

令和元年6月18日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08210

研究課題名(和文) 環境ストレスで生じた遺伝子変異による難治疾患の発症解明-網羅的解析とゲノム編集-

研究課題名(英文) Elucidation of cardiomyopathy caused by gene mutations induced environmental stresses -exhaustive mutation analysis and genome editing-genome

研究代表者

水上 洋一 (MIZUKAMI, Yoichi)

山口大学・大学研究推進機構・教授

研究者番号：80274158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：環境ストレスは様々な臓器に遺伝子変異を引き起こし、心筋症や癌など致命的な疾患に関与していることが多いが、その疾患部位に発現しているため、変異はほとんど解明されていない。組織特異的なストレス誘発変異を解明するため、疾患組織から高純度DNAを抽出し、次世代シーケンサーで点突然変異を正確に解析する手法を確立した。この方法で後天的に発症した拡大型心筋症の新規変異の同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡張型心筋症は、遺伝性のケースと孤発的に発症するケースがある。孤発性心筋症は様々な環境因子が作用しているが、遺伝子変異が心臓組織のみ発現しているため、変異解析は困難であった。そこで微量ですべての変異を検出する技術を開発し、孤発性拡張型心筋症の新規変異を発見した。今後の心筋症の治療に大きな進展をもたらすと考えている。

研究成果の概要(英文)：The environmental stresses induce somatic mutations in various organs and the mutations are often involved in lethal diseases such as cardiomyopathy and cancer. It is difficult to find the somatic mutations, because the mutations are present in the specific regions of the tissues. In order to elucidate tissue-specific stress-induced mutations, we established to accurately analyze point mutations with a next-generation sequencer using the extracting highly pure DNA from diseased tissues, and identified a novel mutation of acquired cardiomyopathy.

研究分野：遺伝子

キーワード：心筋症 次世代シーケンサー 変異 後天的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

染色体 DNA は、酸化ストレスや放射線などの環境ストレスによって損傷し、変異が挿入され、アミノ酸配列が変化する。これらの遺伝子変異が生殖細胞に伝わる場合は遺伝病となり、出生後の環境ストレスによる体細胞変異では、臓器不全などの疾患になる。癌や心筋症は、これらの体細胞変異によって引き起こされているが、疾患部位の採取が困難なことや血管など正常組織混入の問題があり十分解明されていない。

2. 研究の目的

疾患特異的遺伝子変異を解明するため、微量組織から変異を検出する high resolution melting 法を開発し、女性ホルモン受容体変異を高速で検出する手法を開発した。さらに網羅的に遺伝子変異を解明するため、次世代シーケンサーの解析に取り組み、分解 DNA や RNA の混入が読みミスを増加していることを見いだした。そこで各社キットのスクリーニングや抽出方法を一から再検討し信頼性のあるデータを取得する方法を確立した。さらに塩基配列の同定に 2 塩基エンコード法を採用すると共に正常組織を同時に解析し SNP を除外することで飛躍的なデータの改善に成功した。これらの手法で微量組織から全エクソン配列を解析することが可能になり、環境ストレスによる病因遺伝子変異を解明する手法を確立した。実際にこれらの技術によって乳がん組織から正確に約 100 カ所の変異を同定に成功している。

この技術を使い、体細胞変異のモデル疾患として孤発性(家族歴のない)拡張型心筋症の原因変異の同定を行う。これまでに酸化ストレスが心臓のシグナル伝達経路で異常な活性化を示し、遺伝子発現を変化させることを解明してきた。また、シグナル経路の活性化が、遺伝子の発現変化を誘導し心筋収縮能力の低下、心不全や不整脈の原因となることを明らかにし、心筋細胞の機能解析に十分な実績を有している。拡張型心筋症は、遺伝子変異によって心筋細胞が次第に拡張し収縮能力を失っていく疾患である。心臓移植以外に治療手段がなく、約 50% が環境因子によって生じた体細胞変異が原因である。心臓は増殖しないため組織からのバイオプシーが困難であり、ペン先程度 (1mg 程度) の組織しか採取できない。

しかし、凍結後、ビーズ破砕で高速抽出することで高純度 DNA の精製に成功し、微量組織から次世代シーケンス解析を可能にした。さらに既知の遺伝子変異を網羅的に解析する方法としてアンプリコンシーケンス法を開発し、10ng のゲノム DNA を用いて 1 本のチューブで 2987 遺伝子を同時に増幅できる手法を開発した。予試験では 7 例のサンプルを次世代シーケンサーで解析し、世界で初めて生存時の孤発性拡張型心筋症の患者さんに存在する 3 箇所の新規アミノ酸変異を発見した。これはまさしく世界で初めて拡張型心筋症の治療の糸口が見えた瞬間であり、画期的な研究成果である。しかし、これらの変異は、いずれも 15kb 以上の巨大分子に存在しており、現在の遺伝子解析技術では、クローニングやベクターの増幅は不可能である。また、これらの変異には疾患を誘発する変異が含まれる一方、疾患によって 2 次的に生じた変異である可能性も否定できない。同定した中から真に疾患を誘発する変異を同定するためにはノックインマウスの作製が行われている。しかし、1 カ所変異を有するマウスを作製するために数年の歳月と数千万円の費用が必要であり、拡張型心筋症の生存期間を考慮すると、この手法で検証することは不可能である。このため、簡便で高速に変異遺伝子に導入する技術が求められているが、相同組換えは ES 細胞以外ではほとんど起こらず、正確に変異の機能を解析することは難しい。

この問題を解決するため、ゲノム編集技術である CRISPER/CAS 法での条件検討を行ってきた。しかし、組換え効率が 10% 以下と低く、ほとんど組換えが起きない細胞も存在した。そこで申請者は、相同組換え酵素を過剰発現させる染色体組換え実験に挑戦した。その結果、染色体上の特定箇所に変異を導入することに成功し、その導入効率は 95% 以上だった。この変異遺伝子がリガンド刺激で急速に分解されることも明らかになり、変異発現細胞の樹立に成功した。この技術をゲノム編集実験に応用し、目的遺伝子をゲノム編集酵素で切断後、RAD51 や BRCA2 など相同組換え酵素を強制発現させ、染色体上で直接、変異遺伝子を導入する技術を確立し、難治性疾患の原因変異遺伝子を解明する。

3. 研究の方法

次世代シーケンサーでの拡張型心筋症遺伝子解析

(孤発性拡張型心筋症の診断とバイオプシー): 臨床患者さんの診断を行い、孤発性拡張型心筋症のバイオプシーを実施し、サンプルの保存を行った。

(サンプル調製 臨床バイオプシーサンプルからゲノム DNA 精製): 次世代シーケンスの最適な DNA 抽出を行うため組織の破砕方法を検討し、凍結ビーズ破砕法を用いることが最も DNA 分解が抑制されていた。また、4 社の DNA 抽出キットを比較し、PureLinkDNA 抽出キットが最も高純度なゲノム DNA を抽出していた。この精製条件下で、この家族歴のない拡張型心筋症からの組織および正常血液から DNA の精製を行った。

(電気泳動による DNA 純度検定): これまでに確立しルーチンで行っている純度検定を実施する。つまり抽出した DNA を 1% アガロースゲル電気泳動およびバイオアナライザーで純度確認を行い RNA のコンタミや DNA 断片化が検出されない高分子ゲノム DNA のバンドを確認し、コンタミが認められた場合は RNase 再処理後、カラム精製を再度実施した。

既知の心筋症原因遺伝子に対するパーソナル型次世代シーケンス解析: これまでに心筋症や不整脈など心臓疾患を発症することが報告されている 57 遺伝子の 2987 領域に対するプライマー設計を Ion AmpliSeq™ Designer で行い、独自のカスタムパネルを作製した。このマルチプレックス PCR で 57 遺伝子全領域 (2987 産物) の 98.3% をカバーする。1 回に 4 サンプルが解析可能であり、平均カバレッジ 200 以上の良好な結果が得られた。さらに検出された変異約 20 箇所をキャピラリーシーケンサーによって配列を確認した。

(DNA 断片のライブラリー調製): 精製したゲノム DNA 50ng およびカスタムパネル (プライマー mix) を用いて Ion Ampliseq Library Preparation キットで PCR 増幅およびライブラリー作製を行う。予試験では、増幅ミスをも最小限にするため primer pairs を 1499 産物ずつ 2 チューブに分け、PCR を行うことでミスアニールが減少し良好な結果が得られている。この PCR 産物の両末端にバーコードとアダプターを付加しライブラリーを作製した。

(PGM 解析用エマルジョン PCR): Ion template OT2 200 Kit を用いて Ion One Touch2 システムでエマルジョン PCR を行う。ライブラリー濃度は 24 pM になるように混合し、エマルジョン PCR とその後の次世代シーケンス反応に用いた。

(PGM を用いたシーケエンシング): Ion PGM Sequencing 200 Kit v2 及び 318 チップを用いて PGM 解析を行う。リファレンスはヒトゲノム (hg19) を用い、PGM によるマッピングを行った。

(新規の心筋症原因遺伝子に対する大規模次世代シーケンス解析): これまで報告のある心臓疾患関連遺伝子に変異が検出されない場合は、エクソン解析を用いてアミノ酸をコードする全ての領域を解析する。ゲノム DNA 1µg を用い、5500 SOLiD Fragment Library キットでライブラリーの作製およびバーコード付加を行った。PCR で増幅後、バイオアナライザーと定量 PCR でライブラリーの確認をした。

(エクソン領域の濃縮): TargetSeq Exome Enrichment Kit を用いてエクソン領域の濃縮を行い、定量 PCR で RUNX2、PRKG1、SMG1、PLAU 遺伝子をエクソン領域マーカー、PLAU 3'UTR、PLAU Promoter をイントロン領域のマーカーとしてエクソン領域の濃縮を確認した。

(SOLiD 5500 解析用ビーズ作製): エクソン濃縮 DNA を調製し、SOLiD EZ Bead Amplifier にてエマルジョン PCR を行う。その後、SOLiD EZ Bead Enricher を用いて増幅した DNA/ビーズ複合体を濃縮し、ビーズは Flowchip 6 レーンに対し 284000 個/レーンの密度で自動解析反応をスタートした。

(データ解析): PGM および SOLiD のデータは、解析ソフト Variant Caller および Genomics Work Bench を用いた。

染色体相同組換え技術の開発

(マウス胎児心筋細胞の調整): 細胞増殖時にしか相同組換えが起きないため、増殖可能な新生児マウスから心臓を採取し、これまでに確立した手法で心筋細胞を単離した。

(標的遺伝子の切断ベクターと相同組換えによる変異遺伝子導入): 標的遺伝子の切断には CRISPER/CAS システムを用いる。これまでの実験では、導入細胞の 10% 程度しか切断効率は得られていないため、変異遺伝子の相同組換えと同時に抗生剤セレクションを行った。(変異発現心筋の機能解析): 培養心筋を電気刺激後、5 ミリ秒のスピードで細胞の縦横の大きさを測定することで収縮能力に換算し測定した。ノックインマウス作製は、変異導入細胞作製時に使用した CRISPER/CAS を用いてこれまでに確立した方法で受精卵にマイクロインジェクションする。マイクロインジェクション後、受精卵をマウス B6 の仮親に導入し胎児を得た。

4. 研究成果

染色体 DNA は、酸化ストレスや放射線などの環境ストレスによって損傷し、変異が挿入され、アミノ酸配列が変化する。これらの遺伝子変異が生殖細胞に伝わる場合は遺伝病となり、出生後の環境ストレスによる体細胞変異では、臓器不全などの疾患になる。癌や心筋症は、これらの体細胞変異によって引き起こされているが、疾患部位の採取が困難なことや血管など正常組織混入の問題があり十分解明されてはいない。次世代シーケンス技術を使い、体細胞変異のモデル疾患として孤発性(家族歴のない)拡張型心筋症の原因変異の同定を行った。

既知の遺伝子変異を網羅的に解析する方法としてアンブリコンシーケンス法を開発し、10ng のゲノム DNA を用いて 1 本のチューブで 2987 遺伝子を同時に増幅できる手法を開発した。予試験では 7 例のサンプルを次世代シーケンサーで解析し、初めて生存時の孤発性拡張型心筋症の患者さんに存在する 3 箇所の新規アミノ酸変異を発見した。また、大規模ゲノム変異を解析するため、全遺伝子のエクソン領域を増幅する実験条件を検討し微量組織から全エクソン領域を

増幅する手技を確立した。この手法で拡張型心筋症の変異の検証を行った。その結果、検出された3箇所のうち、2箇所は読みが浅く変異が検出されなかったが、1箇所は同位置に変異が検出された。この変異は細胞内カルシウム移行の関与する遺伝子であり、心筋収縮時のカルシウム動態に影響を与えている可能性がある。培養細胞にこの変異を導入した結果、細胞内の局在には影響を与えなかった。マウスの初代培養心筋細胞に変異遺伝子を導入し細胞内カルシウムを測定したが、遺伝子導入した細胞はほとんどが死滅し測定できなかった。この遺伝子変異が心筋細胞の生存に影響を与えている可能性がある。8匹のマウスに合計200以上の卵を挿入し、この変異を導入したゲノム編集マウスを作製した。この遺伝子変異を発現するように設計した変異発現マウスは現在まで誕生していない。他の箇所に変異が挿入されたマウスは誕生しているので、この変異が致死的な変異である可能性がある。今後は、コンディショナルノックインマウスを作製するなど別の方法を検討する必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計21件)

Watanabe, K., Yamamoto, S., Sakaguti, S., Isayama, K., Oka, M., Nagano, H., and Mizukami, Y., A novel somatic mutation of SIN3A detected in breast cancer by whole-exome sequencing enhances cell proliferation through ER α expression *Scientific Reports*, 査読有, 8(1), 2018, (corresponding author), DOI:10.1038/s41598-018-34290-1

Harada K, Ferdous T, Mizukami Y, Mishima K., Elemental diet inhibits pro inflammatory cytokine production in keratinocytes through the suppression of NF- κ B activation., *Oncol. Rep.* 査読有, 40(1), 2018, 361-368, DOI:10.3892/or.2018.6440

Fukui, T., Ishida, K., Mizukami, Y., Yamashita, A., Yamashita, S., Matsumoto, M., Comparison of the protective effects of direct ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in a transient spinal cord ischemia model in rabbits. *J. Anesthesia*, 査読有, 32(1), 2018, 3-14, DOI:10.1007/s00540-017-2420-5

Mimura, Y., Katoh, T., Fahey, O'Flaherty, R., Izumi, T., Mimura-Kimura, Y., Utsunomiya, T., Mizukami, Y., Yamamoto, K., Matsumoto, T., Rudd, PM., Glycosylation engineering of therapeutic IgG antibodies: challenges for the safety, functionality and efficacy, *Protein & Cell*. 査読有, 9(1), 2018, 47-62, DOI:10.1007/s13238-017-0433-3

Arimura T, Muchir A, Kuwahara M, Morimoto S, Ishikawa T, Du CK, Zhan DY, Nakao S, Machida N, Tanaka R, Yamane Y, Hayashi T, Kimura A. Overexpression of heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase results in heart failure and conduction disturbance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 査読有, 314(6), 2018, H1192-H1202, DOI:10.1152/ajpheart.00696.2017

Okuda S, Sufu-Shimizu Y, Kato T, Fukuda M, Nishimura S, Oda T, Kobayashi S, Yamamoto T, Morimoto S, Yano M. CaMKII-mediated phosphorylation of RyR2 plays a crucial role in aberrant Ca(2+) release as an arrhythmogenic substrate in cardiac troponin T-related familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有 496(4), 2018, 1250-1256, DOI:10.1016/j.bbrc.2018.01.181

Hayamizu K, Morimoto S, Nonaka M, Hoka S, Sasaguri T. Cardiogenic actions of quercetin and its metabolite tamarixetin through a digitalis-like enhancement of Ca²⁺ transients. *Arch Biochem Biophys.* 査読有, 637, 2018, 40-47, DOI:10.1016/j.abb.2017.11.009

Ishizu T, Higo S, Masumura Y, Kohama Y, Shiba M, Higo T, Shibamoto M, Nakagawa A, Morimoto S, Takashima S, Hikoso S, Sakata Y. Targeted Genome Replacement via Homology-directed Repair in Non-dividing Cardiomyocytes. *Sci Rep.* 査読有, 7(1), 2018, 9363, DOI: 10.1038/s41598-017-09716-x

Okamoto, M., Suzuki, T., Mizukami, Y., and Ikeda, T., The membrane-type estrogen receptor GPER suppresses lipopolysaccharide-induced IL-6 via inhibition of NF- κ B pathway in murine macrophage cells, *Anim. Sci. J.*, 査読有, 88(11), 2017, 1870-1879, DOI:10.1111/asj.12868

Pandey, K., Mizukami, Y., Watanabe, K., Sakaguti, S., Kadokawa, H., Deep sequencing of transcriptome in anterior pituitaries of heifers before and after ovulation, *J. Vet. Med. Sci.*, 査読有, 79, 2017, 1003-1012, DOI:10.1292/jvms.16-0531

Zhan DY, Du CK, Akiyama T, Morimoto S, Shimizu S, Kawada T, Shirai M, Pearson JT. Cardiac vagal control in a knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with a troponin

mutation. *Auton Neurosci.*, 査読有, 205, 2017, 33-40, DOI:10.1016/j.autneu.2017.03.002

Ito K, Hongo K, Date T, Ikegami M, Hano H, Owada M, Morimoto S, Kashiwagi Y, Katoh D, Yoshino T, Yoshii A, Kimura H, Nagoshi T, Kajimura I, Kusakari Y, Akaike T, Minamisawa S, Ogawa K, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yajima J, Matsuo S, Yamane T, Taniguchi I, Morimoto S, Yoshimura M. Tissue thrombin is associated with the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.*, 査読有, 228, 2017, 821-827, DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.176.

Fujita A, Takahashi-Yanaga F, Morimoto S, Yoshihara T, Arioka M, Igawa K, Tomooka K, Hoka S, Sasaguri T. 2,5-Dimethylcelecoxib prevents pressure-induced left ventricular remodeling through GSK-3 activation. *Hypertens Res.* 査読有, 40(2), 2017, 130-139, DOI:10.1038/hr.2016.122

Okamoto, M. and Mizukami, Y., GPER negatively regulates TNF α -induced IL-6 production in human breast cancer cells via NF- κ B pathway, *Endocr J.*, 査読有, 63(5), 2016, 485-93, DOI:10.1507/endocrj.EJ15-0571

Mohamed RM, Morimoto S, Ibrahim IA, Zhan DY, Du CK, Arioka M, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. GSK-3 β heterozygous knockout is cardioprotective in a knockin mouse model of familial dilated cardiomyopathy, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 査読有, 310(11), 2016, H1808-15, DOI: 10.1152/ajpheart.00771.2015

Mimura, Y., Kelly, R.M., Unwin, L., Albrecht, S., Jefferis, R., Goodall, M., Yoichi Mizukami, Y., Mimura-Kimura, Y., Matsumoto, T., Ueoka, H., Pauline M Rudd, P.M., Enhanced sialylation of a human chimeric IgG1 variant produced in human and rodent cell lines, *J. Immunol Methods*, 査読有, 428, 2016, 30-36, DOI:10.1016/j.jim.2015.11.009

Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y. Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation. *Mech Dev.*, 査読有, 140, 2016, 41-52, DOI: 10.1016/j.mod.2016.02.003

Utada, K., Ishida, K., Tohyama, S., Urushima, Y., Mizukami, Y., Yamashita, A., Uchida, M., Matsumoto, M., The combination of insulin-like growth factor 1 and erythropoietin protects against ischemic spinal cord injury in rabbits, *J. Anesthesia*, 査読有, 29, 2015, 741-748, DOI:10.1007/s00540-015-2031-y

Kubokura N, Takahashi-Yanaga F, Arioka M, Yoshihara T, Igawa K, Tomooka K, Morimoto S, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Nakabeppu Y, Matsumoto T, Kitazono T, Sasaguri T. Differentiation-inducing factor-3 inhibits intestinal tumor growth in vitro and in vivo. *J Pharmacol Sci.* 査読有, 127(4), 2015, 446-55, DOI: 10.1016/j.jphs.2015.03.005

Nonaka M, Morimoto S, Murayama T, Kurebayashi N, Li L, Wang YY, Arioka M, Yoshihara T, Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. Stage-dependent benefits and risks of pimobendan in mice with genetic dilated cardiomyopathy and progressive heart failure. *Br J Pharmacol.* 査読有, 172(9), 2015, 2369-82, DOI: 10.1111/bph.13062

〔学会発表〕(計 24 件)

渡邊健司、山本滋、坂口修一、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、乳癌組織で検出された転写抑制因子 SIN3A 変異体は核外移行することでエストロゲン受容体を介して増殖を促進する、第 41 回日本分子生物学会、2018

渡邊健司、山本滋、坂口修一、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、乳癌患者から検出した転写抑制因子 SIN3A の体細胞変異は核外移行によってエストロゲン受容体の発現を誘導する、第 59 回日本生化学会中国四国支部会、2018

諫山慧士朗、渡邊健司、村田智昭、大塚正人、水上洋一、加齢に伴って低下する排卵機能に關与する遺伝子の解明-GONAD 法によるゲノム編集マウスの作製-、第 59 回日本生化学会中国四国支部会、2018

渡邊健司、山本滋、諫山慧士朗、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、乳癌組織に存在するミトコンドリアゲノム DNA 変異によるがん細胞増殖への影響、第 40 回日本分子生物学会、2017

諫山慧士朗、渡邊健司、村田智昭、水上洋一、加齢によって変動する排卵周期における卵巣遺伝子の網羅的発現解析、第 40 回日本分子生物学会、2017

渡邊健司、山本滋、諫山慧士朗、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、次世代シーケンサーを用いた微量乳癌組織の mtDNA 変異検出方法の確立、第 5 回 NGS 現場の会、2017

諫山慧士朗、渡邊健司、村田智昭、水上洋一、加齢によって発現が変動した卵巣遺伝子のトランスクリプトーム解析、第 58 回日本生化学会中国四国支部会、2017

渡邊健司、山本滋、諫山慧士朗、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、乳癌組織で検出された mtDNA 変異遺伝子の機能解析、第 58 回日本生化学会中国四国支部会、2017

中務明、江角智也、クラムチョート・ソムサック、渡邊健司、坂口修一、板村裕之、水上洋一、RNA-Seq を用いたカキ‘西条’あんぼ柿原料果におけるトランスクリプトーム解析、第 66 回日本食品保蔵科学会一般講演、2017

諫山慧士朗、渡邊健司、村田智昭、水上洋一、次世代シーケンサーを用いた老化による卵巣機能低下に関連する遺伝子群の網羅的解析、第 39 回日本分子生物学会、2016

渡邊健司、山本滋、坂口修一、岡正朗、永野浩昭、水上洋一、エストロゲン受容体高発現乳がん検出された SIN3A 体細胞変異は乳癌の増殖を促進する、第 39 回日本分子生物学会、2016

水上洋一、分子標的薬によるテーラーメイド医療に向けた次世代シーケンス解析、第 49 回北九州臨床薬物研究会・特別講演会、2016

渡邊健司、山本滋、坂口修一、岡正朗、水上洋一、乳がんゲノムエクソーム解析による ER 発現上昇に関連する遺伝子変異の検出、第 57 回日本生化学会中国四国支部会、2016

水上洋一、心筋症の新たな研究展開、筋生理新学術領域スタートアップ研究会、2016

渡邊健司、坂口修一、山本滋、岡正朗、水上洋一、次世代シーケンサーを用いた ER 高発現乳がんにおける体細胞変異の同定、日本分子生物学会・生化学会総会、2015

Kiran Pandey, Yoichi Mizukami, Kenji Watanabe, Shiti Sakaguti, and Hiroya Kadokawa, Deep Sequencing of Transcriptomes of Anterior Pituitary before and after Ovulation in Japanese Black Heifers, 第 108 回日本繁殖生殖学会、2015

渡邊健司、坂口修一、山本滋、岡正朗、水上洋一、SOLiD5500 を用いた乳がんゲノムのエクソーム解析、第 56 回日本生化学会中国四国支部会、2015

三村雄輔、水上洋一、三村由香、松本常男、高シアル化 IgG の作成とその ADCC 活性、第 56 回日本生化学会中国四国支部会、2015

〔図書〕(計 1 件)

杜成坤、森本幸生、日本臨牀社、心不全(第 2 版)上 - 最新の基礎・臨床研究の進歩 -、2018、720(259-265)

〔その他〕

ホームページ等

遺伝子実験施設 <http://gene.yamaguchi-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：森本 幸生

ローマ字氏名：(MORIMOTO, sachio)

所属研究機関名：九州大学(～2017.3)、国際医療福祉大学(2017.4～)

部局名：医学研究院(九州大学)、福岡保健医療学部(国際医療福祉大学)

職名：准教授(九州大学)、教授(国際医療福祉大学)

研究者番号(8 桁)：50202362

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。