

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03203

研究課題名（和文）iPS細胞誘導におけるKlf4を中心とした動的エピゲノム転写制御の分子機構

研究課題名（英文）Molecular dynamics of epigenomic transcriptional regulation by Klf4 in iPSC generation

研究代表者

西村 健（Nishimura, Ken）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：80500610

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：高い多能性を持つiPS細胞の誘導には、ゲノムワイドな転写制御（エピゲノム転写制御）の分子機構を理解して、エピジェネティクスに十分に初期化することが重要である。本研究では、我々独自のPaused iPS細胞の持つ、Klf4量依存的にエピジェネティクス変化が停止した中間体という特徴を活かし、Klf4量依存的エピゲノム転写制御に関わる分子の同定やメカニズム解析を行った。その結果、エピゲノム転写制御を負に制御する因子としてKdm1a等を同定した。また、Klf4のゲノムDNAへの結合能がクロマチン構造変化に重要であり、その変化の量依存的増加がエピゲノム転写制御に重要なことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、高い多能性を獲得した高品質iPS細胞を効率良く誘導する方法の確立につながることで期待される。このような技術は、より安全なiPS細胞を用いた再生医療の実現に大きく貢献すると考えられる。またエピゲノム転写制御は、がん化や細胞分化といった他の生命現象にも深く関わり、それらを制御する方法の確立にもつながることから、大きな学術的、社会的意義があると思われる。

研究成果の概要（英文）：Production of highly pluripotent iPSCs requires complete epigenetic reprogramming. So, we should understand molecular mechanism of whole genome epigenetic transcriptional regulation (epigenomic transcriptional regulation). Our paused iPSCs are epigenetic intermediates paused at different phase of iPSC generation according to Klf4 dose. We utilized these unique characteristics to mechanistic analyses of the Klf4-dose dependent epigenomic transcriptional regulation during reprogramming. We identified Kdm1a that negatively regulates the transcriptional regulation. Moreover, DNA binding capacity of Klf4 is important for chromatin structure changes, and an increase of these changes can enhance the epigenomic transcriptional regulation.

研究分野：分子生物学

キーワード：iPS細胞 Klf4 転写制御 エピジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

(1) iPS 細胞誘導におけるエピゲノム転写制御

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は再生医療等への応用が期待されている。しかし、初期化が不完全な iPS 細胞には誘導元の細胞のエピジェネティックな情報が残っていることが多く、それにより iPS 細胞の分化能が低下してしまう。iPS 細胞誘導では、体細胞に導入された数個の初期化誘導因子によって、ゲノムワイドなエピジェネティクス変化を伴った転写制御 (エピゲノム転写制御) が起こる。つまり、多能性が高い高品質な iPS 細胞を樹立するためには、この初期化誘導因子によるエピゲノム転写制御の分子機構を理解し、その知見を元に、エピジェネティックに十分に初期化する方法を確立する必要がある。

iPS 細胞誘導で起こるエピゲノム転写制御の一つに、X 染色体再活性化 (X chromosome reactivation [XCR]) がある。これは、メスの体細胞から iPS 細胞を誘導する際、不活性化されていた X 染色体からの RNA 転写が再活性化される現象であり、不活化 X 染色体上のヘテロクロマチン構造のユークロマチン状態への変化を伴う。XCR の詳細な分子機構は不明であるが、XCR が起きた iPS 細胞は高い多能性を有するという報告もあるため、多能性誘導に関わるエピゲノム転写制御の解析対象として、XCR は適していると言える。

(2) エピゲノム転写制御の 4W1H (動的エピゲノム転写制御)

エピゲノム転写制御の理解のためには、その開始や伝播の分子機構を理解する必要がある。エピゲノム転写制御の開始機構については、パイオニア転写因子と呼ばれる特殊な機能を持つ転写因子がヘテロクロマチン領域に結合し、それらをユークロマチン状態に変換することが引き金になる。そしてその後、ゲノムの 3 次元構造変化を伴いながら、他のエフェクター転写因子の二次的な作用等が促進されて、転写制御が点から線へと伝播し、最終的に様々な遺伝子の RNA 転写が起こる、というモデルが提唱されている。

それに対し近年、ChIP-seq、RNA-seq 解析の普及などにより、転写因子の結合部位や様々なヒストン修飾の位置、それに関わる遺伝子発現の変化に関する情報がゲノムワイドに明らかになってきている。しかし、これらの膨大な量の情報のほとんどが、ある細胞における静的なエピジェネティクス状態を表しており、この情報を元に、転写因子の結合がどのヒストン修飾を誘導するのか等、各エピジェネティクス変化の相関関係を明らかにするのは難しい。そのため、どの転写因子 (Who) がパイオニア転写因子として、いつ (When)、ゲノム上のどの位置 (Where) に結合し、その後、どのようなエピジェネティックな変化 (What) が、どのようにして (How) 伝播していくのか、という、動的なエピゲノム転写制御の流れ (転写制御の 4W1H) は殆ど明らかになっていない。

(3) Klf4 量依存的 iPS 細胞誘導中間体 ~ Paused iPS 細胞を用いたエピジェネティクス解析 ~

通常の iPS 細胞誘導法では、非常に不均一に多能性誘導が進むため、このようなヘテロな細胞群を対象にゲノムワイドな解析を行うことは困難である。しかも、iPS 細胞誘導は連続的に進行するため、誘導途中の細胞を再現性良く得て、それらを解析に用いることも難しい。

それに対し我々は、独自の遺伝子導入技術 (SeVdp ベクター) の特徴を生かした解析により、Klf4 の発現量を調節しながら iPS 細胞を誘導すると、Klf4 量依存的に多能性が異なる均質な細胞群 (Paused iPS 細胞) を、iPS 細胞誘導の中間体として再現性良く得られることを明らかにしている (Nishimura et al. *Stem Cell Rep.* 3, 915-929, 2014)。さらに Paused iPS 細胞の多能性を向上させる因子として Tcf1 を同定し、iPS 細胞誘導において、Tcf1 プロモーター周辺のエピジェネティックな状態が Klf4 量依存的に変化することが、Tcf1 の発現誘導や多能性獲得に重要であることを明らかにした (Nishimura et al. *Stem Cell Rep.* 8, 787-801, 2017)。

このように、iPS 細胞誘導過程のエピジェネティックな変化は Klf4 量依存的に進行しており、そのようなエピジェネティクス変化の中間体としても Paused iPS 細胞を用いることができることが示されている。

2. 研究の目的

独自の Paused iPS 細胞の特徴を生かし、XCR 等を解析対象として、従来の解析手法では不可能であった、iPS 細胞誘導過程の動的エピゲノム転写制御の分子機構を解析する。

3. 研究の方法

iPS 細胞誘導におけるエピゲノム転写制御の 4W1H を明らかにするにあたり、Paused iPS 細胞は Klf4 量依存的な性質を示すことから、エピゲノム転写制御を開始させるパイオニア転写因子を示す "Who" は Klf4 であると思われる。よって、残りの Where, What, When, How について、以下の方法で解析を進める。

(1) XCR 開始領域の同定 [Where]

我々は、独自の SNP cDNA typing 法を用いて XCR を高感度に検出することに成功している。そこで、様々な段階で iPS 細胞誘導が停止した Paused iPS 細胞を用意し、それらの XCR の状態を SNP cDNA typing 法で解析することにより、XCR 開始前と開始後の細胞群を取得する。そして、各々の細胞群に対して RNA-seq 解析を行い、各アリルからの RNA 転写を比較することによって、不活化されている X 染色体上のどの領域から XCR に伴う RNA 転写が開始されているかが明らかにする。

(2) XCR 開始に関わる分子の同定とその機能解析 [Where What&How]

(1) で同定された XCR 開始領域に対して、その領域に結合する候補因子を ChIP-seq データベース (ChIP-atlas) 等を用いて選定する。そして、それらの候補因子について、それらを過剰発現・発現抑制した際の XCR の進行度などを元に、実際に XCR に関与する因子を同定し、その因子によるエピゲノム転写制御の分子機構を解析する。

(3) 高発現 Klf4 による発現制御に関わる因子の同定とその機能解析 [What How]

Paused iPS 細胞では Oct4 結合やヒストン修飾が Klf4 発現量に応じて大きく変化していることを、我々はすでに明らかにしている。この結果から、Klf4 高発現 Paused iPS 細胞特異的に Klf4 が結合している領域 (hiKlf4 領域) には、これらのエピジェネティックな変化に関わる因子が多く共有していると考えられる。そこで、hiKlf4 領域に対する motif search を元に、高発現 Klf4 と協調して転写制御に働いていると思われる候補因子を選定する。そして、それらの候補因子について、それらを過剰発現・発現抑制した際の多能性の変化などを元に、実際に多能性関連遺伝子転写調節に関わる因子を同定し、エピゲノム転写制御との関わりを明らかにしていく。

(4) Klf4 量依存性とクロマチン構造の関係の解析 [Who&How]

Klf4 が量依存的にパイオニア転写因子としての機能を発揮しているか検証するために、まず、ATAC-seq 法によって Paused iPS 細胞におけるユークロマチン領域を明らかにし、その結果と、既に得られている Klf4 の DNA 結合領域のデータを比較する。

また、Klf4 の Zn フィンガードメインはゲノム DNA への結合に重要な領域であるが、そこに様々な変異を入れて DNA との結合能を変えた Klf4 を作製する。そして、それらの変異 Klf4 のゲノム DNA への結合能と量依存性、クロマチン構造変化の関係を調べることによって、Klf4 のパイオニア因子としての機能と DNA 結合能の関係を解析する。

4 . 研究成果

(1) XCR 開始領域の同定

X 染色体再活性化開始領域を同定するために、X 染色体の再活性化状態が異なる Paused iPS 細胞の取得を試みた。我々が開発した SNP cDNA typing 法を用いて、不活性型 X 染色体からの RNA 転写を定量した結果、全く転写されていない細胞群から、ほぼ全ての細胞から転写されている細胞群まで、段階的に X 染色体再活性化の進行度の異なる Paused iPS 細胞を得ることに成功した。次に、その各細胞群に対して RNA-seq 解析を行い、X 染色体のどの領域から転写が早く起きているか解析した。その結果、再現性良く 7.7~8.2Mb の領域から早い時期に転写が起きていたことから、この領域を X 染色体再活性化開始領域と同定した (Aizawa et al. *Stem Cell Rep.* 17, 53-67, 2022)。

(2) XCR 開始に関わる分子の同定とその機能解析

(1) で同定した再活性化開始領域に結合すると思われる分子を、ChIP-atlas データベースを用いて探索し、6 つのタンパク質を候補とした。そしてそれらの発現を抑制した状態で iPS 細胞を行ったところ、Kdm1a の発現を抑制すると、X 染色体再活性化が早く進行することを明らかにした。さらに Kdm1a に対する ChIP-seq 解析の結果、再活性化開始前には、Kdm1a が再活性化開始領域に結合しているのに対し、開始後には離れていることを明らかにした。以上の結果から、Kdm1a は X 染色体に結合して再活性化を抑制しており、Kdm1a が離れることによって再活性化が開始する可能性が示された (Aizawa et al. *Stem Cell Rep.* 17, 53-67, 2022)。

(3) 高発現 Klf4 による発現制御に関わる因子の同定とその機能解析

高発現 Klf4 が特異的に結合する領域に対して motif search を行なった結果、E2f4 結合配列が有意に集積していた。そこで、E2f4 の発現を抑制しながら iPS 細胞誘導を行ったところ、低発現 Klf4 でも高い多能性を誘導できた。また、E2f4 を過剰発現させて iPS 細胞誘導を行なったところ、Klf4 量依存的な多能性誘導に変化が確認された。よって、E2f4 は Klf4 量依存的なエピゲノム転写調節を制御する因子であることが示唆された。

(4) Klf4 量依存性とクロマチン構造の関係の解析

iPS 細胞誘導における Klf4 量依存的なエピゲノム転写制御機構を解析するために、高 Klf4

発現 Paused iPS 細胞 (HighK 細胞) と低 Klf4 発現 Paused iPS 細胞 (LowK 細胞) のクロマチン状態の情報を ATAC-seq 解析によって取得し、その結果を ChIP-seq 解析による Klf4 結合位置の情報と比較解析した。その結果いずれの細胞でも、Klf4 が結合している領域の 80% 以上でクロマチン構造が open であった。次に、HighK 細胞特異的に Klf4 が結合している領域 (hiKlf4 領域) のクロマチン構造を解析した結果、誘導元細胞 (MEF) LowK 細胞では close 状態が多いのに対し、HighK 細胞や ES 細胞では殆どが open 状態であった。そして、LowK 細胞で Close 状態であった hiKlf4 領域 (LcHo 領域) に付近の遺伝子に対する Pathway 解析を行なった結果、最上位に多能性制御遺伝子群が挙げられ、また、多能性獲得に関係すると考えられている、ES 細胞の Super-enhancer の 30% 以上がこの領域と重なっていた。これらの結果から、Klf4 は量依存的にゲノム DNA への結合位置を変えており、それによってパイオニア因子として多能性誘導に関係する領域のクロマチン構造を open にして、多能性獲得に寄与していることが明らかになった。さらに、LcHo 領域に結合すると思われる因子を ChIP-atlas データベースを用いて抽出し、それらの発現を抑制した状態で iPS 細胞誘導を行なったところ、いくつかの因子が Klf4 量依存的な多能性誘導の進行に関係することを示すデータが得られた。

また、Klf4 の Zn フィンガードメインに様々な変異を導入したところ、従来の Klf4 よりも均質で多能性の高い iPS 細胞を効率良く誘導できる変異 Klf4 を得ることに成功した。この変異 Klf4 は、iPS 細胞誘導過程で、野生型と比較してより多く多能性関連遺伝子付近に結合し、それらの発現を上昇させていた (Borisova et al. *iScience*, 25, 103525, 2022)。この変異 Klf4 はより多くのアミノ酸残基が DNA と相互作用し、強い DNA 結合能を持つことが示唆されている。そして、この変異 Klf4 の発現量を変えながら iPS 細胞誘導を行なったところ、低発現量でも高い多能性の誘導が可能であった。よって、Klf4 のゲノム DNA への結合がクロマチン構造変化や転写制御の引き金となっており、Klf4 とゲノム DNA の相互作用を制御することによって高い多能性を誘導できることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hirata Katsuya, Nambara Toshihiko, Kawatani Keiji, Nawa Nobutoshi, Yoshimatsu Hidetaka, Kusakabe Haruna, Banno Kimihiko, Nishimura Ken, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Taniguchi Hidetoshi, Arahori Hitomi, Wada Kazuko, Ozono Keiichi, Kitabatake Yasuji | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 4-Phenylbutyrate ameliorates apoptotic neural cell death in Down syndrome by reducing protein aggregates | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 14047 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70362-x | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Izumida E., Suzawa T., Miyamoto Y., Yamada A., Otsu M., Saito T., Yamaguchi T., Nishimura K., Ohtaka M., Nakanishi M., Yoshimura K., Sasa K., Takimoto R., Uyama R., Shiota T., Maki K., Kamijo R. | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Functional Analysis of PTH1R Variants Found in Primary Failure of Eruption | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Dental Research | 6. 最初と最後の頁 429 ~ 436 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0022034520901731 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Hamada Atsuko, Akagi Eri, Obayashi Fumitaka, Yamasaki Sachiko, Koizumi Koichi, Ohtaka Manami, Nishimura Ken, Nakanishi Mahito, Toratani Shigeaki, Okamoto Tetsuji | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Induction of Noonan syndrome-specific human-induced pluripotent stem cells under serum-, feeder-, and integration-free conditions | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal | 6. 最初と最後の頁 888 ~ 895 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00515-9 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kimura Kazuto, Tsukamoto Masaya, Tanaka Miyuu, Kuwamura Mitsuru, Ohtaka Manami, Nishimura Ken, Nakanishi Mahito, Sugiura Kikuya, Hatoya Shingo | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Efficient Reprogramming of Canine Peripheral Blood Mononuclear Cells into Induced Pluripotent Stem Cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells and Development | 6. 最初と最後の頁 79 ~ 90 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2020.0084 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Bui Phuong Linh, Nishimura Ken, Seminario Mondejar Gonzalo, Kumar Arun, Aizawa Shiho, Murano Kensaku, Nagata Kyosuke, Hayashi Yohei, Fukuda Aya, Onuma Yasuko, Ito Yuzuru, Nakanishi Mahito, Hisatake Koji | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Template Activating Factor-1 Regulates Retroviral Silencing during Reprogramming | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 1909 ~ 1922 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Anh Le Phuong Hoang, Nishimura Ken, Kuno Akihiro, Linh Nguyen Thuy, Kato Tetsuo, Ohtaka Manami, Nakanishi Mahito, Sugihara Eiji, Sato Taka-Aki, Hayashi Yohei, Fukuda Aya, Hisatake Koji | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Downregulation of Odd-Skipped Related 2, a Novel Regulator of Epithelial-Mesenchymal Transition, Enables Efficient Somatic Cell Reprogramming | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells | 6. 最初と最後の頁 397 ~ 410 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcls/sxac012 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Aizawa Shiho, Nishimura Ken, Mondejar Gonzalo Seminario, Kumar Arun, Bui Phuong Linh, Tran Yen Thi Hai, Kuno Akihiro, Muratani Masafumi, Kobayashi Shin, Nabekura Tsukasa, Shibuya Akira, Sugihara Eiji, Sato Taka-Aki, Fukuda Aya, Hayashi Yohei, Hisatake Koji | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Early reactivation of clustered genes on the inactive X chromosome during somatic cell reprogramming | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 53 ~ 67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.11.008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Borisova Evgeniia, Nishimura Ken, An Yuri, Takami Miho, Li Jingyue, Song Dan, Matsuo-Takasaki Mami, Luijckx Dorian, Aizawa Shiho, Kuno Akihiro, Sugihara Eiji, Sato Taka-aki, Yumoto Fumiaki, Terada Tohru, Hisatake Koji, Hayashi Yohei | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Structurally-discovered KLF4 variants accelerate and stabilize reprogramming to pluripotency | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 103525 ~ 103525 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103525 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Aizawa S, Bui PL, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Reactivation of X chromosome might start from the identical region during mouse iPSC generation |
| 3. 学会等名 ISSCR2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yamanaka T, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Analysis of KLF4 dose dependent iPSC generation in early stage of reprogramming |
| 3. 学会等名 TGSW2020 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 相澤志穂、西村健、久武幸司 |
| 2. 発表標題 iPS細胞誘導におけるX染色体再活性化機構の解明 |
| 3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西村健、Arun Kumar、岸本拓実、久武幸司 |
| 2. 発表標題 Paused iPSC細胞を用いたKLF4量依存のエピジェネティクス制御機構の解析 |
| 3. 学会等名 第14回エピジェネティクス研究会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kumar BA, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Dose dependent transcriptional regulation of KLF4 |
| 3. 学会等名 TC2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西村健、石渡裕、久武幸司 |
| 2. 発表標題 PD imaging systemを用いて生きたまま幹細胞の多能性を定量的に解析する |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nishimura K, Anh LPH, Linh NT, Kato T, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Downregulation of Odd-Skipped Related 2, a Novel Regulator of Epithelial-Mesenchymal Transition, Enables Efficient Somatic Cell Reprogramming |
| 3. 学会等名 ISSCR2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hamzah M, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Mechanistic analysis of pluripotency acquisition by using paused iPSCs |
| 3. 学会等名 Tsukuba Conference 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Gonzalo SB, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Interleukin Enhancer Binding Factors 2 and 3 inhibit retrovirus expression |
| 3. 学会等名 Tsukuba Conference 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Gonzalo SB, Bui PL, Nishimura K, Hisatake K |
| 2. 発表標題 Interleukin Enhancer Binding Factors 2 and 3 inhibit retrovirus expression |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nishimura K |
| 2. 発表標題 Application of iPS cells to regenerative medicine using novel gene transfer system |
| 3. 学会等名 International Conference and Workshop on Global Trends in Health and Life Sciences (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西村健、久野朗広、久武幸司 |
| 2. 発表標題 リプログラム因子のバイオニア因子としての機能と量依存性 |
| 3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 林洋平 |
| 2. 発表標題 分子構造に基づく次世代リプログラミング因子の開発 |
| 3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>iPS細胞誘導時にレトロウイルスの遺伝子発現を抑制する新しい機構の発見 http://www.tsukuba.ac.jp/attention-research/p201911130100.html</p> |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------------------|---|----|
| 研究分担者 | 福田 綾 (Fukuda Aya) (50436276) | 筑波大学・医学医療系・准教授 (12102) | |
| 研究分担者 | 久野 朗広 (Kuno Akihiro) (60830122) | 筑波大学・医学医療系・助教 (12102) | |
| 研究分担者 | 林 洋平 (Hayashi Yohei) (90780130) | 国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・チームリーダー (82401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|