

平成 30 年 4 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25112001

研究課題名(和文)生殖細胞のエピゲノムダイナミクスとその制御

研究課題名(英文)Regulation of epigenome dynamics and regulation in germ cells

研究代表者

篠原 隆司(Shinohara, Takashi)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30322770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 43,600,000円

研究成果の概要(和文)：本領域は1)生殖系列細胞の発生過程においてエピジェネティックネットワークがどのように形成・維持されるのかを明らかにし、2)エピゲノムの乱れによる生殖細胞の遺伝子発現異常をエピゲノム操作により正常化・機能改善を行うという二つの目標を掲げて5年間研究を行った。その結果、生殖細胞の性決定因子同定、精子幹細胞からの多能性細胞誘導、精子の妊孕性に必須な遺伝子の同定、ヒストンシャペロンの着床における役割の解明、多能性幹細胞からの始原生殖細胞誘導におけるエピゲノム解析などの優れた研究成果が得られ、領域内共著論文は30.6%に及び計画は概ね順調に進んで来た。若手研究者も4名が教授へと昇進した。

研究成果の概要(英文)：Our goal is to understand how the epigenetic network develops in the germline and how they are maintained thereafter. We also tried to correct or improve germline cells by epigenetic manipulation. We have conducted research for 5 years and obtained several important findings. This includes identification of sex determinant in the germline cells, derivation of pluripotent stem cells from spermatogonial stem cells, discovery of essential genes for completing spermatogenesis, analysis of the role of histone chaperone in implantation, and epigenome analysis of primordial germ cell-like cells during development from pluripotent stem cells. A total of X papers were published and Y% of them were conducted by collaboration by researchers in this research group. Four members were promoted to full professor.

研究分野：生殖生物学

キーワード：エピジェネティクス 精子形成 卵子形成 核移植

1. 研究開始当初の背景

- (1) 哺乳類の生殖細胞の研究は 20 世紀の半ばに初期胚の培養系の確立に始まり、現代に及ぶまで急速に発展してきている。In vitro fertilization 法が開発され、ついには 1978 年に試験管ベビーの誕生に至った。現在の日本では 30 人に一人はこれらの補助生殖医療により生まれている。その後、生殖細胞の研究はさらに ES 細胞の樹立や核移植技術による体細胞クローンの誕生をもたらした。これらの研究からゲノムインプリンティング機構が発見され雌雄の生殖細胞の遺伝子情報が異なる制御を受けることが証明されたのみならず、卵子には体細胞の核をリプログラミングする能力があることが明らかとなった。またつい昨年にも卵子の細胞質置換によるミトコンドリア病の治療が英国議会で承認され、広くマスコミに取り上げられた。このように生殖細胞研究はその学問的な価値にとどまることはなく、我々の生活様式に広汎な影響を及ぼしており、その研究は現在も新たな可能性を提供しつつある。
- (2) 我が国ではこれまで特定領域研究 (B) 「生殖細胞系列の制御機構と発生工学」(H11-14 年度)、「生殖細胞の発生プロセス再プログラム化とエピジェネティクス」(H15-19 年度)、「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」(H19-24 年度)において生殖細胞研究者が活発に相互作用する場を提供してきた。生殖細胞増幅法の開発とその多能性細胞への転換、雌ゲノムのみをもつ胚からの産子作出、生殖細胞決定因子の同定、多能性幹細胞からの子孫作出などはこれらの特定領域の研究代表者から報告された我が国発のオリジナルな研究成果であり、日本を生殖細胞研究の世界トップレベルに押し上げた。
- (3) 特定領域研究の進展に伴い、急速に注目されるようになってきたのは生殖細胞の運命決定におけるエピジェネティック（後天的）な遺伝子制御の役割である。ヒストンのメチル化修飾研究は、2000 年に動物細胞で初めてリジンのメチル化酵素の実体が明らかにされてスタートしたが、過去 10 年において数多くのヒストンメチル化・脱メチル化酵素が

次々と同定された。また DNA メチル化とヒストン修飾の連動や生殖細胞特異的な small RNA による DNA メチル化の誘導なども発見され、その詳細な分子メカニズムが明らかにされつつある。当初はクローン動物にエピジェネティックな異常が頻発することから関心が高まり、研究が加速した結果、高度に最終分化した配偶子が全能性を持つ受精卵を経て初期胚へと至るダイナミックなリプログラミングの過程にエピゲノム制御が果たす役割は非常に大きいことが分かって来た。生殖細胞はその発生・分化の過程で広汎なエピジェネティックな遺伝子発現変化が起こる点で体細胞とは大きく異なる。実際に生殖細胞には体細胞には存在しないような独自のエピジェネティック制御因子が同定されており、これらは生殖細胞の異なる発生ステージにおいて独自の「ネットワーク」を形成することが判明した。そしてその破綻は個体の発生異常や流産、不妊症を引き起こすことも明らかになってきた。

- (4) こうしたエピジェネティクス分野の発展と並行して、遺伝子の包括的発現解析や次世代シーケンシング技術も急速に進歩してきた。クローン個体のような極端な異常でなくとも、補助生殖医療により生まれてきた一見「正常」だと考えられていた個体の一部にも、エピゲノムの異常が見られることも最近分かってきた。さらに、これまでは生殖細胞のもつエピゲノムは受精によりリセットされ、次世代に伝わらないとされてきたが、この常識を覆す発見もなされつつある。例えば、親個体の生存環境の異常が生殖細胞に影響を及ぼし次世代で糖尿病や不妊症などが引き起こされる、いわゆる Epigenetic inheritance と呼ばれる現象はこれに相当する。数多くのエピゲノム制御因子が同定された今もこれら生殖細胞エピゲノムのリプログラミング異常の原因は分かっていない。このため、これまで行われていたエピゲノム制御因子の同定やその機能解析を超えた、時空間軸をふまえた 4 次元的な生殖細胞エピゲノムのダイナミクスを解析する必要が生じている。

## 2. 研究の目的

こうした背景から、領域代表者は生殖細胞研究の次の重要なテーマとして 1) 時間軸に注目し、エピジェネティックネットワークが生殖系列細胞の発生過程においてどのように形成・維持されるのか、その分子機構の解明を明らかにする必要があると考えた。特に次世代シーケンサーの機能向上により 500 個程度の少数の細胞でも全ゲノムのメチル化シーケンスを決定できるようになってきた現在、個々の細胞のエピゲノムの状態の解析と既に多く同定されたエピゲノム制御分子のどれが鍵分子となり、どのような「文法」に従い、生殖細胞の運命決定に影響するかを見いだすことは次の最重要課題である。

もう一つの重要な研究目標は、2) 生殖細胞のエピゲノム操作である。例えば、小倉（計画）は核移植クローンの遺伝子発現の乱れをゲノムワイドで解析し、その原因が X 染色体からの遺伝子発現異常にあることを発見した (**Science** 2010)。さらに小倉らは X 染色体の遺伝子発現制御因子である XIST 遺伝子を発現抑制することで X 染色体遺伝子の発現を改善させ、核移植クローンの産仔作製率を 10 倍程度向上させた。この例に限らずヒト悪性腫瘍に対して DNA メチル化やヒストン修飾酵素阻害薬を用いる治療法が確立されつつある。これらの事実を鑑みると、エピゲノムの乱れによる遺伝子発現異常を外来操作により正常化・機能改善できる可能性が現実化しつつある。こうした生殖細胞のエピゲノム操作を生殖細胞のもつ可能性を引き出していくためのもう一つの重要課題として位置づけ、当領域で推進する。

## 3. 研究の方法

### 基本的な研究戦略

「精子形成」を研究する項目 A01、「卵子形成から初期発生」を研究する項目 A02 と「エピゲノム解析」項目 A03 とを総括班の下に置く。A01 と A02 により雌雄生殖細胞が受精を境目にして次世代をつなぐ全てのステージをカバーできることになる。しかしながら、エピゲノムのダイナミクス制御因子はまだ多くが同定されたのみで、どのようにしてネットワーク形成・維持に関わって行くのかは不明である。そこで、発生段階の異なる生殖細胞を専門とする研究者が実験材料とデータ及び解析のノウハウを共有することで、この過程を詳細に連携して解析し、この問題の解決に挑む。さらに A03 が側方から最新のエピゲノム解析技術を提供することで全体として時間に沿ったエピゲノムダイナミクスを評価できるシステムを構築する。平成 25 年度は試験管内での実験系の解析に重点を置き、平成 26 年度以降は上記の課題を継続すると共に、動物個体の解析を

スタートし、各研究グループの連携とエピゲノム解析技術の活用によりエピゲノムダイナミクスを明らかにする。具体的には、A01 では精子形成細胞を対象とする。

相賀はこれまでにショウジョウバエホモログとして同定された RNA 代謝分子 Nanos2 のマウスホモログの機能解析を行ってきた。その結果、Nanos2 が精子幹細胞の未分化維持に必須であるのみならず、性分化や生殖細胞の RNA 代謝に関与することを明らかにしてきた。特に最近の研究で Nanos2 が DNA メチル化酵素の発現を制御することを明らかにしたことから、本領域では Nanos2 の雄性エピゲノム獲得における役割の解析を行う。篠原は生殖細胞の試験管内増幅に初めて成功し、こうして樹立した精子幹細胞由来の Germline stem (GS) 細胞と精子幹細胞移植法を用いて精子幹細胞のエピゲノム安定性の解析とその破綻の誘導を試みる。中馬は精子形成における Tudor 遺伝子群の役割について網羅的に解析をおこなってきた。本領域ではプロテオミクスや次世代シーケンサーによる Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) シーケンス法等のオミクス解析手法を組み合わせる生殖幹細胞 (GS 細胞) から減数分裂移行におけるエピゲノム基盤とクロマチン動態の解明、またゲノム-エピゲノム制御の環境応答について解析を行う。

A02 では卵子から初期胚への移行というもっともダイナミックな変化に注目する。齋藤（都）は今回のマウスを主体とした申請の中で唯一ショウジョウバエを対象として研究している点で異色である。これは小分子 RNA 研究がショウジョウバエ研究において先駆的になされており、マウス小分子 RNA の解析を行っている中馬、佐々木らとの相互作用を期待しているためである。齋藤（都）は独自に開発したショウジョウバエ卵巣細胞株を用いてトランスポゾンからの生殖ゲノムの防御機構の解明を試みる。中村は長らく不明であった着床前胚における能動的 DNA 脱メチル化機構に関わる分子 PGC7 をクローニングし、その機能解析を行うことにより新たな局面を切り開いた。本研究ではその発見の過程で同定した着床前胚特異的に発現する遺伝子群の機能解析を行う。伊川は受精研究のエキスパートであり、これに加えて胎盤への遺伝子導入など独自の技術を確立した。既に 15 系統におよぶ不妊マウスを作製しており、受精に伴うエピゲノムダイナミクスを卵子活性化やエピジェネティクスを可視化できるマウスを用いて解析する。東田は未解明であったヒストンメチル化修飾消去機構の解明に取り組み、世界で初めて新規のヒストン脱メチル化酵素ファミリーとして JmjC ドメイン含有タンパク質ファミリーを同定した

実績を持つ。これまでに卵・初期胚で機能する複数のクロマチン脱修飾分子群を同定しており、その網羅的解析により卵・初期胚のエピゲノム制御機構の解析を行う。

A03は最先端のエピゲノム研究技術を駆使した生殖細胞のエピゲノム解析を行う。小倉は顕微授精/核移植クローン技術のパイオニアであり、本領域では核移植クローン技術と次世代シーケンサー技術と組み合わせることで生殖サイクルにおけるエピジェネティクス変化を機能的に解析する。幸田は顕微授精操作が新生仔期に至っても消えることのない遺伝子発現の変化を引き起こすことをマウスで初めて示した。また、この研究から顕微授精によって影響を受ける遺伝子の多くは、体細胞クローニングによって生まれたマウスにおいても影響を受けることを明らかにした。これら臨床的な意義の高い発見を基盤として、顕微授精が初期胚における胎児側からの遺伝子発現活性化 (zygotic gene activation) に与える影響の全貌を明らかにする。佐々木はゲノムインプリンティング現象の発見者である Surani 博士のもとで研鑽を積み、ゲノムインプリンティング研究の黎明期から現在までエピジェネティクス研究の国際的なリーダーとして活躍してきた。本領域では次世代シーケンサーを用いたエピゲノム解析を駆使し、生殖細胞や初期胚における DNA メチル化とヒストン修飾の関連をエピゲノム状態の安定制御に関わる分子群との相互作用に着目して解析する。特に A03 グループは他グループに比してエピゲノム解析に習熟しているという強みがある。従って、時間軸にそって生殖系列細胞を研究する研究者と技術軸を中心としたエピゲノム解析とが交差することで、時間軸に沿ったエピゲノムのダイナミクス解析を進めていくことが可能であると考えている。

計画研究代表者は、この研究分野で国際的にも独創性の高い研究を行って来た若手、中堅の研究者を集めて構成した。研究組織は3研究項目、総勢 10 名の計画研究組織からスタートする。公募研究については、研究項目 A01, A02 については各 5 件、技術開発を目指す A03 については 2 件の合計 12 件の一般公募研究を行う。公募研究は計画研究者のカバーできなかった分野を補填し、我が国の生殖細胞・エピゲノム研究の発展を目指す。

#### 4. 研究成果

##### 研究項目 A01「精子形成」

計画研究 1 (研究代表者 相賀裕美子) は Nanos2 が精子幹細胞の未分化制御に関わることを示した (Dev Cell 2015)。生殖細胞の性決定に関わる雌化因子として、STRA8 と SMAD4 を同定した (Plos Biol 2016)。また、

精子幹細胞の維持には NANOS2 を介した mRNP 機能が必須であり (Dev Cell 2015)、NANOS2 の安定性に E3 リガーゼ NEDD4 が重要な役割を果たすことを証明した (Nat Comm 2017)。

計画研究 2 (研究代表者 篠原隆司) は G 培養精子幹細胞である germline stem cell (GS 細胞) の自己複製に活性酸素が必要であることを示し (Cell Stem Cell, 2013)、GS 細胞における Dmrt1 の発現低下が GS 細胞のリプログラミングを誘導して多能性を誘導することを明らかにした (Genes Dev 2013)。更に精子幹細胞のがん化に関わる Myc 遺伝子の発現制御がユビキチンリガーゼである Fbxw7 により起こり (PNAS 2014)、Myc が GS 細胞の解糖系を促進することで自己複製分裂が活性化されることを見いだした (Genes Dev 2016)。人工染色体やアデノ随伴ウイルスを用いた GS 細胞の遺伝子導入技術の開発も行った (Stem Cell Reports 2017, Stem Cell Reports 2018)。

計画研究 3 (研究代表者 中馬新一郎) は、GS 細胞を幹細胞から第一減数分裂前期まで試験管内分化させることに成功した。また生殖系列サイクルの遺伝情報の継承と再編を制御する分子基盤を解明するため、ES 細胞、GS 細胞の in vitro 増殖分化系およびマウス in vivo サンプルを用いたマルチオミクス解析とゲノム安定性の詳細な検討を行った。

##### 公募研究

立花は H3K9 のジメチル化の除去に関わる酵素である Jm1a が性決定遺伝子である Sry の発現制御に関わることを示した (Science) (小倉 (計画)、阿部 (公募) との共同研究)。奥田らは ES および GS 細胞において転写因子 Max をノックダウンすることで、減数分裂パキテン期の細胞を誘導することに成功した (Nat Commun 2016)。阿部らは計画班員小倉との共同研究により Wnt シグナル阻害剤を用いた初期胚由来の Epiblast stem cell の新規培養法を開発した (Stem Cell Reports 2015)。関らは ES 細胞から分化誘導したエピブラスト様細胞に Prdm14 遺伝子を強制発現すると、脱分化が起こり ES 細胞様細胞へと変化することを見いだした (Stem Cell Reports 2016)。

##### 研究項目 A02「卵子形成と受精」

計画研究 4 (研究代表者 齋藤都暁) はショウジョウバエにおいて Piwi に結合する核内因子 DmGTSF1 が piRNA による H3K9 トリメチル化誘導に必須であることを示した (Genes Dev 2013)。また、Piwi がリンカーヒストン H1 と直接相互作用し、H1 のトランスポゾン領域における密度を正に制御することを見いだした (Mol Cell 2016)。

計画研究 5 (研究代表者 中村肇伸) は、受精後の DNA 脱メチル化制御に関与する Dppa3 を用いることにより、高い分化能を示す高品質 iPS 細胞を誘導できることを明らかにした (Nat Commun 2015)。

**計画研究 6 (研究代表者 伊川正人)**は、CRISPR/Cas9 システムによる迅速 KO マウス作製法を確立し、精巣特異的に発現する 54 遺伝子が単独では妊孕性に必須でないことを明らかにした (PNAS 2016)。一方、妊孕性に必須な遺伝子機能の解析を進め、精子カルシニューリンが精子中辺部の屈曲に必須であり、その選択的阻害剤が男性避妊薬の候補となることを報告した (Science 2015)。

**計画研究 7 (研究代表者 束田裕一)**は、受精卵における雄性 DNA の TET3 による能動的脱メチル化が、実は発生には必須でないことを明らかにした (Sci Rep 2015)。

#### 公募研究

岡江らは計画班員佐々木との共同研究によりヒト胚盤胞からの Trophectoderm (TS) 細胞の樹立に成功した (Cell Stem Cell, 2018)。谷本らは巨大 DNA 分子を用いたトランスジェニックマウスを用いることで、ゲノムインプリンティングが受精後も精密な制御を受けていることを証明した。H19 遺伝子は生殖細胞における DNA メチル化で完成するのではなく、受精後もアリの由来を認識する機構が働き、DNA メチル化を維持することで正常性を保証されている可能性が明らかになった (Development 2015)。北島らはライブイメージングと顕微操作を合わせたアプローチを用いて、卵母細胞の巨大な細胞質サイズは、染色体分配エラーを起こしやすい性質と結びついていることを明らかにした (Dev Cell 2017)。

#### 研究項目 A03「エピゲノム解析」

**計画研究 8 (研究代表者 小倉淳郎)**は着床前後のエピジェネティクス変化に着目し、ヒストンシヤペロン CAF-1 がヒストンバリエント H3.1 をリクルートし、体細胞の抑制ゲノム状態を誘導することを示し (PNAS 2015)、父方発現をするマイクロ RNA 群が胚体外組織の発生に必須であることを明らかにした (Cell Rep 2017)。受精時における父方ゲノムの再プログラム化にヒストンメチル化 H3R17me2a が必須であることを証明した (Cell Rep 2017b)。

**計画研究 8 (研究分担者 幸田尚)**は DNA 脱メチル化の中間体であるヒドロキシメチルシトシンの新しい原理に基づく解析法の開発を行った (Nucleic Acids Res 2017)。

**計画研究 9 (研究代表者 佐々木裕之)**は精子幹細胞分化におけるエピゲノムと遺伝子発現の変化を明らかにし、それらを制御する新規候補因子を抽出した (BMC Genomics 2015)。また多能性幹細胞から培養下で誘導した始原生殖細胞の DNA メチル化及び遺伝子発現を詳細に調べ、転写制御因子 Prdm14 による制御とインプリント制御領域の脱メチル化機序を明らかにした (Dev Cell 2016)。

#### 公募研究

**永瀬 (公募)**は、エピゲノムをゲノム領域特異的に変更することを念頭に HDAC 阻害剤と配列認識 DNA 副溝結合化合物の複合体を

多数作成した。その中で分化した細胞の形態を未分化細胞に誘導でき、ES 細胞の発現パターンに近づけることの出来る複数の化合物を得た (Nat Commun 2015)。原田らは計画班員伊川との共同研究によりヒストンバリエントの一つである、H3t 遺伝子を欠損したマウスの作成を行った (Cell Reports 2017)。H3t 遺伝子のノックアウトマウスでは分化型の精原細胞より後のステージの生殖細胞が欠損することから、この遺伝子は精子形成で一過性に発現するが、精子形成に必要という新しいタイプのヒストンであった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Takashima S, Hirose M, Ogonuki N, Ebisuya M, Inoue K, Kanatsu-Shinohara M, Tanaka T, Nishida E, Ogura A, Shinohara T. Regulation of pluripotency in male germline stem cells by Dmrt1. Genes Dev 2013, 27, 1949-1958. doi: 10.1101/gad.220194.113.
- ② Kanatsu-Shinohara M, Onoyama I, Nakayama KI, Shinohara T. Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal. Proc Natl Acad Sci USA 2014, 111, 8826-8831. doi: 10.1073/pnas.1401837111.
- ③ Tanaka T, Kanatsu-Shinohara M, Hirose M, Ogura A, Shinohara T. Pluripotent cell derivative from male germline cells by suppression of Dmrt1 and Trp53. J Reprod Dev 2015, 61, 473-484. doi: 10.1262/jrd.2015-059.
- ④ Kanatsu-Shinohara M, Tanaka T, Ogonuki N, Ogura A, Morimoto H, Cheng PF, Eisenman RN, Trumpp A, Shinohara T. Myc/Mycn-mediated glycolysis enhances mouse spermatogonial stem cell self-renewal. Genes Dev 2016, 30, 2637-2648. doi: 10.1101/gad.287045.116.
- ⑤ Kanatsu-Shinohara M, Naoki H, Shinohara T. Nonrandom gremlin transmission of mouse spermatogonial stem cells. Dev Cell 2016, 38, 248-261. doi: 10.1016/j.devcel.2016.07.011.
- ⑥ Shinohara T, Kazuki K, Ogonuki N., Morimoto H, Matoba S, Hiramatsu K, Honma K, Suzuki T, Hara T, Ogura A, Oshimura M, Kanatsu-Shinohara M, Kazuki Y. Transfer of a mouse

artificial chromosome into spermatogonial stem cells generates transchromosomal mice. Stem Cell Reports. 2017, 9, 1180-1191, doi: 10.1016/j.stemcr.2017.08.012.

- ⑦ Kanatsu-Shinohara M, Naoki H, Shinohara T. Nonrandom contribution of left and right testes to germline transmission from mouse spermatogonial stem cells. Biology of Reproduction. 2018, 97, 902-910, doi: 10.1093/biolre/i0x141.

[学会発表] (計 4 件)

- ① Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal, 篠原隆司、American Society of Andrology 2017 42nd Annual conference, 2014/9/2, 英国エジンバラ
- ② Fertility and spermatogonial stem cells, 篠原隆司、American Society of Andrology 2017 42nd Annual conference, 2018/4/24, 米国マイアミ.
- ③ Myc-mediated glycolysis enhances spermatogonial stem cell self-renewal, 篠原隆司、第 15 回 幹細胞シンポジウム, 2017/05/26, 東京.
- ④ 精子幹細胞の遺伝情報パターン、篠原隆司、放射線影響学会, 2017/10/26, 千葉

[図書] (計 0 件)  
該当なし

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

[http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/~molgen/research\\_summary.html](http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/~molgen/research_summary.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠原 隆司 (SHINOHARA, Takashi)  
京都大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：30322770

(2) 研究分担者

伊川 正人 (IKAWA, Masahito)  
大阪大学・微生物病研究所・教授  
研究者番号：20304066

(3) 連携研究者

相賀 裕美子 (SAGA, Yumiko)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授  
研究者番号：50221271

中馬 新一郎 (CHUMA, Shinichiro)  
京都大学・再生医科学研究所・准教授  
研究者番号：20378889

齋藤 都暁 (SAITO, Kuniaki)  
国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授  
研究者番号：30423396

中村 肇伸 (NAKAMURA, Toshinobu)  
長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授  
研究者番号：80403202

東田 裕一 (TSUKADA, Yuichi)  
九州大学・稲盛フロンティア研究センター・教授  
研究者番号：90444801

小倉 淳郎 (OGURA, Atsuo)  
独立行政法人理化学研究所・遺伝工学基盤技術室・室長  
研究者番号：20194524

幸田 尚 (KOHDA, Takashi)  
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授  
研究者番号：60211893

佐々木 裕之 (SASAKI, Hiroyuki)  
九州大学・生体防御医学研究所・教授  
研究者番号：30183825

(4) 研究協力者

( )