

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02717

研究課題名(和文) 生体内リプログラミングによるALS 神経再生研究

研究課題名(英文) In vivo reprogramming for ALS regenerative therapy

研究代表者

井上 治久 (Haruhisa, Inoue)

京都大学・iPS細胞研究所・教授

研究者番号：70332327

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、運動神経細胞が進行性に変性・脱落する難治性の疾患である。現在のところ根治的に症状を改善しうる治療法はない。ALSの治療法として、失われた運動機能を回復する根本的治療となりうる、再生医療が重要である。
本研究では、細胞に転写因子導入を行うことにより、別の種類の細胞へと運命転換させるダイレクトリプログラミング技術により、これまで不可能であった運動神経細胞の効果的再生医療の開発を行うための基盤研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALSは、徐々に運動神経細胞が消失する疾患で、現在のところ症状を改善しうる治療法はない。ALSは診断時には運動神経細胞はすでに減少・脱落しており、消失した細胞を補充するために、再生医療が重要であると考えられる。これまで、神経幹細胞移植等が行われているが、成熟した運動神経細胞の移植治療に成功した報告はなく、本研究成果に基づき、機能回復を目指した生体内での新たな成熟運動神経細胞再生技術の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an intractable disease characterized by progressive degeneration and loss of motor neurons. Currently, there is no treatment that can improve the symptoms as a radical therapy. Regenerative medicine is important as a fundamental treatment to restore lost motor functions for ALS.

In this study, we conducted basic research for the development of effective regenerative medicine for ALS, which has been impossible so far, using direct reprogramming technology to change the fate of cells into different types of cells by the introduction of transcription factors.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：ALS 生体内ダイレクトリプログラミング 運動神経細胞 再生医療 ウイルスペクター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、運動神経細胞が進行性に変性・脱落する難治性の疾患である。現在のところ症状を改善しうる根本的治療法はない。近年、多くの ALS 原因遺伝子が発見され、疾患メカニズム解明や治療薬探索が進められているが、いずれも進行抑制を目指すものであり、失われた運動機能を回復する根本的治療としては、再生医療が重要である。ALS に対する再生医療はこれまで、アストロサイトをはじめ、間葉系幹細胞等、神経細胞保護的細胞の移植が試みられてきたが、根本的治療法は確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、細胞に転写因子導入を行うことにより、別の種類の細胞へと運命転換させるダイレクトリプログラミング技術により、これまで不可能であった運動神経細胞の効果的再生医療の開発を行うための基盤研究を行った。生体内で、ダイレクトリプログラミングにより、運動神経細胞を作出することにより、運動神経細胞が消失する ALS において、運動神経細胞を補完する再生医療のための治療開発へと発展させることを目指した。

3. 研究の方法

(1) 運動神経細胞へのダイレクトリプログラミング

我々はこれまでの研究で、運動神経細胞へのダイレクトリプログラミングを *in vitro* で可能にする遺伝子(Ngn2, Isl1, Lhx3)を同定した。テトラサイクリン処置により発現するダイレクトリプログラミング因子を搭載したコンストラクトをヒト iPS 細胞に導入すると、テトラサイクリン処置後、数日で iPS 細胞から成熟運動神経細胞へダイレクトリプログラミングする(Goto *et al.*, Molecular Therapy 2016; Imamura *et al.*, Science Translational Medicine 2017)。本研究においては、上記の転写因子や関連した転写因子を用いて、ALS モデルマウス生体内で運動神経細胞へのダイレクトリプログラミングを行った。ダイレクトリプログラミング遺伝子(Ngn2, Isl1, Lhx3)のベクターとしてセンダイウイルスベクターを用いた(LNI-GFP 群)。対照群として、GFP 遺伝子のみを発現するセンダイウイルスベクターを設定した(GFP 群)(センダイウイルスベクターは、共同研究として株式会社 ID ファーマ 川口実太郎博士らより供与)。

(2) ALS モデルマウス

G93A 変異型 SOD1 を全身に発現する ALS モデルマウス B6-Cg-Tg(SOD1-G93A)(Gurney *et al.* 1994)を IVF により作製した受精卵を胚移植することで作出、同腹仔をそれぞれ異なるウイルスベクター群に割付した。

(3) ダイレクトリプログラミング遺伝子の生体導入方法

TgSOD1^{G93A} マウスに、三種混合麻酔(塩酸メドミジン 75 µg/ml ミダゾラム 400 µg/ml 酒石酸ブトルファンール 500 µg/ml)を腹腔内投与(7 µL/体重(g))することにより全身麻酔をかけた。既報告(Kondo *et al.*, Stem Cell Rep. 2014)に則り、Th12/L1 レベルの椎弓を除去、脊髄を露出させたうえで脊髄固定器を用いて脊椎を固定した。32 ゲージ注射針で小切開を加えた。センダイウイルスベクター液(SeV-GFP あるいは SeV-LNI-GFP)は、35 ゲージステンレスニードルを装着した 10 µL シリンジに充填した。35 ゲージ針の先端を側方・脊髄軟膜表面から下方まで進めウイルス液を注入した。抜針後出血が観察された場合は止血を施した上で、筋層・筋膜を縫合の上で皮膚をスキンステープラで閉創した。リカバリ用ヒータープレート上で覚醒を促したうえで、ケージに戻し翌日以降の行動解析に供した。

(4) 行動解析および生存曲線解析

運動機能低下の発症時期と進行期で体重を測定した。進行期ではさらに、運動機能症状スコアを観

察(図1、Zhou et al., 2007)とロタロッド試験を行った。

図1 運動機能症状スコアリング

	Grade
正常	8 Normal
	7 Hind limb tremors
	6 Weakness of one hindlimb extension
	5 Weakness of two hindlimbs extension
中期	4 One proximal hindlimb paralysed
	3 Two proximal hindlimbs paralysed
	2 Dragging one rigid hind limb
	1 Dragging two rigid hind limbs
終末期	0 Unable to right itself within 30 s

(Zhou et al., Amyotroph Lateral Scler. 8, 366-372, 2007)

(5) ダイレクトリプログラミングにともなう安全性評価

外来性の転写因子を強制発現することによる、ウイルス導入細胞の腫瘍化リスクを検討した。生体マウスでの皮下腫瘍の観察を毎週行い、死亡後には肉眼的な腫瘍増生・脊髄膨隆の有無を確認した。さらに組織切片において腫瘍形成を顕微鏡で観察した。

(6) 組織学的解析

死亡した個体を4%PFA灌流固定したのち、脊髄・筋組織を取り出した上で4%PFA中で後固定、さらに10%・20%・30%でのシュクロース置換を経て凍結切片を作製した。切片をスライドガラスにマウントしたうえで、蛍光染色によりセンダイウイルスの感染を示す GFP 蛋白及び感染細胞の細胞種マーカーを同時に検討した。染色した脊髄切片は、In Cell Analyzer 6000 を用いて撮像した。

(7) 統計解析

データは平均値±標準偏差で算出した。平均値の2群間の比較にはt検定を用い、生存解析にはLog-rank検定を用い、それぞれ有意水準を $p < 0.05$ に設定した。統計解析には、GraphPad PRISM version 7.04を用いた。

4. 研究成果

(1) センダイウイルス感染細胞の細胞種同定

センダイウイルスベクターがコードしている GFP を指標としてウイルス感染細胞を同定し、細胞種マーカーとの共染色により感染細胞を解析した。

運動神経細胞マーカーと GFP の共染色が観察された。

(2) 行動解析および生存曲線解析の評価

センダイウイルスベクターで導入したダイレクトリプログラミング遺伝子が、ALSモデルマウスの運動機能及び生存日数を改善させるか検討を行った。

進行期において、体重(g)を測定し GFP 群・LNI-GFP 群間で比較した。LNI-GFP 群で体重の改善が示唆された。次に、進行期において、運動機能スコア(図1)を検討した。さらに、ロタロッド試験での落下までの時間(秒)を比較検討した。

ALSは、運動神経細胞の変性により徐々に運動神経細胞が脱落する疾患であり、現在、根治治療はない。近年、多くのALS原因遺伝子の発見により病気のメカニズム解明が進められ、治療薬探索が進んできているが、いずれも進行抑制を目指すものである。これらは、発症前あるいは発症後ごく早期の治療的介入により疾患の進行を遅らせることが期待されている。しかし、実際のALSの90%は孤発性であり、発症後に初めて診断される。診断時には運動神経細胞はすでに減少・脱落しており、失われた運動機能を回復する治療が必要であることから、再生治療が重要であると考えられる。これまで、基礎研究として神経幹細胞移植等が行われているが、成熟した運動神経細胞の移植に成功した報告はない。私達は、本研究のアプローチとともに、生体内に移植した細胞をダイレクトリプログラミングを行い運動神経細胞を作出できることを見出している(特許第6473077号「神経分化誘導用の多能性幹細胞」国際公開WO2014/148646)。本研究を含む、生体内ダイレクトリプログラミング(Grath *et al.* J Biol Eng.

2019)による機能回復を目指した生体内での新たな運動神経細胞作出方法のさらなる開発が期待される。

参考文献

1. Goto K, Imamura K, Komatsu K, et al. Simple Derivation of Spinal Motor Neurons from ESCs/iPSCs Using Sendai Virus Vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017;4:115-125.
2. Imamura K, Izumi Y, Watanabe A, et al. The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med* 2017;9:eaaf3962.
3. Kondo T, Funayama M, Tsukita K, et al. Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice. *Stem Cell Reports* 2014;3:242-249.
4. 特許第 6473077 号「神経分化誘導用の多能性幹細胞」国際公開 WO2014/148646
5. Grath A. and Dai G. Direct cell reprogramming for tissue engineering and regenerative medicine. *J Biol Eng.* 2019;13,14

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Horie T, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 microRNA-33 maintains adaptive thermogenesis via enhanced sympathetic nerve activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 843-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21107-5	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 松島早希, 今村恵子, 井上治久	4. 巻 276
2. 論文標題 脳オルガノイドによるマイ・メディシン	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	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) 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 Karagiannis Peter, Muotri Alysson, Inoue Haruhisa	4. 巻 110
2. 論文標題 Reprogramming the brain in and out of diseased states	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 103571 ~ 103571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2020.103571	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 Inoue Haruhisa	4. 巻 63
2. 論文標題 Dopaminergic neurons in chromosome 22q11.2 deletion syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103180 ~ 103180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2020.103180	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 Hidaka Tadashi, Imamura Keiko, Hioki Takeshi, Takagi Terufumi, Giga Yoshikazu, Giga Mi-Ho, Nishimura Yoshiteru, Kawahara Yoshinobu, Hayashi Satoru, Niki Takeshi, Fushimi Makoto, Inoue Haruhisa	4. 巻 1
2. 論文標題 Prediction of Compound Bioactivities Using Heat-Diffusion Equation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Patterns	6. 最初と最後の頁 100140 ~ 100140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.patter.2020.100140	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 坂野晴彦, 奥宮太郎, 井上治久	4. 巻 275
2. 論文標題 神経変性疾患に対するiPS創薬と臨床試験	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 287~294
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 Karagiannis Peter, Inoue Haruhisa	4. 巻 107
2. 論文標題 ALS, a cellular whodunit on motor neuron degeneration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 103524 ~ 103524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2020.103524	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 Egawa Naohiro, Suzuki Hidefumi, Takahashi Ryosuke, Hayakawa Kazuhide, Li Wenlu, Lo Eng H, Arai Ken, Inoue Haruhisa	4. 巻 40
2. 論文標題 From in vitro to in vivo reprogramming for neural transdifferentiation: An approach for CNS tissue remodeling using stem cell technology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1739 ~ 1751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20910324	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 奥宮太郎, 坂野晴彦, 井上治久	4. 巻 273
2. 論文標題 疾患特異的iPS細胞, 神経変性疾患の治療開発の現状 - 新たな戦略構築の基盤をめざして -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 111~118
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 Takeuchi Hiroki, Imamura Keiko, Ji Bin, Tsukita Kayoko, Enami Takako, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Hasegawa Masato, Sahara Naruhiko, Iwata Nobuhisa, Inoue Makoto, Hara Hideo, Tabira Takeshi, Ono Maiko, Trojanowski John Q., Lee Virginia M.-Y., Takahashi Ryosuke, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Inoue Haruhisa	4. 巻 5
2. 論文標題 Nasal vaccine delivery attenuates brain pathology and cognitive impairment in tauopathy model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Vaccines	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/s41541-020-0172-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yumi, Kojima Katsutoshi, Taura Daisuke, Sone Masakatsu, Washida Kazuo, Egawa Naohiro, Kondo Takayuki, Minakawa Eiko N., Tsukita Kayoko, Enami Takako, Tomimoto Hidekazu, Mizuno Toshiki, Kalaria Raj N., Inagaki Nobuya, Takahashi Ryosuke, Harada-Shiba Mariko, Ihara Masafumi, Inoue Haruhisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Human iPS cell-derived mural cells as an in vitro model of hereditary cerebral small vessel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 38 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00573-w	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 Murakami Kazuma, Yoshimura Mayuko, Nakagawa Shota, Kume Toshiaki, Kondo Takayuki, Inoue Haruhisa, Irie Kazuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Evaluation of Toxic Amyloid 42 Oligomers in Rat Primary Cerebral Cortex Cells and Human iPS-derived Neurons Treated with 10-Me-Aplog-1, a New PKC Activator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041179	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 川澄侑哉, 今村恵子, 井上治久	4. 巻 272
2. 論文標題 iPS細胞技術によるALS研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 541~544
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 Seki Tsuneyoshi, Kanagawa Motoi, Kobayashi Kazuhiro, Kowa Hisatomo, Yahata Naoki, Maruyama Kei, Iwata Nobuhisa, Inoue Haruhisa, Toda Tatsushi	4. 巻 295
2. 論文標題 Galectin 3?binding protein suppresses amyloid- production by modulating -cleavage of amyloid precursor protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3678 ~ 3691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.008703	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 仁木剛史, 今村恵子, 井上治久	4. 巻 38
2. 論文標題 疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明と創薬研究, iPS細胞のいま 基盤となるサイエンスと創薬・医療現場への道しるべ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 40~43
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 今村恵子, 渡辺 亮, 井上治久	4. 巻 37
2. 論文標題 iPS細胞のシングルセル遺伝子発現解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 145 ~ 148
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 Egawa Naohiro, Chung Kelly K., Takahashi Ryosuke, Lo Eng H., Inoue Haruhisa, Arai Ken	4. 巻 1723
2. 論文標題 Brief review: Can modulating DNA methylation state help the clinical application of oligodendrocyte precursor cells as a source of stem cell therapy?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146386 ~ 146386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146386	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 鈴木英文、江川斉宏、高橋良輔、井上治久	4. 巻 37
2. 論文標題 iPS細胞を用いた治療法開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 88
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 Suga Mika, Kondo Takayuki, Inoue Haruhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Modeling Neurological Disorders with Human Pluripotent Stem Cell-Derived Astrocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3862 ~ 3862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20163862	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 Yasumoto Taro, Takamura Yusaku, Tsuji Mayumi, Watanabe Nakayama Takahiro, Imamura Keiko, Inoue Haruhisa, Nakamura Shiro, Inoue Tomio, Kimura Atsushi, Yano Satoshi, Nishijo Hisao, Kiuchi Yuji, Teplow David B., Ono Kenjiro	4. 巻 33
2. 論文標題 High molecular weight amyloid 1 42 oligomers induce neurotoxicity via plasma membrane damage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9220 ~ 9234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900604R	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 Sekine S, Kaneko M, Tanaka M, Ninomiya Y, Kurita H, Inden M, Yamada M, Hayashi Y, Inuzuka T, Mitsui J, Ishiura H, Iwata A, Fujigasaki H, Tamaki H, Tamaki R, Kito S, Taguchi Y, Tanaka K, Atsuta N, Sobue G, Kondo T, Inoue H, Tsuji S, Hozumi I	4. 巻 9
2. 論文標題 Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5698 ~ 5698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-42115-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakazeki F, Tsuge I, Horie T, Imamura K, Tsukita K, Hotta A, Baba O, Kuwabara Y, Nishino T, Nakao T, Nishiga M, Nishi H, Nakashima Y, Ide Y, Koyama S, Kimura M, Tsuji S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kawarai T, Kaji R, Kimura T, Inoue H, Ono K	4. 巻 133
2. 論文標題 MiR-33a is a therapeutic target in SPG4-related hereditary spastic paraplegia human neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Science	6. 最初と最後の頁 583 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/CS20180980	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 矢田祐一郎、今村恵子、井上治久	4. 巻
2. 論文標題 iPS治療の今後の見通しはどうなっていますか？ 神経内科Clinical Questions & Pearls	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 パーキンソン病	6. 最初と最後の頁 302-305
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 Karagiannis Peter, Takahashi Kazutoshi, Saito Megumu, Yoshida Yoshinori, Okita Keisuke, Watanabe Akira, Inoue Haruhisa, Yamashita Jun K., Todani Masaya, Nakagawa Masato, Osawa Mitsujiro, Yashiro Yoshimi, Yamanaka Shinya, Osafune Kenji	4. 巻 99
2. 論文標題 Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiological Reviews	6. 最初と最後の頁 79 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physrev.00039.2017	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 井上治久	4. 巻 106
2. 論文標題 Src/c-Ab1 阻害薬実用化のためのALS治療効果予測	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本ALS協会会報SSK JALSA	6. 最初と最後の頁 14
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 井上治久	4. 巻 105
2. 論文標題 日本ALS協会静岡県支部総会講演「ALSの最新の研究と治療」	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本ALS協会会報SSK JALSA	6. 最初と最後の頁 33～37
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 近藤孝之、井上治久	4. 巻
2. 論文標題 カルシウムイオン流入によるタウたんぱく質蓄積メカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 アルツハイマー病発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発	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) 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 近藤孝之、井上治久	4. 巻 54
2. 論文標題 神経難病と細胞治療の現状と将来	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医薬ジャーナル	6. 最初と最後の頁 81～87
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 Tsuburaya N, Homma K, Higuchi T, Balia A, Yamakoshi H, Shibata N, Nakamura S, Nakagawa H, Ikeda SI, Umezawa N, Kato N, Yokoshima S, Shibuya M, Shimonishi M, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Naguro I, Imamura K, Inoue H, Fujisawa T, Ichijo H	4. 巻 9
2. 論文標題 A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2668 ~ 2668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-05127-2	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 仁木剛史、井上治久	4. 巻
2. 論文標題 ALSモデルの構築と化合物スクリーニング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 創薬のための細胞利用技術の最新動向と市場	6. 最初と最後の頁 176 ~ 179
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 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 32件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 テクノロジーとともに開く新時代の医療疾患特異的オルガノイドによる脳神経疾患研究 (Neurological disease research using disease-specific organoids)
3. 学会等名 日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた創薬応用の最前線
3. 学会等名 第7回 再生医療EXPO大阪 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 リプログラミング技術を用いた認知症の研究
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 第25回日本難病看護学会・第8回日本難病医療ネットワーク学会合同学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue H
2. 発表標題 Extracellular Tau as a therapeutic target of FTLD
3. 学会等名 open-access NRI Webinar series, Neuroregeneration Institute, McLean Hospital/Harvard Medical School（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue H
2. 発表標題 Dementia research using human stem cell models, Digital approaches for dementia medicine and biology
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞を用いた神経疾患研究 iPS細胞研究の最前線
3. 学会等名 第41回 日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Inoue H
2. 発表標題 Basic and translational disease modeling with patient iPSC-derived neural cells, Modeling Development and Disease: Neural
3. 学会等名 ISSCR 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 脳神経疾患iPS細胞研究Update
3. 学会等名 第11回 西播磨ブレインサイエンス研究会・西播磨ブレインサイエンス研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS創薬の取り組み アカデミアの立場から
3. 学会等名 神戸ポートアイランド創薬フォーラム（第29回）、神戸再生医療勉強会（2019年度 第4回）共同開催企画 講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 Modeling astrocyte-related diseases using patient iPSCs
3. 学会等名 第24回グリア研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 Basic and translational neuroscience using patient iPSCs
3. 学会等名 BDR-CiRA Exchange Seminar（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いたALSの治療薬研究開発
3. 学会等名 鳥根県難病フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患の研究
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患創薬研究
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた脳神経疾患研究
3. 学会等名 第18回岐阜脳神経研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 Neurology Seminar in HAMAMATSU（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 神経変性疾患iPS細胞を用いた神経科学研究
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 オールジャパンブレインネットワーク構築に基づく難治性精神・神経疾患根治療法開発, iPS細胞を用いた希少神経難病の研究
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 脳神経疾患iPS細胞研究
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 第19回奈良認知症研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞/幹細胞が拓く最新医学研究
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 - 新適塾 - 「未来創薬への誘い」第46回会合（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いた創薬研究
3. 学会等名 未来へ繋がる最先端治療講演会・iPS細胞研究から酸関連疾患マネジメントまで（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞技術を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 Neurological disease modeling and drug discovery using human iPSC platform
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 アルツハイマー病のiPS細胞研究
3. 学会等名 第22回近畿老年期認知症研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 神経変性疾患のiPS創薬研究
3. 学会等名 第39回日本炎症・再生医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 Controversy3「PDの病態はiPS細胞で再現できるか CN3-2 No」
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 幹細胞技術を用いた神経疾患研究
3. 学会等名 Disease modeling and drug discovery using iPSC platform. 同志社大学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 iPS細胞を用いたパーキンソン病関連疾患の研究
3. 学会等名 FP conference (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上治久
2. 発表標題 ALSの最新の研究と治療
3. 学会等名 日本ALS協会静岡県支部総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Shi Y, Inoue H, Takahashi J, Yamanaka S	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 -
3. 書名 Chapter 24 -Induced pluripotent stem cell technology: venturing into the second decade	

1. 著者名 公益社団法人 日本薬学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 薬事日報社	5. 総ページ数 382
3. 書名 THE創薬 -少資源国家にっぽんの生きる道-	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学iPS細胞研究所website
https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/inoue_summary.html
研究室website
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/inoue/

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	近藤 孝之 (Takayuki Kondo) (80536566)	京都大学・iPS細胞研究所・特定拠点講師 (14301)	
研究分担者	今村 恵子 (Keiko Imamura) (90379652)	京都大学・iPS細胞研究所・特定拠点講師 (14301)	

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