

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 2 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H02465

研究課題名(和文) ナイブ型多能性幹細胞と試験管内初期胚培養法の確立

研究課題名(英文) Establishing early embryonic development using naive pluripotent stem cells

研究代表者

高島 康弘 (Takashima, Yasuhiro)

京都大学・iPS細胞研究所・講師

研究者番号：70469930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：ナイブ型多能性幹細胞を用いて、トロホブラストの分化を最終分化まで一望できる分化モデルを確立した。胎盤細胞の表面抗原の同定、詳細な遺伝子発現解析、最適な細胞性栄養膜幹細胞維持方法の確立にも成功した。同様にハイポブラストを誘導する培養方法を確立した。ヒト着床前エピブラストとハイポブラストを共培養してできる二層性胚盤様構造(Bilaminoids)を作製することに成功した。エピブラストの基底膜や極性の構築、羊膜腔の誘導、原始線条遺伝子の誘導、前後軸の誘導を明らかにした。マーモセット胚から新規マーモセットES細胞の樹立に成功した。ヒトとマーモセットにおいてシグナルが保存されていることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

着床期の初期発生は、ヒト・非ヒト霊長類では不明な点が多く、マウスとも異なる。しかし、霊長類胚を用いた研究は、倫理面に対する問題を含み困難である。自身が報告したnaive型ヒト多能性幹細胞を用いて世界で初めて、栄養外胚葉から始まる胎盤細胞の分化モデルや二層性胚盤様構造(Bilaminoids)モデルを樹立した。ブラックボックスであったヒト初期発生を明らかにすることができ、今後幹細胞を用いたヒト初期発生研究分野を作り出す成果である。マーモセット胚を利用することで、非ヒト霊長類を用いた初期発生研究の基盤構築に成功した。霊長類研究の重要性を示すとともに不妊・発生異常にも貢献する意義が高い成果である。

研究成果の概要(英文)：Using naive human pluripotent stem cells (PSCs), we established a differentiation model from pre-implantation trophoctoderm to syncytiotrophoblast and extravillous trophoblast via post-implantation cytotrophoblast (CT). In addition, we established a culture method to induce hypoblast and produced bilaminar disk-like structures (bilaminoids) by co-culturing human pre-implantation epiblast and our naive PSC-derived hypoblast. Hypoblast generated the basement membrane and polarity of epiblast, the pro-amniotic cavity, and the anterior-posterior axis. Epiblast started to express primitive streak genes. These observations all suggest we could model the pre-implantation to post-implantation transition of the human embryo in vitro. Finally, we succeeded in establishing new primed and naive marmoset PSCs, finding some signaling pathways were conserved in humans and marmosets. This result emphasizes the importance of using monkey embryo data when evaluating human PSCs.

研究分野：発生分化

キーワード：発生分化 幹細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

着床前から着床期にかけての初期発生様式に関し、げっ歯類であるマウスと霊長類は、遺伝子発現と胚構造ともに異なる点があり、ヒトあるいは非ヒト霊長類での初期発生研究が重要である。しかしながら、霊長類胚はマウス胚に比べ準備のためのハードルは高い。倫理面に対する問題の困難さもある。我々が2014年に樹立したnaïve型ヒトiPS細胞は、着床前胚盤胞のエピブラストに一致し、今までできなかった着床前のより早期の初期発生研究を可能とした。同時に進化上ヒトに近い霊長類での解析は特に有用と考えた。naïve型マーマーモセットES細胞は存在せず、樹立を目指した。

### 2. 研究の目的

naïve型ヒトES/iPS細胞を用いて、今まではアプローチできなかった着床期初期発生のメカニズムに迫る。このため既報のナイーブ型ES/iPS細胞自体を解析するとともにnaïve型ヒトES/iPS細胞から栄養外胚葉と胎盤へ向かう分化システム、原始内胚葉から臓側内胚葉へ分化させる試験管内分化システムを構築する。また初期胚の網羅的遺伝子解析のデータを利用し、試験管内幹細胞モデルを比較解析する。樹立した試験管内モデルを用いて、ヒト初期発生を解析する。同時に初期エピブラストの種による発生様式の違いを明らかにするため、naïve型マーマーモセットES細胞を樹立する。

### 3. 研究の方法

#### (1) ナイーブ型ES/iPS細胞に関わる解析

ナイーブ型ES/iPS細胞は、長期間維持すると染色体異常が起こりやすいことが問題の一つとしてあげられる。我々が報告した培養条件は他グループが報告した培養条件に比較し、遺伝子変異は少ないと報告されていたが、この問題がなぜ起こるのか、培地条件の検討および各シグナルの解析を行った。またより良いナイーブ型を誘導する条件の解析、検討を行った。

#### (2) 着床前栄養外胚葉への誘導

胎盤は胎児の外側にある栄養膜という組織から成り、妊娠を維持する上でとても重要な臓器である。これまで、マウスの栄養膜細胞の発生についての研究はなされてきたが、発現する遺伝子などで、ヒトの栄養膜の発生とは異なる点も多くある。一方、ヒトの栄養膜の研究は絨毛癌の癌細胞株を使ったものがあるが、この細胞は通常の細胞とは違う性質を持つ癌細胞であるため、正常の発生モデルに置き換えることは難しいという問題があった。我々は、naïve型ES/iPS細胞から誘導した。誘導する際、報告されているヒト胚のsingle-cell(sc) RNA-seqに基づき、着床前胚盤胞の栄養外胚葉(TE)を誘導した。naïve型ES/iPS細胞由来栄養外胚葉(nTE)と胚盤胞のTEを比較解析した。

#### (3) 栄養外胚葉を起点として、胎盤細胞への分化系譜を明らかにする。

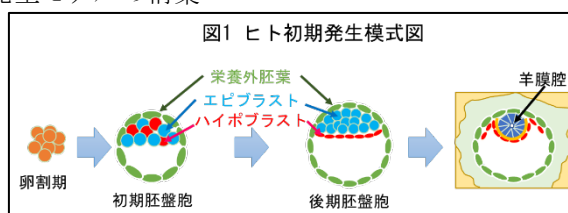
胚は子宮に着床した後、TEは細胞性栄養膜細胞(CT)へと分化し、その後合胞性栄養膜(ST)と絨毛外栄養膜(EVT)の両方へ分化し、CT、ST、EVTが絨毛及び胎盤を構成していく。近年、有馬博士、岡江博士の研究グループによって胎盤からCT幹細胞が樹立できる報告がなされた。nTE(naïve型ES/iPS細胞由来TE)から試験管内でnCT、nST、nEVTに誘導する。子宮に着床したカニクイザル胚(E15前後)や、培養したヒト胚、妊娠第一期の胎盤の遺伝子発現を調べ、誘導に必要なシグナルを決定する。またnTEからnCTへの系譜を解析する。

#### (4) 原始内胚葉・臓側内胚葉・卵黄囊細胞への誘導

naïve型ES/iPS細胞から原始内胚葉(naïve型ES/iPS細胞由来hypoblast: nHyC)を誘導する。マウスES細胞において、GATA6を過剰発現させると原始内胚葉が誘導されることが知られる。GATA6の過剰発現を利用し、原始内胚葉を誘導する。その後、過剰発現なしにシグナルを活性化あるいは阻害し、原始内胚葉を誘導する方法を確立する。原始内胚葉はさらに臓側内胚葉(VE)と卵黄囊(YE)へ分化していく。YEは原始造血の場として働いている。

#### (5) 原始内胚葉とエピブラストを用いた三次元発生モデルの構築

胚発生の模式図(図1)を示す。受精卵は栄養外胚葉(TE)と内部細胞塊に分化し、胚盤胞を作る。内部細胞塊はエピブラストとハイポブラストへと発生していく。その後エピブラストは体を作る。ハイポブラストは直接的には体を構成しないとされるが(内胚葉に寄与するという報告もある)、エピブラスト直下に存在するため、エピブラストとの発生に密接に関連していると推測される。実際マウスではハイポブラストから分化した臓側内胚葉が胚の前後軸を決定する。ヒトにおいても同様の役割がある



のか等、幹細胞を利用した三次元発生モデルを構築し、ヒト初期発生を解析する。

(6) naïve 型マーマセット ES 細胞の樹立

① primed 型多能性幹細胞における維持シグナル解析

マーマセット多能性幹細胞のシグナルを解析するために、マーマセット胚の ICM からヒトの従来型 ES 細胞 (primed 型 ES 細胞) と同一の培地(DMEM F12/20% KSR/FGF2 培地)を用いてマーマセット ES 細胞を誘導した。

primed 型マーマセット ES 細胞は上記培地を用いて Feeder 細胞上で維持した。また、マーマセット多能性幹細胞の未分化性維持に重要なシグナルを探索するために、Feeder-free 培養条件に順化させたマーマセット ES 細胞を用いて解析を行った。

② naïve 型マーマセット多能性幹細胞の誘導

ヒト *OCT3/4* 遠位エンハンサーの配列と相同性の高い配列をクローニングし、レポータープラスミドを作成した(PB-cjOCT3/4-GIP-EN)。マーマセット ES 細胞のナイーブ化は Guo et al., Development 2017 に示されている手法に従い行った。

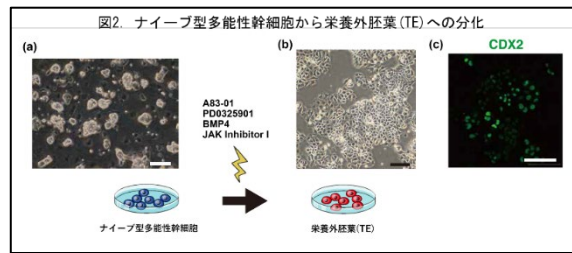
4. 研究成果

(1) ナイーブ型 ES/iPS 細胞に関わる解析

ナイーブ型 ES/iPS 細胞のシグナル経路を解析した。MEK シグナルの阻害剤を PD0325901 から MEK1 のみを阻害する TAK-733 や cobimetinib に変更する、あるいは、PD0325901 の濃度を低くすると遺伝子異常なく維持できることを見出し、報告した (Stefano et al., Nature Methods 2018)。また培養するために MEF feeder 細胞を利用しているがゼラチンなファイバーを用いた feeder free 培養方法の開発を行い報告した(Yu et al., Stem Cell Reports 2018)。

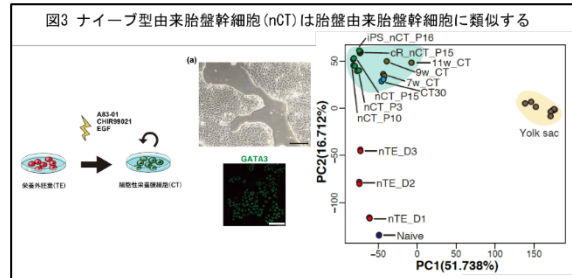
(2) 着床前栄養外胚葉への誘導

報告されているヒト胚の scRNA-seq を解析した結果、胚盤胞の TE において TACSTD2 と ENPEP の二つの表面抗原が発現することを同定した。またこの表面抗原を利用し、シグナルのスクリーニングを行った結果、BMP、A83-01、PD0325901、JAK inhibitor I という 4 因子を用いて naïve 型 ES/iPS 細胞から TE を作製することに成功した(naïve 型 ES/iPS 細胞由来 TE (nTE))(図 2)。



(3) 栄養外胚葉を起点として、胎盤細胞への分化系譜を明らかにする。

TE は子宮に着床し、CT に分化する。ヒト第 1 妊娠期検体を利用し、CT に発現する表面抗原を検索した結果、SIGLEC6 を同定した。またシグナルに関わる受容体を検索し、A83-01、CHIR99021、EGF (ACE) が重要であることを同定した。これは既報の論文データとも合致する結果であった。nTE から ACE 培地を用いて培養したところ、実際に CT に誘導できた(nCT)(図 3)。誘導した nCT は ST および EVT にも誘導できた。一方、従来型の primed 型 ES/iPS 細胞を分化させると、CT には分化せず、羊膜細胞に分化することが分かった(図 4)。最後に scRNA-seq を利用し、in vivo カニクイザル胚やヒト胚の長期培養と比較した結果、我々の誘導方法は TE から CT への発生と非常に類似していることが分かった(図 5)。これらの結果は、論文として報告をした(図 6)(Io et al. Cell Stem Cell 2021)。本分化システムは着床期を理解するために非常に有用なモデルであることが分かった。さらに詳細なプロトコールを論文として報告し



さらに詳細なプロトコールを論文として報告し

図4 プライム型 iPS 細胞は、羊膜関連遺伝子を発現する細胞へ分化

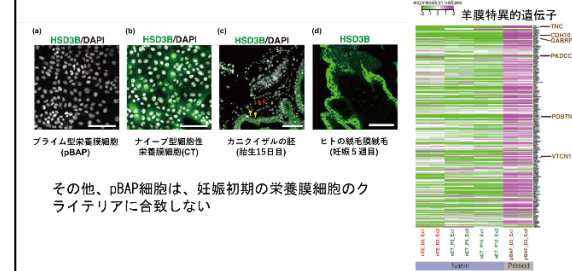
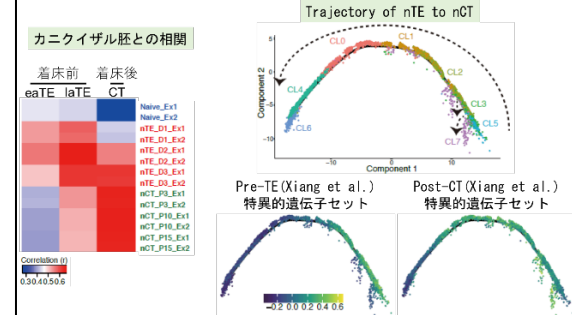


図5 ナイーブ型 ES/iPS 細胞由来胎盤細胞の試験管内分化軌跡





た(Io et al. STAR Protocols 2021)。今後、新規遺伝子の同定、機能的な解析等、胚を用いては困難な研究を実施する。

(4)原始内胚葉・臓側内胚葉・卵黄嚢細胞への誘導

マウス ES 細胞において重要とされる GATA6 を用いて原始内胚葉(hypoblast)を誘導した。Hypoblast の表面抗原として PDGFRA を利用した。PDGFRA 陽性細胞は、ハイポブラストの遺伝子を発現した(図 7)。

誘導した PDGFRA 陽性細胞(nHyC)はヒト hypoblast と非常に似た遺伝子発現を示した(図 8)。マーマーセットでもヒトと同様に hypoblast を誘導できた(図 9)。一方、マウスでは異なった。

nHyC をさらに培養したところ、臓側内胚葉/卵黄嚢(VE/YE)とよく似た遺伝子を発現する細胞に分化することができた(図 10)。卵黄嚢は原始造血の場である。nHyC と中胚葉細胞を共培養したところ、CD235a 陽性の胎児型の血液細胞を誘導することができた。赤血球を誘導したところ胎児型のパターンを示した(図 11)。

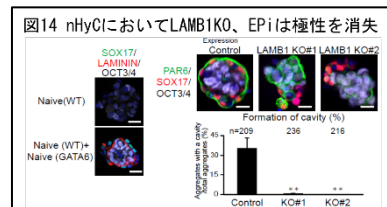
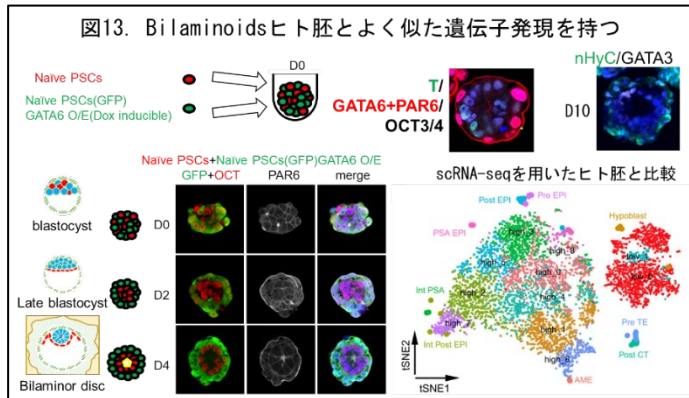
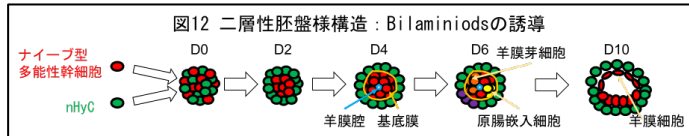
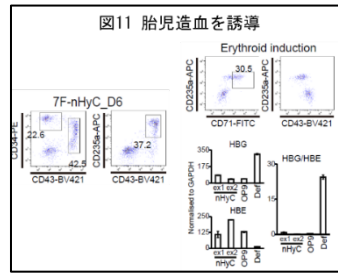
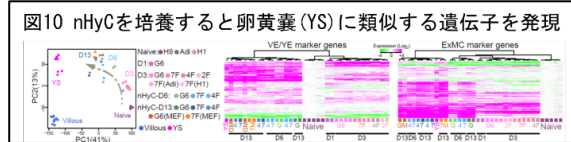
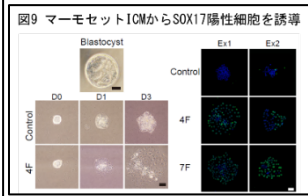
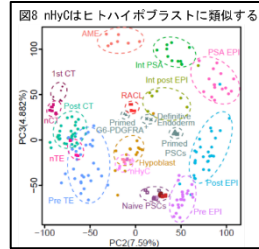
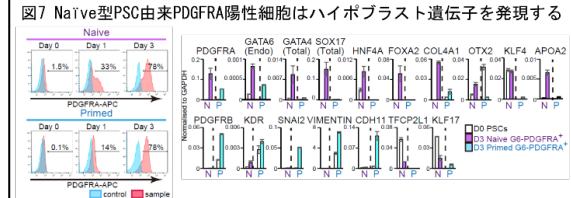
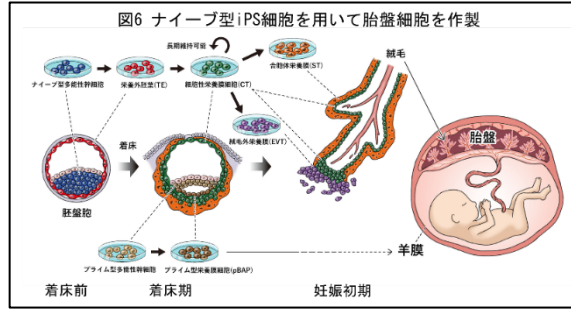
(5)原始内胚葉とエピプラストを用いた三次元発生モデルの構築と解析

①三次元発生モデル(Bilaminoids)の構築

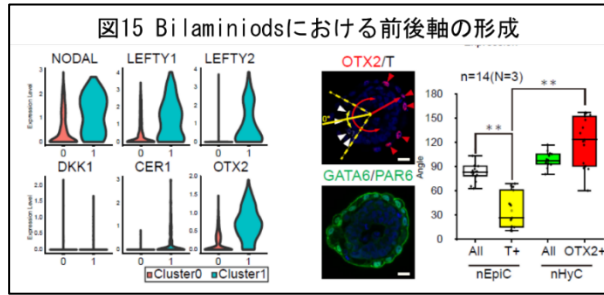
ICM はエピプラストとハイポブラストに分離し、エピプラストは羊膜に分かれ、さらに原腸陥入を起こしていく。(3)で樹立したハイポブラスト誘導方法を利用し、3次元モデルを構築する(図 12)。まず naive 型 ES/iPS 細胞の細胞塊を作製し、ハイポブラストを誘導したところ、2 日後、ハイポブラストは凝集塊の周囲へと移動し、ハイポブラストとエピプラストに選別された。さらに細胞塊を培養したところ、細胞塊内部のエピプラスト中心側に PAR6 が発現し、4 日目までにエピプラストは極性を持ち始めた。さらに 6 日目まで培養すると、エピプラストは T 陽性細胞を含む原始線条に関連する遺伝子を発現始めた(図 13)。scRNA-seq データを解析すると、一部の細胞は羊膜に関連する遺伝子を発現した。naive ES/iPS 細胞と nHyC が作る細胞塊は、生体の bilaminar disk に類似した遺伝子発現を示し、Bilaminoids と名付けた。Bilaminoids をさらに 4 日間培養すると、羊膜腔はさらに形成が進み、扁平上皮様に分化し、羊膜遺伝子を発現した(図 13)。

②三次元発生モデル(Bilaminoids)を用いた解析

Bilaminoids を用いてハイポブラスト(nHyC)とエピプラストの細胞-細胞間相互作用を解析した。まず nHyC は LAMININ を発現しており、エピプラストを取り囲み基底膜を作っていた。実際、Integrin をエピプラストは発現していた。そこで、nHyC において LAMB1 を KO したところ、基底膜は作られなくなり、エピプラストの極性は消失した(図 14)。



scRNA-seq の解析から nHyC の一部でマウスにおいて前方臓側内胚葉のマーカとされる NODAL, DKK1, CER1, OTX2 を発現していることが分かった。他方、エピブラストにおいて原始線条に関連する遺伝子である T はこれら陽性細胞に接することなく発現しており、ヒトにおいてもエピブラストの前後軸は、ハイポブラストによって決定されることが示唆された(図15)。



以上、ヒト胚が着床した直後 Carnegie stage5 程度のヒト発生によく似たヒトモデルの構築に成功した。今後このモデルを利用し、より発生を進めていく。

## (6) マーモセット胚から樹立した多能性幹細胞の維持シグナル解析

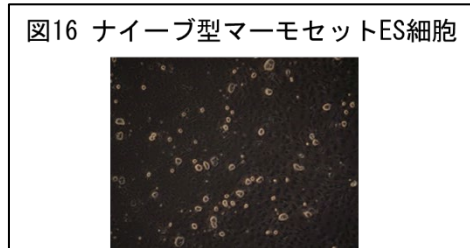
### ① primed 型多能性幹細胞における維持シグナル解析

マーモセット ES 細胞は血清培地を用いて樹立した株が中心であるため、primed 型ヒト ES/iPS 細胞と同様の培地を用いて、マーモセット ES 細胞を樹立した(Kishimoto et al. Stem Cell Res. 2021)。また維持シグナルを解析したところ、マーモセット primed 型 ES 細胞において FGF シグナルはネガティブに働き、Activin シグナルが多能性マーカー維持に重要であることを明らかにした。

### ② naïve 型マーモセット多能性幹細胞の誘導

primed 型マーモセット ES 細胞を用いて naïve 型多能性幹細胞を誘導するために、naïve 型ヒトおよびマウス ES 細胞のマーカとして用いられている OCT4 の遠位エンハンサーと相同性を有するゲノム領域をクローニングし、レポータープラスミドを作成した。これを導入したレポーター ES 細胞を用い、Guo et al., *Development* 2017 において報告された naïve 型ヒト多能性幹細胞の誘導培地でナイーブ化を行った。約 2 週間程度で naïve 型多能性幹細胞の特徴である小型のコロニー形態を示すナイーブ様多能性幹細胞の誘導に成功した(図16)。実際、遺伝子発現を確認したところ、primed 型とは異なる多能性遺伝子の発現を示した。マーモセット胚、マーモセット ES 細胞、primed 型マーモセット ES 細胞の網羅的遺伝子発現解析として scRNA-seq を実施し、詳細を比較した結果、naïve 型はより着床前エピブラストに近いことが分かった。

図16 ナイーブ型マーモセットES細胞



非ヒト霊長類として、カニクイザル ES 細胞を用いてナイーブ型誘導とキメラ実験を行い論文として報告した(Honda et al., Sci Rep. 2017)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 高島康弘	4. 巻 11
2. 論文標題 iPS細胞の樹立と新たな生命科学の開拓	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging Science	6. 最初と最後の頁 95-98
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 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 Semi Katsunori, Takashima Yasuhiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Pluripotent stem cells for the study of early human embryology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 104 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12715	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 Io Shingo, Kabata Mio, Iemura Yoshiki, Semi Katsunori, Morone Nobuhiro, Minagawa Atsutaka, Wang Bo, Okamoto Ikuhiro, Nakamura Tomonori, Kojima Yoji, Iwatani Chizuru, Tsuchiya Hideaki, Kaswandy Belinda, Kondoh Eiji, Kaneko Shin, Woltjen Knut, Saitou Mitinori, Yamamoto Takuya, Mandai Masaki, Takashima Yasuhiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Capturing human trophoblast development with naive pluripotent stem cells in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1039.e13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.03.013	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 Huang M, Taylor J, Z Q, G AH, M ML, W H, C J, Z T, N EK., M LK., A Z, Y F, Takashima Y, Clarke J, A H, C FMG., L B, M BS., I S, C L, Y C, K KM., M T, S N, K P, P SM., D P, S MP, L DA, C YJ, P JJ, S FJ, M AS, K M, P SM, T MD, S A, W WA	4. 巻 25
2. 論文標題 Engineering Genetic Predisposition in Human Neuroepithelial Stem Cells Recapitulates Medulloblastoma Tumorigenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 433 ~ 446.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2019.05.013	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 Di Stefano Bruno, Ueda Mai, Sabri Shan, Brumbaugh Justin, Huebner Aaron J., Sahakyan Anna, Clement Kendell, Clowers Katie J., Erickson Alison R., Shioda Keiko, Gygi Steven P., Gu Hongcang, Shioda Toshi, Meissner Alexander, Takashima Yasuhiro, Plath Kathrin, Hochedlinger Konrad	4. 巻 15
2. 論文標題 Reduced MEK inhibition preserves genomic stability in naive human embryonic stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 732 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-018-0104-1	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 該当する

1. 著者名 Yu Leqian, Li Junjun, Hong Jiayin, Takashima Yasuhiro, Fujimoto Nanae, Nakajima Minako, Yamamoto Akihisa, Dong Xiaofeng, Dang Yujiao, Hou Yu, Yang Wei, Minami Itsunari, Okita Keisuke, Tanaka Motomu, Luo Chunxiong, Tang Fuchou, Chen Yong, Tang Chao, Kotera Hidetoshi, Liu Li	4. 巻 11
2. 論文標題 Low Cell-Matrix Adhesion Reveals Two Subtypes of Human Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 142 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.06.003	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 Karagiannis P, Takashima Y	4. 巻 20
2. 論文標題 Surface markers guide the journey towards naive pluripotency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 237-238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.05.004	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 Ueda M, Takashima Y	4. 巻 27
2. 論文標題 History of Pluripotent Stem Cells and Human Naive Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cytometry Research	6. 最初と最後の頁 19-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18947/cytometryresearch.27.1_19	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 1.Honda A, Kawano Y, Izu H, Choijookhuu N, Honsho K, Nakamura T, Yabuta Y, Yamamoto T, Takashima Y, Hirose M, Sankai T, Hishikawa Y, Ogura A, Saitou M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Discrimination of Stem Cell Status after Subjecting Cynomolgus Monkey Pluripotent Stem Cells to Naive Conversion.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Report	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) 10.1038/srep45285	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 Ito Shingo, Iemura Yoshiki, Takashima Yasuhiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Optimized protocol for naive human pluripotent stem cell-derived trophoblast induction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100921 ~ 100921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100921	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 Kishimoto Keiko, Shimada Akiko, Shinohara Haruka, Takahashi Tsukasa, Yamada Yuko, Higuchi Yuichiro, Yoneda Nao, Suemizu Hiroshi, Kawai Kenji, Kurotaki Yoko, Hanazawa Kisaburo, Takashima Yasuhiro, Sasaki Erika	4. 巻 53
2. 論文標題 Establishment of novel common marmoset embryonic stem cell lines under various conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102252 ~ 102252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102252	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 Takahashi Kazutoshi, Nakamura Michiko, Okubo Chikako, Kliesmete Zane, Ohnuki Mari, Narita Megumi, Watanabe Akira, Ueda Mai, Takashima Yasuhiro, Hellmann Ines, Yamanaka Shinya	4. 巻 17
2. 論文標題 The pluripotent stem cell-specific transcript ESRG is dispensable for human pluripotency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 1009587 ~ 1009587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009587	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23件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 科学的観点からみた胎児組織の研究利用について
3. 学会等名 第8回胎児組織の研究利用に関する検討会議（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 Modeling in vitro embryonic development using naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 第10回日本マーマーモセット研究大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 ナীব型多能性幹細胞を利用したヒト着床期発生
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 ナীব型ヒトiPS細胞に関するアップデート
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 ナীব型iPS細胞とヒトES/iPS細胞運命制御の基盤を理解する
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 着床前から着床期にかけてのヒト・霊長類発生を明らかにする
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島康弘
2. 発表標題 ヒトナীব型多能性幹細胞とヒト初期発生
3. 学会等名 第17回幹細胞シンポジウム幹細胞シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保巧 高島康弘
2. 発表標題 Establishment of primitive endoderm cells from human pluripotent stem cells
3. 学会等名 第17回幹細胞シンポジウム幹細胞シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保巧 高島康弘
2. 発表標題 Reconstituting primitive haematopoiesis using human naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトナীব型iPS細胞を用いてヒト初期発生を解析する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 実用化に向けたヒトナীব型iPS細胞に関する最新知見
3. 学会等名 BioJapan2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 iPS細胞の誕生・現在・未来 iPS細胞を若返らせるー
3. 学会等名 日本アンチエイジング歯科学会第13回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 Primitive endoderm specification from naive pluripotent stem cells in human
3. 学会等名 From stem cell to human development (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蝉 克憲, 高島 康弘
2. 発表標題 Challenges to induction of naive-state pluripotent stemcells in non-human primate
3. 学会等名 第8回マーモセット研究会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Pluripotent stem cells in human and common marmoset
3. 学会等名 Japan Society for marmoset research, International symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 Diiferentiation competence in human naive pluripotent stem cells
3. 学会等名 CiRA 2017 International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトナイーブ型多能性幹細胞と分化
3. 学会等名 第40回 日本分子生物学会(ConBio2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 霊長類における初期発生と多能性幹細胞
3. 学会等名 第27回日本サイトメトリー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトナイーブ型多能性幹細胞を用いた再生医療研究とヒト初期発生モデル
3. 学会等名 Molecular Diabetology Coference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Takashima
2. 発表標題 DERIVATION OF COMMON MARMOSET PRIMED ES CELLS UNDER HUMAN PRIMED ES CELL CURTURE CONDITION
3. 学会等名 15th ISSCR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Y Takashima
2. 発表標題 Looking at naive and primed human pluripotent stem cells from the point of view of ageing
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ナイーブ型多能性幹細胞
3. 学会等名 第63回日本実験動物学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高島 康弘
2. 発表標題 ヒトナイーブ型多能性幹細胞
3. 学会等名 第26回日本サイトメトリー学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 佐藤 俊朗、武部 貴則、永樂 元次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 327
3. 書名 決定版 オルガノイド実験スタンダード	

1. 著者名 三木 理雅、黒滝 陽子、井上 貴史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 アドスリー;丸善出版 (発売)	5. 総ページ数 207
3. 書名 マーモセットラボマニュアル : はじめての取扱いから研究最前線まで	

1. 著者名 高島康弘、山中伸弥	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医学のあゆみ	5. 総ページ数 4
3. 書名 iPS細胞の樹立とあらたな生命科学の開拓	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 ナীব型多能性幹細胞からの栄養外胚葉誘導方法	発明者 高島康弘、伊尾慎吾	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-212446	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 多能性幹細胞からの造血細胞の製造方法	発明者 高島康弘、大久保巧	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-214919	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ナীব型多能性幹細胞からの原始内胚葉誘導方法	発明者 高島康弘、大久保巧、蟬 克憲	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-552818	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ヒト初期胚モデルとその製造方法	発明者 高島康弘、大久保巧	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、63/119,482	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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			
オーストラリア	IMBA			