

令和元年6月29日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H01749

研究課題名(和文) エピジェネティック活性をもつ化学物質の影響把握と新たな環境リスクの予防策

研究課題名(英文) Detection of chemical substances with epigenetic activity to protect environmental risk by the adverse outcome pathway approach

研究代表者

福田 秀子(曾根秀子)(Sone, Hideko)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：60280715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：多能性幹細胞ヒトiPS細胞を用いて、DNA及びヒストンメチル化修飾を指標としたエピジェネティック状態を可視的に検出する方法を開発した。135種の化学物質を解析し、エピジェネティック毒性の検出を行った。低線量放射線の照射によるヒトiPS細胞の網膜神経節細胞への分化に対する影響を調べた。疾患原因遺伝子のプロモーター領域でのDNAメチル化変動を特異的DNA配列の解析により詳細に調べた。分化度の違いによるエピジェネティック状態の差を検出できる手法も開発した。これらの結果は、多能性幹細胞を用いたエピジェネティック活性の迅速な検出により、化学物質や環境要因の初期イベントを把握し後発の影響予測に活用できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピジェネティック変異の検出は、生体が化学物質に曝露されゲノムで誘発される早期なかく乱イベントを検出するものである。未だ曝露・影響の実態が把握されていない化学物質は、環境中に多く存在する現状では、未然予防の観点からヒト健康影響や野生動物の健全な環境を確保するシステムの開発が不可欠である。特に、世代を受け継いで刻印される影響を有するであろう物質の把握のためには、DNA(CpG)メチル化、ヒストン修飾の2指標をエンドポイントとした簡易検出系の開発が必要である。このことが、毒性発現メカニズムを基軸としたシステムの開発につながり、精緻な化学物質管理に有用な情報が提供できる点が学術的に価値がある。

研究成果の概要(英文)：We developed a method to visually detect DNA methylation and histone modification as an index of epigenetic status using pluripotent stem cells like mouse ES and human iPS cells. Using this engineered cell lines, one hundred and thirty-five chemical substances were analyzed. Further epigenetic toxicity was detected by examining DNA methylation variation in the promoter region of the disease causing gene in detail by analysis of specific DNA sequences. The effect of irradiation on the differentiation of human iPS cells into retinal ganglion cells was also investigated. Further we have developed a method that can detect differences in epigenetic status during differentiation derived from undifferentiated stem cells. These results suggest that the rapid detection of epigenetic activity using pluripotent stem cells can detect initial events of exposures to chemicals and environmental factors and then predict the later effects.

研究分野：環境毒性学

キーワード：エピジェネティック 化学物質管理 影響評価 有害物質 幹細胞 毒性予測 放射線

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

生体における DNA のエピジェネティックな制御ががん、生殖・発生やさまざまな慢性疾患にまで深く関与している知見が蓄積しており、化学物質管理上見過ごせない状況となっている。エピジェネティック制御機構には、5つの機構 DNA(CpG)メチル化、ヒストン修飾、インプリンティング、トランスポゾンのサイレンシング、RNA 干渉が知られている (Allis 以下、2007)。このうち、発生異常や発癌には、DNA(CpG)メチル化、ヒストン修飾が鍵となっており、それらを指標とした網羅的なハイスループット検出系を確立することにより、化学物質が関与すると考えられる発生異常、癌や慢性疾患を誘因する影響の予防法を見出すことができる。我々はこれまでに、マウス及びヒト胚性幹 (ES) 細胞から神経系細胞への分化発生モデル実験において、サリドマイド、シクロパミンなどの催奇形物質、農薬、残留性有機塩素化合物等を含む発生毒性物質 12 種の神経発生阻害作用を、細胞形態及び mRNA 発現変動で調べ、確率推論型統計解析の一つであるベイジアンネットワーク解析により胎生プログラミングへの影響の予測手法を開発してきた。ヒト ES 細胞から神経の分化及び血管内皮細胞への分化への影響の迅速検出法を開発し、水酸化 PCB、難燃剤 BDE 及び内分泌かく乱物質であるビスフェノール A についても、細胞形態変化を指標とした影響を検出評価した。また、ヒト DNA(CpG)メチル化結合蛋白質 1 (MBD1) を蛍光蛋白質 (GFP) に融合した遺伝子を導入したマウス個体およびマウス ES 細胞を用いて、発生・発達過程における体細胞中のグローバルなメチル化変動を *in vivo* 及び *in vitro* で検出することに成功している。我々は、自前で構築した海洋天然化学物質のライブラリーを保有している。このライブラリーを用いて、マウス ES 細胞から各種の分化に影響を及ぼす検出系を検討している。これらの研究成果を結集して、エピジェネティクス制御機構にもとづいたハイスループットな影響評価の検出方法を確立することができれば、環境中のエピジェネティクスの変動を引き起こす物質「エピミュタジェン」の存在を把握することが可能になる。さらに、この幹細胞の分化能を応用して、化学物質以外の環境因子放射性セシウム曝露における DNA 傷害やクロマチン関連因子の変化に関する観察や、ヒト幹細胞における環境有害物質の遺伝子発現変動データを用いたバイオインフォマティクス解析を行い、予測可能な手法の確立を検討している。

## 2. 研究の目的

化学物質と放射線による、エピジェネティクス制御機構を指標とした細胞アッセイを行い、得られるデータをバイオインフォマティクス解析によって、毒性影響を予測する研究を計画した。本研究課題の成果により、従来の遺伝毒性、変異原性と量反応関係でどのように異なるのか、また、新規なエピミュタジェンが存在し、従来の毒性と異なるエピジェネティック毒性のリスク管理をどのようにしていけばよいのかという知見を提示する。本研究課題では、「エピミュタジェン」の存在を把握するために、第一目標として、既存の発がん物質及び環境媒体中高濃度高頻度に検出される環境化学物質等から 100 物質を情報科学的に選定する。100 物質を短期間で測定できるアッセイ系を構築する。100 物質の影響を検出するために、エピジェネティック制御機構のうち、DNA(CpG)メチル化、ヒストン修飾変動の 2 指標をエンドポイントとした高速・精緻な検出系を開発する。これによって、ハイスループットで確実なエピジェネティクス変動物質の検出を実施するとともに、発生・分化、発がんに関与する化学物質の再整理を行う。第二目標として、エピミュタジェンの環境リスクへの予防策の開発を行う。すなわち、量反応関係解析からの最小影響量の算定、バイオインフォマティクス解析による毒性影響予測の解析を行い、最小影響量とヒト、生物への影響曝露との差を提示する。

## 3. 研究の方法

**グローバルメチル化可視化細胞の構築** DNA メチル化あるいはヒストン修飾の変動を可視化するプローブをマウス胚性幹細胞 (mES 細胞) およびヒト iPS 細胞 (hiPS) に導入した細胞リソースを作製した。DNA メチル化可視化には、メチル化された CpG 配列に特異的に結合するヒト MBD1 遺伝子のメチル化 DNA 結合 (MBD) ドメインに各種の蛍光蛋白質を融合させたコンストラクトを用い、抑制性ヒストン修飾の可視化には、H3K9me3 と結合するタンパク質 HP1 □ あるいは□に蛍光蛋白質を融合させたコンストラクトを使用した。

**グローバルメチル化モニター細胞における化学物質のスクリーニング** MBD1-H3K9me3 が導入された mES 及び hiPS 細胞株を用いて環境化学物質 135 種のスクリーニング実験を実施した。

**初期曝露の後発エピジェネティック影響の評価方法** マウス ES 細胞における神経分化段階特異的な毒性の評価では、分化開始、中期及び後期の 3 段階に化学物質を曝露した。ヒストン修飾の変化は、20 種類の各ヒストン修飾特異的モノクローナル抗体を用いた免疫細胞染色により解析した。未分化状態のヒト iPS 細胞を浮遊条件下で培養し、胚様体 (EB) と呼ばれる凝集体を形成させ、BPA あるいはサリドマイドを曝露し、分化能に及ぼす影響を調べた。分化能の解析は EB から RNA を抽出し、各種マーカー遺伝子の発現量をリアルタイム PCR 法で解析した。ヒト網膜神経節細胞に分化誘導する方法においては、未分化 iPS 細胞から EB を形成させ形成後 4 日目に密封セシウム線源を用いて低線量ガンマ線を照射した。照射線量は胎児の神経発達に影響を及ぼす閾値に近い 180 ミリグレイと影響が報告されていない 30 ミリグレイを用いた。解析は、次世代シーケンサーを用いて分化誘導後 3~35 日目の遺伝子発現を網羅的に測定した (RNA-seq)。別に、ホルマリン固定した染色体を転写特異的ヒストン修飾抗体でクロマチン免

疫沈降を行い、DNA 配列を解析した (ChIP-seq)。

**エピジェネティック影響の検出及び予測方法** ブタ初期胚および新生仔尾部繊維芽細胞よりゲノム DNA を抽出しバイサルファイト後、*FBN1* を標的分子として PCR 産物をクローン化後、クローン化した染色体アリルごとの CpG shore 領域での DNA メチル化状態を解析した。配列を決定したクローンのうち 75%以上の CpG が非メチル化であったものを低メチル化アリルとして、その割合を全クローン中から算出した。組織・細胞で全 RNA を抽出し *FBN1* 発現解析を行った。

エピジェネティック制御機構の一つである DNA メチル化状態を解析するにあたり、1 細胞レベルでも高効率に解析できる手法を組み立てた。さらに、ヒト iPS 細胞で未分化状態にある naïve 型と通常の prime 型の細胞間での DNA メチル化状態を比較した。また、リファレンスとなるヒトおよびマウスの DNA メチロームデータの収集、公開を行った。バイオインフォマティクスにおいては、毒性予測における遺伝子発現データのベイジアンネットワーク手法以外の手法の有用性を検討した。

#### 4. 研究成果

**<グローバルメチル化モニター細胞の構築と化学物質のスクリーニング>** MBD ドメインに緑色蛍光蛋白質 EGFP を融合させ、構成的プロモーターで駆動するコンストラクトである EGFP-MBD-nls を導入したマウス ES 細胞および蛍光レポーターとして赤色蛍光蛋白質を用いた mCherry-MBD-nls を導入したヒト iPS 細胞株を作製した。同一細胞株に、さらに HP1a-レポーター、あるいは HP1b-レポーターを導入し、DNA メチル化、抑制性ヒストン修飾の変動を同時に計測する細胞株も作製したが、HP1-レポーター発現が不安定であったため、周囲のゲノム領域からの影響を受けにくいとされる哺乳動物のトランス遺伝子挿入におけるゲノム上の「安全」部位の一つであるマウス *Rosa26* 遺伝子座に、mScarlet-MBD-nls と EGFP-HP1a の二つのコンストラクトをゲノム編集技術を用いてノックインした ES 細胞株を作製した。この細胞株では、両方の導入遺伝子が安定的に発現していることが確認された。EGFP-MBD-nls 導入マウス ES 細胞 および mCherry-MBD-nls 導入ヒト iPS 細胞を蛍光顕微鏡を用いて観察したところ、細胞核内のクロモソームと呼ばれる高度にメチル化された染色体構造が予想どおり検出された。これらの細胞株を用いて環境化学物質のスクリーニング実験を実施した。

**<発生段階特異的曝露による影響評価>** DDT 類農薬の一種である DDT およびその代謝物 (DDT 類) を未分化状態の蛍光 MBD 導入多能性幹細胞に曝露した結果、核内に顆粒状に存在する蛍光 MBD の蛍光強度および面積がコントロール群に比べ増加し、発生初期段階における DDT 類のエピジェネティック毒性を明らかにした。さらに、ヒストン修飾レベルの変化を調べたところ、ヒストン H4 タンパク質の 8 番目および 16 番目のリジンのアセチル化 (H4K8ac, H4K16ac) レベルが選択的に低下した。神経発生時におけるこれらのヒストン修飾の機能は知られておらず、DDT 類曝露による H4K8ac および H4K16ac の修飾レベル低下と神経分化毒性との関係性をより詳細に調べることで、これらの分子が神経分化毒性に関与するエピミュータジェン検出のための新たなバイオマーカーになりうると考えられた。EB 形成の 12 日間における分化マーカー遺伝子の *FOXA2* 発現量は一過性に増加し、中胚葉系マーカーも、分化開始 6 日目でピークとなった。一方、外胚葉系マーカーである *SOX1* や *PAX6* は分化開始 8 日目から徐々に増加していった。未分化状態で BPA を曝露した結果、*FOXA2* の誘導に影響はなかったが、*HAND1* や *Brachyury* はピーク時のタイミングで低下する傾向が見られた。一方で、*SOX1* や *PAX6* は増加する傾向が見られた。次に、サリドマイドを曝露した場合では、*FOXA2* や *HAND1* の濃度依存的な抑制が見られたが、*SOX1* や *PAX6* は増加する傾向が見られた。これらの結果から、BPA やサリドマイドは内中胚葉系への分化から外胚葉系への分化に偏らせることが示唆された。ヒト iPS 細胞から分化誘導した細胞において、眼特異的な転写因子 *RAX*、*PAX6*、網膜特異的な *ATOH7*、網膜神経節細胞特異的な *BRN3B* などが生体内と同様に順次発現した。このことから、この培養系でヒト iPS 細胞は網膜神経節細胞に分化することを確認した。網羅的遺伝子発現解析で放射線によって変動する遺伝子は、被ばく翌日 (分化 6 日目) では *E1F2* 経路、ミトコンドリア機能異常などのいわゆるストレス応答であり、分化 10 日目の胚様体のサイズは被ばく線量に依存して抑制されていた。分化 10 日目は接着因子の発現にも被ばくによる影響が確認された。そして、分化 35 日目では網膜神経節細胞分化に特異的な転写因子は 180 ミリグレイの被ばくによって発現が抑制されていた。この抑制された転写因子のエピジェネティックな調節機構を検討するため、放射線照射で発現変動する転写因子を調べると *TP53*、*POU5F1*、*REST* などが重要な役割を担うと予測された。

**<エピジェネティック影響の検出及び予測方法の開発>** 低メチル化アリルによる特定の遺伝子を発現する細胞の検出法を用いて、発生初期の多能性幹細胞を含む胚での DNA メチル化の初期化・再構築の検出に応用することを目的とし、ハプロ不全優性遺伝病の原因遺伝子である *FBN1* について、ブタ初期胚での DNA メチル化解析を行った。その結果、胚盤胞初期までにすべてのアリルが脱メチル化により多能性細胞が増加し、胚盤胞後期からの器官形成期に再メチル化による DNA メチル化パターンの再構築が少数の細胞で始まることを明らかにした。これらの結果から、初期胚での解析においても低メチル化アリルの概念による細胞種の検出が可能であることを示した。これにより、初期発生から器官形成期に多能性幹細胞からの分化過程で組織・細胞種特異的な DNA メチル化パターン形成が開始されることを明らかにした。さらに、繊維芽細胞では細胞の継代に伴って偶然の DNA 高メチル化が惹起され、低メチル化アリルの割合と mRNA 量が正に相関することが示唆された。エピジェネティック変異源による発現動態制御の標

的となりうるハプロ不全性疾患原因遺伝子の解析から、プロモーター領域での DNA メチル化の偶然の変動が疾患原因遺伝子の発現量に影響を与えることを明らかにした。今後は、本研究で明らかにしたエピミュータジェンを細胞に曝露し、FBN1 発現アレル割合の変化するものを低メチル化アレル率の変化として捉えることで、遺伝病治療のために FBN1 発現に影響を与える化学物質の探索につながるとともに、DNA メチル化を介して細胞個々のレベルで遺伝子発現を変化させ得るエピミュータジェンの同定に資することができると思われる。

DNA メチル化解析は全ゲノムを対象とした解析が行われているが、コスト面からも CpG アイランドをメインに解析する方が効率的である。しかし従来法ではバイサルファイト処理によるゲノム DNA の切断が起こり、1 細胞では収量が激減することが問題視されていた。改良した手法では高効率に解析を可能とし、全ゲノム解析手法に匹敵する範囲をカバーできる結果が得られた。幹細胞は初期化が完全なほどより多くの毒性物質に反応する感受性が高いという強い示唆が得られた。通常ヒト多能性幹細胞は prime 型であるが、さらに未分化な naïve 型の状態に初期化することで、DNA メチル化状態が低下することを 1 細胞で確認し、今後の毒性試験での標準細胞を開発することが可能となった。ベイジアンネットワークによる予測法は臓器特異的な毒性が判定できるのみであり、また、高性能ながら遺伝子数の 4 倍のデータ点が必要とされていたため、少ないデータ点でも同等の性能を達成できる深層学習の開発を行い、事前学習法として VGG16 モデルを利用した手法で肝毒性の強弱を予測した結果、ベイジアンネットワーク学習法とほぼ同等の性能を有する結果が得られた。

以上の成果は、環境中のエピジェネティック毒性を有する物質や他の環境因子を迅速に定量的に検出する手法を提示できる事を示唆している。今後、量反応関係解析からの最小影響量の算定や毒性影響予測の解析により新たな化学物質管理の手法の一つとした発展が期待される。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Wang W, Otsuka S, Nansai H, Ito T, Abe K, Nakao Y, Ohgane J, Yoneda M, Sone H. Epigenetic Effects of Exposure to Insecticide on Early Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells, bioRxiv, 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/628487>.

Kondo, M., Sugimoto, M., and Abe, K. A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition. *Current Protocol Protocols in Stem Cell Biology*. 2018, 46, e60.

Nakamura, F.; Maejima, H., Kawamura, M., Arai, D., Okino, T., Zhao, M., Ye, T., Lee, J., Chang, Y.-T., Fusetan, N., Nakao, Y. Kakeromamide A, a new cyclic pentapeptide inducing astrocyte differentiation isolated from the marine cyanobacterium *Moorea bouillonii*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28, 2206-2209, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.067>.

Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama T, Fujibuchi W, Kurita H, Ohsako S. Does the prenatal bisphenol A exposure alter DNA methylation levels in the mouse hippocampus? : An analysis using a high-sensitivity methylome technique. *Genes and Environment*, 40: 12, 2018. doi:10.1186/s41021-018-0099-y.

山根順子, 油谷幸代, 今西哲, 赤沼宏美, 永野麗子, 加藤毅, 曾根秀子, 大迫誠一郎, 藤淵航. ヒト ES 細胞を用いた高精度の化合物予測システムの構築 . *YAKUGAKU ZASSHI*, 138(6) , 815-822, 2018. doi: 10.1248/yakushi.17-00213-2.

Chang, Y.H., Abe, K., Yokota, H., Sudo, K., Nakamura, Y., Lin, C.-Y., Tsai, M.-D. Human induced pluripotent stem cell region recognition in microscopy images using Convolutional Neural Networks. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017: 4058-4061.

Iwata, T.; Otsuka, S.; Tsubokura, K.; Kurbangalieva, A.; Arai, D.; Fukase, K.; Nakao, Y.; Arai Y, Umeyama K, Takeuchi K, Okazaki N, Hichiwa N, Yashima S, Nakano K, Nagashima H, Ohgane J. Establishment of DNA methylation patterns of the Fibrillin1 (FBN1) gene in porcine embryos and tissues. *J Reprod Dev*. 2017. doi: 10.1262/jrd.2016-158.

Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Maruyama T, Fujibuchi W, Kurita H, Tohyama C, Ohsako S. Methylated Site Display (MSD)-AFLP, a sensitive and affordable method for analysis of CpG methylation profiles. *BMC Molecular Biology*, 18(7): 2017. doi: 10.1186/s12867-017-0083-2.

Yamane J, Mori T, Taniyama N, Kobayashi K, Fujibuchi W. Development of Enhanced Reduced Representation Bisulfite Sequencing Method for Single-cell Methylome Analysis. *Genom Comp Biol*, 3(2): e49, 2017. <http://dx.doi.org/10.18547/gcb.2017.vol3.iss2.e49>.

Yamane J, Aburatani S, Imanishi S, Akanuma H, Nagano R, Kato T, Sone H, Ohsako S, Fujibuchi W. Prediction of developmental chemical toxicity based on gene networks of human embryonic stem cells. *Nucleic Acids Research*, 44(12): 5515-5528, 2016.

Arai Y, Fukukawa H, Atozi T, Matsumoto S, Hanazono Y, Nagashima H, and Ohgane J. Ultra-Deep Bisulfite Sequencing to Detect Specific DNA Methylation Patterns of Minor

Cell Types in Heterogeneous Cell Populations: An Example of the Pituitary Tissue. PLoS One 11(1): e0146498. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0146498.

Arai, D.; Kataoka, R.; Otsuka, S.; Maruki-Uchida, H.; Sai, M.; Ito, T.; Nakao, Y. Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. Food Funct. 7, 4432-4441, (2016). DOI: 10.1039/c6fo00685j

Chang, Y.H., Yokota, H., Abe, K., Liu, J.H., and Tsai, M.D. (2016). Fluorescence Microscopy Image Processing and Visualization for Analyzing Cell Kinematics, Proliferation and Attachment in Mouse Embryonic Stem Cell Culture. Accepted as a contributed paper for 2016 IEEE, 16th BIBE.

[学会発表](計14件)

曽根秀子, エピジェネティック毒性の検出システムに関する開発研究、第45回日本毒性学会学術年会(大阪) 2018.

藤淵航. ヒト未分化細胞を用いた化合物安全性評価予測の実際. 第25回HAB研究機構学術年会, 国内, 2018.

桂真理, 戸澤英人, 南斎ひろ子, 小野久子, 小林美佳, 田口明糸, 石川夕記子, 興紹貴英, 曽根秀子, 和田洋一郎. 神経前駆細胞分化の転写ネットワークに低線量放射線が与える変化と影響 第61回 日本放射線影響学会. 2018

新井良和, 梅山一大, 岡崎なつみ, 隠地健斗, 福川斐昭, 高澤建, 西野光一郎, 長嶋比呂志, 大鐘潤. アリルごとのDNAメチル化に着目したハプロ不全優性遺伝病の発症機序解明に向けた新たな試み: プタフィブリリン1(FBN1)を例として 第111回日本繁殖生物学会大会, 上田 2018.

中村文彬, 田中万結, 新井大祐, 木村宏, 中尾洋一, 『ヒストン修飾調節活性を有する海洋天然化合物の探索』, 第13回日本ケミカルバイオロジー学会年会(東京), 2018.

Nagashima, Y.; Arai, D.; Kimura, H.; Nakao, Y. "Search for compounds affecting neural differentiation in Coffea arabica" Chrono-nutrition and Sports Science-From basic to applied research (シンガポール), 2018.

Ohgane J., Arai Y., Takeuchi K., Okazaki N., Nakano K., Matsunari H., Watanabe M., Umeyama K., Nagashima H. DNA METHYLATION AS AN EPIGENETIC MODIFIER OF THE FBN1 TRANSCRIPTION. 10TH INT RES SYMPO MARFAN SYNDROME, Amsterdam 2018.

桂真理, 戸澤英人, 南斎ひろ子, 小野久子, 田口明糸, 興紹貴英, 曽根秀子, 和田洋一郎. 転写制御を介して低線量放射線が網膜神経節細胞の分化に与える影響. 第60回日本放射線影響学会. 2017.

大鐘潤, 新井良和. アリルごとのDNAメチル化状態に注目したエピジェネティクス解析の新たな試み. 2017年日本農芸化学学会年会シンポジウム「農芸化学分野におけるエピジェネティクス研究」 17-20 Mar 2017.

大塚悟史, 岩田隆幸, 坪倉一輝, 新井大祐, 田中克典, 中尾洋一, 『海洋天然化合物 ageladine A 誘導体の in vitro 神経分化調節活性および作用メカニズムの解析』, 第39回日本分子生物学学会年会(横浜), 2016.11.30-12.02.

藤淵航. 研究の全体像: ペイジアンネットワークと機械学習の組み合わせによる高精度化. CBI学会2016年大会, 国内, 2016.

Fujibuchi W. Stem cell informatics: learning gene networks in human embryonic stem cells for predicting chemical effects on babies. 2ND CHALLENGES IN COMPUTATIONAL BIOLOGY: GENE EXPRESSION DATA ANALYSIS, 国外(ドイツ), 2016.

Abe Kuniya, "Studies on mouse peri-implantation development using developmental mutant and stem cells" 熊本大学リエゾンラボ研究会, 2016.

Abe Kuniya "Robust induction of primed pluripotency in mammals: Wnt inhibition is critical for derivation and maintenance of mouse epiblast stem cells." INASCON (International Scientific Conference) 2016 Malaysia.

[図書](計2件)

阿部訓也「ネズミのしっぽが語ること 特異な進化履歴をもつもう一つのマウス17番染色体」NTS社 2017年9月29日発行

Takahashi H., Qin XY., Sone H., Fujibuchi W. Stem Cell-Based Methods to Predict Developmental Chemical Toxicity. Methods Mol. Biol., 1800, 475-483, 2018.

[産業財産権]

出願状況(計2件)

名称: iPS細胞の白色光観察+機械学習判定(英文名称: Method and apparatus for detecting cell reprogramming) 発明者: 張元翔, 横田秀夫, 阿部訓也, 蔡明達, 権利者: 国立研究開発法人理化学研究所, 中原大学, 産業財産権の種類: 特許, 番号: 特願2017-026477, 出願年月日: 2017年2月15日(国内) 米国出願: 2018年2月15日

取得状況(計1件) 名称: アストロサイト分化促進用組成物, 発明者: 中尾洋一, 伏谷伸宏,

新井大祐, 川村緑、権利者: 学校法人早稲田大学、種類: 特許、番号: 特願 2017-052840、取得年: 平成 29 年 3 月 17、国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等: <https://www.ric.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 阿部 訓也

ローマ字氏名: Abe Kuniya

所属研究機関名: 国立研究開発法人理化学研究所

部局名: バイオリソース研究センター、疾患ゲノム動態解析技術開発チーム

職名: 副センター長、チームリーダー

研究者番号(8桁): 40240915

研究分担者氏名: 中尾 洋一

ローマ字氏名: Nakao Yoichi

所属研究機関名: 早稲田大学

部局名: 理工学術院

職名: 教授

研究者番号: 60282696

研究分担者氏名: 桂 真理

ローマ字氏名: Katsura Mari

所属研究機関名: 東京大学

部局名: アイソトープ総合センター

職名: 客員研究員(2019年5月1日より)、特任助教(2019年4月30日まで)

研究者番号(8桁): 30436571

研究分担者氏名: 大鐘 潤

ローマ字氏名: Ohgane Jun

所属研究機関名: 明治大学

部局名: 農学部

職名: 専任准教授

研究者番号(8桁): 50313078

分担者氏名: 藤淵 航

ローマ字氏名: Fujibuchi Wataru

所属研究機関名: 京都大学

部局名: iPS細胞研究所

職名: 教授

研究者番号(8桁): 60273512

氏名: 伊藤 智彦

ローマ字氏名: Ito Tomohiro

所属名: 国立研究開発法人国立環境研究所

部局名: 環境リスク・健康研究センター

職名: 主任研究員

研究者番号: 60391067

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 南齋ひろ子

ローマ字氏名: Nansai Hiroko

研究協力者氏名: 近藤昌代

ローマ字氏名: Kondo Masayo

研究協力者氏名: 鈴木伸之介

ローマ字氏名: Suzuki Shinnosuke

研究協力者氏名: 大塚 悟史

ローマ字氏名: Otsuka Satoshi