー系列決定の本質であることから、ThPOK サイレンサー結合タンパク複合体を精製し、新規サイレンサー結合因子として Bcl11b 転写因子を同定した。さらに Bcl11b 遺伝子変異マウスを用いた解析により、Bcl11b は ThPOK 遺伝子の発現を正にも負にも制御する役割を持つことを明らかにした。

胸腺 CD4/8 両陽性細胞より CD4 T 細胞、CD8 T 細胞への分化には、それぞれ転写因子 Th-POK, Runx3 がマスターレギュレーターとして働くことが明らかとなっているが、佐藤らは細胞系列分岐に至るプロセスの中で Th-POK による系列決定は細胞周期の G1 期停止を伴う一方、Runx3 による系列決定には G1-S 期進行が必要であることを明らかにした。

藤原らは、赤血球分化における重要な GATA-1 の相互作用因子である LIM ドメイン蛋白質 LM02 の赤芽球分化に関わる遺伝子群の制御における意義を明らかにするために、ヒト CD34 陽性細胞由来の赤芽球を用いる系を確立した。

山根らは、胚発生期に存在する胎仔型赤血球と成体型多能性造血細胞の共通前駆細胞の分化方向決定の分子機構の解明するため、共通前駆細胞から成体型多能性造血細胞への分化過程における遺伝子発現変化を解析した。その結果、共通前駆細胞には赤血球分化に必須な転写因子群が既に発現しており、即時的に産生される胎仔型赤血球の形成を支持している一方、成体型多能性造血細胞では、これらの赤血球系転写因子群の発現は認められず、共通前駆細胞から分化する過程で、赤血球系転写ネットワークが抑制されることが明らかとなった。

高橋らは、造血幹細胞における MafB の機能を解析するため、MafB 領域 GFP ノックインマウスにおいて、GFP を発現している細胞は M-CSF に反応して単球・マクロファージ細胞系列

へ分化することが明らかにした。また、動脈硬化病巣で形成される泡沫細胞（マクロファージの最終分化細胞）の生存に MafB が必須の機能を有していることを明らかにした。

福永らは、G-CSF による好中球分化に必須な転写因子 C/EBP $\alpha$  の活性化機構について解析し、好中球前駆細胞において C/EBP $\alpha$  と会合する分子として BAF155, BAF170 および C/EBP $\gamma$  を同定した。BAF155 と BAF170 は、BRG1/BRM を含むクロマチン再構築複合体として C/EBP $\alpha$  に結合することを確認した。また、C/EBP $\gamma$  を高発現させると G-CSF による遺伝子発現が抑制されることから、C/EBP $\gamma$  が C/EBP $\alpha$  の活性を負に制御することを示した。

大根田らは、マウス骨髄マスト細胞 (BMMC) での *Gata1* と *Gata2* の発現制御機構は赤血球とは異なっていることを見いだした。BMMC での GATA1 の発現量は、赤血球と比較して低いレベルであったが、GATA2 の発現量は細胞分化とともに増加していた。また、GATA1 を欠失させてもマスト細胞分化に異常は見られなかったが、GATA2 を欠失させた BMMC はマクロファージと顆粒球への分化能を有する未熟な骨髄球に脱分化した。本研究によって、GATA2 がマスト細胞の機能維持に必須であることが明らかになった。

### 3) 遺伝子発現と分化制御

池田らは、骨髄中のマクロファージから破骨細胞への分化に伴う遺伝子発現解析の結果から、分化に伴う顕著な細胞形態変化に対応した、細胞内の代謝の適応や細胞周期に関する遺伝子の動態を明らかにした。

田久保らは、巨核球分化に伴って機能する遺伝子セットを同定するために現在までに造血幹細胞から巨核球前駆細胞、そして巨核球へと分化する際に発現変動する遺伝子セットを同定した。これらのうち Tescalcin 蛋白をコードする *Tesc1* 遺伝子と、CLEC2 蛋白をコードする *Clec1b* 遺伝子の個体レベルでの機能解析を行い、*Tesc1* 遺伝子はアンジオテンシンシステムを介した proplatelet の形成制御を介して巨核球の終末分化に貢献している可能性を、*Clec1b* 遺伝子はノックアウトマウスを用いた解析から、巨核球/血小板由来 *Clec1b* シグナルが造血幹細胞の細胞周期抑制に寄与している可能性を見出した。これらの結果は、巨核球が造血幹細胞ニッチとして寄与しうることを示している。

小松らは、オールトランスレチノイン酸 (ATRA) の急性前骨髄球性白血病 (APL) 細胞に対する分化誘導の分子機構について解析を行ない、ATRA 処理後、APL 細胞の NAD 濃度が著しく減少し、FOXO3A の脱アセチル化を担う NAD 依存性脱アセチル化酵素 SirT2 の活性が低下すること、SirT2 の活性阻害が APL 細胞の好中球細胞への分化を誘導することを明らかにした。

長岡らは、免疫記憶形成の鍵となる分子 AID (遺伝子 *Aicda*) の発現を指標にリンパ球を不可逆的に標識・解析している。*Aicda* コード領域に *cre* を導入した BAC DNA Tg マウスを用い、活性化後 B リンパ球での高率な細胞標識と免疫不全ホストへの細胞移入による系譜追跡の系を樹立した。また、T リンパ球の最終分化の過程でも AID を発現する新奇の細胞群を見出だし、それらが IL-10 と IFN- $\gamma$  を産生する特殊な性質を持つ事。その割合は加齢とともに上昇し、最高 25 パーセントにも達する事。Bcl-6 の転写上昇を伴う事を明らかにし



た。これら知見は、抗体遺伝子を発現しない T リンパ球での AID 発現の意義を示唆する重要な知見である。

片山らは、骨細胞特異的にジフテリア毒素 (DT) の受容体を発現させたマウスに DT を投与し骨細胞破壊を誘導することによって、DT 投与後 3 週間でリンパ球造血を特異的に支持するストローマの分化増殖不全に起因する著しいリンパ球減少を確認した。また、骨細胞破壊マウスでは全身の脂肪の脱落を観察した。パラバイオーシスの実験から、これらのネットワークは少なくとも一部は非液性因子によることを明らかにしたが、この因子として神経系を最も重要な候補としてあげた。

松本らは、自己寛容の成立機構にはたらく胸腺髄質上皮細胞の分化プロセスを研究する目的で、遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子 Aire を研究対象として遺伝子改変マウスを用いた研究を行っている。Aire 遺伝子座にタモキシフェン誘導型 Cre 遺伝子を挿入した fate-mapping マウスを作製し、Aire 発現胸腺髄質上皮細胞の胸腺内での生存半減期を測定した。また、Aire 自体には胸腺髄質上皮細胞に対するアポトーシス誘導作用がないことを示唆する成績を得た。このことは、Aire が胸腺髄質上皮細胞の分化を制御することで二次的に自己抗原遺伝子の発現制御を行うとする成熟化モデルを支持している。

茂呂らが、新しいリンパ球として同定した Natural Helper (NH) 細胞は、Th2 サイトカインを産生することでアレルギーや寄生虫感染で重要な役割を担うこと、他のリンパ球の様にリンパ節には存在せず、定常時に脂肪組織に局限して存在することが分かっている。NH 細胞が、どこでどのように分化するかを明らかにする。茂呂らは、NH 細胞が骨髄の Lin<sup>-</sup>c-Kit<sup>lo</sup>Sca-1<sup>lo</sup> の前駆細胞から分化し、T 細胞同様 Notch シグナルを必要とするが胸腺を経由しないことを明らかにし、p38 を介した GATA3 の欠損により分化が抑制されることを見いだした。さらに、*In vitro* の実験から NH 細胞の分化には IL-7 と IL-25 または IL-33 刺激が必要であることを示した。

森下らは、EVI1 遺伝子が ES 細胞からグリア細胞への分化を抑制し、神経細胞への分化・Axon 突起に促進的に関与し、神経軸索伸張に関わることを示唆した。リオーマ患者由来の細胞株も EVI1 を高発現しており、EVI1 をノックダウンすると、Sox2、Musashi1、Nestin 発現が低下し、幹細胞性の消失、グリア細胞マーカーの低下が見られた。

#### 4) 分化制御の破綻と骨髄異形成症候群 (MDS)

最近、骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の細胞においてエピジェネティクスに関与するさまざまな分子の変異が同定された。北村らは、変異型 EZH2、TET2、ASXL1 を導入したマウス骨髄細胞を放射線照射したマウスに移植することによって、MDS マウスモデルを確立した。これらのマウスの一部は白血病に移行する。この系を利用してエピジェネティクスの異常と造血細胞分化異常、白血病への進展の関係を調べている。

稲葉らは、MDSの発症機序を、分化制御の破綻という側面から解明するため、正常造血分化過程でのエピゲノム制御とMDSにおけるその異常、およびMDSに特徴的な7q欠失による異常造血機序の解明を進めた。最近、7q責任遺伝子として同定した*Miki*が、染色体不安定性の惹起を通じてMDS発症に関与することを解明した(Mol. Cell in press)。

岩間らは、ES細胞で明らかとなった幹細胞の多能性を維持するヒストン修飾（ポリコーム群複合体とトライソラックス群複合体による転写抑制化と活性化の相反するヒストン修飾が共存する bivalent domain）が、造血幹細胞においても血球分化に関連する遺伝子プロモーター上に形成され、分化多能性の維持に機能することを、ポリコーム群遺伝子欠損マウスの解析から明らかにした (Cell Stem Cell 2010)。また、胸腺 T 細胞分化におけるヒストン H3K14 アセチル化の重要性を Hbo1-Brd1 HAT 複合体の解析から明らかにした。その機序の一つとして CD8 の転写活性化に障害があることを見出した。

原田らは、ヒト CD34 陽性細胞を用いた in vitro 系で、RUNX1 変異体 D171N は単独では増殖能を欠くことを見出し、BMI1 との協調作用により MDS を発症することを in vitro およびマウス BMT モデルを用いた in vivo 系で検証した。さらに、RUNX3 の変異解析および CD34 陽性細胞における RUNX3 定量を行った結果、RUNX3 機能的ドメイン内の変異は認められなかったが、臨床病勢と RUNX3 高発現に相関がみられた。

## 5) 細胞内情報伝達と分化制御

宮島らは、マウス胎児肝臓における造血ニッチの解析を行ない、SCF, TPO, EPO は DLK1 陽性の肝芽細胞で強い発現が認められたが、EPO は肝辺縁部の p75NTR 陽性細胞が強く発現することを示した。c-Kit 陽性の未分化造血細胞は肝臓全体に存在していたが、未分化赤芽球は肝中心部に多く、肝辺縁部では TER119+ のより分化の進んだ赤芽球が多く認められた。このことから、肝辺縁部の p75NTR 陽性細胞が赤芽球分化に寄与することが示唆された。

杉山らは、骨髄微小環境（ニッチ）の構成細胞として CXCL12 高発現細胞（CAR 細胞）を提唱してきたが、血液細胞への系列決定におけるケモカインシグナルの標的となる前駆細胞の候補を同定し、さらに、造血幹細胞の多分化能におけるケモカインシグナルの役割の評価が可能な CXCL12 遺伝子欠損誘導マウスを作成した。

仁科らは、細胞の生死の運命決定に関与する JNK シグナル系が、マウス脳形成時の神経軸索伸長 (*J Neurosci* 2011; *J Signal Trans* 2012) や概日リズム周期の制御 (*J Biol Chem* 2012a) に必須であることを見出し、ストレス応答時とは異なる生理機能を担っていることを明らかにした。また、器官サイズを制御する転写共役因子 YAP は、細胞質では Hippo シグナルによるリン酸化制御を、核内では CBP/p300-Sirt1 のアセチル化-脱アセチル化酵素による制御を受けていることを見出した (*J Biol Chem* 2012b)。

## 6) 上記の研究に関する方法論

細胞が G0 から G1 に移行する時、p27 が核外に移行しユビキチン化され分解される。北村らは、このことを利用して、p27 が分解されると色が消える細胞系を樹立した。この細胞系では発色している細胞が細胞周期 G0 期にいることが確認された。この G0 マーカーを利用して細胞周期の G0 期を物質的に定義することを目的として研究を進め、G0 に特異的と思われる分子を2つ同定し解析中である。また、G0 マーカーを組み込んだトランスジェニックマウスを樹立した。

阪上-沢野らは、細胞周期インディケータ Fucci の改良を進め、Fucci4 を実用的に完成させた。Fucci4 は、細胞周期を通じて蛍光を消失する時間がなく、また G1, S, G2/M 期をそれぞれ別の蛍光色でハイライトする。現在は、このインディケータのノックインマウスの樹立を進めている。同時に、様々な Ubiquitin Ligase の基質をもちい、細胞動態を可視化するインディケータや、DNA メチル化状態を可視化するインディケータの作製を進めている。

藤田らは、みずから開発した挿入的クロマチン免疫沈降法 (iChIP 法) を利用し、*Pax5* 遺伝子プロモーター領域に存在する機能分子 (DNA・RNA・蛋白質) を網羅的に同定することで、B 細胞分化機構の解明を目指す。これまでに、iChIP 法で解析するためのニワトリ B 細胞株ならびに陰性対象としてマクロファージ様細胞株を樹立した。さらに、iChIP 法で *Pax5* 遺伝子プロモーター領域を単離し、そこに存在している一部の機能蛋白質 (転写因子、クロマチン関連因子等) を同定することに成功した。

## 7) その他

伊藤らは、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析で、TAM から ML-DS の進展時に起こる未知の遺伝子異常の同定を行った。24 症例の腫瘍 (TAM, ML-DS) と寛解時の検体から genomic DNA を抽出後、次世代シーケンサーで全エクソンシーケンスを行った。得られた候補遺伝子をサンガー法で validation した結果、TAM では GATA1 遺伝子以外の変異は平均 0.7 個、ML-DS では平均 4 個であった。

星居らは、mTOR 複合体1の構成分子もしくは、mTOR 複合体1の上流制御因子のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、mTOR 複合体1の活性と骨髄球系分化細胞の相関関係について解析をし、mTOR 複合体1の活性が低下した条件において共通した変化として、骨髄造血細胞の終末分化異常を認めた。MLL-AF9 遺伝子導入による急性骨髄性白血病モデルにおいて Raptor を欠損させた場合には、生体内において分化型白血病細胞において顕著な細胞死が誘導され、分化阻害効果が認められた。以上の結果から、正常造血・白血病の両者で mTORC1 シグナルが骨髄球細胞の細胞運命決定に関わることを明らかにした。

依馬らは、造血幹細胞の分化様式と分化経路を解明するために、赤血球、血小板を含む

主要血球すべてにKusabira Orange蛍光色素を発現したトランスジェニックマウスを作製し、その骨髄より造血幹細胞を高度に純化し、single-cell transplantationを行った。約250個の個々の移植の結果から、高い自己複製能を有する造血幹細胞、低い自己複製能を有する造血幹細胞、再構築能を有する骨髄系共通前駆細胞、再構築能を有する巨核球系前駆細胞の存在を明らかにした。

千葉らは、Hes1プロモーター下で短寿命レポーター (Ub-luc) を発現するトランスジェニックマウスの胎仔肝LSK (Lin-Scal+cKit+)細胞を培養し、Ub-lucが約2時間周期で一過性に強発現-減衰-再発現する細胞を同定した。すなわちHes1は一部の造血前駆細胞で短時間振動しており、その生理的意義を解析中である。一方、胎仔肝LSK細胞にMLL融合遺伝子を導入後移植し急性骨髄性白血病を発症させる実験系で、Hes1遺伝子欠失により白血病発症の潜伏期が30-50%短縮した。この結果は、MLL融合遺伝子に誘導されるAML発症をHes1が抑制していることを示唆する。

## **特許**

### **1. 自治医科大学 古川雄祐**

発明の名称：ホモピペラジン化合物を有効成分とするプロテアソーム阻害剤

出願番号：特願 2011-139235

出願日：平成 23 年 6 月 23 日

### **2. 順天堂大学 小松則夫**

野田 尚宏，関口 勇地，森下 総司，常田 聡，小松 則夫，蓮沼 彩，桐戸 敬太，“JAK2 遺伝子の変異解析方法”，特開2012-034580

### **3. 三重大大学 山根利之**

US patent no. 7641897: Toshiyuki Yamane, Scott Dylla, Irving Weissman: FEEDER LAYER AND SERUM INDEPENDENT EMBRYONIC STEM CELLS

取得日 2010 年 1 月 13 日

### **4. 宮崎大学 森下和広**

GPR56 を標的とした白血病幹細胞治療 森下和広 他、特願 2011-108685 , PCT/JP2012/062226 20120511 宮崎大学 20100128

5. 宮崎大学 森下和広 インテグリンalpha6-beta4を標的とした白血病幹細胞治療 森下和広 他PCT/JP2010/051109

### **6. 宮崎大学 森下和広**

PTEN→PI3K/AKT情報伝達系を標的とした癌治療 森下和広 他 PCT/JP2010/055378 20100326 宮崎大学

### **7. 神戸大 片山義雄**

(出願番号) 特願 2005-171039 (発明者) 片山義雄、久保西四郎、池田和真、谷本光音、山口信也、太田泰弘 (発明の名称) 白血球及び/又は造血幹・前駆細胞動員剤 (出願人) 国立大学法人 岡山大学、マルキンバイオ株式会社 (出願日) 2005/06/10

(登録日) 2011/10/07 (特許番号) 特許第 4839021 号 (特許権者) 国立大学法人 岡山大学、ダイソー株式会社

### **8. 神戸大 片山義雄**

(出願番号) 特願 2005-204387 (発明者) 片山義雄、久保西四郎、谷本光音、山口信也、太田泰弘 (発明の名称) ケモカイン受容体作用増強剤 (出願人) 国立大学法人 岡山大学、マルキンバイオ株式会社 (出願日) 2005/07/13

(登録日) 2011/10/07 (特許番号) 特許第 4839032 号 (特許権者) 国立大学法人 岡山大学、ダイソー株式会社

#### 9. 大阪大学・微生物病研究所 藤田敏次 藤井穂高

特定ゲノム領域の単離方法

出願日：2010年8月20日

出願番号：PCT/JP2010/064052 (国際出願)

出願人：国立大学法人大阪大学 (岩谷国際特許事務所)

#### ⑤研究成果の公表の状況 (主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等)

##### 主要論文一覧 (326論文より主なものを抜粋)

1. Ozaki, Y., Matsui, H., Asou, H., Nagamachi, A., Aki, D., Honda, H., Yasunaga, S., Takahara, Y., Yamamoto, T., Izumi, S., Ohsugi, M., and \*Inaba, T. Poly-ADP ribosylation of Miki by tankyrase-1 promotes centrosome maturation. **Mol. Cell**, *in press*
2. Oki, T., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Nishimura, K., Maehara, A., Uchida, T., Komeno, Y., Nakahara, F., Harada, Y., Sonoki, T., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2012) Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. **Leukemia** *in press*.
3. Tran, P.T., Bendapudi, P.K., Lin, H.J., Choi, P., Koh, S., Chen, J., Horng, G., Hughs, N.P., Schwartz, L.H., Miller, J.H., Kawashima, T., Kitamura, T., Paik, D., and \*Felsher, D.W. (2012) Survival and death signals can predict tumor response to therapy after oncogene inactivation. **Science Translational Medicine**, *in press*.
4. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., and \*Miyajima A. (2012) Hypertrophy and Unconventional Cell Division of Hepatocytes Underlie Liver Regeneration. **Current Biology**. *in press*.
5. Senga K., Mostov K. E., Mitaka T., Miyajima A., and \*Tanimizu N. (2012) Grainyhead-like 2 regulates epithelial morphogenesis by establishing functional tight junctions through the organization of a molecular network among claudin3, claudin4, and Rab25. **Mol Biol. Cell**. *in press*.
6. Ueda, T., Sanada, M., Matsui, H., Yamasaki, N., Honda, Zi., Shih, L.Y., Mori, H., Inaba, T., Ogawa, S., and \*Honda, H. EED mutants impair polycomb repressive complex 2 in myelodysplastic syndrome and related neoplasms. **Leukemia**, *in press*
7. Kaneko, H., Kobayashi, E., Yamamoto, M., and \*Shimizu, R. (2012) Amino- and carboxyl-terminal transactivation domains of GATA1 coordinate the hematopoietic program. **J Biol Chem** *in press*.
8. Doki, N., Kitaura, J., Inoue, D., Kato, N., Kagiya, Y., Uchida, T., Togami, K., Isobe, M., Ito, S., Maehara, A., Izawa, K., Oki, T., Harada, Y., Nakahara, F., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2012) Fyn is not essential for Bcr-Abl-induced leukemogenesis in mouse bone marrow transplantation models. **Int. J. Hematol.** 95:167-175.
9. Hirose Y., Saijou E., Sugano Y., Takeshita F., Nishimura S., Nonaka H., Chen Y.-R., Sekine K., Kido

- T., Nakamura T., Kato S., Kanke T., Nakamura K., Nagai R., Ochiya T. and [\\*Miyajima A.](#) (2012) Inhibition of Stabilin-2 elevates the circulating hyaluronic acid level and prevents tumor metastasis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 4263-4268.
10. Tanaka M. and [\\*Miyajima A.](#) (2012) Identification and isolation of adult liver stem/progenitor cells. **Methods in Molecular Biology** (Ed. Ochiya T., Humana Press) 826: 25-32.
  11. Liu N, [Matsumoto M.](#), Kitagawa K, Kotake Y, Suzuki S, Shirasawa S, Nakayama KI, Nakanishi M, Niida H, and [\\*Kitagawa M.](#) (2012) Chk1 phosphorylates the tumour suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signalling. **EMBO J.** 31,2365-77
  12. [\\*Delhase M.](#), Kim SY, Lee H, Naiki-Ito A, Chen Y, Ahn ER, Murata K, Kim SJ, Lautsch N, Kobayashi KS, Shirai T, Karin M, and [\\*Nakanishi M.](#) (2012) TANK-binding kinase 1 (TBK1) controls cell survival through PAI-2/serpinB2 and transglutaminase 2. **Proc Natl Acad Sci USA** 109 4,177-86
  13. Tanaka, S., Miyagi, S., Sashida, G., Chiba, T., Yuan, J., Mochizuki-Kashio, M., Suzuki, Y., Sugano, S., Nakaseko, C., Yokote, K., Koseki, H., and [\\*Iwama, A.](#) (2012) Ezh2 augments leukemogenicity by reinforcing differentiation blockage in acute myeloid leukemia. **Blood** June 7. [Epub ahead of print].
  14. Mochizuki-Kashio, M., <sup>W</sup>ent, G., and [\\*Iwama, A.](#) (2012) Tumor suppressor function of the polycomb group genes. (Editorials) **Cell Cycle** 11:2043-2044.
  15. Nishino, T., Osawa, M., and [\\*Iwama, A.](#) (2012) New approaches to expand hematopoietic stem and progenitor cells. (Review) **Expert Opin Biol Ther** 12:743-756.
  16. Nakamura, S., Oshima, M., Yuan, J., Saraya, A., Miyagi, S., Konuma, T., Yamazaki, S., Osawa, M., Nakauchi, H., Koseki, H., and [\\*Iwama, A.](#) (2012) Bmi1 confers resistance to oxidative stress on hematopoietic stem cells. **PLoS ONE** 7:e36209.
  17. Oguro, H., Yuan, J., Tanaka, S., Miyagi, S., Mochizuki-Kashio, M., Ichikawa, H., Yamazaki, S., Koseki, H., Nakauchi, H., and [\\*Iwama, A.](#) (2012) Lethal myelofibrosis induced by *Bmi1*-deficient hematopoietic cells unveils a tumor suppressor function of the polycomb group genes. **J Exp Med** 209:445-454.
  18. Hasegawa, A., [\\*Shimizu, R.](#), Mohandas, N., and [\\*Yamamoto, M.](#) (2012) Mature erythrocyte membrane homeostasis is compromised by loss of the GATA1-FOG1 interaction. **Blood** 119: 2615-2623.
  19. Seo, W., Ikawa, T., Kawamoto, H., and [\\*Taniuchi I.](#) (2012) Runx1/Cbfb is essential for early B lymphocyte development through regulation of Ebf1 expression. **J.Exp.Med.** 2012 Jun 4. [Epub ahead of print].
  20. Seo W, Ikawa T, [Kawamoto H.](#) and [\\*Taniuchi I.](#) (2012) Runx1-Cbfb facilitates early B lymphocyte development by regulating expression of Ebf1. **J Exp Med.** [Epub ahead of print]
  21. Bhattacharyya, J., [\\*Mihara, K.](#), Kitanaka, A., Yanagihara, K., Kubo, T., Takei, Y., Kuroda, T., Kimura, A., and [\\*Takahara, Y.](#) (2012) T-cell immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 is effective in eradicating refractory B-lymphoma cells overexpressing survivin induced by BMI-1. **Blood Cancer Journal**, *in press*.
  22. Hata, S., Hirayama, J., Kajiho, H., Nakagawa, K., Hata, Y., Katada, T., Furutani-Seiki M., and [\\*Nishina, H.](#) (2012) A novel acetylation cycle of the transcription co-activator Yes-associated protein that is downstream of the Hippo pathway is triggered in response to SN2 alkylating agents. **J. Biol. Chem.** *in press*
  23. Yamakawa, N., Kaneda, K., Saito, Y., Ichihara, E., and [\\*Morishita, K.](#) (2012) The Increased Expression of Integrin  $\alpha 6$  (ITGA6) Enhances Drug Resistance in EVI1 Leukemia. **PLoS One.** 7:e30706.
  24. Wada, T., Kikuchi, J., and [\\*Furukawa, Y.](#) (2012) Histone deacetylase 1 enhances microRNA

- processing via deacetylation of DGCR8. **EMBO Rep.** 13: 142-149.
25. Mitsunaga, K., Kikuchi, J., Wada, T., and \*Furukawa, Y. (2012) Latexin regulates the abundance of multiple cellular proteins in hematopoietic stem cells. **J. Cell. Physiol.** 227: 1138-1147.
  26. Watatani, K., Hirabayashi, Y., Itoh, Y., and \*Gotoh, Y. (2012). PDK1 regulates the generation of oligodendrocyte precursor cells at an early stage of mouse telencephalic development. **Genes to Cells** 17, 326-335.
  27. Kawamata, T., Lu, J., Sato, T., Tanaka, M., Nagaoka, H., Agata, Y., Toyoshima, T., Yokoyama, K., Oyaizu, N., Nakamura, N., Ando, K., \*Tojo, A., and \*Kotani, A. (2012) Imatinib mesylate directly impairs class switch recombination through down-regulation of AID: its potential efficacy as an AID suppressor. **Blood** 119: 3123-3127.
  28. Yazaki, M., Kamei, M., Ito, Y., Konno, Y., Wang, R.N., Toki, T., and \*Ito, E. (2012). A novel mutation of ribosomal protein s10 gene in a Japanese patient with diamond-blackfan anemia. **J Pediatr Hematol Oncol** 34:293-295
  29. Takase, H., Yamadera, R., Matsumoto, K., Kubota, Y., Ohtsu, A., Suzuki, R., Kojima, T., Mochizuki, H., Ishitobi, H., Takano, S., Uchida, K., Takahashi, S. and \*Ema, M. (2012) Genome-wide identification of vascular endothelial-specific genes during development in the mouse. **Blood** in press.
  30. Sakamoto, S., Wakae, K., Anzai, Y., Murai, K., Tamaki, N., Miyazaki, M., Miyazaki, K., Romanow, WJ., Ikawa, T., Kitamura, D., Yanagihara, I., Minato, N., Murre, C., and \*Agata, Y. (2012) E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin k locus. **J Immunol.** 188: 5547-5560.
  31. \*Koyasu, S., and Moro, K. (2012) Role of Innate lymphocytes in infection and inflammation. **Frontiers in Immunology** 3:101.
  32. \*Koyasu, S., and Moro, K. (2012) Natural “Helper” Cells in the Lung: Good or Bad Help? **Immunity** 36(23):317–319.
  33. Saito, R., Nakauchi, H., and \*Watanabe, S. (2012) Serine/Threonine kinase Melk regulates proliferation and glial differentiation of retinal progenitor cells. **Can. Sci.**, 103: 42-49
  34. Ohtani, M., Hoshii, T., Fujii, H., Koyasu, S., Hirao, A., and \*Matsuda, S. mTORC1 in Intestinal CD11c+CD11b+ Dendritic Cells Regulates Intestinal Homeostasis by Promoting IL-10 Production. (2012) **J Immunol.** 188(10):4736-40.
  35. Hoshii, T., Tadokoro, Y., Naka, K., Ooshio, T., Muraguchi, T., Sugiyama, N., Soga, T., Araki, K., Yamamura, K., and \*Hirao, A. (2012) mTORC1 is essential for leukemia-propagation but not stem cell self-renewal. **J Clin Invest.** 122(6):2114-29.
  36. Doki, N., Kitaura, J., Inoue, D., Kato, N., Kagiya, Y., Uchida, T., Togami, K., Isobe, M., Ito, S., Maehara, A., Izawa, K., Oki, T., Harada, Y., Nakahara, F., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2012) Fyn is not essential for Bcr-Abl-induced leukemogenesis in mouse bone marrow transplantation models. **Int J Hematol** 95:167-175.
  37. Oki, T., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Nishimura, K., Maehara, A., Uchida, T., Komeno, Y., Nakahara, F., Harada, Y., Sonoki, T., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2012) Aberrant expression of RasGRP1 cooperates with gain-of-function NOTCH1 mutations in T-cell leukemogenesis. **Leukemia** 26:1038-1045.
  38. Uchida, Y., Osaki, T., Yamasaki, T., Shimomura, T., Hata, S., Horikawa, K., Shibata, S., Todo, T., \*Hirayama, J., and Nishina, H. (2012) Involvement of the Stress Kinase Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 7 in the Regulation of the Mammalian Circadian Clock. **J. Biol. Chem.** 287, 8318-8326.
  39. Yamasaki, T., Kawasaki, H., and \*Nishina, H. (2012) Diverse roles of JNK and MKK pathways in

- the brain. **J. Signal Trans.** 2012: 459265.
40. Lian, G, Arimochi, H., Kitamura, A., Nishida, J., Li, S., Kishihara, K., Maekawa, Y., and \*Yasutomo, K. (2012) Manipulation of CD98 resolves type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. **J Immunol** 188:2227-2234
  41. Iwahashi S, Maekawa Y, Nishida J, Ishifune C, Kitamura A, Arimochi H, Kataoka K, Chiba S, Shimada M, and \*Yasutomo K. (2012) Notch2 regulates the development of marginal zone B cells through Fos. **Biochem Biophys Res Commun** 418:701-717.
  42. Enomoto, Y., Kitaura, J., Hatakeyama, K., Watanuki, J., Akasaka, T., Kato, N., Shimanuki, M., Nishimura, K., Takahashi, M., Taniwaki, M., Haferlach, C., Siebert, S., Dyer, M.J.S., Asou, N., Nakakuma, H., \*Kitamura, T., and \*Sonoki, T. (2011) Em/miR-125b transgenic mice develop lethal B-cell malignancies. **Leukemia** 25:1849-1856.
  43. Yoshimi, Y., Goyama, S., Watanabe-Okochi, N., Yoshiki, Y., Nannya, Y., Nitta, E., Arai, S., Sato, T., Shimabe, M., Nakagawa, M., Imai, Y., Kitamura, T. and \*Kurokawa, M. (2011) Evi1 represses PTEN expression by interacting with polycomb complexes and activates PI3K/AKT/mTOR signaling. **Blood** 117:3617-3628.
  44. Kato, N., Kitaura, J., Doki, N., Komeno, Y., Watanabe-Okochi N., Togami, K., Nakahara, F., Oki, T., Enomoto, Y., Fukuchi, Y., Nakajima, H., Harada, Y., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2011) Two types of C/EBP $\alpha$  mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models. **Blood** 117:221-233.
  45. Saito H., Takeuchi M., Chida K., and \*Miyajima A. (2011) Generation of glucose-responsive functional islets with a three-dimensional structure from mouse fetal pancreatic cells and iPS cells *in vitro*. **PLoS One** 6: e28209.
  46. Tsukahara Y., \*Tanaka M. and Miyajima A. (2011) TROP2 expressed in the trunk of the ureteric duct regulates branching morphogenesis during kidney development. **PLoS One** 6: e28607.
  47. Tanaka M., Itoh T., Tanimizu N. and \*Miyajima A. (2011) Liver stem/progenitor cells: Their characteristics and regulatory mechanisms. **J Biochem** 149, 231-239.
  48. Ozaki, Y, Matsui, H, Nagamachi, A, Asou, H, Aki, D, and \*Inaba, T. (2011) The dynactin complex maintains the integrity of metaphasic centrosomes to ensure transition to anaphase. *J. Biol. Chem* 286: 5589-5598.
  49. Honda, H., Takubo, K., Oda, H., Kosaki, K., Tazaki, T., Yamasaki, N., Miyazaki, K., Moore, K.A., Honda, Zi., Suda, T. and \*Lemischka I.R. (2011) Hemp, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation. **Proc Natl Acad Sci USA** 108, 2468-2473.
  50. Kaneko K, Ito M, Fumoto T, Fukuhara R, Ishida J, Fukamizu A, and \*Ikeda K (2011) Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling. **J Bone Miner Res** 26: 2959-2966.
  51. Mochizuki-Kashio, M., Mishima, Y., Miyagi, S., Negishi, M., Saraya, A., Konuma, T., Shinga, J., Koseki, H., and \*Iwama, A. (2011) Dependency on the polycomb protein Ezh2 distinguishes fetal from adult hematopoietic stem cells. **Blood** 118:6553-6561.
  52. Yamazaki, S., \*Ema, H., Karlsson, G., Yamaguchi, T., Miyoshi, H., Shioda, S., Taketo, M.M., Karlsson, S., Iwama, A., and Nakauchi, H. (2011) Non-myelinating Schwann cells in the mouse bone marrow niche maintain haematopoietic stem cell hibernation through TGF- $\beta$  signaling. **Cell** 147:1146-1158.
  53. Nishino, T., Wang, C., Mochizuki-Kashio, M., Osawa, M., Nakauchi, H., and \*Iwama, A. (2011) *Ex vivo* expansion of human hematopoietic stem cells by Garcinol, a potent inhibitor of histone acetyltransferase. **PLoS ONE** 6:e24298.



54. Mishima, Y., Miyagi, S., Saraya, A., Negishi, M., Endoh, M., Endo, T.A., Toyoda, T., Shinga, J., Katsumoto, T., Chiba, T., Yamaguchi, N., Kitabayashi, I., Koseki, H., and \*Iwama, A. (2011) The Hbo1-Brd1/Brpf2 complex is responsible for global acetylation of H3K14 and required for fetal liver erythropoiesis. **Blood** 118:2443-2453.
55. Yuan, J., Takeuchi, M., Negishi, M., Oguro, H., Ichikawa, H., and \*Iwama, A. (2011) Bmi1 is essential for leukemic reprogramming of myeloid progenitor cells. **Leukemia** 25:1335-1343.
56. Konuma, T., Nakamura, S., Miyagi, S., Negishi, M., Chiba, T., Oguro, H., Yuan, J., Mochizuki-Kashio, M., Ichikawa, H., Miyoshi, H., Vidal, M. and \*Iwama, A. (2011) Forced expression of the histone demethylase Fbxl10 maintains self-renewing hematopoietic stem cells. **Exp Hematol** 39:697-709.
57. Takeda, Y., Nakaseko, C., Tanaka, H., Takeuchi, M., Yui, M., Saraya, A., Miyagi, S., Wang, C., Tanaka, S., Ohwada, C., Sakaida, E., Yamaguchi, N., Yokote, K., Hennighausen L., and \*Iwama, A. (2011) Direct activation of STAT5 by ETV6-Lyn fusion protein promotes induction of myeloproliferative neoplasm with myelofibrosis. **Br J Haematol** 153:589-598.
58. Oshima, M., Endoh, M., Endo, T.A., Toyoda, T., Nakajima-Takagi, Y., Sugiyama, F., Koseki, H., Kyba, M., \*Iwama, A., and \*Osawa, M. (2011) Genome-wide analysis of target genes regulated by HoxB4 in hematopoietic stem and progenitor cells developing from embryonic stem cells. **Blood** 117:e142-150.
59. Tatsumi, K., Yamamoto-Mukai, H., Shimizu, R., Waguri, S., Sou, YS., Sakamoto, A., Taya, C., Shirata, H., Hara, T., Chung, CH., Tanaka, K., Yamamoto, M., and Komatsu, M. (2011) The Ufm1-activating enzyme Uba5 is indispensable for erythroid differentiation in mice. **Nat Commun** 2: 181.
60. Suzuki, N., Obara, N., Pan, X., Watanabe, M., Jishage, K., Minegishi, N., and \*Yamamoto, M. (2011) Specific contribution of the erythropoietin gene 3' enhancer to hepatic erythropoiesis after late embryonic stages. **Mol Cell Biol** 31: 3896-3905.
61. Asada, N., Takase, M., Nakamura, J., Oguchi, A., Asada, M., Suzuki, N., Yamamura, K., Nagoshi, N., Shibata, S., Rao, TN., Fehling, HJ., Fukatsu, A., Minegishi, N., Kita, T., Kimura, T., Okano, H., Yamamoto, M., and \*Yagita, M. (2011) Dysfunction of fibroblasts of external origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. **J Clin Invest** 121:3981-3990.
62. Pan, X., Suzuki, N., Hirano, I., Yamazaki, S., Minegishi, N., and \*Yamamoto, M. (2011) Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. **PLoS One** 6: e25839.
63. Tachibana, M., Tezuka, C., Tenno, M., Sugiyama, M., Yoshida, H. and \*Taniuchi, I. (2011) Runx1/Cbfb2 complexes are required for lymphoid tissue inducer cell differentiation at two developmental stages. **J. Immunol.** 186:1450-57.
64. \*Taniuchi, I and Ellmeier, W. (2011) Transcriptional and Epigenetic Regulation of CD4/CD8 Lineage Choice. **Adv. Immunol.** 110:71-110.
65. Kurosaka, H., Isu, N., Kuremoto, K., Hayano, S., Kawanabe, N., Rice, D., Harada, H., Ornitz, D., Taniuchi, I. and \*Yamashiro T. (2011) Core binding factor beta (Cbfb) function in the maintenance of stem cells and also orchestrate continuous proliferation and differentiation in developing tooth incisors. **Stem cells** 29:1792-803.
66. Naito, T., Tanaka, H., Naoe, Y. and \*Taniuchi, I. (2011) Transcriptional control of T cell development. **Int. Immunol.** 23:661-8.
67. Hassan, H., Sakaguchi, S., Tenno, M., Kopf, A., Boucheron, N., Carpenter, A.C., Egawa, T., Taniuchi, I. and \*Ellmeier, W. (2011) *Cd8* enhancer E8<sub>1</sub> and Runx factors regulate CD8a expression in activated CD8<sup>+</sup> T cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 108:18330-5.

68. Hama, H., Kurokawa, H., Kawano, H., Ando, R., Shimogori, T., Noda, H., Fukami, K., Sakaue-Sawano, A., and \*Miyawaki, A. (2011) Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. **Nat Neurosci.** 14(11):1481-1488.
69. Saito, Y., Nakahata, S., Yamakawa, N., Kaneda, K., Ichihara, A., Suekane, A., and \*Morishita, K. (2011) CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVII expression. **Leukemia** 25: 921-931.
70. Nishikata, I., Nakahata, S., Saito, Y., Kaneda, K., Ichihara, E., Yamakawa, N., and \*Morishita, K. (2011) Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation. **Oncogene** 30:196-207.
71. Ichihara, E., Kaneda, K., Saito, Y., Yamakawa, N., and \*Morishita, K. (2011) Angiopoietin1 contributes to the maintenance of cell quiescence in EVII high leukemia cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 416:239-245
72. Chiba, T., Miyashita, K., Sugoh, T., Warita, T., Inoko, H., Kimura, M., and \*Sato, T. (2011) IκBL, a novel member of the nuclear IκB family, inhibits inflammatory cytokine expression. **FEBS Letters** 585:3577-3581
73. \*Nagasawa, T., \*Omatsu, Y., and Sugiyama T. (2011) Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells. **Trends Immunol.** 32:315-320
74. \*Sugiyama, T., and Nagasawa, T. (2011) Emergency evacuation! Hematopoietic niches induce cell exit in infection. **Immunity** 34:463-465
75. Suda T, Takubo K., and Semenza GL. (2011) Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. **Cell Stem Cell.** 9:298-310.
76. Honda H., Takubo K., Oda H, Kosaki K, Tazaki T, Yamasaki N, Miyazaki K, Moore KA, Honda Z, Suda T, and \*Lemischka IR. (2011) HEMP, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 108:2468-73.
77. Iriuchishima H, \*Takubo K., Matsuoka S, Onoyama I, Nakayama KI, Nojima Y, and \*Suda T. (2011) Ex vivo maintenance of hematopoietic stem cells by quiescence induction through Fbxw7 $\alpha$  overexpression. **Blood.** 117:2373-7.
78. Karakawa, S., \*Okada, S., Tsumura, M., Mizoguchi, Y., Ohno, N., Yasunaga, S., Ohtsubo, M., Kawai, T., Nishikomori, R., Sakaguchi, T., Takahara, Y., and \*Kobayashi, M. (2011) Decreased expression in nuclear factor- $\kappa$ B essential modulator due to a novel splice-site mutation caused X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency. **J. Clin. Immunol.** 31:762-772.
79. \*Takahara, Y. (2011) Role for Geminin in sustaining the activity of hematopoietic stem cells. **Cell Cycle** 10:561-562.
80. Qin, H., Suzuki, K., Nakata, M., Chikuma, S., Izumi, N., Thi Huong, L., Maruya, M., Fagarasan, S., Busslinger, M., Honjo, T., and \*Nagaoka, H. (2011) Activation-Induced Cytidine Deaminase Expression in CD4 T Cells is Associated with a Unique IL-10-Producing Subset that Increases with Age. **PLoS One** 6: e29141.
81. Morito, N., Yoh, K., Maeda, A., Nakano, T., Fujita, A., Kusakabe, M., Hamada, M., Kudo, T., Yamagata, K. and \*Takahashi, S. (2011) A novel transgenic mouse model of the human multiple myeloma chromosomal translocation t(14;16)(q32;q23). **Cancer Res.** 71: 339-348.
82. Sato, K., Miyoshi, F., Yokota, K., Araki, Y., Asanuma, Y., Akiyama, Y., Yoh, K., Takahashi, S., Aburatani, H. and \*Mimura, T. (2011) Marked induction of c-Maf during Th17 differentiation and its implication in memory Th cell development. **J Biol Chem.** 286 : 14963-14971.
83. Kubota, Y., Takubo, K., Hirashima, M., Nagoshi, N., Kishi, K., Sano, K., Murakami, M., Ema, M., Omatsu, Y., Takahashi, S., Nagasawa, T., Shibuya, M., Okano, H. and \*Suda, T. (2011) Recruitment

- of vascular precursors marked by myelin protein zero in postnatal vasculogenesis. **J Exp Med.** 208:949-960.
84. Hishida, T., Nozaki, Y., Nakachi, Y., Mizuno, Y., Okazaki, Y., Ema, M., Takahashi, S., Nishimoto, M. and \*Okuda, A. (2011) Indefinite self-renewal of ES cells through Myc/Max transcriptional complexes-independent mechanisms. **Cell Stem Cell.** 9:37-49.
  85. Kusakabe, M., Hasegawa, K., Hamada, M., Nakamura, M., Ohsumi, T., Suzuki, H., Kudo, T., Uchida, K., Ninomiya, H., Chiba, S. and \*Takahashi, S. (2011) c-Maf is indispensable for the microenvironment of definitive erythropoiesis as it forms erythroblastic islands in fetal liver. **Blood** 118:1374-1385.
  86. Ishitobi, H., Wakamatsu, A., Lui, F., Azami, T., Hamada, M., Matsumoto, K., Kataoka, H., Kobayashi, M., Choi, K., Nishikawa, S-I., Takahashi, S. and \*Ema, M. (2011) Molecular basis for *Flkl* expression in hemato-cardiovascular progenitors in the mouse. **Development** 138:5357-5368.
  87. Isagawa T, Nagae G, Shiraki N, Fujita T, Sato N, Ishikawa S, Kume S, and \*Aburatani H. (2011) DNA Methylation Profiling of Embryonic Stem Cell Differentiation into the Three Germ Layers. **PLoS ONE** 6(10): e26052.
  88. Nagae G, Isagawa T, Shiraki N, Fujita T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Nonaka A, Yoshida S, Matsusaka K, Midorikawa Y, Ishikawa S, Soejima H, Fukayama M, Suemori H, Nakatsuji N, Kume S, and \*Aburatani H. (2011) Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation. **Hum Mol Genet.** 20(14):2710-21.
  89. Miyazaki, M., Rivera, RR., Miyazaki, K., Lin, YC., Agata, Y. and \*Murre, C. (2011) The opposing roles of the transcription factor E2A and its antagonist Id3 that orchestrate and enforce the naive fate of T cells. **Nat Immunol.** 12:992-1001.
  90. Nozaki, M., Wakae, K., Tamaki, N., Sakamoto, S., Ohnishi, K., Uejima, T., Minato, N., Yanagihara, I., and \*Agata, Y. (2011) Regulation of TCR Vg2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein, E2A. **Int Immunol.** 23:297-305.
  91. Kawai, Y., \*Hamazaki, Y., Fujita, H., Fujita, A., Sato, T., Furuse, M., Fujimoto, T., Jetten, AM., Agata, Y. and Minato, N. (2011) Claudin-4 induction by E-protein activity in later stages of CD4/8 double-positive thymocytes to increase positive selection efficiency. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 108:4075-4080.
  92. Fujita, T. and \*Fujii, H. (2011) Direct identification of insulator components by insertional chromatin immunoprecipitation. **PLoS One** 6: e26109.
  93. Mouri, Y., Yano, M., Shinzawa, M., Shimo, Y., Hirota, F., Nishikawa, Y., Nii, T., Kiyonari, H., Abe, T., Uehara, H., Izumi, K., Tamada, K., Chen, L., Penninger, J.M., Inoue, J., Akiyama, T., and \*Matsumoto, M.(2011) Lymphotoxin signal promotes thymic organogenesis by eliciting RANK expression in the embryonic thymic stroma. **J. Immunol.** 186:5047-5057.
  94. Fukui, R., Saitoh, S.-I., Kanno, A., Onji, M., Shibata, T., Ito, A., Onji, M., Matsumoto, M., Akira, S., Yoshida, N., and \*Miyake, K.(2011) Unc93B1 restricts systemic lethal inflammation by orchestrating Toll-like receptor 7 and 9 trafficking. **Immunity** 35:69-81.
  95. Matsumoto, M.(2011) Contrasting models for the roles of Aire in the differentiation program of epithelial cells in the thymic medulla.**Eur. J. Immunol.** 41:12-17.
  96. \*Koyasu, S., and Moro, K. (2011) Innate Th2-type immune responses and the natural helper cell, a newly identified lymphocyte population. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.** 11:109-14.
  97. \*Koyasu, S., and Moro, K. (2011) Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. **Immunology** 132:475-81.
  98. Ouchi, Y., Baba, Y., Koso, H., Taketo, M. M., Iwamoto, T., Aburatani, H., and \*Watanabe, S. (2011) b-Catenin signaling regulates the timing of cell differentiation in mouse

- retinal progenitor cells, **Mol. Cell. Neurosci.** 46: 770-780
99. Baba, Y., Iida, A., and \*Watanabe, S. (2011) Sall3 plays essential roles in horizontal cell maturation through regulation of neurofilament expression levels. **Biochimie**, 93: 1037-1046
  100. Watabe, Y., Baba, Y., Nakauchi, H., Mizota, A., and \*Watanabe, S. (2011) The role of Zic family zinc finger transcription factors in the proliferation and differentiation of retinal progenitor cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 415: 42-47
  101. Kato, N., Kitaura, J., Doki, N., Komeno, Y., Watanabe-Okochi N., Togami, K., Nakahara, F., Oki, T., Enomoto, Y., Fukuchi, Y., Nakajima, H., Harada, Y., Harada, H., and \*Kitamura, T. (2011) Two types of C/EBP $\alpha$  mutations play distinct roles in leukemogenesis: Lessons from clinical data and BMT models. **Blood** 117:221-233.
  102. Harada, Y., and \*Harada, H. (2011) Molecular mechanisms that produce secondary MDS/AML by RUNX1/AML1 point mutations. **J Cell Biochem** 112:425-432.
  103. Yamasaki, T., \*Kawasaki, H., Arakawa, S., Shimizu, K., Shimizu, S., Reiner, O., Okano, H., Nishina, S., Azuma, N., Penninger, J. M., Katada, T., and Nishina, H. (2011) Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. **J. Neurosci.** 31, 16872-16883.
  104. Miyamura, N., Nakamura, T., Goto-Inoue, N., Zaima, N., Hayasaka, T., Yamasaki, T., Terai, S., Sakaida, I., Setou, M., and \*Nishina, H. (2011) Imaging mass spectrometry reveals characteristic changes in triglyceride and phospholipid species in regenerating mouse liver. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 408, 120-125.
  105. Osaki, T, Uchida, Y., Hirayama, J., and \*Nishina, H. (2011) Diphenyleneiodonium chloride, an inhibitor of NADPH oxidase, suppresses light-dependent induction of clock and DNA repair genes in zebrafish. **Biol. Pharm. Bull.** 34, 1343-1347.
  106. Ishifune, C., Maekawa, Y., Nishida, J., Kitamura, A., Tanigaki, K., Yagita, H., and \*Yasutomo, K. (2011) Notch signaling regulates the development of a novel type of Thy1-expressing dendritic cell in the thymus. **Eur J Immunol** 41:1309-1320
  107. Yamazaki S, Ema H. Karlsson G, et al. (2011) Nonmyelinating schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche. **Cell** 147(5):1146-1158.
  108. Morita Y, Iseki A, Okamura S, Suzuki S, Nakauchi H, and \*Ema H. (2011) Functional characterization of hematopoietic stem cells in the spleen. **Exp Hematol** 39(3):351-359.
  109. Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito TI, Maruyama H, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita H, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K. and \*Chiba S. (2011) Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. **Blood** 117:128-134.
  110. Sakurai N, Maeda M, Lee SU, Ishikawa Y, Li M, Williams JC, Wang L, Su L, Suzuki M, Saito TI, Chiba S. Casola S, Yagita H, Teruya-Feldstein J, Tsuzuki S, Bhatia R, and \*Maeda T. (2011) The LRF transcription factor regulates mature B cell development and the germinal center response in mice. **J Clin Invest** 121:2583-2598.
  111. Kusakabe M, Hasegawa K, Hamada M, Nakamura M, Ohsumi T, Suzuki H, Mai TT, Kudo T, Uchida K, Ninomiya H, Chiba S. and \*Takahashi S. (2011) c-Maf plays a crucial role for the definitive erythropoiesis that accompanies erythroblastic island formation in the fetal liver. **Blood** 118:1374-1385.
  112. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S. Nakauchi H, Miyano S, and \*Ogawa S.

- (2011) Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. **Nature** 478:64-69.
113. \*Nakajima, H., Ito, M., Smookler, D.S., Shibata, F., Fukuchi, Y., Morikawa, Y., Ikeda, Y., Arai, F., Suda, T., Khokha, R. and Kitamura, T. (2010) TIMP-3 recruits quiescent hematopoietic stem cells into active cell cycle and expands multipotent progenitor pool. **Blood** 116:4474-4482.
  114. Enomoto, Y., Yamanishi, Y., Izawa, K., Kaitani, A., Takahashi, M., Maehara, A., Oki, T., Kajikawa, M., Takai, T., \*Kitamura, T., and \*Kitaura, J. (2010) Characterization of leukocyte mono-Ig receptor 7 (LMIR7)/CLM3 as an activating receptor: Its similarities to and differences from LMIR4/CLM5. **J. Biol. Chem.** 285: 35274-35283.
  115. Yamanishi, Y., Kitaura, J., Izawa, K., Kaitani, A., Komeno, Y., Nakamura, M., Yamazaki, S., Enomoto, Y., Oki, T., Akiba, H., Komori, T., Morikawa, Y., Kiyonari, H., Takai, T., Okumura, K., and \*Kitamura, T. (2010) TIM1 is an endogenous ligand for LMIR5/CD300b and LMIR5 deficiency ameliorates mouse kidney ischemia/reperfusion injury. **J. Exp. Med.** 207:1501-1511.
  116. Nakahara, F., Sakata-Yanagimoto, M., Komeno, Y., Kato, N., Uchida, T., Haraguchi, K., Kumano, K., Harada, Y., Harada, H., Kitaura, J., Ogawa, S., Kurokawa, M., \*Kitamura, T., and \*Chiba, S. (2010) Hes1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. **Blood** 115: 2872-2881.
  117. Komeno, Y., Kitaura, J., Watanabe-Okochi, N., Kato, N., Oki, T., Nakahara, F., Harada, Y., Harada, H., Shinkura, R., Nagaoka, H., Hayashi, Y., Honjo, T., and \*Kitamura, T. (2010) AID-induced T-lymphoma or B-leukemia/lymphoma in a mouse BMT model. **Leukemia** 24:1018-1024.
  118. Miyaoka Y., Tanaka M., Imamura T., Takada S. and \*Miyajima A. (2010) A novel regulatory mechanism for FGF18 signaling involving cysteine-rich FGF receptor (Cfr) and Delta-like protein (Dlk). **Development** 137, 159-167.
  119. Yamauchi S., Ito H., and \*Miyajima A. (2010) Ikbh, a nuclear Ikb protein, positively regulates the NF-kB-mediated expression of pro-inflammatory cytokines. **Proc Natl Acad Sci USA** 107, 11924-11929.
  120. Yanai H., Nakura K., Hijioka S., Kamei A., Ikari T., Ishikawa, Y., Shinozaki E., Mizunuma N., Hatake K., and \*Miyajima A. (2010) Dlk-1, a cell surface antigen on hepatic stem/progenitor cells, is expressed in hepatocellular, colon, pancreas and breast carcinomas at a high frequency. **J Biochem** 148:85-92.
  121. Okuya, M., \*Kurosawa, H., Kikuchi, J., Furukawa, Y., Matsui, H., Aki, D., Matsunaga, T., Inukai, T., Goto, H., Altura, R. A., Sugita, K., Arisaka, O., Look, A. T., and Inaba, T. (2010) Upregulation of survivin by the E2A-HLF chimera is indispensable for the survival of t(17;19)-positive leukemia cells. **J. Biol. Chem.** 285: 1850-1860.
  122. Yamasaki, N., Miyazaki, K., Nagamachi, A., Koller, R., Oda, H., Miyazaki, M., Sasaki, T., Honda, Zi., Wolff, L., Inaba, T., and \*Honda, H. (2010) Identification of *Zfp521/ZNF521* as a cooperative gene for *E2A-HLF* to develop acute B-lineage leukemia. **Oncogene** 29: 1963-1975.
  123. Nagamachi, A., Htun, P.W., Ma, F., Miyazaki, K., Yamasaki, N., Kanno, M., Inaba, T., Honda, Z.I., Okuda, T., Oda, H., Tsuji, K., and \*Honda, H. (2010) A 5' untranslated region containing the IRES element in the Runx1 gene is required for angiogenesis, hematopoiesis and leukemogenesis in a knock-in mouse model. **Dev. Biol.** 345: 226-236.
  124. Tazaki, T., Sasaki, T., Uto, K., Yamasaki, N., Tashiro, S., Sakai, R., Tanaka, M., Oda, H., Honda, Zi. and \*Honda, H. (2010) p130Cas plays essential roles in liver development by regulating sinusoidal endothelial cell fenestration. **Hepatology** 52, 1089-1099.
  125. Miyazaki, K., Miyazaki, M., Guo, Y., Yamasaki, N., Kanno, M., Honda, Zi., Oda, H., Kawamoto, H. and \*Honda, H. (2010) The role of the basic helix-loop-helix transcription factor Dec1 in the regulatory T cells. **J Immunol** 385, 7330-7339.

126. Shimada, M., Haruta, M., Niida, H., Sawamoto, K., and \*Nakanishi, M. (2010) PP1g is a phosphatase responsible for dephosphorylation of histone H3 at threonine 11 after DNA damage. **EMBO Rep.**11,883-889
127. Niida, H., Murata, K., Shimada, M., Ogawa, K., Ohta, K., Suzuki, K., Fujigaki, H., Khaw, A.K., Banerjee, B., Hande, P.M., Miyamoto, T., Miyoshi, I., Shirai, T., Motoyama, N., Delhase, M., Appella, E., and \*Nakanishi, M. (2010) Cooperative functions of Chk1 and Chk2 reduce tumor susceptibility in vivo. **EMBO J** 29:3558-3570
128. Niida, H., Katsuno, Y., Sengoku, M., Shimada, M., Yukawa, M., Ikura, M., Ikura, T., Kohno, K., Shima, H., Suzuki, H., Tashiro, S., and \*Nakanishi, M. (2010) Essential role of Tip60-dependent recruitment of ribonucleotide reductase at DNA damage sites in DNA repair during G1 phase. **Genes and Dev.**24,333-338
129. Negishi, M., Saraya, A., Mochizuki, S., Helin, K., Koseki, H., and \*Iwama, A. (2010) A novel zinc finger protein Zfp277 mediates transcriptional repression of the *Ink4a/Arf* locus through polycomb repressive complex 1. **PLoS ONE** 5:e12373.
130. Oguro, H., Yuan, J., Ichikawa, H., Ikawa, T., Yamazaki, S., Kawamoto, H., Nakauchi, H., and \*Iwama, A. (2010) Poised lineage specification in multipotent hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. **Cell Stem Cell** 6:279-286.
131. Konuma, T., Oguro, H., and \*Iwama, A. (2010) Role of polycomb group proteins in hematopoietic stem cells. (Review) **Dev Growth Differ** 52:505-516.
132. Chiba, T., Seki, A., Aoki, R., Ichikawa, H., Negishi, M., Miyagi, S., Oguro, H., Saraya, A., Kamiya, A., Nakauchi, H., Yokosuka, O., and \*Iwama, A. (2010) The polycomb-group gene Bmi1 promotes hepatic stem cell expansion and tumorigenicity in both Ink4a/Arf-dependent and independent manners. **Hepatology** 52:1111-1123.
133. Yamashita, Y., Yuan, J., Suetake, I., Suzuki, H., Ishikawa, Y., Choi, Y.L., Ueno, T., Soda, M., Hamada, T., Haruta, H., Takada, S., Miyazaki, Y., Kiyoi, H., Ito, E., Naoe, T., Tomonaga, M., Toyota, M., Tajima, S., Iwama, A., and \*Mano, H. (2010) Array-based genomic resequencing of human leukemia. **Oncogene** 24:3723-3731.
134. \*Takubo K., Goda N, Yamada W, Iriuchishima H, Ikeda E, Kubota Y, Shima H, Johnson RS, Hirao A, Suematsu M, and Suda T. (2010) Regulation of the HIF-1alpha level is essential for hematopoietic stem cells. **Cell Stem Cell.** 7:391-402.
135. Sugawara, T., Oguro, H., Negishi, M., Morita, Y., Ichikawa, H., Iseki, T., Yokosuka, O., Nakauchi, H., and \*Iwama, A. (2010) FET family proto-oncogene Fus contributes to self-renewal of hematopoietic stem cells. **Exp Hematol** 38:696-706.
136. Koizumi, T., Negishi, M., Nakamura, S., Oguro, H., Satoh, K., Ichinose, M., and \*Iwama, A. (2010) Depletion of Dnmt1-associated protein 1 triggers DNA damage and compromises the proliferative capacity of hematopoietic stem cells. **Int J Hematol** 91:611-619.
137. Aoki, R., Chiba, T., Miyagi, S., Negishi, M., Konuma, T., Taniguchi, H., Ogawa, M., Yokosuka, O., and \*Iwama, A. (2010) The polycomb-group gene product Ezh2 regulates proliferation and differentiation of murine hepatic stem/progenitor cells. **J Hepatology** 52:854-863.
138. Takayama, M., Fujita, R., Suzuki, M., Okuyama, R., Aiba, S., \*Motohashi, H., and \*Yamamoto, M. (2010) Genetic analysis of hierarchical regulation for Gata1 and NF-E2 p45 gene expression in megakaryopoiesis. **Mol Cell Biol** 30:2668-2680.
139. \*Motohashi, H., Kimura, M., Fujita, R., Inoue, A., Pan, X., Takayama, M., Katsuoka, F., Aburatani, H., Bresnick, E.H., and Yamamoto, M. (2010) NF-E2 domination over Nrf2 promotes ROS accumulation and megakaryocytic maturation. **Blood** 115: 677-686.
140. Kobayashi, E., \*Shimizu, R., Kikuchi, Y., Takahashi, S., and \*Yamamoto, M. (2010) Loss of the

- Gata1 gene IE exon leads to variant transcript expression and the production of a GATA1 protein lacking the N-terminal domain. **J Biol Chem** 285: 773-783.
141. Kaneko, H., Shimizu, R., and \*Yamamoto, M. (2010) GATA factor switching during erythroid differentiation. **Curr Opin Hematol** 17: 163-168.
142. Sakaguchi, S., Hombauer, M., Bilic, I., Naoe, Y., Schebesta, A., Taniuchi, I. and \*Ellmeier, W. (2010) The zinc finger protein MAZR is part of the transcription factor network controlling CD4/CD8 cell fate decision of DP thymocytes. **Nat. Immunol.** 11:442-448.
143. Engel, I., Hammond, K., Sullivan, B., He, X., Taniuchi, I., Kappes, D. and \*Kronenberg, M. (2010) Co-receptor choice by Va14 iNKT cells is driven by Th-POK expression rather than avoidance of CD8-mediated negative selection. **J.Exp.Med.** 207:1015-10.
144. Naito, T and \*Taniuchi, I. (2010) The network of transcription factors that underlie the CD4 vs CD8 lineage decision. **Int. Immunol.** 22:791-6.
145. Aiba, Y., Kometani, K., Hamadate, M., Moriyama, S., Sakaue-Sawano, A., Tomura, M., Luche, H., Fehling, HJ., Casellas, R., Kanagawa, O., Miyawaki, A., and \*Kurosaki, T. (2010) Preferential localization of IgG memory B cells adjacent to contracted germinal centers. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 107(27):12192-12197.
146. Hirano, M., Hoshida, T., Sakaue-Sawano, A., and \*Miyawaki, A. (2010) A poly(dimethylsiloxane)-based device enabling time-lapse imaging with high spatial resolution. **Biochem Biophys Res Commun.** 392(3):307-310.
147. \*Yokoyama, A., Lin, M., Naresh, A., Kitabayashi, I., and \*Cleary, M.L. (2010) A higher-order complex containing AF4- and ENL-family proteins with P-TEFb facilitates oncogenic and physiologic MLL-dependent transcription. **Cancer Cell** 17 (2): 198-212.

## ホームページ

「細胞運命制御」領域では公報担当の河本宏を中心として、特にホームページ (<http://www.riken.jp/cell-fate/>) に力を入れている。領域会議、国際シンポジウム、公開講座、発表論文、領域メンバーの学術賞受賞のニュースの紹介などに加えて、**Cell Fate Club** という交流サイトを作り、領域内のメンバーの意見交換の場を提供している。アクセス回数はカウントしていないが、ノーベル賞に関するコメントを掲載した時はノーベル医学・生理学賞についてコメントした際にはノーベル賞で検索をすると当初トップに出ていた。

## 公開發表等

領域会議、若手の会、国際シンポジウムを以下の要領で開催あるいは開催予定である。

第1回領域会議 平成22年度9月12-13日、富良野、参加者は約25名。

第2回領域会議 平成23年5月31日-6月2日、軽井沢、参加者は約60名。

第1回若手の会 平成23年9月23-24日、軽井沢、参加者は約40名

第3回領域会議 平成24年6月5-7日、広島、参加者は約70名。

国際シンポジウム 平成24年11月6-7日、京都で予定している。海外からの招待演者7名を含む18名の口演とポスターセッションを予定。現在、ポスター(500-700部)を作製しており、今後、各大学、関係者への配布を行なう予定である。

## 国内外の会議等での招待講演（主要な学会及びシンポジウムのみ記載）

1. Ikeda Y. Signaling between osteoclasts and osteoblasts 4<sup>th</sup> International Conference on Osteoimmunology 2010年6月20日 Corfu, Greece
2. 池田恭治「骨の代謝と老化」第54回日本老年医学会学術集会 シンポジウム平成24年6月29日 東京
3. 池田恭治「鉄と破骨細胞」第34回日本鉄バイオサイエンス学会 シンポジウム 平成24年9月12日 東京
4. Inaba T.“Development of myeloid neoplasia in mice deficient for endosome fusion facilitator (eff)-2 gene that mimic human myeloid malignancies carrying monosomy 7” 13th Japanese-German Cancer Workshop, ワークショップ 2011年9月20日 広島
5. Inaba T.“Is epigenetic suppression of the anti-oncogenes equivalent to genetic deletion in oncogenesis?”International Workshop: Epigenetics in Radiation Effects among A-bomb Survivors and their Children ワークショップ 2010年3月17日 広島
6. Kitamura, T. “Molecular Basis for AML, MDS and MPN” 第39回国際実験血液学会 プレナリー 2010年9月16日 メルボルン
7. Kitamura T. “Two types of C/EBPa mutations collaborate in inducing leukemia” USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop 2011年2月25-27日 葉山
8. Kitamura T. ”Lessons from mouse models for myelodysplastic syndromes/overt leukemia and chronic myelogenous leukemia in blast crisis: Insertional mutagenesis induced Evi-1 expression but not Hes1 expression” 日本学術振興会 二国間交流事業セミナー (2011年7月14日 福岡)
9. 北村俊雄「Animal models for AML, MDS and MPN」日本遺伝子治療学会 教育講演 2011年7月14日 福岡
10. Kitamura T. “Two types of C/EBPa mutations collaborate in inducing leukemia in a mouse BMT model” 第25回 IACRLRD (2011年9月15-17日 東京)
11. 北村俊雄「Molecular basis of leukemia,MPN and MDS」第70回 日本癌学会シンポジウム 2011年10月3-5日 名古屋
12. 北村俊雄「Mouse models for MDS/overt leukemia and CML-BC」第73回 日本血液学会シンポジウム 2011年10月14-16日 名古屋
13. Nakanishi M.“Chk1-GCN5 and PP1γ-HDAC3 collaborately regulate E2F-dependent gene expression upon DNA damage”Cold Spring Harbor Laboratory Symposium 平成22年5月18日～28日 ニューヨーク
14. 中西真、島田緑、春田真由美 「Chk1-GCN5 と PP1γ-HDAC3 複合体によるヒストンバイナリーコードの変換は DNA 損傷による E2F 標的遺伝子の発現を抑制する」日本分子生物、生化学会合同会議シンポジウム 平成22年12月10日
15. Nakanishi M.”Induction and maintenace of premature senescence by epigenetic modifiers” KSBMB2011 Annual Meetin 2011年5月15～19日ソウル
16. 中西真“Molecular mechanisms of dNTPs supply at DNA damage sites in mammals” 第70回日本癌学会シンポジウム 平成23年10月 名古屋



17. 中西真 “Inheritance of epigenetic information during DNA replication through a Uhrf1-Dnmt1 axis and replication machinery” 第 71 回日本癌学会 平成 24 年 9 月 19 日～21 日 札幌
18. Miyajima A. “Liver stem/progenitor cells in development and regeneration” Tokyo iPS/Stem Cell Symposium 2010 2010 年 11 月 24 日 東京
19. Miyajima A. “Lessons from developmental biology to generate functional liver cells from iPS cells” US-Japan Cooperative Program 2011 年 2 月 24 日ベセスダ
20. 宮島篤 「幹細胞からの in vitro における組織構築」第 10 回日本再生医療学会総会 2011 年 3 月 1 日 東京
21. 石川文彦 「Creating therapeutic strategies targeting AML stem cells」第 73 回日本血液学会学術集会(10/14/2011)名古屋
22. Ishikawa F. “Phenotype, Distribution, and Heterogeneity of Leukemic Stem Cells” 2011 Working Conference on Cancer Stem Cells(9/2/2011)Vienna
23. 石川文彦 「急性骨髄性白血病の幹細胞を標的とした治療」第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム(7/21/2011)横浜
24. 石川文彦 「humanized mouse system を用いたヒト免疫系と疾患の解析」第 15 回日本がん免疫学会総会(7/1/2011)大阪
25. 石川文彦 「humanized mouse system を用いたヒト白血病幹細胞研究」第 21 回日本サイトメトリー学会(6/25/2011)京都
26. 石川文彦 「Understanding normal and diseased human immunity using humanized mouse」2010 年日本免疫学会シンポジウム(12/3/2010)東京
27. 石川文彦 「白血病幹細胞の細胞周期と抗がん剤抵抗性」第 72 回日本血液学会学術集会シンポジウム(9/24/2010)横浜
28. 岩間厚志 「ヒト造血幹細胞の体外増幅の可能性」第 34 回日本造血細胞移植学会総会ワークショップ 2011 年 2 月 大阪
29. 岩間厚志 「エピジェネティクス update」第 40 回日本免疫学会 関連分野セミナー 2011 年 11 月 (千葉)
30. 岩間厚志 「造血器腫瘍のエピゲノム」 第 73 回日本血液学会 教育講演 2011 年 10 月 名古屋
31. 岩間厚志 「ヒト造血幹細胞の体外増幅の可能性」 第 21 回日本サイトメトリー学会シンポジウム 2011 年 6 月 京都
32. 岩間厚志 「造血幹細胞のエピジェネティクス」 第 32 回日本炎症・再生医学会 シンポジウム「疾患と再生における幹細胞生物学の新展開」 2011 年 6 月 京都
33. Iwama A. “Polycomb complexes in normal and abnormal hematopoiesis” USA-Japan Cooperative Cancer Research Workshop 2011 年 2 月 25-27 日 葉山
34. Iwama A. “Regulation of hematopoietic stem cells by the polycomb repressive complexes” International conference on stem cells and cancer. 2010 年 12 月 11-14 日 Pune, India
35. 岩間厚志 「Role of polycomb group proteins in the maintenance of self-renewal capacity and multipotency of hematopoietic stem cells」第 33 回 MCS23 日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会 シンポジウム 2010 年 12 月 神戸

36. 岩間厚志 「新規標的分子としてのポリコム複合体」第 48 回日本癌治療学会 シンポジウム 2010 年 10 月 28 日～30 日 (京都)
37. 阪上一沢野朝子、宮脇敦史 「生体における細胞周期動態を読み解く」第 52 回日本組織細胞化学会 シンポジウム 2011 年 9 月 24 日～25 日 金沢
38. Taniuchi I “Transcriptional Regulation of CD4/CD8 Lineage Choice” 第 14 回国際免疫学会 2010 年 8 月 神戸
39. Taniuchi I “Transcriptional Control of Helper versus Cytotoxic Lineage Choice” オーストリア免疫学会 2011 年 9 月 グラーツ
40. Yamamoto M. “The Keap1-Nrf2 System and Hematopoiesis” The 18th Haemoglobin Switching Conference. June 7-11, 2012 Monterey.
41. Yamamoto M, Moriguchi T, Suzuki M and Shimizu R. “GATA Factor Switching during Erythroid Differentiation” The 1st JSH International Symposium 2010 年 6 月 16-17 日 秋田
42. 横山明彦 「MLL白血病の発症メカニズム」平成23年度 第3次対がん10か年総合戦略・文部科学省 合同公開シンポジウム 2011年1月30-31日 東京
43. 横山明彦 「MLL白血病の分子メカニズム」第72回日本血液学会・シンポジウム 2011年1月30-31日 横浜
44. Katayama Y. “Regulation of Hematopoietic Microenvironment by Diverse Organs” The 16<sup>th</sup> Winter Meeting of the Korean Society of Blood and Marrow Transplantation. February 17, 2012 Muju (Korea),
45. 幸谷愛 「造血悪性腫瘍における治療標的としての miRNA」第 13 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム 平成 24 年 6 月 15 日 東京
46. 幸谷愛 ”The role of miRNA in hematological malignancy”第 70 回日本癌学会 シンポジウム 平成 23 年 10 月 5 日 名古屋
47. Takahara Y.“Current hematopoietic stem cell transplantation therapy and the perspective” The 1st International symposium on Phoenix leader education program (Hiroshima initiative) for renaissance from radiation disaster, 2012 年 2 月 21 日 広島
48. Nishina H.”RASSF7 functions as an anti-apoptotic regulator of JNK signaling by inhibiting phosphorylated MKK7 activity” 2nd RASSF Symposium July 16 2011 オックスフォード
49. 原田浩徳 「MDS 分子病態」第 73 回日本血液学会 教育講演 2011 年 10 月 14 日 名古屋,
50. Harada H. Harada Y “Molecular mechanisms of myelodysplastic syndromes by RUNX1/AML1 mutations” The 3rd JSH International Symposium プレナリー 2012 年 5 月 26 日 川越
51. 原田浩徳 「放射線関連 MDS・白血病の発症機序における RUNX1/AML1 変異の役割」第 52 回日本リンパ網内系学会総会, シンポジウム 2012 年 6 月 15 日 福島
52. 古川雄祐“Multiple myeloma: Introduction of novel drugs with unique mechanisms of action to overcome drug resistance”第 9 回日本臨床腫瘍学会学術総会 シンポジウム 2011 年 7 月 21 日 横浜

53. Matsumoto M. “Roles of Aire in thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance” Understanding Pathways of Immune-mediated Injury シンポジウム The Federation of Clinical Immunology Societies (FOCiS) 2012 年 6 月 20 日 バンクーバー
54. 茂呂和世 ナチュラルヘルパー細胞の 寄生虫感染・アレルギーにおける役割、第 77 回日本インターフェロンサイトカイン学会学術集会、招待講演、神戸、2012 年 6 月 22 日
55. 茂呂和世 IL-25 や IL-33 によって誘導される肺のナチュラルヘルパー細胞の機能解析、第 61 回日本アレルギー学会秋期学術大会 2011 年 11 月 10 日 東京
56. Moro Y. IL-33-dependent eosinophilia in the lung mediated by natural helper cells.、20th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2012、2012 年 6 月 15 日 東京
57. 安友康二「Notch シグナルによる免疫制御」日本寄生虫学会 シンポジウム 2012 年 3 月 23 日 神戸
58. 渡辺すみ子 「ゼブラフィッシュを用いた水晶体発生研究」第 116 回日本眼科学会総会シンポジウム 2012 年 6 月 6 日
59. 渡辺すみ子 「表面抗原を用いた網膜幹細胞研究」第 116 回日本眼科学会総会、シンポジウム 2012 年 6 月 6 日
60. 渡辺すみ子 “Toward molecular understanding of retinal development: application of a strategy for identifying hematopoietic stem cells” Furano conference, Advanced bioregulation and RNA 2012 年 3 月 9 日

## 国民との科学技術対話

平成 23 年度には科学未来館で開催された「免疫不思議未来」に領域としてブースを出して河本、北村が一般向け（特に子供が多い）に説明を行なった。平成 24 年度も 8 月 19 日に予定している。アンケートはとっていない。

## ⑥研究組織と各研究項目の連携状況

計画班は、6 名の研究代表者、5 名研究分担者および 6 名の連携研究者によって構成されている。公募班は 29 名の研究代表者、1 名の研究分担者および 24 名の連携研究者で構成されている。よって本領域は、計画班と公募班を合わせると 71 名の研究者により構成されていることになる（そのうち研究代表者と研究分担者は 41 名）。今年度の領域会議は、大学院生や若手の博士研究員や助教も加えて約 80 名の参加を得て、発表だけではなく、食事会、意見交換会も含めて密な連携をとるために大変役立った。

上記の領域構成のなかで共同研究は 109 件（延べ数なので双方が記載した場合は 2 回カウントとなる）行なわれているが、特筆すべきは約半分が領域の開始以降に始まった共

同研究であると言う点である。レトロウイルスベクターなど研究試料のやり取りだけのものを入れると数はもっと多くなる。このことに関連して今年度の領域会議において、この領域は他の領域に較べてまとまりや連携が良いという感想が聞かれた。以下に次世代シーケンサーとノックアウトマウスを利用した広島大学の稲葉グループが行なっている共同研究を列挙した。なかでもChIP-seqなどに関する共同研究はエピジェネティクス研究を柱の一つとしている本領域において重要なものである。

次世代シーケンサー（稲葉）

相手（敬称略）	当方の役割	概略
北村俊雄	メチル化DNA-seq	G0/G1期細胞におけるDNAメチル化の相違を検討
横山明彦	ChIP-seq, メチル化DNA-seq	MLL複合体関連因子のChIP-seq, およびDNAメチル化解析
幸谷愛	small RNA-seq	新規小分子RNA探索を目的としたシーケンス
千葉滋	mRNA-seq	細胞分化にともなう遺伝子発現変化を検討
谷内一郎	ChIP-seq	リンパ球分化に関連する転写因子結合部位を解析
中西真	ChIP-seq	エピゲノム修飾因子の結合部位に関する解析
原田浩徳	エクソンシーケンス	造血器腫瘍における遺伝子変異同定
森下和広	ChIP-seq	Evil, GATA2結合部位の解析

遺伝子改変マウス（本田）

相手（敬称略）	当方の役割	概略
田久保圭誉	p210BCR/ABLトランスジェニックマウス（提供）	CMLにおける造血幹細胞制御機構を検討
依馬秀夫	Wnt5aコンディショナルノックアウトマウス（提供）	造血幹細胞制御におけるWnt5aの機能を検討
古川雄祐	HDACとLSD1トランスジェニックマウス（共同作製）	白血病発症におけるHDACとLSD1の関与を検討 和田妙子助教が本田研に三か月間短期国内留学
渡邊すみ子	これから提供	秋までには開始

各研究項目の研究課題名及び計画研究・公募研究に参画している研究者の所属・職・氏名  
計画研究

○造血細胞分化における染色体修飾と転写因子のクロストーク

研究代表者 北村 俊雄（東京大学医科学研究所・教授）

研究分担者 山本 雅之（東北大学医学部・教授）

阪上 朝子（理研・脳科学総合センター・客員研究員）

○幹細胞分化におけるクロマチン修飾を介したエピジェネティクス制御機構

研究代表者 中西 真（名古屋市立大学大学院・教授）

研究分担者 横山 明彦（京都大学医学研究科・特定準教授）

○多能前駆細胞からT細胞系列への運命決定の分子機構の解明

研究代表者 河本 宏（京都大学再生医科学研究所・教授）

研究分担者 岩間 厚志（千葉大学・教授）

谷内 一郎（理研・免疫アレルギー科学総合研究センター・グループリーダー）

○MDS 原因遺伝子の同定と解析を通じた細胞分化制御システムの解明

研究代表者 稲葉 俊哉（広島大学原爆放射線医科学研究所・教授）

研究分担者 本田 浩章（広島大学原爆放射線医科学研究所・教授）

○肝臓における造血細胞の運命決定に関わる環境因子の解析

研究代表者 宮島 篤（東京大学分子細胞生物学研究所・教授）

○造血細胞から破骨細胞への分化転換のメカニズム

研究代表者 池田 恭治（国立長寿医療センター・研究所・部長）

公募研究

○肝細胞分化におけるエピゲノム修飾制御に関する研究

研究代表者 油谷 浩幸（東京大学先端科学技術研究センター・教授）

○ダウン症候群に伴う急性巨核球性白血病の多段階発症の分子機構

研究代表者 伊藤 悦朗（弘前大学・教授）

○造血幹細胞の分化様式の解析

研究代表者 依馬秀夫（慶応義塾大学医学部・特任准教授）

○造血系転写因子によるマスト細胞分化決定機構の解明

研究代表者 大根田 絹子（高崎健康福祉大学・教授）

○骨組織による神経を介したリンパ球分化増殖制御機構の解明

研究代表者 片山 義雄（神戸大学・講師）

○コヒーシンのによる染色体構造変化を介した造血細胞分化の制御機構

研究代表者 縣 保年（京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学分野・准教授）

○ATRA による APL 細胞の分化誘導の分子メカニズム

研究代表者 小松則夫（順天堂大学医学部内科学血液学講座・教授）

○マスターレギュレーターを介した相対的 G1/S 制御による細胞系列分岐のメカニズム

研究代表者 佐藤 健人（東海大学医学部・基礎医学系・生体防御学准教授）

○造血幹細胞から血液細胞へのケモカインシグナルによる系列決定機構の解明

研究代表者 杉山 立樹（京都大学 再生医科学研究所・助教）

○造血幹細胞における MafB の機能解析

研究代表者 高橋 智 (筑波大学・教授 筑波大学生命科学動物資源センター・センター長)

○造血幹細胞の自己複製と分化の誘導を掛け分ける分子基盤

研究代表者 瀧原 義宏 (広島大学・教授)

○低酸素適応システムによる巨核球への分化・成熟過程の解析

研究代表者 田久保 圭誉 (慶應義塾大学医学部・助教)

○造血細胞運命決定において Hes1 の可逆的短時間発現変動が果たす役割

研究代表者 千葉 滋 (筑波大学・教授)

○B リンパ球終末分化機構の解明

研究代表者 長岡 仁 (岐阜大学 医学研究科 分子病態学・教授)

○MAP キナーゼ・Hippo シグナル系による細胞運命決定制御の解明

研究代表者 仁科 博史 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野・教授)

○RUNX ファミリーの異常による細胞分化制御破綻と新たな MDS 発症機構の解明

研究代表者 原田 浩徳 (広島大学原爆放射線医科学研究所・講師)

○ポリコーム群タンパク質による神経幹細胞の多分化能制限メカニズムの解析

研究代表者 平林 祐介 (東京大学分子細胞生物学研究所・助教)

○造血細胞の増殖・分化を制御するクロマチン構造変換の分子機構の解明

研究代表者 福永 理己郎 (大阪薬科大学・薬学部・生化学研究室・教授)

○挿入的クロマチン免疫沈降法を利用した B 細胞分化維持機構の解析

研究代表者 藤田 敏次 (大阪大学・微生物病研究所・助教)

○赤芽球における LM02 を介した転写制御機構の解明

研究代表者 藤原 亨 (東北大学・血液分子治療学寄附講座・助教)

○ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) による血液細胞運命決定制御の全体像の解明

研究代表者 古川 雄祐 (自治医科大学 幹細胞制御研究部・教授 同 分子病態治療研究センター・副センター長)

○mTOR 複合体 1 を介した細胞分化制御機構の解明

研究代表者 星居 孝之 (金沢大学・がん進展制御研究所・助教)

○胸腺髄質上皮細胞分化機構の解明

研究代表者 松本 満 (徳島大学・疾患酵素学研究センター・教授)

○EVI1 は造血及び神経幹細胞の運命を制御する

研究代表者 森下 和広 (宮崎大学医学部機能制御学講座腫瘍生化学分野・教授)

○ナチュラルヘルパー細胞の分化機構の解明

研究代表者 茂呂和世 (JST・さきがけ研究員 慶應義塾大学・共同研究員)

○胚発生過程における多能性造血細胞の分化方向決定機構の解明

研究代表者 山根 利之 (三重大学大学院医学系研究科・講師)

○CHD によるクロマチン構造制御が規定する細胞運命

研究代表者 安友 康二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授)

○ホジキンリンパ腫の微小環境における“リプログラミング”に関わる小分子 RNA の解析

研究代表者 幸谷 愛 (東海大学創造科学技術研究機構医学部門・特任准教授)

○哺乳動物網膜をモデル系とした神経・グリア分化制御分子基盤の解明

研究代表者 渡辺 すみ子 (東京大学医科学研究所 特任教授)

## ⑦研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

各大学ともに既存の設備を有効利用している。また、広島大学の次世代シーケンサーや油谷研の次世代シーケンサー、発現マイクロアレイは領域内の研究者に有効活用されている。

## ⑧今後の研究領域の推進方策

全体として各研究班間の連携状況も良く、共同研究もスムーズに行なわれる雰囲気がある。今年度の領域会議も、質疑応答で「そのノックアウトマウスなら私の研究室にありますから、使ってください」などのコメントがあるなど、大変オープンな雰囲気で行なわれたので良かった。今年度は11月に京都で国際シンポジウムを予定している。海外からの演者はシンポジウムの前後に領域内の研究者の大学や研究所を訪問しセミナーを行なうなど、折角の機会を有効に利用して領域の研究を推進することに役立てたい。

平成23年度に行なった領域内の若手育成のための「若手の会」は参加者から大変評判が良く、中には毎年開催して欲しいという意見もあった。総括班費として計上していないので予算的に厳しいが、可能であれば4年目か5年目に開催できればと考えている。

領域メンバー交流の場としてホームページ上に設けたCell Fate Clubはそれなりに活発であるが、現時点までは投稿する人はやや限られている傾向がある。さらなる交流活発化のために多くの人に参加できるようメンバーにお願いする。

研究内容については、領域全体がエピジェネティクス関連を中心として有機的に連携している様子が領域会議で実感できた。今後、国際シンポジウム、領域会議、ホームページを通じて、領域の連携をますます推進するよう努力する。

## ⑨総括班評価者による評価の状況

外部から総括班に加わっていただいているメンバーは3名である。皆さん多忙もあり、なかなか領域会議に参加していただけない状況であるが、今年度の領域会議にはがんセンターの牛島先生に参加していただき以下のように大変良い評価をいただいた。

『6月6-7日の二日間、領域会議に参加させて頂きました。領域の目的である細胞分化における運命決定の機構の解明と制御のため、転写因子によるエピゲノムの制御、逆に、エピゲノムによる転写因子への反応性の変化について、詳細なアプローチがなされていることに、興奮させられました。学術新領域の重要な意義である研究分野の融合による相乗効果が、血液細胞分化と転写、転写とエピゲノムの面で、また、ヒト材料を用いた研究とマウスを用いた研究とが補完することで、明確に発揮されていました。それを支える、人の交流、技術や試薬の共有、マウスなど貴重な資源の提供もスムーズに行われていると感じました。更に、もう一つの重要な意義である若手研究者の育成も、全国各地の研究室からの若手が参加しており、質問時間が不足するくらいの活発な質問がなされ、交流時間が不足するくらい、力強く行われていました。今後、具体的な成果として領域内での共著の論文が発表され、一層の研究分野の融合、様々な交流、元気で幸せな若手の育成が進むことを、大いに期待しております。』