

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03576

研究課題名(和文) 疾患iPS細胞を活用した液性因子による運動ニューロン疾患の早期病態解明

研究課題名(英文) Elucidation of early pathology of motor neuron diseases using disease specific iPSCs

研究代表者

岡田 洋平 (Okada, Yohei)

愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授

研究者番号：30383714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は、成人発症の運動ニューロン変性疾患である。変異アンドロゲン受容体(AR)凝集により病態が示されてきたが、変異AR凝集によらない病態の存在が示唆されており、またリュープロレリンによる治療は、特に発症早期の患者において有効性を示したことから、早期病態の解明とそれを標的とした治療開発が求められてきた。本研究では、SBMA疾患特異的iPS細胞から誘導した運動ニューロンを用いて早期病態モデルを作成し、病態に関与し得る分子を探索、同定し、病態への関与を検証した。また、同定した分子やその下流分子の阻害剤が表現型をレスキューしたことから、新規治療標的を同定し得たと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、SBMA疾患特異的iPS細胞を用いることで、SBMAの早期病態を再現し得る病態モデルを作成し、早期病態に関与する分子を同定することができた。また、これらの分子の病態への関与を解析することで、SBMAの早期病態の一部を解明し、新規治療標的を同定することができた。今後は、同定した分子を足がかりにSBMAの早期病態の詳細を解明するとともに、新規治療開発に向けた解析を進めていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Spinal bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult-onset motor neuron degenerative disease. Previous analysis has shown the pathogenesis induced by mutant androgen receptor (AR) aggregates, however, recent analysis suggested pathology independent of mutant AR aggregates. Moreover, leuprorelin treatment has shown to be effective especially in patients in the early stage of the disease. In this study, we generated an early disease model using motor neurons derived from SBMA disease-specific iPSCs, and identified molecules that were involved in the early pathology of SBMA. Inhibitors of the identified molecules and their downstream molecules rescued the phenotype, suggesting that these molecules could be novel therapeutic targets of SBMA.

研究分野：神経内科学 幹細胞生物学 分子神経生物学

キーワード：疾患iPS細胞 運動ニューロン疾患 早期病態

1. 研究開始当初の背景

多くの神経変性疾患では、変異タンパクの蓄積が神経変性をもたらすと考えられてきたが、近年、変異タンパク蓄積前の早期病態の存在が示されており、疾患の発症や初期の神経変性への関与が示唆されている (Tagawa et al., 2015, Fujita et al., 2016)。また、神経症状の発現よりも早期に病理学的な神経変性が始まっていることが知られており、神経変性疾患克服のためには早期病態の解明とより早い治療介入が必要不可欠であると考えられる。

球脊髄性筋萎縮症 (Spinal Bulbar Muscular Atrophy: SBMA) は、30~50歳台の成人男性に発症する緩徐進行性の下位運動ニューロン変性疾患である。SBMA モデルマウス (AR-97Q トランスジェニックマウスなど) を用いた解析により、ポリグルタミン鎖 (CAG リピート) の異常伸長した変異アンドロゲン受容体 (AR) が、リガンドであるテストステロン依存的に凝集体を形成し、転写障害や細胞内シグナル変容、軸索輸送障害等を介して神経変性を誘導すると考えられてきた (Katsuno et al., 2002, 2006, 2010)。一方で、microRNA やスプライシング異常による RNA 病態 (Miyazaki et al., 2012, Yu et al., 2009)、伸長ポリグルタミン鎖のモノマーによる病態など (Nagai et al., 2007)、変異 AR 凝集体によらない病態の存在が示されている。またモデルマウスの症状を顕著に抑制する LH-RH アナログ (リュープロレリン) による抗アンドロゲン療法は、SBMA 患者に対する治験では特に発症早期の患者において有効性が示された (Katsuno et al., 2010)。したがって早期病態の解明と、それに基づく早期診断、早期治療が必要不可欠であると考えられるが、未だ不明な点が多い。

一方、これまでの病態解析で広く用いられてきた SBMA モデルマウスは、発症に要する CAG リピート数や骨格筋病態において患者との相違がみられ、患者の病態をより忠実に再現する疾患モデルが望まれてきた。患者体細胞から作成される疾患 iPS 細胞は、患者自身の神経細胞を用いた解析ができるため、病態をより忠実に再現し得る疾患モデルとして期待されている。また、iPS 細胞の分化成熟過程は疾患の発症や進行をも再現し得ることから、早期病態の解明に有用であると考えられる。そこで研究代表者のグループでは、4名の SBMA 患者と3名の男性健常者から iPS 細胞を作成し、運動ニューロンへと分化誘導してその病態変化を解析した。その結果、iPS 細胞由来運動ニューロンは SBMA の早期病態を再現し得る疾患モデルとなり得ることを見出した。

2. 研究の目的

本研究では、iPS 細胞由来運動ニューロンによる SBMA の早期病態モデルを活用し、SBMA の早期病態を担う分子の探索、病態促進因子の解明により早期病態を明らかにするとともに、早期診断に応用し得る新規バイオマーカーの探索と早期病態に対する新規治療標的の探索を行う。

3. 研究の方法

(1) 早期病態を担う分子の探索

SBMA 患者由来運動ニューロンと健常者由来運動ニューロンを DHT 存在下で培養し、トランスクリプトーム解析を行なった。また、その結果を既報の SBMA モデルマウス (AR-97Q トランスジェニックマウス) 脊髄におけるトランスクリプトーム解析 (Minamiyama et al., 2012) の結果と比較検討した。

(2) 同定した分子の検証

SBMA 患者由来運動ニューロンと健常者由来運動ニューロンにおいて、同定した分子の発現変化を RNA レベルとタンパクレベルで検証した。

(3) 強制発現とノックダウンによる病態再現とレスキュー

SBMA 患者由来運動ニューロンで高発現した分子に着目し、健常者由来運動ニューロンへの強制発現による病態再現、患者由来運動ニューロンにおけるノックダウンによる病態のレスキューを検討した。

(4) 下流シグナル探索

健常者由来運動ニューロンを用いて、同定した分子の下流シグナルを探索した。

(5) 早期診断のためのバイオマーカー探索

同定した早期病態関連分子の発現を患者由来検体を用いて行なった。

(6) 早期病態を標的とした治療開発

同定した早期病態関連分子を標的とした阻害剤等の有効性を検証した。

4. 研究成果

(1) 早期病態を担う分子の探索

SBMA 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンと健常者 iPS 細胞由来運動ニューロンを DHT 存在下で培養し、トランスクリプトーム解析を行なった。また健常者由来運動ニューロンと比較して、SBMA 患者由来運動ニューロンで発現変化する遺伝子を抽出した。次に、SBMA モデルマウス (AR-97Q トランスジェニックマウス) の3つの病期 (発症前、早期、後期) におけるトランス

クリプトーム解析 (Minamiyama et al., 2012) の結果を再解析し、それぞれの病期において発現変化を示す遺伝子を同定した。SBMA 患者由来運動ニューロンと、SBMA モデルマウスの両方において共通して同様の発現変化を示す遺伝子を抽出したところ、患者由来運動ニューロンで発現上昇する遺伝子を 46 個、発現低下する遺伝子を 30 個同定した。同定した遺伝子の多くは、SBMA モデルマウスにおいて発症前や発症早期に発現変化を示した分子群であり、この結果からも、SBMA 患者由来運動ニューロンは早期の病態変化をよく反映していると考えられた。さらにクラスタリング解析により、SBMA 患者由来運動ニューロンで発現増加する遺伝子群の中で、SBMA モデルマウスの発症前や早期に特によく発現変化を示した 4 つの遺伝子を同定した。これらの遺伝子は、モデルマウス脊髄において、病態の進行に伴い経時的な発現増加が観察され、SBMA の早期病態や病態の進行に関与する可能性が示唆された。

(2) 同定した分子の検証

SBMA 患者由来運動ニューロンと健常者由来運動ニューロンにおける同定した分子の発現変化を定量的 RT-PCR と免疫染色により検討した。その結果、定量的 RT-PCR により 3 つの遺伝子の発現上昇が確認された。さらに、固定した患者由来、および健常者由来運動ニューロンを用いて同定した分子の抗体を用いて免疫染色を行なったところ、一部の分子については、発現が増加していると考えられる結果を得た。さらに、患者由来運動ニューロンにおいてストレスを負荷したところ 4 つの遺伝子の発現変化が増強されたことから、同定した遺伝子の発現は病勢を反映し得ると考えられた。

(3) 強制発現による病態再現とノックダウンによるレスキュー

SBMA 患者由来運動ニューロンで高発現した分子に着目し、健常者由来運動ニューロンへの強制発現による病態再現、患者由来運動ニューロンにおけるノックダウンによる病態のレスキューを検討した。まず、運動ニューロン特異的エンハンサー制御下で発現するレンチウイルスベクターを用いて健常者由来運動ニューロンに 4 つの遺伝子を強制発現し、神経突起伸長等の表現型を指標に病態変化を解析した。その結果、すべての遺伝子が患者由来運動ニューロンと同等に表現型を誘導した。次に、U6 プロモーター下に 4 つの遺伝子に対する shRNA を発現するレンチウイルスを作成し、患者由来運動ニューロンに発現し、同様に神経突起伸長等の表現型を解析した。その結果、すべての遺伝子のノックダウンが、患者由来運動ニューロンにおける表現型をレスキューし得た。したがって、これらの遺伝子が SBMA 患者由来運動ニューロンの病態に関与していると考えられた。

(4) 下流シグナル探索

健常者由来運動ニューロンを用いて、同定した 4 つの遺伝子の下流シグナルをウェスタンブロッティングにより探索した。その結果、4 つの分子の下流で変動するシグナルがそれぞれ複数同定された。特に共通して変動するシグナルが複数みられたことから、SBMA の病態に重要な役割を果たすと考えられた。

(5) 早期診断のためのバイオマーカー探索

同定した遺伝子が患者における病態の進行や治療効果の評価に用いるバイオマーカーとなりうるかを検証するために、同定した早期病態関連分子の患者由来検体における発現解析を進めている。

(6) 早期病態を標的とした治療開発

同定した早期病態分子、あるいはその下流シグナルを標的とした阻害剤等を患者由来運動ニューロンに添加し、表現型をレスキューし得るか検討した。その結果、一部の早期病態関連分子やその下流分子の阻害剤は、神経突起伸長の抑制を含む複数の表現型をレスキューし得た。したがって、この分子は、SBMA の新規治療標的となり得る可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Koike H, Mouria N, Fukamia Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M	4. 巻 421
2. 論文標題 Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 117305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.117305.	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 Hirunagi T, Sahashi K, Tachikawa K, Leu AI, Nguyen M, Mukthavaram R, Karmali PP, Chivukula P, Tohnai G, Iida M, Onodera K, Ohshima M, Okada Y, Okano H, Katsuno M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Selective suppression of polyglutamine-expanded protein by lipid nanoparticle-delivered siRNA targeting CAG expansions in the mouse CNS.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids.	6. 最初と最後の頁 1月10日
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.02.007.	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 Yamamoto K, Yamaoka N, Imaizumi Y, Nagashima T, Furutani T, Ito T, Okada Y, Honda H, Shimizu K	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of a Human Neuromuscular Tissue-on-a-Chip Model on a 24-Well-Plate-Format Compartmentalized Microfluidic Device	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1897-1907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1lc00048a.	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 Taguchi S, Koide H, Oiwa H, Hayashi M, Ogawa K, Ito C, Nakashima K, Yuasa T, Yasumoto A, Ando H, Fujikake A, Fukuoka T, Tokui K, Izumi M, Tsunoda Y, Kawagashira Y, Okada Y, Niwa JI, Doyu M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Antiparkinsonian drugs as potent contributors to nocturnal sleep in patients with Parkinson's disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0255274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255274.	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 Toritsuka M, Yoshino H, Makinodan M, Ikawa D, Kimoto S, Yamamuro K, Okamura K, Akamatsu W, Okada Y, Matsumoto T, Hashimoto K, Ogawa Y, Saito Y, Watanabe K, Aoki C, Takada R, Fukami SI, Hamano-Iwasa K, Okano H, Kishimoto T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Developmental dysregulation of excitatory-to-inhibitory GABA-polarity switch may underlie schizophrenia pathology: A monozygotic-twin discordant case analysis in human iPS cell-derived neurons.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochem Int.	6. 最初と最後の頁 105179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2021.02.007.	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 Yokoi S, Ito T, Sahashi K, Nakatochi M, Tohnai G, Nakamura R, Fujioka Y, Ishigaki S, Udagawa T, Izumi Y, Morita M, Kano O, Oda M, Sone T, Okano H, Atsuta N, Katsuno M, Okada Y*, Sobue G*	4. 巻 42
2. 論文標題 The SYNGAP1 3'UTR variant in ALS patients causes aberrant SYNGAP1 splicing and dendritic spine loss by recruiting HNRNPK	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8881-8896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0455-22.2022	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 岡田梨奈、岡田洋平	4. 巻 73
2. 論文標題 SBMAの病態解明・治療開発研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 480-481
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 Nakamura R, Misawa K, Tohnai G, Nakatochi M, Furuhashi S, Atsuta N, Hayashi N, Yokoi D, Watanabe H, Watanabe H, Katsuno M, Izumi Y, Kanai K, Hattori N, Morita M, Taniguchi A, Kano O, Oda M, Shibuya K, Kuwabara S, Suzuki N, Aoki M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K, Hashimoto R, Aiba I, Okada Y, Nagasaki M, Sobue G. et al.,	4. 巻 23
2. 論文標題 A multi-ethnic meta-analysis identifies novel genes, including ACSL5, associated with amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Commun Biol.	6. 最初と最後の頁 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01251-2.	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 Nagashima T, Hadiwidjaja S, Ohsumi S, Murata A, Hisada T, Kato R, Okada Y, Honda H, Shimizu K	4. 巻 11
2. 論文標題 n vitro model of human skeletal muscle tissues with contractility fabricated by immortalized human myogenic cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv Biosyst.	6. 最初と最後の頁 e2000121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adbi.202000121.	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 Okada R, Onodera K, Ito T, Doyu M, Okano HJ, Okada Y	4. 巻 153
2. 論文標題 Modulation of oxygen tension, acidosis, and cell density is crucial for neural differentiation of human induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosci. Res.	6. 最初と最後の頁 34-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.015.	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 Koike H, Mouria N, Fukamia Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M	4. 巻 421
2. 論文標題 Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 117305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.117305.	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 Yamaoka N, Shimizu K, Imaizumi Y, Ito T, Okada Y, Honda H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Open-Chamber Co-Culture Microdevices for single-cell analysis of skeletal muscle myotubes and motor neurons with neuromuscular junctions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioChip Journal	6. 最初と最後の頁 127-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13206-018-3202-3	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 Akiyama T, Suzuki N, Ishikawa M, Fujimori K, Sone T, Kawada J, Funayama R, Fujishima F, Mitsuzawa S, Ikeda K, Ono H, Shijo T, Osana S, Shirota M, Nakagawa T, Kitajima Y, Nishiyama A, Izumi R, Morimoto S, Okada Y, Kamei T, Nishida M, Nogami M, Kaneda S, Ikeuchi Y, Mitsuhashi H, Nakayama K, Fujii T, Warita H, Okano H	4. 巻 45
2. 論文標題 Aberrant axon branching via Fos-B dysregulation in FUS-ALS motor neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine.	6. 最初と最後の頁 362-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.06.013. Epub 2019 Jun 29.	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 Iida M, Sahashi K, Kondo N, Nakatsuji H, Tohno G, Tsutsumi Y, Noda S, Murakami A, Onodera K, Okada Y, Nakatochi M, Okabe Y, Shimizu S, Mizuno M, Adachi H, Okano H, Sobue G, Katsuno M	4. 巻 10
2. 論文標題 Src inhibition attenuates polyglutamine-mediated neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 4262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12282-12287.	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 Hyodo T, Rahman ML, Karnan S, Ito T, Toyoda A, Ota A, Wahiduzzaman M, Tsuzuki S, Okada Y, Hosokawa Y, Konishi H.	4. 巻 30
2. 論文標題 Tandem paired nicking promotes precise genome editing with scarce interference by p53	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1195-1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.12.064.	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 Onodera K, Shimojo D, Ishihara Y, Yano M, Miya F, Banno H, Kuzumaki N, Ito T, Okada R, Ohyama M, Yoshida M, Tsunoda T, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H, Okada Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Unveiling synapse pathology in spinal bulbar muscular atrophy by genome-wide transcriptome analysis of purified motor neurons derived from disease specific iPSCs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Brain	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-0561-1. doi: 10.1186/s13041-020-0561-1	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 岡田洋平	4. 巻 123
2. 論文標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経変性疾患の病態解析と新規治療法開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床雑誌内科	6. 最初と最後の頁 1315-1319
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計39件(うち招待講演 10件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた運動ニューロン疾患の病態解明と治療開発
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 病態に基づいた神経疾患の再生戦略
3. 学会等名 浜松医科大学先端医学シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経・筋病態の解明
3. 学会等名 第60回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第344回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野寺一成, 下門大祐, de Ara?jo Herculano B, 石原康晴, 依田真由子, 太田明伸, 矢野真人, 宮冬樹, Rashid MI, 伊藤卓治, 岡田梨奈, 角田達彦, 細川好孝, 道勇学, 祖父江元, 勝野雅央, 岡野栄之, 岡田 洋平
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横井聡, 伊藤卓治, 佐橋健太郎, 中村亮一, 石垣診祐, 熱田直樹, 勝野雅央, 岡田 洋平, 祖父江元
2. 発表標題 SynGAP variant from ALS cohort causes spine abnormality by excessive recruitment of FUS and hnRNP
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島 康自, 小出 弘文, 林 未久, 伊藤 千弘, 湯淺 知子, 安本 明弘, 安藤 宏明, 田口 宗太郎, 藤掛 彰史, 福岡 敬晃, 徳井 啓介, 川頭 祐一, 岡田 洋平, 丹羽 淳一, 道勇 学
2. 発表標題 脳卒中患者における自律神経機能と病状との関連
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蛭雑智紀, 佐橋健太郎, 立川潔, Leu A, Nguyen M, Mukthavaram R, Karmali P, Chivukula P, 藤内玄規, 飯田円, 小野寺一成, 大山学, 岡田 洋平, 岡野栄之, 勝野雅央
2. 発表標題 Allele selective suppression of mutant polyQ protein by LNP-delivered siRNA targeting CAG expansions
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井ナナミ、伊藤卓治、杉山香織、岡田梨奈、小野寺一成、Zohora Khatun、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 The effects of g-secretase inhibitor on differentiation of iPSC-derived neurons
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、田中智史、下門大祐、岡野栄之、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 Establishment of hiPSC-derived functional neuromuscular models for the analysis of neuromuscular diseases
3. 学会等名 ヒトiPS細胞由来運動ニューロンと骨格筋を用いた機能的神経筋共培養モデルの構築、第44回日本神経科学大会 CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rashid MI, Ito T, Shimojo D, Khatun Z, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Efficient, reproducible, and functional differentiation of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) into skeletal muscles for muscular disease modeling.
3. 学会等名 PACTALS 2021 NAGOYA (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, de Ara?jo Herculano B, Ishihara Y, Yoda M, Ota A, Rashid MI, Ito T, Okada R, Hosokawa Y, Doyu M, Sobue G, Katsuno M, Okano H, Okada Y
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of Spinal-bulbar muscular atrophy using diseasespecific iPSCs.
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ito T, Rashid MI, Tanaka S, Shimojo D, Okano H, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Establishment of iPSC-derived neuromuscular co-culture model for the analysis of non-cell autonomous neurodegeneration in motor neuron diseases
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rashid MI, Ito T, Shimojo D, Khatun Z, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y.
2. 発表標題 Efficient, reproducible and functional differentiation of human iPSCs into skeletal muscles for muscular disease modeling.
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いたSBMAの病態解明、治療開発研究
3. 学会等名 SBMAの会 2022年度医療セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患の病態解明と治療戦略
3. 学会等名 第62回日本定位・機能神経外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野寺一成, 下門大祐, Bruno De Araujo Herculano ¹ , 石原康晴, 依田真由子, 太田明伸, 矢野真人, 宮冬樹, Rashid Muhammad Irfanur, 伊藤卓治, 岡田梨奈, 角田達彦, 細川好孝, 道勇学, 祖父江元, 勝野雅央, 岡野栄之, 岡田洋平
2. 発表標題 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大岩康太郎, 渡邊征爾, 小野寺一成, 井口洋, 岡田洋平, 勝野雅央, 山中 宏二
2. 発表標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤卓治, ラシッド ムハンマド イルファヌール, 小野寺一成, 岡田梨奈, 下門大祐, 田中智史, 勝野雅央, 祖父江元, 道勇学, 岡野栄之, 岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、小野寺一成、岡田梨奈、下門大祐、田中智史、勝野雅央、祖父江元、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
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 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
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 Rashid MI, Ito T, Miya F, Shimojo D, Arimoto K, Onodera K, Okada R, Nagashima T, Yamamoto K, Khatun Z, Okano H, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Bulk differentiation of iPSCs into contractible muscles for muscular disease modeling
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 伊藤卓治、ラシッド ムハンマド イルファヌール、小野寺一成、岡田梨奈、下門大祐、田中智史、勝野雅央、祖父江元、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞由来神経・筋共培養モデルを用いた運動ニューロン疾患の非細胞自律的神経変性を担う分子病態の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khatun Z, Onodera K, Yamaguchi S, Okada R, Ito T, Rashid MI, Inoue H, Aoki M, Okano H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Establishment of a more efficient disease model for ALS using feeder-free disease specific iPSCs
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野寺一成、下門大祐、石原康晴、太田明伸、Muhammad Irfanur Rashid、伊藤卓治、岡田梨奈、細川好孝、道勇学、祖父江元、勝野雅央、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の早期病態解明と治療開発
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞を用いた運動ニューロン疾患の病態解明と治療開発
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 末梢神経障害の機能再建におけるヒトiPS細胞の可能性と問題点
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞を用いた神経・筋病態の解明
3. 学会等名 第6回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 エルクラノ ブルーノ、小野寺一成、伊藤卓治、下門大祐、岡田梨奈、勝野雅央、道勇学、祖父江元、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 Drug screening for early pathology of SBMA using disease specific iPSCs and novel biomarkers
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤卓治、小野寺一成、下門大祐、田中智史、岡田梨奈、ラシッド ムハンマド イルファヌール、道勇学、岡野栄之、岡田洋平
2. 発表標題 疾患iPS細胞による神経・筋共培養を活用した神経変性疾患の病態解析
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ラシッド ムハンマド イルファヌール、伊藤卓治、小野寺一成、道勇学、岡田洋平
2. 発表標題 Efficient and reproducible skeletal muscle differentiation from iPSCs for muscular diseases modeling
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, Yoda M, Ishihara Y, Ota A, Yano M, Miya F, Rashid MI, Ito T, Okada R, Tsunodna T, Hosokawa Y, Doyu M, Katsuno M, Okano H, Sobue G, Okada Y.
2. 発表標題 Elucidation of early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease- specific iPSCs.
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onodera K, Shimojo D, Yoda M, Ishihara Y, Ito T, Okada R, Doyu M, Katsuno M, Okano H, Sobue G, Okada Y
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of spinal and bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokoi S, Ito T, Sahashi K, Ishigaki S, Katsuno M, Okada Y, Sobue G.
2. 発表標題 FUS depletion induces spine abnormality and SynGAP depletion in hiPSC-derived motor neuron.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada Y, Okada R, Li J, Onodera K, Ito T, Okano HJ, Doyu M
2. 発表標題 The effects of hypoxia on differentiation and maturation of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors.
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting, LosAngeles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Niwa S, Saeki M, Shinkai H, Kurimoto S, Hirata H, Doyu M, Okada Y
2. 発表標題 Reconstruction of motor function in peripheral nerves by transplanatation of human iPSC-derived motor neuron progenitors.
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting, LosAngeles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito T, Tanaka S, Shimojo D, Doyu M, Okano H, Okada Y
2. 発表標題 Elucidation of non-cell autonomous neurodegeneration in spinal and bulbar muscular atrophy using iPSC-derived neuromuscular models.
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting, LosAngeles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 SBMAの会 第8回医療セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いたNMJ形成
3. 学会等名 AMED再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」研究拠点I疾患別ミーティング (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

愛知医科大学 神経内科
<https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html>
愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経iPS細胞研究部門
<https://okadalab-hp.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	伊藤 卓治 (Ito Takuji) (30794151)	愛知医科大学・加齢医科学研究所・助教 (33920)	

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