

11. 再生医療センター 生殖医療研究部・細胞医療研究部 センター長： 梅澤 明弘

【ミッション・目標】

当研究部では、受精からヒトとして成長する過程で生じる疾患の成立機序の解明とその予防、診断・治療法の開発をめざした研究を行っている。卵、精子、ES細胞・iPS細胞含む各種幹細胞を主な研究対象としており、さらに、生殖腺、胎盤、心臓、神経系、骨、軟骨、脂肪組織を研究対象に加え、幹細胞の機能を調節する分子機構の解明と臨床応用をめざした一連の研究を展開している。これらの基盤的研究をさらに臨床研究に進展させることにより、生殖医療ならびに再生医療に貢献することが当研究部の使命であると考えている。

1. 「いのちの萌芽(受精)」のエビデンスに基づいた考え方の提示

受精の膜融合過程は、精子の卵細胞膜への接着、融合、多精拒否からなる一連の現象である。本研究ではその分子メカニズムの解明に挑戦するため、膜融合過程に関わる因子群を明らかにし、その挙動を可視化することにより、受精における膜融合が、時間的・空間的にどのように形成されるのかを解析してきた。この研究から、不妊治療への道が開かれるとともに、受精以外の膜融合にも新しい概念を提案することができると考えている。

2. ヒト胚性幹細胞の樹立

国立成育医療研究センターでは、ヒトES細胞に関する医学研究が、生命倫理及び医の倫理に基づき、また「ヒトES細胞の樹立に関する指針」（平成31年4月1日厚生労働省・文部科学省告示第4号）と「ヒトES細胞の使用に関する指針」（平成31年4月1日文部科学省告示第68号）に基づき、適正に行なわれるよう、ヒトES細胞研究倫理審査委員会（以下「倫理審査委員会」）を設置し、ヒトES細胞樹立研究、使用研究及び細胞の分配に関してそれぞれ規定を定めている。現在、小児難治疾患克服に向けて、ヒトES細胞を用いた研究を進めている。今後も国の指針を遵守し我々の研究がヒト生命の萌芽の滅失の上に成り立っていることを常に認識し厳粛にヒトES細胞研究を行っていく。

3. 再生医療・細胞治療

ヒト組織幹細胞を生体外で培養し、増殖させることに成功しており、幹細胞の分離・同定を行っている。細胞の生体外における培養技術とそれによる細胞数の確保とそれに続く分離技術は、再現性の高い生物実験系に基づいた細胞の基盤解明によってのみ可能となるものである。

4. 成育バイオリソースの構築

国立成育医療研究センターでは、病院内の整形外科、産婦人科、眼科、形成外科と研究所の連携により、骨髄、臍帯血、胎盤、子宮内膜を細胞供給源として研究を遂行している。臨床研究を前提とした ad hoc 委員会を設立し、臨床試験研究への具体的なロードマップの作製、医療に提供できる新たなヒト細胞の分離・培養法の開発、ヒト血清ならびにヒト液性因子のみからなる培養法の開発を行っている。

【研究プロジェクト】

1. 受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不妊治療への応用
2. 卵の老化と胚発生メカニズムの解明→生殖の営みへの理解
3. ES細胞に関わる技術の確立と機能解析
4. ヒト幹細胞を用いた再生医療の前臨床研究
5. 成育疾患（特に先天性代謝異常症）に対する幹細胞治療
6. 成育バイオリソースーヒト臍帯血・子宮内膜・月経血・胎盤・軟骨・骨髄・眼球由来幹細胞ーの単離技術の開発、多分化能の同定
7. 安全で高品質な細胞提供技術の開発
8. ES加工医薬品開発に向けた取り組み

[研究体制]

部長：梅澤明弘（細胞医療研究部/再生医療センター長併任）

室長：宮戸健二（生殖細胞機能研究室）

部長：阿久津英憲（生殖医療研究部長、幹細胞・生殖学研究室室長併任）

研究員（旧流動）：菅原亨（上級研究員）、中西梨奈

研究員（非常勤）：宮本義孝、小野寺成実、大倉隆司、町田正和、伊藤愛主、岡田潔、天ヶ瀬凜、原まり子、齋藤佳代子、栗山幹浩

研究補助員（非常勤）：油谷理恵、井上麻由、一ノ瀬実、川崎友之、宮島星子

研究補助者（非常勤）：遠藤太賀彦、荒川美和、前田紗由美、鈴木絵李加、吉田洋子、亀田裕子、日野美奈、中沢泉、儀間愛子

共同研究員：増田彰、中村彰宏、上條慎太郎、梶原一紘、那須道世、河野菜摘子、佐々木健吾、内田孟、康 宇鎮、土田奈々枝、平岩幹、鶴田覚、井上桃子、高橋有希子、長谷川瑛洋、守永健一、高橋正貴、福田篤、磯野 渉、井上 允、上田 早木、竹内 誠亮、吉村 滋弘

大学院生：秋山彩瑛子、高嶋風紗、高橋有希子、横溝陵、増田千晶、河野裕子、小木戸維吹、山本崇晃、秋山彩瑛子、常石瑠莉、高島風紗、金子和香那、土屋風渡、片岡大、安次嶺百音、藤木由貴子、陳俊龍、杉山和毅、川元勇樹、高木亮

大学卒研究生：荒井智貴、藤田美都、岸上遥映、吉田るちあ

インターン学生：寺尾流星、加藤美里

[共同研究体制]

宮崎大学 農学部（エピゲノム解析を用いたヒト細胞の規格化に関する研究）

東京都健康長寿医療センター（糖鎖レクチンアレイを用いた細胞規格設定の研究）

京都府立医科大学（ヒト幹細胞の心筋組織への分化と細胞移植法）

大阪大学 微生物病研究所（膜融合の分子メカニズムに関する研究）

千葉大学 医学部（受精における生殖細胞の形態学的研究）

慶應義塾大学 医学部産婦人科学教室（卵子の老化に関わる因子の同定）

Harvard University, Harvard Stem Cell Institute（ES細胞の樹立に関わる技術）

国立循環器病センター（心筋分化に関わる液性因子の同定）

東京女子医科大学 産婦人科学教室（臍帯血・胎盤由来細胞を用いた骨格筋分化）

京都大学 再生医科学研究所（胚性幹細胞と体性幹細胞の融合研究）

東京大学大学院 工学研究科 (生分解性ポリマーの提供)
 中外製薬 (株) (先天代謝異常に対する幹細胞治療法に対する前臨床研究)
 国立成育医療研究センター 周産期診療部 (臍帯血・胎盤・子宮内膜に関する研究)
 国立成育医療研究センター 整形外科 (多指症に由来する細胞の樹立に関する研究)
 国立がん研究センター研究所 (幹細胞の寿命延長に関する研究)
 東京医科大学病理学教室 (細胞培養法における液性因子の有効性に関する研究)
 国立研究開発法人産業技術総合研究所 (cGMP に準拠した細胞培養法に関する研究)
 慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室 (ヒト幹細胞と皮膚毛髪にかかる前臨床研究)
 国立精神・神経医療研究センター (骨格筋に関する情報提供)
 国立成育医療研究センター 研究所免疫・アレルギー研究部 (DNA マイクロアレイ解析とバイオインフォマティクス研究)
 国立成育医療研究センター 研究所小児血液・腫瘍研究部 (幹細胞に対するモノクローナル抗体樹立・解析)
 国立成育医療研究センター 研究所母児感染研究室 (母児感染ウイルス感染モデルの研究)
 大日本印刷株式会社 (ミニ腸による創薬基盤開発)
 大陽日酸株式会社 (幹細胞凍結保存システムに関する研究)
 富士フィルム株式会社 (リコンビナントペプチドを用いた細胞培養の効率化に関する研究)
 ニプロ株式会社 (間葉系幹細胞等の同種細胞ソースについての研究)
 琉球大学形成外科講座 (脂肪組織由来幹細胞の品質評価に関する研究)
 ロート製薬株式会社 (ヒト ES 細胞バンクの保管維持に関する研究開発)
 株式会社グライコテクニカ (医療用幹細胞品質管理の効率化を目指した実証研究)
 株式会社カネカ (多能性幹細胞および多能性幹細胞由来肝前駆細胞の浮遊培養の検討)
 積水化学工業株式会社 (新規化学合成足場材の多能性幹細胞増殖および細胞状態評価)
 アステラス製薬株式会社 (ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドを活用したトランスレーショナル研究)
 株式会社ファンケル (多能性幹細胞由来ヒト腸オルガノイドを用いた食品成分の機能性評価)
 株式会社 Jiksak Bioengineering (iPS 細胞を用いた三次元中枢神経組織の構築)

【研究の概要】

1. 受精・細胞融合に関わるエクソソームの発見から機能解明、更に不妊治療への応用 これまでの研究成果

受精は2つの生殖細胞、すなわち精子と卵子が“細胞融合”することによって新しいゲノムの組み合わせを持った次世代が誕生する最初の過程である。そのため、受精メカニズムの破綻は単なる細胞の機能不全を超えて、生物種の存続にかかわる問題になってしまう。一方、受精の基礎研究には長い歴史があるにもかかわらず、連続した複雑な過程を経ることからいまだに全容解明には至っていない。特に、精子と卵子の接着から膜融合に至る過程については、3つの膜タンパク質 (CD9、IZUMO1、JUNO) が重要な役割を果たしているものの、脂質が混ざることによって細胞膜が融合する原理については未解明である。今受精のメカニズムを解明することは、ひとの「いのち」について考えるきっかけとなる。また、受精は、2つの細胞間で起こるシンプルな細胞融合であるため、他の細胞融合 (筋線維の形成、骨形成、感染症など) の分子メカニズムを解明するためのモデル系にもなりうる。また、受精とウイルス感染の類似性から、ウイルスの感染防御に貢献する薬剤の開発にも貢献できる。

最近の成果から精子は子宮内の免疫系からの攻撃にさらされ、精漿タンパク質によって精子が保護されていることが明らかとなった。新規の免疫抑制剤の開発という観点からも有用な研究である。

本年の成果

精子と卵子が融合することで、受精卵が作られる。しかし、精子と卵子が融合したからといって必ずしも全ての受精卵が細胞分裂を始める胚になるわけではない。受精卵が細胞分裂を始める＝「卵活性化」のためには、精子が卵子に融合したことを知らせるシグナルが必要である。このシグナルは、卵子内でカルシウム濃度が上昇し伝播していく現象であるが、そのためには、精子から卵子への物質の移行が必要となる。この物質は精子ファクターと呼ばれ、従来は「ホスホリパーゼ C ゼータ」1つと考えられてきた。しかし、イモリの研究では「クエン酸合成酵素」も精子ファクターとして働くことが知られている。我々は、この酵素や、酵素によって合成される「クエン酸」がマウスの卵活性化にどのように関係しているのかを研究した。

マウスには「クエン酸合成酵素」が2つあり、1つは精子の頭部に非常に多く存在することが分かった。そこで、まず頭部の酵素を欠損させた雄マウスを作った。すると、人間の年齢に換算し30歳程度までのマウスは、もう一方の「クエン酸合成酵素」の働きが活発で、精子の「クエン酸」含有量はあまり変わらなかった。しかし、加齢が進んだマウスでは「クエン酸合成酵素」の働きが弱まっていて「クエン酸」含有量の減少が見られた。

次に、それらのマウスの精子で「卵活性化」が起こるかどうか見た。「クエン酸」含有量の変わらない若いマウスでは、欠損させた「クエン酸合成酵素」の代わりに「クエン酸」が精子ファクターとして働き、正常に「卵活性化」が起こった。しかし、「クエン酸」が少ない精子では、「卵活性化」が起こりづらくなり、雄性不妊を発症することが分かった。

本研究により、精子ファクターは少なくとも2つあること。さらに、第2の精子ファクターである「クエン酸合成酵素」が加齢によりその働きが弱まり、精子内で合成される「クエン酸」含有量も減少すると、男性不妊を発症する可能性があることが明らかになった。

2. 卵の老化と胚発生メカニズムの解明と生殖医療への応用

これまでの研究成果

卵細胞の機能を分子レベルで解明する研究を行ってきた。特に X 染色体不活性化は受精卵発生過程でおこり着床周辺期までにダイナミックに変動し、その乱れは正常な発生を大きく阻害し胚性致死に至る。卵子での X 染色体不活性化制御機構のキーとなるのがヒストン核タンパク質の特定の化学修飾であることを明らかにした (Fukuda A, et al. Nat Commun, 2014)。さらに、卵子の生命発動させる機能としても重要であることを見出した (Fukuda A, et al. Plos Genetics, 2016)。更に研究を展開することで謎が多い初期胚発生に関わる分子メカニズム解明に新たな光を当てることができ、原因不明の機能性不妊の一端を明らかにする可能性がある。

本年の研究成果

受精卵での正常な発生・分化へとつながる分子プログラムを解明する研究を実施している。成果として、初期胚から着床以降の臓器発生の始まりでも X 染色体制御が重要であることを報告した (Fukuda, et al. FEBS Lett 2019)。さらに、卵子が受精後に全能性を獲得する分子メカニズムとして OCT4 が細胞内局在を時空間的に変動することで初期発生に重要な遺伝子群の発現制御を担うことを初めて見いだした (Reproduction 2016)。この業績に対して、生殖医療発祥の国イギリスの生殖生物学・医学分野の学会である Society for Reproduction and Fertility (SRF)から生殖

生物学の分野へ顕著に貢献した論文として第1回 SRF-Reproduction Prize を受賞することができた。

3. ES 細胞の樹立に関わる技術の確立と機能解析

これまでの研究成果

ヒト ES 細胞樹立が円滑に遂行されるため、胚提供機関の追加申請等に関して関係諸機関と連携をとりつつ遂行している。このヒト ES 細胞樹立研究が最大限有効に行われるように基礎研究を進めている他に、ヒト ES 細胞に関する培養技術や知見を海外の先端の研究所といち早く共有できるようにハーバード大学幹細胞研究所と共同研究を含めた人的交流を積極的に行っている。7つのヒト ES 細胞の樹立に成功し、国のバイオリソースとして登録され利用されている (SEES-1, SEES-2, SEES-3, SEES-4, SEES-5, SEES-6, SEES-7)。SEES-4, SEES-5, SEES-6, SEES-7 は、動物由来産物を全く使用しない環境で樹立された国内初のヒト ES 細胞株である。成育が樹立した ES 細胞の詳細な特性解析をまとめ国際誌へ報告した (Akutsu H, et al. Regen Ther, 2015)。理化学研究所バイオリソースセンターから成育 ES 細胞が提供されている

(<http://cell.brc.riken.jp/shinkiteikyou>)。ヒト iPS 細胞に関しては、その樹立方法や特性解析を進めている。また、ヒト iPS 細胞の長期培養過程におけるエピジェネティック解析をゲノムワイドに行った成果を国際専門誌に報告した。その結果は国内外から注目され、ヒト iPS 細胞研究の推進に貢献している。

本年の研究成果

再生医療推進及びその周辺分野も含めた産業活性化を含めわが国においてヒト ES 細胞の臨床利用について法的枠組みが整備された。ヒト ES 樹立研究の実績をもとに総合科学技術・イノベーション会議委員および特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会委員として、旧 ES 指針 (「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」(平成 21 年文部科学省告示第 156 号) 及び「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」(平成 22 年文部科学省告示第 87 号) から臨床利用目的を明記した「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」(平成 31 年文部科学省・厚生労働省告示第 4 号) の作成に貢献した。ヒト ES 細胞臨床利用の法令及びガイドライン等の整備に貢献した。成育で樹立されたヒト ES 細胞を活用し、慶応大学を中心とした多施設共同研究によりヒト転写因子発現制御ヒト ES 細胞を構築し得られた貴重な研究成果は国際専門誌で報告した (Nakatake, et al. Cell Rep 2019)。これら貴重な細胞リソースは、ナショナルバイオリソースとして理化学研究所バイオリソースセンターへ寄託された。ヒト iPS 細胞に関しては、その樹立方法や特性解析を進めている。また、ヒト iPS 細胞の長期培養過程におけるエピジェネティック解析をゲノムワイドに行った成果を国際専門誌に報告した。その結果は国内外から注目され、ヒト iPS 細胞研究の推進に貢献している。ヒト ES 細胞から蠕動様運動も有する小腸オルガノイド作製に世界で初めて成功し国際誌 (Uchida, et al. JCI Insight 2017) へ報告し、国内外から注目された。

4. ヒト幹細胞を用いた再生医療の前臨床研究

これまでの研究成果

子宮内膜及び胎盤由来細胞を用いた骨格筋分化の研究において筋ジストロフィーモデル動物への移植を行った結果、ヒト細胞が筋束の出現を確認した。筋ジストロフィーは進行性の筋力低下と筋萎縮を伴う筋繊維の変成・壊死・再生を主な病理像とする遺伝子性疾患の総称である。その中でジストロフィンの欠損による Duchenne 型筋ジストロフィーは最も高頻度に発生し、かつ

最も重症な進行性筋疾患である。近年、組織幹細胞を用いた障害組織に対する再生医療が注目されており、筋ジストロフィーにおいても例外ではない。細胞源としては、筋芽細胞、骨髄細胞などがあげられ、筋再生の供給源として期待されている。我々は、手術検体から分離した子宮内膜細胞が骨格筋に分化可能であるという作業仮説をたて、筋ジストロフィーのモデル (mdx/scid マウス) に対しそれらの細胞が筋変成を修復することを明らかにした。手術検体から分離した胎盤由来細胞を用いて骨格筋への分化を検討した。方法としては、正常正期産の胎盤を7部位 (羊膜中胚葉, 羊膜上皮, 絨毛膜, 絨毛板, 絨毛, 脱落膜, 臍帯) に分離の上、組織を間葉系幹細胞増殖培地にて培養し、胎盤由来細胞の骨格筋への分化を *In vitro* と *In vivo* で検討した。*In vitro* の場合は、免疫染色法で *Skeletal myosin heavy chain (MY32)* の発現を測定した。*In vivo* 場合は、胎盤由来細胞の mdx モデルマウス筋修復への寄与をヒト・ジストロフィンの発現を用いて測定した。治療モデルとしての科学性、倫理性の確保するために、臨床応用を想定した安全性の確認を行った。フローサイトメトリーの解析により CD13, CD29, CD44, CD55, CD59, CD73, CD90, CD105, CD166 陽性で、CD14, CD34, CD45 陰性であることを確認した。次に、*in vitro* の検討では、5-azacytidine (5mM) で24時間前処理した胎盤由来細胞の *Skeletal myosin heavy chain* 発現を確認した。また、胎盤とマウス骨格筋芽細胞 C2C12 との融合率を検討したところ、高率な融合能を胎盤由来細胞は示した。さらに、胎盤由来細胞の骨格筋細胞への分化を確認するため mdx/scid マウスを用いた移植細胞の骨格筋再生能を検討した。その結果、マウス骨格筋中にヒト・ジストロフィンの発現を確認した。胎盤は部位によって骨格筋への分化能に相違があることが判明し、特に胚外中胚葉である羊膜中胚葉、絨毛、絨毛膜、絨毛板には間葉系幹細胞が多く含まれることを明らかにし、国際専門誌に報告した。ブタを用いた心筋梗塞モデルの作出を行い、心筋梗塞治療に用いる細胞移植療法の有用性について検討を行った。また、同じくブタを用いて、ダブルルーメンカテーテルを用いた門脈細胞移植について、細胞投与経路の確認を行い、安全性の高い移植技術の開発を行った。

本年の研究成果

臨床検体からの初代細胞樹立と特性解析、および特定用途に対する研究開発を引き続き進めている。わが国の再生医療発展には、細胞ソースの樹立、評価、供給をサステナブルに行うことが極めて重要である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 (国内医療機関からのヒト (同種) 体性幹細胞原料の安定供給モデル事業) に採択され、わが国の再生医療発展の基盤となる事業にも取り組んでいる。

5. 成育疾患に対する幹細胞治療法

これまでの研究成果

獣皮様母斑、先天性角膜混濁、筋ジストロフィーに関する臨床研究に向けた倫理申請を行っており、倫理面での問題点を勘案しながら研究を進めていく。先天代謝異常を対象として骨髄間葉系細胞を含めた体性幹細胞を利用した細胞治療法の確立に向けた基盤研究を行う。さらに、これらの幹細胞を臨床応用するための安全かつ効果的な培養システムの確立をめざす。ムコ多糖 VII 型モデルマウスを用いた細胞治療法の安全性と治療効果を検討した。新規のヒト細胞供給源となるヒト細胞培養システムとして、月経血、臍帯血より間葉系細胞の培養を開始しており、それらが複数の分化形質を示すことを明らかにした。先天性代謝異常症患者に対する肝細胞移植を2例実施した。症例検討委員会から肝細胞移植の調整、移植実施に至るまでのすべての事務手続き及び実際のプロトコールの確認がなされた。これらのプロセスの明確化が今後の幹細胞移植の大

きな礎となる。再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づき、特定認定再生医療等委員会での審査を経て厚生労働大臣へ届出を行なった。

本年の研究成果

羊水由来 iPS 細胞による脊髄髄膜瘤の細胞治療モデルを国際専門誌へ報告し (Kajiwara, et al. Stem Cell Reports 2017)、国内外から注目された。また、ES 細胞の再生医療等製品 (HAES) を尿素サイクル異常症患者へ移植する医師主導治験を国に申請し、ES 細胞による治験を開始した。

6. 成育バイオリソースーヒト臍帯血・子宮内膜・月経血・胎盤・軟骨・骨髄・眼球由来幹細胞ーの単離技術の開発、多分化能の同定

これまでの研究成果

現在までに継続して細胞寄託を行っている。また、成育バイオリソースが将来の再生医療ツールとして有用な性質を持つことを国際専門誌、国際学会に報告し、国内・外のメディアにも取り上げられてきた。成育バイオリソースの有用性について社会に示すことができた。具体的には爪母、靭帯、表皮、真皮、皮下脂肪、皮質骨、海面骨、硝子軟骨、骨膜、骨髄、肋軟骨、肋軟骨膜、耳介軟骨、耳介皮下脂肪、網膜、強膜、虹彩、角膜、子宮内膜、子宮筋、臍帯、臍帯動脈、臍帯静脈、臍帯血、胎盤、羊膜、絨毛膜板、絨毛、脱落膜に由来する細胞を樹立した。また、正常組織由来 iPS 細胞の樹立も順調に行われている。

本年の研究成果

手術検体からの細胞分離、培養と細胞寄託を継続している。特に整形外科由来組織 (多指症の骨髄等) の有用性が認められ、東海大学との共同研究においてヒト幹指針申請における特性解析の陽性対照としての役割を担うこととなった。さらに企業にも同様の検体提供を行う倫理申請が承認され、細胞の供給施設としての役割を強化した。細胞株を日本国内の公的細胞バンクに登録・活用され、国内の再生医学研究および医薬産業の発展に貢献している。

7. 安全で高品質な細胞提供技術の開発

これまでの研究成果

CPF (セル・プロセッシング・ファシリティー) を使用したヒト幹細胞の培養ならびに臨床研究への供給を課題として、研究部横断的な推進体制を構築した。手順書の整備を完了し、前実験として全ての手順の確認を行い、詳細に検討を行った。昭和大学との共同研究による間葉系幹細胞の供給体制が整備され、再生医療等安全性確保法に基づく特定細胞加工施設としての許可申請を行い、下肢虚血性疾患に対する細胞治療のための細胞加工を実施した。

本年の研究成果

これまでの CPF 運用のソフト面 (文章、手順書等) やハード面 (室圧管理、培養製造等) の実績をもとに、再生医療等安全性確保法下の第二種再生医療となる「先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植」の申請・承認と適切な運用のサポートを実施している。

8. ES 加工医薬品開発に向けた取り組み

これまでの研究成果

ES 加工医薬品の実現に向けた取り組みを開始した。高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者の中で低体重やドナー適応者不在等の理由により即時的な生体肝移植手術が困難な

患者に対して、橋渡しの治療法として ES 細胞由来の分化肝細胞移植治療を行い、その安全性評価を行うとともに根治的生体肝臓移植手術が施行可能となるまで高アンモニア血症による脳障害の予防や全身状態の管理を目的とした臨床研究を実施し、薬事戦略相談を経て治験申請を行った。細胞加工医薬品を取り巻く指針類の要求事項を明確になっており、着実に歩を進めている。一方で、SEES 細胞の造腫瘍性評価解析基盤を構築し、そのデータを研究者が活用できるように公開した (Park SJ, et al. *Nucleic Acids Res*, 2016.; OpenTein: <http://opentein.hgc.jp/>)。さらに、ES 細胞の再生医療に関して社会との対話を進めるため、一般公開シンポジウムを開催した (ES 細胞シンポジウム「ES 細胞が照らす難病治療の新しい道—社会とリンクする再生医療への取り組み」場所：日本橋三井ホール (東京))。

本年の研究成果

わが国のヒト多能性幹細胞による再生医療製品開発で重要なガイドライン「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドライン」(薬生機審発 0627 第 1 号) の策定に大きく貢献した。

ES 細胞の再生医療等製品 (HAES) を尿素サイクル異常症患者へ移植する医師主導治験を国に申請した。医師主導治験「先天性尿素サイクル異常症に対する HAES 移植治療の医師主導治験—新生児期発症型患者を対象とした探索的試験—」を、有毒なアンモニアを体内で分解できない尿素サイクル異常症の生後 6 日の新生児に対して成功裏に実施し得た。この医師主導治験成功に対し、国内のみならず海外でも反響大きく、各種メディアで多数報道された。ES 細胞を使った人を対象にした再生医療は国内初めてであり、世界的にも肝臓への移植は初である。

政策提言に貢献

阿久津英憲

阿久津英憲

1. 『「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係る報告 (第二次) ～生殖補助医療研究を目的とするゲノム編集技術等の利用について (府政科技第 136 号)』(総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会 2019 年 6 月 19 日) (生命倫理専門調査会委員として)
2. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing. A Consensus Study Report of the NAM, NAS and the Royal Society, “Heritable Human Genome Editing”, the national academies press 2020.

【令和元年研究業績】

1. 誌上発表

梅澤明弘

(1) 英文原著

1. Kang W, Harada Y, Yamatoya K, Kawano N, Kanai S, Miyamoto Y, Nakamura A, Miyado M, Hayashi Y, Kuroki Y, Saito H, Iwao Y, Umezawa A, Miyado K. Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction. *Lab Invest*. 2020 Apr;100(4):583-595.
2. Cui C, Enosawa S, Matsunari H, Nagashima H, Umezawa A. Natural Flavonol, Myricetin, Enhances the Function and Survival of Cryopreserved Hepatocytes In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 4;20(24):6123.

3. Sung TC, Li HF, Higuchi A, Kumar SS, Ling QD, Wu YW, Burnouf T, Nasu M, Umezawa A, Lee KF, Wang HC, Chang Y, Hsu ST. Effect of cell culture biomaterials for completely xeno-free generation of human induced pluripotent stem cells. *Biomaterials*. 2020 Feb;230:119638.
4. Fukuda A, Motosugi N, Ando M, Kimura M, Umezawa A, Akutsu H. Imprinted X-chromosome inactivation impacts primitive endoderm differentiation in mouse blastocysts. *FEBS Lett*. 2020 Mar;594(5):913-923.
5. Ikehara H, Fujii K, Miyashita T, Ikemoto Y, Nagamine M, Shimojo N, Umezawa A. Establishment of a Gorlin syndrome model from induced neural progenitor cells exhibiting constitutive GLI1 expression and high sensitivity to inhibition by smoothed (SMO). *Lab Invest*. 2020 Apr;100(4):657-664.
6. Yazawa T, Imamichi Y, Uwada J, Sekiguchi T, Mikami D, Kitano T, Ida T, Sato T, Nemoto T, Nagata S, Islam Khan MR, Takahashi S, Ushikubi F, Suzuki N, Umezawa A, Taniguchi T. Evaluation of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity using androgen receptor-mediated transactivation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Feb;196:105493.
7. Tsuchida N, Kojima J, Fukuda A, Oda M, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Nishi H, Umezawa A, Akutsu H. Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4. *Placenta*. 2020 Jan 1;89:20-32.
8. Chen LH, Sung TC, Lee HH, Higuchi A, Su HC, Lin KJ, Huang YR, Ling QD, Kumar SS, Alarfaj AA, Munusamy MA, Nasu M, Chen DC, Hsu ST, Chang Y, Lee KF, Wang HC, Umezawa A. Xeno-free and feeder-free culture and differentiation of human embryonic stem cells on recombinant vitronectin-grafted hydrogels. *Biomater Sci*. 2019 Sep 24;7(10):4345-4362.
9. Gao Y, Ku NJ, Sung TC, Higuchi A, Hung CS, Lee HH, Ling QD, Cheng NC, Umezawa A, Barro L, Burnouf T, Ye Q, Chen H. The effect of human platelet lysate on the differentiation ability of human adipose-derived stem cells cultured on ECM-coated surfaces. *J Mater Chem B*. 2019 Dec 7;7(45):7110-7119.
10. Aoto S, Katagiri S, Wang Y, Pagnamenta AT, Sakamoto-Abutani R, Toyoda M, Umezawa A, Okamura K. Frequent retrotransposition of endogenous genes in ERCC2-deficient cells derived from a patient with xeroderma pigmentosum. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Aug 27;10(1):273.
11. Sung TC, Yang JS, Yeh CC, Liu YC, Jiang YP, Lu MW, Ling QD, Kumar SS, Chang Y, Umezawa A, Chen H, Higuchi A. The design of a thermoresponsive surface for the continuous culture of human pluripotent stem cells. *Biomaterials*. 2019 Nov;221:119411.
12. Umezawa A, Hasegawa A, Inoue M, Tanuma-Takahashi A, Kajiwara K, Makino H, Chikazawa E, Okamoto A. Amnion-derived cells as a reliable resource for next-generation regenerative medicine. *Placenta*. 2019 Sep 1;84:50-56.
13. Ogawa S, Yamada M, Nakamura A, Sugawara T, Nakamura A, Miyajima S, Harada Y, Ooka R, Okawa R, Miyauchi J, Tsumura H, Yoshimura Y, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M, Umezawa A, Hamatani T. Zscan5b Deficiency Impairs DNA Damage Response and Causes Chromosomal Aberrations during Mitosis. *Stem Cell Reports*. 2019 Jun 11;12(6):1366-1379.
14. Yazawa T, Imamichi Y, Yuhki KI, Uwada J, Mikami D, Shimada M, Miyamoto K, Kitano T, Takahashi S, Sekiguchi T, Suzuki N, Rafiqul Islam Khan M, Ushikubi F, Umezawa A, Taniguchi T. Cyclooxygenase-2 is acutely induced by CCAAT/enhancer-binding protein β to produce prostaglandin E₂ and F_{2 α} following gonadotropin stimulation in Leydig cells. *Mol Reprod Dev*.

- 2019 Jul;86(7):786-797.
15. Yazawa T, Imamichi Y, Sekiguchi T, Miyamoto K, Uwada J, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Taniguchi T. Transcriptional Regulation of Ovarian Steroidogenic Genes: Recent Findings Obtained from Stem Cell-Derived Steroidogenic Cells. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 1;2019:8973076.
 16. Inoue M, Kajiwara K, Yamaguchi A, Kiyono T, Samura O, Akutsu H, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Autonomous trisomic rescue of Down syndrome cells. *Lab Invest*. 2019 Jun;99(6):885-897.
 17. Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). *Regen Ther*. 2019 Jan 14;10:84-91.
 18. Ogushi K, Hattori A, Suzuki E, Shima H, Izawa M, Yagasaki H, Horikawa R, Uetake K, Umezawa A, Ishii T, Muroya K, Namba N, Tanaka T, Hirano Y, Yamamoto H, Soneda S, Matsubara K, Kagami M, Miyado M, Fukami M. DNA Methylation Status of SHOX-Flanking CpG Islands in Healthy Individuals and Short Stature Patients with Pseudoautosomal Copy Number Variations. *Cytogenet Genome Res*. 2019;158(2):56-62
 19. Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, Yoshii N, Odawara Y, Yamada M, Miyamoto Y, Saito T, Saito H, Miyado M, Umezawa A, Miyado K, Tanaka M. Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function. *Lab Invest*. 2019 Feb;99(2):200-209.

阿久津英憲

(1) 英文原著

1. Inoue M, Kajiwara K, Yamaguchi A, Kiyono T, Samura O, Akutsu H, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Autonomous trisomic rescue of Down syndrome cells. *Lab Invest*. 2019; 99 (6): 885-897.
2. Ogawa S, Yamada M, Nakamura A, Sugawara T, Nakamura A, Miyajima S, Harada Y, Ooka R, Okawa R, Miyauchi J, Tsumura H, Yoshimura Y, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M, Umezawa A, Hamatani T. Zscan5b Deficiency Impairs DNA Damage Response and Causes Chromosomal Aberrations During Mitosis. *Stem Cell Reports*. 2019 Jun 11; 12(6): 1366-1379.
3. Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, Ogata T, Akutsu H, Kagami M, Fukami M. Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod*. 2019 Sep 29;34(9):1762-1769.
4. Ito C, Akutsu H, Yao R, Yoshida K, Yamatoya K, Mutoh T, Makino T, Aoyama K, Ishikawa H, Kunimoto K, Tsukita S, Noda T, Kikkawa M, Toshimori K. Odf2 haploinsufficiency causes a new type of decapitated and decaudated spermatozoa, Odf2-DDS, in mice. *Sci Rep*. 2019 Oct 3;9(1):14249.
5. Tsuchida N, Kojima J, Fukuda A, Oda M, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Nishi H, Umezawa A, Akutsu H*. Placenta. Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4. 2019 Oct 9; 89: 20-32.
6. Muraya K, Kawasaki T, Yamamoto T, Akutsu H. Enhancement of Cellular Adhesion and Proliferation in Human Mesenchymal Stromal Cells by the Direct Addition of Recombinant Collagen I Peptide to the Culture Medium. *Biores Open Access*. 2019 Nov 22;8(1):210-218.

(2) 英文総説・著書

(3) 和文原著

該当なし

(4) 和文総説

1. 阿久津英憲. ゲノム編集の治療応用と倫理的課題(総説). 臨床血液. 2019;60(9):1033-1045.
2. 阿久津英憲. ヒト ES 細胞の臨床応用(総説). Journal of Mammalian Ova Research. 2019;36(2):91-97.
3. 阿久津英憲他 Good Cell Culture Practice 検討のためのワーキンググループ. 多能性幹細胞培養の留意点」の提案. 組織培養研究. 2019;38(3):135-143.
4. 鶴田 覚, 阿久津英憲. 腸オルガノイドとその医学応用への可能性. 医学のあゆみ. 2019; 270(11): 1027-1033.
5. 鶴田 覚, 阿久津英憲. 腸オルガノイド研究の進歩とその展望. 再生医療. 2019; 18(3): 270-283.
6. 阿久津英憲, 川崎友之, 鶴田 覚. 腸オルガノイド. 細胞. 2019; 51(4): 168-172.
7. 阿久津英憲. ヒト体細胞核移植胚の樹立. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY. 2019; 26(2): 89-96.
8. 中村茜里, 阿久津英憲. ヒト生殖細胞系列におけるゲノム編集. 遺伝子医学. 2019; 9(1): 34-42.

2. 学会発表

1. 阿久津英憲：第 30 回 福島県小児外科研究会 特別講演「ヒト ES/iPS 細胞からの次世代オルガノイド創生～ミニ腸による」in vitro 臨床試験「モデルの可能性～」，福島，1 月 26 日，2019 年
2. 阿久津英憲：平成 30 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム なるほど the 再生医療「はたらく幹細胞～細胞が医療に使われるまで～」，東京，2 月 5 日，2019 年
3. 阿久津英憲：第 18 回日本再生医療学会 シンポジウム 10「ミニ腸による消化管再生の可能性」，神戸，3 月 21 日，2019 年
4. 阿久津英憲：日本農芸化学会 2019 シンポジウム 3S12「ミニ腸の創生と応用」，東京，3 月 26 日，2019 年
5. 阿久津英憲：第 122 回日本小児科学会学術集会 教育講演「ゲノム編集技術を応用したヒト受精胚研究について」，金沢，4 月 21 日，2019 年
6. 阿久津英憲：日本補綴歯科学会 第 128 回学術大会シンポジウム「ヒト ES/iPS 細胞を用いた機能的臓器（ミニ腸等）の創出」，札幌，5 月 28 日，2019 年
7. 阿久津英憲：第 1 回再生医療産業化展 招請講演「次世代臓器オルガノイド「ミニ腸」を使った創薬支援」，東京，7 月 5 日，2019 年
8. 阿久津英憲：第 37 回日本受精着床学会総会・学術講演会 特別シンポジウム「ゲノム編集技術を応用したヒト受精胚研究について」，東京，8 月 2 日，2019 年
9. 阿久津英憲：第 81 回日本血液学会学術集会 教育講演「ゲノム編集の治療応用と倫理的課題」，東京，10 月 13 日，2019 年
10. 阿久津英憲：第 64 回日本生殖医学学会学術講演会 特別シンポジウム「ヒト受精卵とゲノ

ム編集研究：臨床利用は有りか無しか」, 神戸, 11月8日, 2019年

11. 阿久津英憲：日本学術会議・学術フォーラム公開シンポジウム「ゲノム編集技術の現状と課題」, 東京, 11月24日, 2019年
12. 阿久津英憲：第31回日本生命倫理学会年次大会シンポジウム「ゲノム編集技術による研究と応用の課題」, 仙台, 12月8日, 2019年

宮戸健二

(1) 英文原著

1. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2019 Aug;34(8):1567-1575.
2. Sasaki K, Shiba K, Nakamura A, Kawano N, Satouh Y, Yamaguchi H, Morikawa M, Shibata D, Yanase R, Jokura K, Nomura M, Miyado M, Takada S, Ueno H, Nonaka S, Baba T, Ikawa M, Kikkawa M, Miyado K, Inaba K. Calaxin is required for cilia-driven determination of vertebrate laterality. *Commun Biol.* 2019 Jun;2:226.
3. Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, Yoshii N, Odawara Y, Yamada M, Miyamoto Y, Saito T, Saito H, Miyado M, Umezawa A, Miyado K, Tanaka M. Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function. *Lab Invest.* 2019 Feb;99(2):200-209.

(2) 英文総説・著書

1. Sasaki H, Hamatani T, Kamiyo S, Iwai M, Kobanawa M, Ogawa S, Miyado K, Tanaka M. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence *Journal. Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Nov;10:811.
2. Miyado M, Kang W, Kawano N, Miyado K. Microexosomes versus exosomes: Shared components but distinct structures. *Regen Ther.* 2019 May;11:31-33.

(3) 和文原著

該当なし

(4) 和文総説

該当なし

【令和2年研究業績】

1. 誌上発表

梅澤明弘

1. Kamiya J, Kang W, Yoshida K, Takagi R, Kanai S, Hanai M, Nakamura A, Yamada M, Miyamoto Y, Miyado M, Kuroki Y, Hayashi Y, Umezawa A, Kawano N, Miyado K. Suppression of Non-Random Fertilization by MHC Class I Antigens. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 19;21(22):8731.
2. Nishiwaki M, Toyoda M, Oishi Y, Ishida S, Horiuchi SI, Makino-Itou H, Kimura T, Ohno SI, Ohkura T, Enosawa S, Akutsu H, Nakazawa A, Kasahara M, Kiyono T, Umezawa A. Immortalization of human hepatocytes from biliary atresia with CDK4^{R24C}, cyclin D1, and TERT for cytochrome P450 induction testing. *Sci Rep.* 2020 Oct 15;10(1):17503.

3. Nishino K, Takasawa K, Okamura K, Arai Y, Sekiya A, Akutsu H, Umezawa A. Identification of an epigenetic signature in human induced pluripotent stem cells using a linear machine learning model. *Hum Cell*. 2021 Jan;34(1):99-110.
4. Umezawa A, Sato Y, Kusakawa S, Amagase R, Akutsu H, Nakamura K, Kasahara M, Matsubara Y, Igarashi T. Research and Development Strategy for Future Embryonic Stem Cell-Based Therapy in Japan. *JMA J*. 2020 Oct 15;3(4):287-294.
5. Kanzaki S, Toyoda M, Umezawa A, Ogawa K. Application of Mesenchymal Stem Cell Therapy and Inner Ear Regeneration for Hearing Loss: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 11;21(16):5764.
6. Une M, Yamakawa M, Watanabe Y, Uchino K, Honda N, Adachi M, Nakanishi M, Umezawa A, Kawata Y, Nakashima K, Hanajima R. SOD1-interacting proteins: Roles of aggregation cores and protein degradation systems. *Neurosci Res*. 2020 Jul 26:S0168-0102(20)30410-7.
7. Sugawara T, Miura T, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H. The hsa-miR-302 cluster controls ectodermal differentiation of human pluripotent stem cell via repression of *DAZAP2*. *Regen Ther*. 2020 May 25;15:1-9.
8. Ikemoto Y, Miyashita T, Nasu M, Hatsuse H, Kajiwara K, Fujii K, Motojima T, Kokido I, Toyoda M, Umezawa A. Gorlin syndrome-induced pluripotent stem cells form medulloblastoma with loss of heterozygosity in *PTCH1*. *Aging (Albany NY)*. 2020 May 21;12(10):9935-9947.
9. Nakatake Y, Ko SBH, Sharov AA, Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak SS, Jakt LM, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju SK, Akiyama T, Ishiguro KI, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, Ko MSH. Generation and Profiling of 2,135 Human ESC Lines for the Systematic Analyses of Cell States Perturbed by Inducing Single Transcription Factors. *Cell Rep*. 2020 May 19;31(7):107655.
10. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol*. 2020 Apr;38(4):287-342.
11. Kang W, Harada Y, Yamatoya K, Kawano N, Kanai S, Miyamoto Y, Nakamura A, Miyado M, Hayashi Y, Kuroki Y, Saito H, Iwao Y, Umezawa A, Miyado K. Correction: Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction. *Lab Invest*. 2020 Apr;100(4):665. doi: 10.1038/s41374-019-0369-8. Erratum for: *Lab Invest*. 2020 Apr;100(4):583-595.
12. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol*. 2020 May;47(5):e138-e183.

13. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* 2020 Mar;62(3):257-304.
14. Kang W, Harada Y, Yamatoya K, Kawano N, Kanai S, Miyamoto Y, Nakamura A, Miyado M, Hayashi Y, Kuroki Y, Saito H, Iwao Y, Umezawa A, Miyado K. Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction. *Lab Invest.* 2020 Apr;100(4):583-595.
15. Sung TC, Li HF, Higuchi A, Kumar SS, Ling QD, Wu YW, Burnouf T, Nasu M, Umezawa A, Lee KF, Wang HC, Chang Y, Hsu ST. Effect of cell culture biomaterials for completely xeno-free generation of human induced pluripotent stem cells. *Biomaterials.* 2020 Feb;230:119638.
16. Fukuda A, Motosugi N, Ando M, Kimura M, Umezawa A, Akutsu H. Imprinted X-chromosome inactivation impacts primitive endoderm differentiation in mouse blastocysts. *FEBS Lett.* 2020 Mar;594(5):913-923.
17. Ikehara H, Fujii K, Miyashita T, Ikemoto Y, Nagamine M, Shimojo N, Umezawa A. Establishment of a Gorlin syndrome model from induced neural progenitor cells exhibiting constitutive GLI1 expression and high sensitivity to inhibition by smoothed (SMO). *Lab Invest.* 2020 Apr;100(4):657-664.
18. Yazawa T, Imamichi Y, Uwada J, Sekiguchi T, Mikami D, Kitano T, Ida T, Sato T, Nemoto T, Nagata S, Islam Khan MR, Takahashi S, Ushikubi F, Suzuki N, Umezawa A, Taniguchi T. Evaluation of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity using androgen receptor-mediated transactivation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Feb;196:105493.
19. Tsuchida N, Kojima J, Fukuda A, Oda M, Kawasaki T, Ito H, Kuji N, Isaka K, Nishi H, Umezawa A, Akutsu H. Transcriptomic features of trophoblast lineage cells derived from human induced pluripotent stem cells treated with BMP 4. *Placenta.* 2020 Jan 1;89:20-32. doi: 10.1016/j.placenta.2019.10.006. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31675487.

阿久津英憲

(1) 英文原著

1. Fukuda A, Motosugi N, Ando M, Kimura M, Umezawa A, Akutsu H. Imprinted X-chromosome inactivation impacts primitive endoderm differentiation in mouse blastocysts. *FEBS Lett.* 2020 Mar; 594(5): 913-923.
2. Tomikawa J, Takada S, Okamura K, Terao M, Ogata-Kawata H, Akutsu H, Tanaka S, Hata K, Nakabayashi K. Exploring trophoblast-specific Tead4 enhancers through chromatin conformation capture assays followed by functional screening. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 10;48(1):278-289.
3. Nakatake Y, Ko SBH, Sharov AA, Wakabayashi S, Murakami M, Sakota M, Chikazawa N, Ookura C, Sato S, Ito N, Ishikawa-Hirayama M, Mak SS, Jakt LM, Ueno T, Hiratsuka K, Matsushita M, Goparaju SK, Akiyama T, Ishiguro KI, Oda M, Gouda N, Umezawa A, Akutsu H, Nishimura K, Matoba R, Ohara O, Ko MSH. Generation and Profiling of 2,135 Human ESC Lines for the

Systematic Analyses of Cell States Perturbed by Inducing Single Transcription Factors. *Cell Rep.* 2020 May 19;31(7):107655.

4. Sugawara T, Miura T, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H. The hsa-miR-302 cluster controls differentiation of human pluripotent stem cell via repression of DAZAP2. *Regen Ther* 2020 May 25;15:1-9.
5. Isono W, Kawasaki T, Ichida JK, Ayabe T, Hiraike O, Umezawa A, Akutsu H. The combination of dibenzazepine and a DOT1L inhibitor enables a stable maintenance of human naïve-state pluripotency in non-hypoxic conditions. *Regen Ther* 2020 Dec 25;15:161-168.

(2) 英文総説・著書

該当なし

(3) 和文原著

該当なし

(4) 和文総説

該当なし

2. 学会発表

1. 阿久津英憲：第 25 回日本臨床エンブリオロジスト学会 シンポジウム「ゲノム編集技術のヒト受精卵への応用～ART に携わる人が考えなければならないこととは～」，東京，1 月 12 日，2020 年
2. 阿久津英憲：第 72 回日本産科婦人科学会総会 招請講演「受精と幹細胞が拓く次世代産婦人科研究の展望」，東京，4 月 24 日，2020
3. 阿久津英憲：幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム 2020 年度年会 招請講演「幹細胞研究の進捗と ES/iPS 細胞の品質管理」，京都，7 月 17 日，2020
4. 阿久津英憲：第 20 回ダノン健康栄養財団カンファレンス「Investigation of intestinal Cross-talk mechanism using novel gut organoids, Mini-Guts」，東京，10 月 16 日，2020

宮戸健二

(1) 英文原著

1. Akino R, Matsui D, Kawahara-Miki R, Amita M, Tatsumi K, Ishida E, Kang W, Takada S, Miyado K, Sekizawa A, Saito T, Kono T, Saito H. Next-Generation Sequencing Reveals Downregulation of the Wnt Signaling Pathway in Human Dysmature Cumulus Cells as a Hallmark for Evaluating Oocyte Quality. *Reprod Med.* 2020 Dec;1:205–215.
2. Kamiya J, Kang W, Yoshida K, Takagi R, Kanai S, Hanai M, Nakamura A, Yamada M, Miyamoto Y, Miyado M, Kuroki Y, Hayashi Y, Umezawa A, Kawano N, Miyado K. Suppression of Non-random Fertilization by MHC class I antigens. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov;21(22):8731.
3. Kang W, Yamatoya K, Miyado K, Miyado M, Miyamoto Y. Neuronal expression of Ca²⁺ oscillation initiator is linked to rapid neonatal growth in mice. *MicroPub Biol* 2020 Nov; 2020:10.17912/micropub.biology.000325.

4. Shindo M, Inui M, Kang W, Tamano M, Tingwei C, Takada S, Hibino T, Yoshida M, Yoshida K, Okada H, Iwamoto T, Miyado K, Kawano N. Deletion of a seminal gene cluster reinforces a crucial role of SVS2 in male fertility. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep;20(18).
5. Kinjo K, Nagasaki K, Muroya K, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa RS, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M, Miyado M. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep*. 2020 Jul;10(1):10985.
6. Sakaguchi D, Miyado K, Iwamoto T, Okada H, Yoshida K, Kang W, Suzuki M, Yoshida M, Kawano N. Human Semenogelin 1 Promotes Sperm Survival in the Mouse Female Reproductive Tract. *Int J Mol Sci*. 2020 May;21(11):E3961.
7. Kang W, Harada Y, Yamatoya K, Kawano N, Kanai S, Miyamoto Y, Nakamura A, Miyado M, Hayashi Y, Kuroki Y, Saito H, Iwao Y, Umezawa A, Miyado K. Extra-mitochondrial Citrate Synthase Initiates Calcium Oscillation and Suppresses Age-Dependent Sperm Dysfunction. *Lab Invest*. 2020 Apr;100(4):583-595.
8. Iwagawa T, Aihara Y, Umutoni D, Baba Y, Murakami A, Miyado K, Watanabe S. Cd9 protects photoreceptors from injury and potentiates Edn2 expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Mar;61(3):7.

(2) 英文総説・著書

(3) 和文原著

(4) 和文総説

1. 河野 菜摘子, 宮戸 健二. 新しい免疫抑制剤の開発:生殖学から免疫学への展開. 生殖補助医療を考える Next stage of Assisted Reproductive Technology(ART). 月刊「細胞」2019年5月号

【令和1年研究費】

1. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業(国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業)「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築」研究代表者・梅澤明弘
2. AMED 再生医療実用化研究事業「重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み」研究代表者・梅澤明弘
3. AMED 肝炎等克服実用化研究事業「肝炎ウイルス感染による肝硬変、肝不全に対するヒトES細胞由来再生医療等製品による新規治療法の開発」研究分担者・梅澤明弘
4. AMED 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム「iPS細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築」研究代表者・菅原亨
5. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「iPS細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」研究代表者・阿久津英憲

6. AMED 再生医療実用化研究事業「新規 Naïve 型幹細胞の創出と品質評価システムの開発」研究代表者・阿久津英憲
7. AMED 成育疾患克服等総合研究事業「ヒト受精卵の包括的視点を通じた基礎的研究基盤を構築する研究」研究代表者・阿久津英憲
8. AMED 再生医療実用化研究事業「ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価する in vitro 試験法の開発研究」研究分担者・梅澤明弘
9. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「iPS 細胞由来心筋細胞を活用した遺伝性拡張型心筋症の病態解明と治療薬開発」研究分担者・梅澤明弘
10. AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒト又は動物細胞加工製品の品質・安全性・有効性確保のための評価法開発及びガイドライン策定に関する研究」研究分担者・梅澤明弘
11. AMED 再生医療実用化研究事業「同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現」研究分担者・阿久津英憲
12. AMED 再生医療臨床研究促進基盤整備事業「再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」研究分担者・梅澤明弘
13. AMED 難治性疾患実用化研究事業「IL-36 受容体拮抗因子欠損症としての膿疱性乾癬に対する革新的医薬品の開発」研究分担者・梅澤明弘
14. AMED 難治性疾患実用化研究事業「細胞内シグナル伝達異常による先天性疾患の新しい治療パスウェイ検索と治療法開発」研究分担者・梅澤明弘
15. AMED 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY「適切な ART(生殖補助技術)選択に寄与する精子の質検査法確立と、精子の質を保全する技術の開発に関する研究」研究分担者・宮戸健二
16. AMED 再生医療実用化研究事業「再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発」研究分担者・梅澤明弘
17. 科研費基盤(A)「生命発動と器官発生・制御に関わる卵子刷込み型 X 染色体不活性化分子機序の解明」研究代表者・阿久津英憲
18. 科研費基盤(A)「『子供の生まれやすさ』と『感染症への罹りにくさ』をつなぐ分子メカニズム」研究代表者・宮戸健二
19. 科研費基盤(A)「生殖とエクソソーム：卵成熟、受精、胚発生、着床におけるクロストーク機構の解明」研究分担者・宮戸健二
20. 科研費基盤(B)「奇形腫病理の機械学習解析に基づくヒト iPS・ES 細胞のクリティカルエピゲノム同定」研究代表者・梅澤明弘
21. 科研費基盤(B)「小児気道狭窄に対する胚性幹細胞由来軟骨を用いた新規治療法の開発」研究分担者・梅澤明弘
22. 科研費基盤(C)「ミニ小腸を利用したヒト多能性幹細胞由来神経堤細胞の細胞治療への応用」研究代表者・菅原亨
23. 科研費基盤(C)「化学療法による腫瘍微小環境変化を標的とした卵巣癌治療開発の基礎的検討」研究分担者・阿久津英憲
24. 科研費基盤(C)「AAV ベクターおよび iPS 細胞による副腎皮質過形成症の遺伝子治療の開発」研究分担者・阿久津英憲
25. 科研費基盤(C)「脂肪組織由来間葉系幹細胞を応用した非アルコール性脂肪肝炎への治療法と安全性」研究分担者・梅澤明弘

26. 科研費基盤(C)「初期胚培養環境が哺乳類受精卵・子孫に及ぼす遺伝子変化に関する研究」研究分担者・阿久津英憲
27. 科研費基盤(C)「美容形成外科における再生医療の隘路解消のためのヒト体性幹細胞の寿命制御」研究分担者・梅澤明弘
28. 科研費基盤(C)「加齢による妊孕性低下とそれを防ぐ分子メカニズムの解明」研究分担者・宮戸健二
29. 科研費挑戦的萌芽研究「ヒト味覚-小腸-脳相関モデルの構築と栄養生理・疾患研究への応用」研究代表者・阿久津英憲
30. 科研費若手研究「免疫機能を付与した小腸オルガノイドによる次世代バイオモデル開発研究」研究代表者・町田正和
31. 科研費若手研究「先天性感染症の分子メカニズム解明を可能にする *in vitro* 胎盤発生モデルの構築」研究代表者・川崎友之
32. 再生医療産業活性化推進事業「脂肪幹細胞の品質評価（増殖能、血管形成能）技術開発 【脂肪幹細胞の網羅的解析】」研究分担者・阿久津英憲
33. 成育医療研究開発費「成育疾患に対する再生医療に関する研究」研究代表者・梅澤明弘
34. 成育医療研究開発費「PFIC1 型の重篤な小腸吸収不全に対する治療法開発」研究代表者・阿久津英憲
35. 成育医療研究開発費「細菌叢由来 D-アミノ酸による母体環境の改善をめざした新たな生殖補助医療の開発」研究代表者・宮戸健二
36. 精神・神経疾患研究開発費「ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」研究分担者・梅澤明弘

【令和2年研究費】

1. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業）「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制の構築」研究代表者・梅澤明弘
2. AMED 再生医療実用化研究事業「重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み」研究代表者・梅澤明弘
3. AMED 肝炎等克服実用化研究事業「肝炎ウイルス感染による肝硬変、肝不全に対するヒト ES 細胞由来再生医療等製品による新規治療法の開発」研究分担者・梅澤明弘
4. AMED 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム「iPS 細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築」研究代表者・菅原亨
5. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」研究代表者・阿久津英憲
6. AMED 再生医療実用化研究事業「新規 Naïve 型幹細胞の創出と品質評価システムの開発」研究代表者・阿久津英憲
7. AMED 成育疾患克服等総合研究事業「ヒト受精胚の包括的視点を通じた基礎的研究基盤を構築する研究」研究代表者・阿久津英憲
8. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」研究代表者・阿久津英憲

9. AMED 難治性疾患実用化研究事業「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」研究分担者・梅澤明弘
10. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証」研究分担者・梅澤明弘
11. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」研究分担者・阿久津英憲
12. 科研費基盤(A)「生命発動と器官発生・制御に関わる卵子刷込み型 X 染色体不活性化分子機序の解明」研究代表者・阿久津英憲
13. 科研費基盤(A)「『子供の生まれやすさ』と『感染症への罹りにくさ』をつなぐ分子メカニズム」研究代表者・宮戸健二
14. 科研費基盤(B)「小児がん及びヒト多能性幹細胞に対する畳込ニューラルネットワークによる分類器の創成」研究代表者・梅澤明弘
15. 科研費基盤(B)「小児気道狭窄に対する胚性幹細胞由来軟骨を用いた新規治療法の開発」研究分担者・梅澤明弘
16. 科研費基盤(B)「全能性獲得へのロードマップ j: 幹細胞のミトコンドリア・ゲノム安定性機能の解明」研究分担者・阿久津英憲
17. 科研費基盤(B)「再生分化による網膜の機能再現と網膜変性疾患の新規治療」研究分担者・梅澤明弘
18. 科研費基盤(C)「ミニ小腸を利用したヒト多能性幹細胞由来神経堤細胞の細胞治療への応用」研究代表者・菅原亨
19. 科研費基盤(C)「化学療法による腫瘍微小環境変化を標的とした卵巣癌治療開発の基礎的検討」研究分担者・阿久津英憲
20. 科研費基盤(C)「加齢による妊孕性低下とそれを防ぐ分子メカニズムの解明」研究分担者・宮戸健二
21. 科研費基盤(C)「AAV ベクターおよび iPS 細胞による副腎皮質過形成症の遺伝子治療の開発」研究分担者・阿久津英憲
22. 科研費基盤(C)「脂肪組織由来間葉系幹細胞を応用した非アルコール性脂肪肝炎への治療法と安全性」研究分担者・梅澤明弘
23. 科研費基盤(C)「初期胚培養環境が哺乳類受精卵・子孫に及ぼす遺伝子変化に関する研究」研究分担者・阿久津英憲
24. 科研費基盤(C)「美容形成外科における再生医療の隘路解消のためのヒト体性幹細胞の寿命制御」研究分担者・梅澤明弘
25. 科研費挑戦的萌芽研究「ヒト味覚-小腸-脳相関モデルの構築と栄養生理・疾患研究への応用」研究代表者・阿久津英憲
26. 科研費若手研究「免疫機能を付与した小腸オルガノイドによる次世代バイオモデル開発研究」研究代表者・町田正和
27. 研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム「iPS 細胞由来ヒト腸管オルガノイドの創薬支援事業モデルの構築と検証」研究代表者・阿久津英憲
28. 再生医療産業活性化推進事業「脂肪幹細胞の品質評価技術の開発」研究分担者・阿久津英憲
29. 成育医療研究開発費「成育疾患に対する再生医療に関する研究」研究代表者・梅澤明弘

30. 成育医療研究開発費「PFIC1型の重篤な小腸吸収不全に対する治療法開発」研究代表者・阿久津英憲
31. 成育医療研究開発費「細菌叢由来D-アミノ酸による母体環境の改善をめざした新たな生殖補助医療の開発」研究代表者・宮戸健二

【その他】

[教育活動]

梅澤明弘

1. 北里大学 客員教授、非常勤教員
2. 東京農業大学 客員教授、非常勤講師
3. 東北大学 非常勤講師
4. 慶應義塾大学 非常勤講師
5. 東京医科大学 兼任教授

阿久津英憲

1. 東京農業大学 客員教授、非常勤講師
2. 東京医科歯科大学 連携大学院 NCCHD 成育医学 連携教授 (分野長)
3. 国際医療福祉大学 非常勤講師

宮戸健二

1. 東京農業大学 「動物生命科学特論実験」大学院非常勤講師
2. 筑波大学 グローバル教育院 非常勤講師
3. 埼玉大学理学部 非常勤講師 基礎生体情報制御学

[社会貢献]

梅澤明弘

1. Laboratory Investigation Senior Associate Editor
2. Regenerative Therapy Associate Editor
3. Stem Cell Research and Therapy Associate Editor
4. Scientific Reports Editorial Board Member
5. 再生医療分野 ヒト細胞の製造システム開発ワーキンググループ委員
6. 次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療ワーキンググループ委員
7. 厚生労働省 厚生科学審議会専門委員
8. 文部科学省 科学技術・学術審議会臨時委員
9. 沖縄県 健康・医療産業活性化戦略策定業務ワーキンググループ委員
10. 「再生医療等製品患者登録システムに関する検討会」委員
11. 長寿医療研究開発費評価委員会委員
12. 公益財団法人世田谷区スポーツ振興財団要議員
13. 財団法人テルモ科学技術振興財団選考委員
14. (独)医薬品医療機器総合機構副審査センター長
15. 日本再生医療学会 理事・評議員・総務委員長・財務委員・再生医療推進戦略委員
16. 独立行政法人科学技術振興機構 産学共同実用開発事業評価専門委員

17. 公益財団法人ノバルティス科学振興財団選考委員
18. 上智大学生命倫理研究所客員所員
19. 週刊「医学のあゆみ」編集委員
20. 宮崎大学テニユアトラック教員選考評価委員会専門部会学外委員
21. 京都大学再生医科学研究所任期制教員再任審査 学部評価委員
22. 沖縄県先端医療実用化推進事業採択審査委員
23. 和歌山県立医科大学特定研究助成プロジェクト審査員
24. 国立国際医療研究センター認定再生医療等委員会委員
25. 特定非営利活動法人アジア医学融合化学研究戦略ネットワーク理事
26. 日本再生医療学会 理事・評議員・総務委員長

阿久津英憲

1. 文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員
2. 内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）総合科学技術・イノベーション会議専門委員
3. 日本医療研究開発機構 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発）課題評価委員会委員
4. 「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」についてのワーキンググループ委員長 「再生医療等製品の原材料としてのヒト多能性幹細胞の品質についての考え方」についてのワーキンググループ委員
5. 文部科学省研究振興局長 科学技術・学術審議会専門委員
6. 沖縄県商工労働部ものづくり振興課 沖縄県医療産業競争力強化事業推進委員
7. Editorial Board Member for Scientific Reports
8. 東海大学特定認定再生医療等委員会委員
9. 国立研究開発法人科学技術振興機構理事長 マッチングプランナープログラム専門委員
10. 特定胚及びヒト ES 細胞研究専門委員会動物性集合胚の取扱いに関する作業部会（文部科学省）（委員）
11. 会津中央病院 医師臨床研修管理委員会（委員）
12. JST 研究成果最適展開支援プログラム（専門委員）
13. 国立研究開発法人国立国際医療研究センターヒト ES 細胞研究倫理審査委員会（委員）
14. 国立成育医療研究センター特定認定再生医療等委員会委員
15. 内閣府 ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方見直し等に係るタスク・フォース（構成委員）
16. AMED 「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」プログラムオフィサー（PO）
17. 日本学術会議「医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会」（委員・幹事）
18. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing（日本代表委員）

宮戸健二

1. Frontiers in Cell and Developmental Biology, Review Editor