

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03442

研究課題名（和文）医療応用のための非ランダムなゲノム編集技術の開発

研究課題名（英文）Development of non-random genome editing technology for therapeutic applications

研究代表者

宮岡 佑一郎 (MIYAOKA, Yuichiro)

公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：20549521

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：ゲノム編集の中心的技術であるCRISPR-Casは、guide RNA (gRNA)が標的配列特異的に、Cas nucleaseによるDNA切断を誘導することでゲノムを編集するが、標的DNA配列において、不確定性を排除し、再現性の高い編集を可能にすることが、ゲノム編集技術に残された大きな課題であった。本研究では、Cas12aによるdual cleavage、DNA組換えによるゲノム編集を促進する因子の同定という2つのアプローチによって、それぞれ予測通りの欠失変異の導入、設計した鋳型DNA通りの配列へのDNA組換えによる編集をそれぞれ促進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム編集は、DNA配列の改変という基本的に同一の反応を介して、全ての遺伝性疾患への究極の治療法となる可能性を持つ。しかし、ゲノム中の標的とする部分以外のDNAを不必要に変化させない正確さが重要である。本研究では、標的とするDNA配列において、ゲノム編集によって生じるランダムな改変を抑え、設計通りの編集を起こすためにより優れた条件を同定したため、ゲノム編集の医療応用に貢献する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：CRISPR-Cas is the major genome editing tool that uses guide RNA (gRNA) to direct Cas nucleases to target sites to edit the genome. However, to achieve reproducible genome editing outcomes at target sites without random mutations remains one of the biggest challenges to apply genome editing to therapeutic purposes. In this study, we found two approaches to enhance the reproducibility of genome editing. One is to utilize two Cas12a molecules to induce dual cleavage to induce precise deletions. The other is to enhance genome editing mediated by DNA recombination by identification of enhancing factors of DNA recombination for genome editing.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：ゲノム編集 Cas9 Cas12a HDR NHEJ

1. 研究開始当初の背景

ゲノム編集の中心的技術である CRISPR-Cas は、guide RNA (gRNA) が標的配列特異的に、Cas nuclease による DNA 切断を誘導することでゲノムを編集する (図1)。切断された DNA の修復機構には大別して、切断部位と配列相同性を持つ鋳型 DNA との組換え (HDR) と、DNA 切断末端同士のアラインメントを伴った鋳型 DNA 非依存的な結合 (NHEJ) の2種類がある。HDR は鋳型 DNA の配列通りの正確な編集をもたらすが、誘導効率が非常に低い。一方、NHEJ は頻りにランダムな挿入や欠失を伴うが、HDR より誘導効率が圧倒的に高い (図1)。

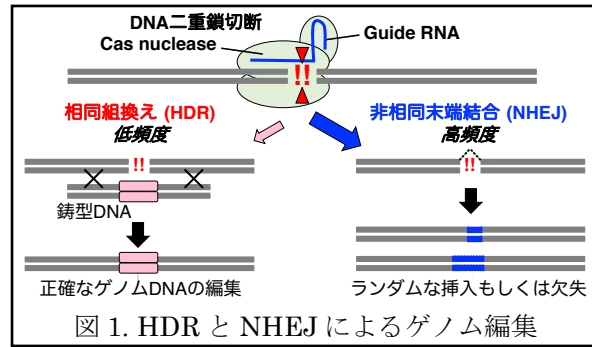


図1. HDR と NHEJ によるゲノム編集

ゲノム編集は、DNA 配列の改変という基本的に同一の反応を介して、全遺伝性疾患への究極の治療法となる可能性を持つが、実現には2種類の正確さ【精度と再現性】が必須である。精度とはすなわち、ゲノム中の標的以外の DNA を不必要に変化させない正確さである。この精度は、Cas9 改変体の作製などで、飛躍的に改善してきた。

一方の再現性とは、標的 DNA 配列において、不確定性を排除し、毎回同じ改変を起こせるかという正確さであり、ゲノム編集技術に残された大きな課題である。例えば NHEJ による遺伝子破壊は、ランダムな挿入・欠失を生むため、安全性への配慮から、がん免疫治療などごく一部の疾患での応用しか進んでいない。また、例えば鎌状赤血球症原因変異の HDR による修正では、約 40% の HDR は得られるが、それと同等量の NHEJ も誘導してしまう。そのため HDR の臨床応用は進んでいない。そこで本研究は、より多くの遺伝性疾患の治療を可能にする再現性の高い技術の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、ゲノム編集の再現性を高める、つまり標的 DNA 配列を毎回狙い通りに改変できる技術の開発を目指した。そのために、ゲノム編集の基本反応である NHEJ と HDR の特性をそれぞれ活用し (図1)、(1)

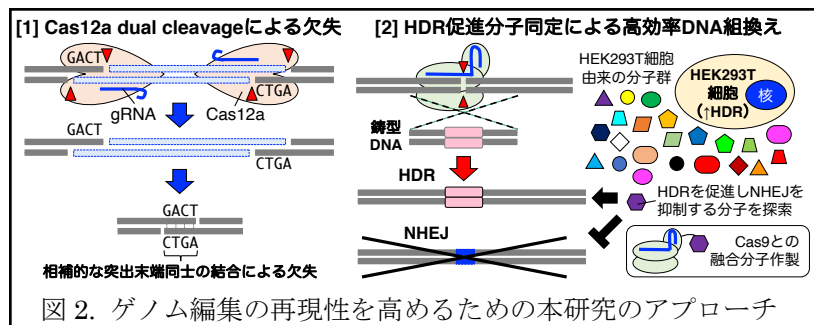


図2. ゲノム編集の再現性を高めるための本研究のアプローチ

Cas12a でゲノムの二ヶ所を切断し、その間の DNA を欠失させる手法の開発、(2) Cas9 による HDR を促進する分子のゲノムワイドスクリーニングを介した、DNA 組換えの促進という、互いに補完しあう2種類のアプローチをとった (図2)。

従来の欠失誘導には、主に Cas9 による NHEJ が利用されるが、ランダムな配列の欠失が生じる。Cas9 によりゲノムの二ヶ所を切断 (dual cleavage) し、その間の DNA 欠失誘導も可能であるが、Cas9 の生む平滑末端は結合の際に数塩基を失いやすく、また欠失させるべき DNA が反転して再結合してしまうことも多い。そこで本研究は、突出末端を形成する Cas12a により相補的な配列を持つゲノムの二ヶ所を切断し、その間の DNA を欠失させる手法の開発を目指した (図2)。相補的な突出末端の結合により、頻度が高いという NHEJ の特長を活かしつつ、塩基対形成を介した高い再現性と、欠失する配列の反転の抑制も期待できる。

一方、常に鋳型 DNA の通りにゲノムを編集できる HDR は、変異の修復などに応用できる理想的な反応であるが、一般的に誘導効率が低い上に、NHEJ が併発してしまう。興味深いことに研究代表者は、iPS 細胞や HeLa 細胞では Cas9 による HDR 誘導効率がわずか 0.5% 未満の条件でも、HEK293T 細胞では 15% 以上の高い HDR 誘導活性を持つことを見出した (Miyaoka, Sci Rep 2016; Kato-Inui, Nucleic Acids Res 2018)。これは HEK293T 細胞特異的な HDR 促進分子の発現を示唆する。そこで本研究では、HEK293T 細胞の cDNA ライブラリーを用いたスクリーニングにより、この HDR 促進分子を同定し、組換えによるゲノム編集の高効率な誘導法の開発を目指した (図2)。

3. 研究の方法

(1) 高再現性 Cas12a dual cleavage による欠失導入技術の確立

① Dual cleavage による欠失導入に再現性をもたらす Cas12a ペアの配向性の解明

HEK293T 細胞の Dystrophin 遺伝子において、Cas12a dual cleavage が 120 塩基以内に収まるように、内、外、平行の3種類の向きでそれぞれ 10 種類以上の gRNA ペアを設計した。こ

の距離の近い gRNA ペアが、次世代シーケンスによる偏りのないゲノム編集結果検出を可能にし、全条件の解析を進めることで、最も再現性の高い Cas12a dual cleavage の配向性を明らかにした。

② ランダム化配列ライブラリーの Cas12a dual cleavage による至適 DNA 配列探索

Dual cleavage による DNA 末端同士の結合を、ランダム化配列ライブラリーを用いてプロファイリングした。Cas12a が高い活性を持つことが知られている GFP に対する gRNA を、①で再現性の高かった内向きで配置した。ランダム化された両端約 20 塩基を、個々のライブラリー配列を識別するためのバーコードとした。このランダム化配列ライブラリーをゲノムに挿入した HEK293T 細胞において、dual cleavage を誘導した細胞としていない細胞のゲノムを抽出し、ウイルス由来 DNA 配列を次世代シーケンスにより解読した。バーコードを用いて、個々の突出末端配列の dual cleavage 前後の変化を追跡し、Cas12a dual cleavage に至適な配列を検出した。

(2) HDR 促進分子のゲノムワイドスクリーニングによる、組換え誘導技術の確立

① HDR と NHEJ を検出する蛍光レポーター K562 細胞の樹立

HDR と NHEJ を蛍光で検出するために、ナンセンス変異を持つ GFP と、フレームシフトを起こした mCherry を T2A 配列で連結した Traffic Light Reporter (TLR)(Certo, Nat Methods 8:671 2011)を利用した。TLR の GFP 変異を HDR によって修正できた場合は GFP が蛍光を発するが、NHEJ が起きると、コドンの読み枠変化から 3分の1の確率で mCherry が蛍光を発する。浮遊細胞である K562 細胞に、24 コピーの TLR を導入し、さらに GFP 変異修正のための gRNA と、Dox 誘導性 Cas9 の発現カセットを挿入して利用した。

② HEK293T 細胞 cDNA レンチウイルスライブラリーからの HDR 促進分子のスクリーニング

HEK293T 細胞由来 cDNA レンチウイルスライブラリーを、①で樹立したレポーター K562 細胞に感染させた。この細胞に、Dox 添加による Cas9 発現誘導と野生型 GFP 配列を持つ鋳型 DNA を導入し、HDR による GFP 変異修正を試みた。Dox 添加3日後に、FACS により異なる蛍光を持つ細胞画分を分取し、RNA を抽出した。

③ HDR を促進する分子の次世代シーケンスによる同定

②で得た各細胞画分の RNA で RNAseq を実施し、各細胞画分の遺伝子発現を解析し、HDR が起きた細胞で特異的に発現が亢進している遺伝子を探索した。候補の HDR 促進分子を強制発現させた HEK293T 細胞で、Cas9 が誘導する HDR による一塩基置換と併発する NHEJ の頻度を、研究代表者が開発したデジタル PCR 系で測定し、HDR 促進活性を確認した。

4. 研究成果

(1) 高再現性 Cas12a dual cleavage による欠失導入技術の確立

① Cas12a dual cleavage により、接着末端同士を正確に結合させる欠失を誘導するために、最適な gRNA の配向を決定した。2つの gRNA を内向き (Inward)、外向き (Outward)、平行 (Parallel) で設計し、欠失を誘導した (図 3A)。その結果、接着末端の配列同士以外が結合し、ランダムな配列を生じる不正確な欠失は3種類のどの配向でも生じたが、設計した通りの正確な欠失は内向きの場合のみに生じた (図 3B)。そこで、以降の実験は全て内向きの配向の gRNA で行った。

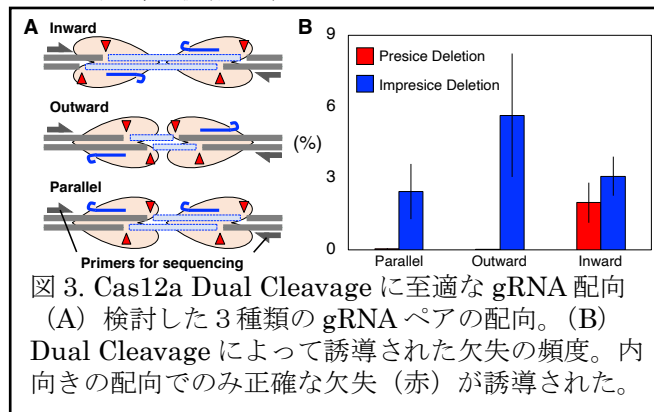


図 3. Cas12a Dual Cleavage に至適な gRNA 配向 (A) 検討した3種類の gRNA ペアの配向。(B) Dual Cleavage によって誘導された欠失の頻度。内向きの配向でのみ正確な欠失 (赤) が誘導された。

② 接着末端配列をランダム化したライブラリーを持つ HEK293T 細胞において、Cas12a を発現させ、dual cleavage を誘導した。ライブラリー配列特異的なプライマーを用いて、標的領域を増幅し、その配列を次世代シーケンスにより解読した。その結果、全体の配列のうち、設計した通りに4塩基の接着末端同士で結合が起きた割合は、1.42%であった。その4塩基同士で結合した接着末端の配列は、C-G が多く含まれるものが多く、A-T は一部の配列に認められた。今後はよりライブラリーのサイズと細胞数を増やし、バーコード配列との照合を進め、4塩基末端同士の結合に最適な配列に、C-G が多く含まれるか、その再現性を確認していく。また、4塩基だけでなく5塩基末端配列をランダムにしたライブラリーを用いた解析も行う。

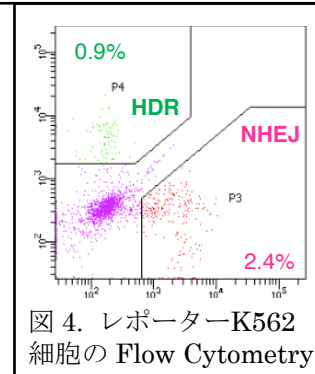


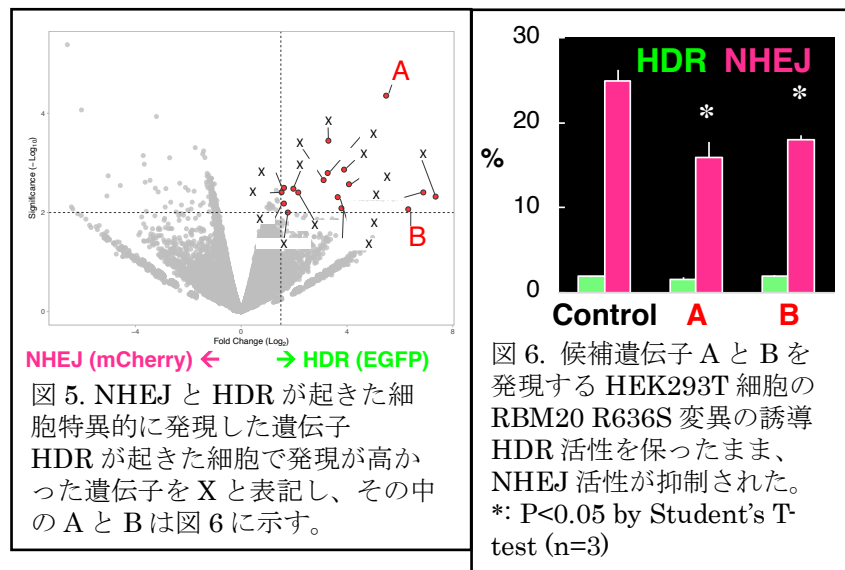
図 4. レポーター K562 細胞の Flow Cytometry

(2) HDR 促進分子のゲノムワイドスクリーニングによる、組換え誘導技術の確立

① TLR を組み込んだ K562 細胞において、GFP のゲノム編集を実施したところ、期待したとおり HDR によって GFP 陽性になった細胞と、NHEJ によって mCherry 陽性になった細胞が出現した (図 4)。GFP/mCherry 陽性細胞を分取して RNAseq を実施した。

② ①で得られた GFP 陽性の細胞と mCherry 陽性の細胞の遺伝子発現を比較した結果、いくつかの遺伝子が GFP 陽性の細胞で高い発現を示した (図 5)。したがって、これらの遺伝子を DNA 組換えによるゲノム編集を促進する因子の候補として、cDNA クローニングを実施した。ここでは例として、クローニングした遺伝子の内 2 つを A, B として図 5 に示す。

③ ②でクローニングした、HDR 促進分子の候補の cDNA により、候補因子を HEK293T 細胞で強制発現させ、さらにそれらの細胞で CRISPR-Cas9 による RBM20 R636S 点変異の HDR による誘導を行った。ゲノム編集結果をデジタル PCR により、検出・定量した。その結果、いくつかの候補遺伝子で、発現ベクターだけを導入したコントロールと比較して、HDR 活性を保ったまま、NHEJ 活性が抑制された (図 6)。この結果は、期待通りこれらの候補遺伝子が HDR/NHEJ 比を向上させることを示している。さらなる候補因子の同定と機能解析を進め、組換え修復によるゲノム編集を誘導するために最適な条件を開発する。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nakajima Ittetsu, Tsukimura Takahiro, Ono Terumi, Shiga Tomoko, Shitara Hiroshi, Togawa Tadayasu, Sakuraba Hitoshi, Miyaoka Yuichiro	4. 巻 32
2. 論文標題 In Vivo Delivery of Therapeutic Molecules by Transplantation of Genome-Edited Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Transplantation	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/09636897231173734	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 de Majo Martina, Koontz Mark, Marsan Elise, Salinas Nir, Ramsey Arren, Kuo Yien-Ming, Seo Kyounghee, Li Huinan, Drager Nina, Leng Kun, Gonzales Santiago L., Kurnellas Michael, Miyaoka Yuichiro, Klim Joseph R., Kampmann Martin, Ward Michael E., Huang Eric J., Ullian Erik M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Granulin loss of function in human mature brain organoids implicates astrocytes in TDP-43 pathology	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 706~719
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2023.01.012	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 該当する
1. 著者名 Takahashi Gou, Kondo Daiki, Maeda Minato, Morishita Yuji, Miyaoka Yuichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Genome editing is induced in a binary manner in single human cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105619~105619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2022.105619	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 Song Dan, Takahashi Gou, Zheng Yun-Wen, Matsuo-Takasaki Mami, Li Jingyue, Takami Miho, An Yuri, Hemmi Yasuko, Miharada Natsumi, Fujioka Tsuyoshi, Noguchi Michiya, Nakajima Takashi, Saito Megumu K, Nakamura Yukio, Oda Tatsuya, Miyaoka Yuichiro, Hayashi Yohei	4. 巻 31
2. 論文標題 Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in Wilson's disease-specific hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3652~3671
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/hmg/ddac080	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 Takahashi Gou, Kondo Daiki, Maeda Minato, Morishita Yuji, Miyaoka Yuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome Editing Is Induced in a Binary Manner in Single Human Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.03.04.482947	査読の有無 無
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 Fenix AM, Miyaoka Y, Bertero A, Blue SM, Spindler MJ, Tan KKB, Perez-Bermejo JA, Chan AH, Mayerl SJ, Nguyen TD, Russell CR, Lizarraga PP, Truong A, So PL, Kulkarni A, Chetal K, Sathe S, Sniadecki NJ, Yeo GW, Murry CE, Conklin BR, Salomonis N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Gain-of-function cardiomyopathic mutations in RBM20 rewire splicing regulation and re-distribute ribonucleoprotein granules within processing bodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26623-y	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 該当する

1. 著者名 中島 一徹、宮岡 佑一郎	4. 巻 76
2. 論文標題 CRISPR-Cas9とその医療応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 437 ~ 442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Watry Hannah L., Feliciano Carissa M., Gjoni Ketrin, Takahashi Gou, Miyaoka Yuichiro, Conklin Bruce R., Judge Luke M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Rapid, precise quantification of large DNA excisions and inversions by ddPCR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71742-z	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 該当する

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takahashi G, Kondo D, Maeda M, Morishita Y, Miyaoka Y
2. 発表標題 Genome editing is induced in a binary manner in single human cells.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, GENOME ENGINEERING: CRISPR FRONTIERS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林 洋平、宋 丹、高橋 剛、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 ウィルソン病特異的iPS細胞由来肝細胞におけるセルロプラスミン分泌と酸化ストレスに対するレチノイン酸の効果
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野 輝美、加藤 朋子、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 高精度改変型Cas9によるHDR亢進因子の探索
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 剛、近藤 大輝、前田 湊、森下 祐至、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 ヒト1細胞中でゲノム編集は同時多発的に誘導される
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第7回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 朋子、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 CRISPR-Cas9による相同組換え修復(HDR)を亢進する因子の探索
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第7回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮岡 佑一郎
2. 発表標題 iPS細胞でのゲノム編集技術応用
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 Dan Song, Gou Takahashi, Yun-Wen Zheng, Mami Matsuo-Takasaki, Jingyue Li, Miho Takami, Yuri An, Yasuko Hemmi, Natsumi Miharada, Tsuyoshi Fujioka, Michiya Noguchi, Takashi Nakajima, Megumu K Saito, Yukio Nakamura, Tatsuya Oda, Yuichiro Miyaoka, Yohei Hayashi
2. 発表標題 Retinoids rescue ceruloplasmin secretion and alleviate oxidative stress in steatosis models of Wilson's disease-specific hepatocytes.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor-Asia, Liver Development, Metabolism, Disease & Cancer Meeting(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 大輝、高橋 剛、森下 祐至、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 On-chip SPiSによる1細胞レベルゲノム編集結果解析
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第6回大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 近藤 大輝、高橋 剛、森下 祐至、前田 湊、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 CRISPR-Cas9によるゲノム編集結果の1細胞レベル解析
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 加藤 朋子、高橋 剛、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 CRISPR-Cas9システムを基盤とした相同組換えによる修復(HDR)亢進因子の新規探索
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 中島 一徹、月村 考宏、兎川 忠靖、櫻庭 均、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 Immunodeficient Mouse Model of Fabry Disease for Development of New Cell Therapy
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第6回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 剛、森 秀人、石黒 宗、谷内江 望、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 Profiling of deletion mutagenesis by CRISPR-Cas12a dual cleavage
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第6回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 大輝、高橋 剛、森下 祐至、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 —細胞内で生じるCRISPR-Cas9によるゲノム編集結果の解析
3. 学会等名 日本ゲノム編集学会第6回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 諒、高橋 剛、下井 岳、亀山 祐一、佐藤 正宏、大塚 正人、和田 健太
2. 発表標題 雄優勢的長毛形質におけるFgf5の変異アレレル効果
3. 学会等名 第68回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 落合 弘光、高橋 剛、張 了了、福村 啓文、下井 岳、亀山 祐一、松島 芳文、和田 健太
2. 発表標題 Adsマウスの優性白斑における責任遺伝子の同定
3. 学会等名 第68回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮岡 佑一郎
2. 発表標題 ゲノム編集 - 基礎から応用まで -
3. 学会等名 第47回 日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 大輝、高橋 剛、森下 祐至、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 Genome editing outcomes induced by CRISPR/Cas9 in single cells
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 一徹、宮岡 佑一郎
2. 発表標題 Immunodeficient Mouse Model of Fabry Disease for Development of New Cell Therapy
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮岡 佑一郎 他著者40名	4. 発行年 2023年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 315
3. 書名 ゲノム編集技術～実験上のポイント/産業利用に向けた研究開発動向と安全性周知	

1. 著者名 執筆者:96名(分担執筆者:宮岡 佑一郎)、技術情報協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 602
3. 書名 ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化	

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人東京都医学総合研究所 再生医療プロジェクト ウェブサイト  
<https://www.igakuken-regmed.com/>

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	加藤 朋子  (KATO-INUI Tomoko)  (10638802)	公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・研究員    (82609)	
研究分担者	高橋 剛  (TAKAHASHI Gou)  (70802817)	公益財団法人東京都医学総合研究所・疾患制御研究分野・研究員    (82609)	

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			
米国	University of California, San Francisco	Harvard University	National Institute of Health	他1機関
米国	Gladstone Institutes	University of Washington	Cincinnati Children's Hospital	他2機関
米国	Gladstone Institutes			