

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25505007

研究課題名(和文) iPS細胞由来視細胞による多層化人工網膜の作成とその移植応用

研究課題名(英文) iPS cell derived photoreceptors and their application

研究代表者

鈴木 知子 (Suzuki, Tomoko)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：80598756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：網膜は光情報受容の主体である神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。マウスiPS細胞にpax6を導入し作成した視細胞前駆細胞株は高純度に杆体視細胞あるいは錐体視細胞に分化する。温度感応性ポリマーを応用して高純度視細胞をシート状に培養して、より生体に近い網膜神経層の再構築を行なった。その結果、杆体視細胞と錐体視細胞が混在した細胞シートが作成できた。安定した視細胞前駆細胞シートを作成してさらに各種の成長因子と培養することで、成熟視細胞に網膜神経節細胞がシナプス形成した、人工網膜シートの作成に成功した。

研究成果の概要(英文)：The retina, the main body of light information reception, is composed of neural retina and retinal pigment epithelium. The neural retina is derived from the central nervous system, which is hard to be repaired after damage. A photoreceptor precursor cell line established by introducing pax 6 gene into mouse iPS cells differentiates into rod photoreceptor cells and cone photoreceptors with their high purity. By culturing the cell clones on a temperature sensitive gelation polymer, high purity photoreceptor cell sheet developed where they reconstructed the retinal nerve layer similar to the living body. As a result, it was possible to create a cell sheet composed of a mixture of rod photoreceptor cells and cone photoreceptor cells. By culturing the photoreceptor precursor cell sheet with various growth factors, we obtained an artificial retina sheet in which retinal ganglion cells formed synapse with photoreceptor cells.

研究分野：再生医学

キーワード：iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

網膜は光情報受容の主体である神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。近年、理化学研究所の高橋らは ES 細胞や iPS 細胞から視細胞等の神経網膜の構成細胞を分化誘導できると報告した。網膜疾患での失明の主要な原因は視細胞変性である。視細胞は明暗を感知する杆体視細胞と色覚を担う錐体視細胞とに大別される。これまでに視細胞の発生に関与する多くの転写因子が同定された。Maf 群転写因子 Nr1 (neural retina leucine zipper) 及び核内受容体 Nr2e3 (nuclear receptor subfamily 2, group E, member 3) は杆体視細胞に特異的に発現し、杆体視細胞に特異的な遺伝子発現を活性化、S 錐体に特異的な遺伝子発現を抑制する。これらの知見に基づき我々はマウス ES 細胞に眼発生に関わる重要な転写因子の一つである pax6 を遺伝子導入した後、限界希釈法を用いることで nestin, musashi1, six3, 網膜前駆細胞の分化に関わる転写因子 chx10 を同時に発現する網膜神経前駆細胞株の樹立に成功した (Suzuki N, et al. Transfection with pax6 gene of mouse ES cells and subsequent cell cloning induced retinal neuron progenitors, including retinal ganglion cell-like cell, in vitro. Ophthalmic Research 2009.10; 43(2): 79-91). 更に iPS 細胞に pax6 を導入し視細胞前駆細胞株を作成した (Suzuki T, et al. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. Neuroscience Letters 2012.2 509(2): 116-120)。

この iPS 由来の細胞株は当初 tubulin 陽性の神経細胞で特定の培養条件下で高純度に杆体視細胞と錐体視細胞に分化する。具体的には、SDF1 存在下での培養により視細胞前駆細胞マーカーである CD73 を発現する (陽性率 93%)。培養終了時 (mature) には細胞質は楕円形から長方形となり Rhodopsin は核から離れた細胞質全体に存在する。現時点で精製した場合 Rhodopsin 陽性細胞群は Rhodopsin50%程度陽性 Green opsin 陽性細胞群は Green opsin45%程度陽性を得られている。我々はこれまでに温度感応性ポリマーを応用して神経細胞シート作成の経験 (特願 2012-165108 「神経細胞シート及びその製造方法」発明者: 鈴木 登) がある。高純度視細胞をシート状に培養して高度なシナプス再形成を行わせて、より生体に近い網膜神経層ごとに視細胞層の再構築を行うことが可能になった。実際には、まず安定した視細胞前駆細胞シートを作成しこれに SDF1 を添加して培養することで、単層の成

熟視細胞シートが作成できた。

2. 研究の目的

iPS 細胞から樹立した網膜前駆細胞は視細胞前駆細胞マーカーである CD73 を非刺激状態で 50%程度、Rhodopsin 蛋白を中等量発現する。この細胞は更に分化して Green-opsin や Blue-opsin を発現する。具体的にはこの細胞はケモカイン stromal cell-derived factor 1 (SDF-1, CXCL12) に反応して強い増殖を示し 90%以上が CD73 陽性の視細胞前駆細胞となる。SDF1 受容体の CXCR4 の発現はこの細胞では sonic hedgehog で強く誘導される。CXCR4 の拮抗剤である AMD3100 存在下では CD73 陽性細胞の出現は抑制される。この細胞は monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1, CCL2) に反応して Green-opsin や Blue-opsin を発現する。即ち視細胞前駆細胞は異なったケモカインで杆体視細胞と錐体視細胞に分化調節されている (Suzuki T et al. 論文準備中)。

我々の樹立した細胞は株化されている事とケモカインを応用する事で視細胞として既に 90-95%以上の純度への精製が可能である。そこで本研究の一部では我々の iPS 細胞由来視細胞前駆細胞を用いて各種のケモカイン、増殖因子、細胞外マトリックスやそれらの抗体・siRNA を用いて成熟視細胞へと分化するメカニズムを解明する。

成熟視細胞は既にシート化することが可能である。網膜の機能回復に神経節細胞や双極細胞の再生も必要である。そこでES細胞やiPS細胞から誘導した網膜神経前駆細胞を特定の条件で培養することで双極細胞を含む神経網膜全体の再生が可能になりつつある。即ち、成熟視細胞シートの上でこの技術を応用することで、視細胞はBeta Tubulin陽性の長い軸索をもつ神経細胞と神経ネットワークを再構築することができると。この成熟視細胞シートと「いわゆる interneuron」シートとからなる再生神経網膜組織シート (Suzuki T et al. Generation of photoreceptor cell sheet from mouse iPS cell derived photoreceptor precursor cell clones. Submitted for publication) を視神経挫滅により作成した網膜損傷マウスに移植して宿主網膜での生着と宿主網膜へのintegrationを評価する。最終的には二次元画像でのより完全な視力の回復が可能になる。

3. 研究の方法

視神経細胞シートおよび再生神経網膜組織シートの作成

我々はマウス iPS 細胞に pax6 遺伝子を導入した後、限界希釈法を用いて視細胞前駆細胞株を作成した (Suzuki T et al. 2012)。この細胞を用いて温度感応性ポリマーを応用して視細胞前駆細胞シートを作成出来た。このシートは種々の成長因子・ケモカインに反応してロドプシンを細胞質全体に持つ

杆体視細胞シートに成熟する(前ページ図参照)。一部は Green opsin 陽性の錐体視細胞にも分化する。まず樹立した高純度視細胞を温度感応性ポリマー上で培養することで、視神経細胞シートを作成する。この方法では、既に視細胞が高度なシナプス形成を行なっている上に、シート回収時に蛋白分解酵素を用いていないため、シート構成細胞間の高次構造とそれを介した相互作用は保たれている。

この iPS 細胞由来成熟視細胞シートは単独でも種々のケモカインと培養することで beta tubulin 陽性神経細胞とシナプス形成することができた。即ち視細胞はシナプスを介して網膜神経ネットワークを構成することができた。この人工網膜組織を網膜損傷モデルに移植して二次元視力の回復を評価する。網膜損傷マウスに我々の樹立した網膜前駆細胞株を細胞浮遊液として移植すると、対光反射の再出現、ERG での有意な改善を認める(Kayama et al, submitted for publication)が、再生網膜上での二次元画像の修復は難しいと考えている。そこで損傷網膜黄斑部に、今回作成する人工網膜組織・成熟視細胞シートを移植することで再生網膜上での画像の修復を試みる。

我々は同様の、あるいは類似の手技でこの株化 pax6 導入細胞株や網膜神経前駆細胞株(Ophthalmic Research 2009)から網膜神経前駆細胞シートを作成できる。今後は成熟視細胞シート単独での解析を行うとともに、成熟視細胞シートの上に網膜神経前駆細胞シート(網膜神経節細胞と双極細胞を含む)を載せて培養を行うことで、二層からなる再生神経網膜組織シートの構築も予備実験で可能になった。これまでの成績から FGF や IGF1 等成長因子、SDF1 等ケモカイン、フィブロネクチン等の細胞外マトリックス蛋白が分化調節に重要なことが分かってきているが、この分化メカニズムの詳細をケモカインを中心に解析する。本研究では今後ケモカインノックアウトマウスを購入して眼発生過程を詳細に評価するが、それだけでなく重要性の示唆された新規分子のコンディショナルノックアウトマウス作成を視野に入れている。その後はこの知見を分化効率のより改善した分化誘導プロトコールの確立に応用する。その時に関わる転写因子、接着因子、成長因子受容体の発現を解析する。

視細胞層(シート)の中で起こる相互作用のみでなく、視細胞層(シート)・双極細胞層(シート)・網膜神経節細胞層(シート)の間での相互作用はこれまで全く調べられていない領域であり、そこにアプローチする。分化や神経ネットワーク構築の確認は免疫染色とともに電顕での特徴的な形態などから判断する必要がある。神経網膜の各神経層間ではシナプトフィジンが強く発現され豊富なシナプス形成が行われているが、

視細胞層(シート)内でのシナプス形成機構(例えば横方向)と、視細胞層(シート)・双極細胞層(シート)・網膜神経節細胞層(シート)間のシナプス形成機構(例えば縦方向)に差異があるのか、それらを司る分子を明らかにできる。

視細胞シートが機能発現する能力を持つのか各種刺激後のカルシウム流入で予備的に検討する。既に検討は開始しているが、我々は蛍光プローブ Fluo3-AM を用いたカルシウム流入測定には十分な経験があり、シート状細胞のカルシウム流入に対し条件設定中である。

in vitro での解析と並行して、視神経挫滅モデルマウスに成熟視細胞シート、あるいは再生神経網膜組織シートの移植を行う。その後は宿主網膜組織への生着と視機能の回復を検討する。病理組織学的検討を含めてほとんどの機能解析を行うことが我々の研究室だけで可能であるが、関連施設の協力のもとマウスの網膜誘発電図(VEP)や網膜電図(ERG)の測定が可能である。いずれの手技も既に充分習熟していて直ちに行える状況にある。

4. 研究成果

網膜は光情報受容の主体である神経網膜と網膜色素上皮から構成されている。神経網膜は発生学的に中枢神経系由来の組織であり一旦障害を受けるとその修復は困難である。iPS細胞を用いて網膜を構成する細胞を分化誘導して、これを細胞シートとして二次元像を結ぶことができる形の網膜修復を目指している。ここではマウス iPS 細胞に pax6 を導入し作成した視細胞前駆細胞株(Suzuki T, et al. Establishment of retinal progenitor cell clones by transfection with Pax6 gene of mouse induced pluripotent stem (iPS) cells. Neuroscience Letters 2012.2 509(2): 116-120)を用いた。この iPS 由来の細胞株は特定の培養条件下で高純度に杆体視細胞あるいは錐体視細胞に分化する。

我々はこれまでに温度感応性ポリマーを応用して皮質運動神経細胞シート作成の経験がある。ここでは高純度視細胞をシート状に培養して高度なシナプス再形成を行わせて、より生体に近い網膜神経層ことに視細胞層の再構築を行なった。

この視細胞前駆細胞株を各種の成長因子や遊走因子と培養することで杆体視細胞と錐体視細胞が混在した細胞シートが作成できた。このシートではシナプシンやシナプトフィジンが発現しており、ベータ チュプリン陽性のおそらく網膜神経節細胞に相当あるいは類似した細胞とシナプス形成している事が示された。

実際には、まず安定した視細胞前駆細胞シートを作成しこれに SDF1 を添加して培養することで、成熟視細胞シートが作成できた。このシートをさらに各種の成長因子

と培養することで、成熟視細胞に neurofilament middle chain 陽性の網膜神経節細胞がシナプス形成した、人工網膜シートの作成にも成功した (Suzuki T et al. Generation of photoreceptor cell sheet from mouse iPS cell derived

photoreceptor precursor cell clones. Int J Ophthalmol Clin Res. 2015; 2: 1)。

今後はこの人工網膜シートを網膜損傷マウスに移植してシナプス再形成/神経ネットワーク再構築を行わせることでより完全な視力の回復が可能になる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 35 件)

1. Suzuki N, Arimitsu N, Shimizu J, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Ueda Y, Wakisaka S, Fujiwara N, Suzuki T. Neuronal cell sheet of cortical motor neuron phenotype derived from human iPS cells. Cell Transplant. 2017 in press. 査読有

2. Shimizu J, Takai K, Takada E, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Possible association of proinflammatory cytokines including IL1 and TNF with enhanced Th17 cell differentiation in patients with Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2016; 35:1857-1863. 査読有

3. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. Rheumatology. 2016; 55: 583-584. 査読有

4. Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K, Suzuki N. Cutaneous Manifestations of Patients with Relapsing Polychondritis: an association with extracutaneous complications. Clin Rheumatol. 2016; 35: 781-783. 査読有

5. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One. 2016; 11: e0153746. 査読有

6. Suzuki N, Shimizu J, Fujiwara N, Arimitsu N. Cellular Transplantation as the Treatment of Alzheimer's Disease in Mouse Models. J Alzheimers Dis Parkinsonism. 2016; 6: 219. 査読有

7. Shimizu J, Suzuki N. Enhanced Th17 responses with intestinal dysbiosis in human allergic, inflammatory, and autoimmune diseases. Biomed Res Clin Prac. 2016; 1: 58-61. 査読有

8. Arimitsu N, Shimizu J, Iinuma M, Umehara T, Fujiwara N, Takai K, Wakisaka S, Hiritsu C, Suzuki T, Beppu M, Niki H, Suzuki N. Human iPS cell derived neural cell sheets exhibit mature neural and extendable

scaffold functions and promote recovery in injured mouse spinal cords. J Stem Cell Res Med. 査読有

9. 鈴木 登. 関節症から全身性疾患を診る. 再発性多発軟骨炎. リウマチ科. 2016; 55: 203-208. 査読無

10. 清水 潤、久保田孝雄、鈴木 登. ヒトアレルギー・免疫疾患におけるTh17細胞異常と腸内細菌叢 Dysbiosis. アレルギーの臨床. 2016; 36: 148-153.

11. 鈴木知美, 鈴木登. 再発性多発軟骨炎の病態・診断・治療. リウマチ科, 2016;56(4): 422-430. 査読無

12. 岡 寛, 鈴木 登. 新たな指定難病としての膠原病関連疾患 再発性多発軟骨炎 239例の大規模疫学調査と35例の患者会アンケートの結果. 臨床免疫・アレルギー科. 2016; 65 :10-14. 査読無

13. Suzuki N, Shimizu J, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Ueda Y, Fujiwara N, Suzuki T and Takai K. Generation of Retinal Progenitor Cell Sheets which Differentiate into Rhodopsin Positive Photoreceptors from Mouse iPS Cell Derived Retinal Progenitor Cell Clones. Int J Ophthalmol Clin Res. 2015; 2: 1. 査読有

14. Iinuma M, Umehara T, Arimitsu N, Shimizu J, Misawa H, Takai K, Fujiwara N, Fujii A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hirotsu C, Beppu M, Suzuki N. Induction of neural cells with spinal motoneuron phenotype from human iPS cells and the transplantation to totally transected spinal cords in mice. Inflamm Regen. 2015; 35: 154-163. 査読有

15. Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Cellular and molecular mechanisms of the restoration of human APP transgenic mouse cognitive dysfunction after transplant of human iPS cell-derived neural cells. Exp Neurol. 2015; 271: 423-431. 査読有

16. Shiratsuch T, Misawa H, Saito A, Shimizu J, Iinuma M, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Beppu M, Suzuki N. Sonic Hedgehog Supplementation Rapidly induces Myogenesis in Human Induced Pluripotent Stem Cells. St. Marianna Med. J. 2015; 6: 225-233. 査読有

17. 鈴木 登. 新たな難病対策に向けて-診断基準、重症度分類、再発性多発軟骨炎. リウマチ科. 2015; 54: 60-66. 査読無

18. 鈴木 登. 再発性多発軟骨炎の最新の知見. 皮膚病診療. 2015; 37: 828-834. 査読無

19. Ueno H, Hattori T, Kumagai Y, Suzuki N, Ueno S and Takagi H. Alterations in the Corneal Nerve and Stem/Progenitor Cells in Diabetes: Preventive Effects of Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment. Int J Endocrinol. 2014; 2014: 312401. 査

読有

20.Oka H, Yamano Y, Shimizu J, Yudoh K, Suzuki N. A large-scale survey of patients with relapsing polycondritis in Japan. *Inflamm Regen*. 2014; 34: 149-156. 査読有

21.Baba T, Kashiwagi Y, Arimitsu N, Kogure T, Edo A, Maruyama T, Nakao K, Nakanishi H, Kinoshita M, Frohman MA, Yamamoto A, Tani K. Phosphatidic acid (PA)-preferring phospholipase A1 regulates mitochondrial dynamics. *J Biol Chem*. 2014; 289: 11497-11511. 査読有

22.Sato T, Yamano Y, Tomaru U, Shimizu Y, Ando H, Okazaki T, Nagafuchi H, Shimizu J, Ozaki S, Miyazawa T, Yudoh K, Oka H, Suzuki N. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polycondritis. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 129-136. 査読有

23.Suzuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological Involvement of Relapsing polycondritis in Japan: An Epidemiological Study. *Inflamm Regen*. 2014; 34: 206-208. 査読有

24.Misawa H, Saito A, Shimizu J, Iinuma M, Shiratsuchi T, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Beppu M, Suzuki N. Pax7 Gene Induction Rapidly Regulates Myocyte Homeostasis in Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells. *St. Marianna Med. J*. 2014; 5: 59-67. 査読有

25.Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, Suzuki N, Ozaki S, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a candidate biomarker for Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: S9-19. 査読有

26.Maruyama T, Shimizu J, Suzuki N. T cell protein tyrosine phosphatase (TCPTP) regulates phosphorylation of Txk, a tyrosine kinase of the Tec family. *Inflamm Regen*. 2014; 34: 240-246. 査読有

27.Kobayashi M, Chiba A, Izawa H, Yanagida E, Okamoto M, Shimodaira S, Yonemitsu Y, Shibamoto Y, Suzuki N, Nagaya M, The DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). The feasibility and clinical effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for recurrent ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 48. 査読有

28.鈴木 登, 鈴木 知子. 免疫介在性脳炎再発性多発軟骨炎. *日本臨床 別冊神経症候群 II*. 2014; 717-722. 査読無

29.Kono T, Arimitsu N, Shimizu J, Takai K,

Fujiwara N, Umehara T, Saito A, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Hashimoto T, Tanaka Y, Suzuki N. Human iPS Cell Derived Neurons with Cortical Motor Neuron Phenotype are Relevant for Functional Recovery of Hemiplegic Mice with Injured Motor Cortex. *St. Marianna Med. J*. 2013; 4: 31-40. 査読有

30.Umehara T, Arimitsu N, Iinuma M, Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Saito A, Kono T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N. Transplantation of Motor Neurons Derived from Human iPS Cells into Total Transection Model of Spinal Cord Injury in Mice. *St. Marianna Med. J*. 2013; 4: 21-30. 査読有

31.Saito A, Shimizu J, Fujiwara N, Takai K, Arimitsu N, Umehara T, Kono T, Misawa H, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Moroe Beppu, Suzuki N. IGFII/Akt Signaling Regulates Myocyte Homeostasis in Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells. *St. Marianna Med. J*. 2013; 4: 41-48. 査読有

32.Fujiwara N, Shimizu J, Takai K, Arimitsu N, Saito A, Kono T, Umehara T, Ueda Y, Wakisaka S, Suzuki T, Suzuki N. Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neurons derived from human iPS cells. *Neurosci Lett*. 2013; 557: 129-134. 査読有

33.Shimizu J, Kaneko F and Suzuki N. Skewed Helper T-Cell Responses to IL-12 Family Cytokines Produced by Antigen-Presenting Cells and the Genetic Background in Behçet's Disease. *Genet Res Int* 2013; 2013: 363859. 査読有

34.Kobayashi M, Sakabe T, Abe H, Tani M, Takahashi H, Chiba A, Yanagida E, Shibamoto Y, Ogasawara M, Tsujitani S, Koido S, Nagai K, Shimodaira S, Okamoto M, Yonemitsu Y, Suzuki N, Nagaya M, The DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1609-1617. 査読有

35.清水 潤, 鈴木 登. 次世代健康・医療・福祉の化学 神経細胞シートを用いた脳血管疾患への移植応用. *化学工業*. 2013; 64: 35-38. 査読無

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 有光なぎさ, 廣津千恵子, 高井憲治, 藤原成芳, 清水潤, 鈴木登. 脳損傷マウスに対する幹細胞由来神経細胞移植による神経再生. 第 39 回日本分子生物学会 横浜市(パシフィコ横浜) 2016.12.2.

2.Fujiwara N, Takai K, Hirotsu C, Takada E, Arimitsu N, Saito A, Shimizu J, Suzuki N. Restriction of human APP transgenic mouse

cognitive dysfunction after transplant of human iPS cell derived neural stem/precursor cells. International society for stem cell research 12th annual meeting 2016. 22-25 June, CA, USA

3. 藤原成芳, 鈴木千佳, 高井憲治, 廣津千恵子, 有光なぎさ, 高田えりか, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による認知機能改善と改善メカニズムについての検討. 第 15 回日本再生医療学会総会 大阪市(大阪国際会議場) 2016.3.17-19.

4. 清水潤, 鈴木登, 岡寛, 山野嘉久, 遊道雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の皮膚病変と皮膚外合併症との関連検討(多施設アンケート調査). 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜(パシフィコ横浜) 2016.4

5. 鈴木登, 清水潤, 岡寛, 山野嘉久, 遊道雄. 再発性多発軟骨炎(RP)の血管病変(多施設アンケート調査). 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋市(名古屋国際会議場) 2015.6.24.

6. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu C, Arimitsu N, Shimizu J, Suzuki N. Human iPS derived neural stem/precursor improved spatial memory learning of dementia model mice. International Society for Stem Cell Research 2015 Annual Meeting Stockholm, Sweden 2015.6.24-27.

7. 藤原成芳, 高井憲治, 鈴木千佳, 廣津千恵子, 高田えりか, 有光なぎさ, 白土崇輝, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞移植による認知機能の改善とそのメカニズムについての検討. 第 111 回日本精神神経学会学術総会 大阪市(大阪国際会議場) 2015.6.4-6.

8. 藤原成芳, 高井憲治, 鈴木千佳, 廣津千恵子, 高田えりか, 有光なぎさ, 白土崇輝, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 由来神経細胞移植による空間記憶能の改善と改善メカニズムについての検討. 第 14 回日本再生医療学会総会 横浜市(パシフィコ横浜) 2015.3.19-21.

9. Suzuki N, Shimizu J. IL-12/23 and the receptor involvement in helper T cell differentiation in patients with Behcet's disease (BD). 16th International Conference on Behcet's disease Paris 2014.9.18-20.

10. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu C, Arimitsu N, Saito A, Shimizu J, Suzuki N. Restoration of spatial memory dysfunction of human APP transgenic mice by transplantation of neuronal precursors derived from hiPS cells. International Society for Stem Cell Research 12th Annual Meeting Vancouver, Canada 2014.6.18-21.

11. 清水潤, 鈴木登. ペーチェット病ヘルパー T 細胞に及ぼす IL-12 ファミリーサイトカインの影響. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014.4.25 東京

12. 藤原成芳, 高井憲治, 高田えりか, 廣津

千恵子, 飯沼雅央, 三澤寛子, 有光なぎさ, 清水潤, 鈴木登. ヒト iPS 細胞から誘導した神経細胞移植による空間機能の改善と改善メカニズムの検討. 第 13 回日本再生医療学会総会 京都市(国立京都国際会館) 2014.3.4-6.

13. Fujiwara N, Takai K, Takada E, Hirotsu C, Arimitsu N, Saito A, Shimizu J, Suzuki N. Differentiation of cholinergic neurons from hiPS cells and restoration of cognitive function by their transplantation in mice with dementia. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting USA 2013.6.12-15.

〔図書〕(計 2 件)

1. Suzuki N, Shimizu J. The Immunopathology of Behcet's Disease. In: Ishigatsubo Y, editors. Behcet's Disease - From Genetics to Therapies. Tokyo: Springer Japan; 2015. p. 21-39.

2. 鈴木登. 再発性多発軟骨炎. 新領域別症候群シリーズ 免疫症候群. 第 2 版. 東京: 日本臨床社; 2015.11; p. 631-636.

6. 研究組織

(1) 研究代表者 鈴木 知子 (Suzuki, Tomoko) 聖マリアンナ医科大学・医学部・講師 研究者番号: 80598756

(2) 研究分担者 鈴木 登 (Suzuki, Noboru) 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 研究者番号: 40235982

(3) 連携研究者 有光 なぎさ (Arimitsu, Nagisa) 聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 研究者番号: 40408688