

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07969

研究課題名(和文) 疾患iPS細胞を用いた球脊髄性筋萎縮症の骨格筋病態の解明

研究課題名(英文) Elucidation of muscular pathology of SBMA using disease specific iPSCs

研究代表者

道勇 学 (Doyu, Manabu)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：90293703

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は、30-50歳代の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。これまで、運動ニューロン変性が主な病態であると考えられてきたが、骨格筋そのもの、あるいは骨格筋による神経変性が示唆されており、骨格筋病態の解明が求められてきた。本研究では、ヒトiPS細胞から迅速・高効率に骨格筋へと分化誘導する培養法を開発し、SBMA疾患特異的iPS細胞を骨格筋へと分化誘導して病態解析を行った。その結果、SBMA患者由来骨格筋が、骨格筋関連遺伝子の発現上昇や速筋マーカーの発現低下などの病態を示すことが明らかとなり、SBMAにおける骨格筋病態の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SBMAでは、これまで運動ニューロンに着目した病態解析が数多く進められてきたが、近年では骨格筋病態の重要性が示唆されている。また、モデルマウスとヒト患者では骨格筋病理がやや異なることなどから、よりヒト患者の病態を忠実に反映する疾患モデルが求められてきた。本研究では、ヒトiPS細胞から迅速・高効率に骨格筋を分化誘導する培養法を確立し、患者由来骨格筋における病態を明らかにすることができた。今後の病態解明、創薬研究に有用な知見が得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Spinal bulbar muscular atrophy (SBMA) is a slowly progressive lower motor neuron degenerative disease that occurs in males in their 30s to 50s. Although motor neuron degeneration has been considered the main pathogenesis of SBMA, skeletal muscle itself or skeletal muscle-induced neurodegeneration has been suggested, and elucidation of skeletal muscle pathology has been expected. In this study, we developed a culture method to rapidly and efficiently induce the differentiation of human iPSCs into skeletal muscle, and differentiated SBMA disease-specific iPSCs into skeletal muscle for pathological analysis. As a result, it was found that skeletal muscle derived from SBMA patients exhibited pathological conditions such as increased expression of genes involved in muscle differentiation and decreased expression of fast-twitch muscle markers, suggesting the involvement of the muscle pathology in SBMA.

研究分野：神経内科学

キーワード：疾患iPS細胞 球脊髄性筋萎縮症 骨格筋

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

球脊髄性筋萎縮症 (Spinal bulbar muscular atrophy: SBMA) は、30-50 歳代の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。これまでの SBMA モデルマウス (AR97Q トランスジェニックマウス) を用いた解析により、CAG リピートの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、運動ニューロン変性を誘導することが示されてきた (La Spada et al., 1991, Katsuno et al., 2002)。また、従来、SBMA の病態の首座は運動ニューロンにあると考えられてきたが、近年、骨格筋病態の存在を示唆する知見が報告されている。例えば、(1) SBMA モデルマウスの骨格筋における筋終板の構造異常 (Poort et al., 2016) (2) SBMA 患者における筋疾患特有の臨床所見や筋電図変化、骨格筋病理 (Atsuta et al., 2006) (3) 骨格筋特異的な野生型 AR の強制発現による SBMA 様症状の発現、(4) SBMA モデルマウスにおける骨格筋特異的な IGF-1 発現や変異 AR 発現抑制による病態改善などが示されている (Palazzolo et al., 2009, Cortes et al., 2014, Lieberman et al., 2014)。そのため骨格筋そのもの、あるいは骨格筋による非細胞自律的な運動ニューロン変性の病態が示唆されるが、その詳細な病態機序は未解明である。

一方、従来用いられてきた変異 AR (AR-97Q) の強制発現による 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理像が実際の患者とは異なるなど、患者の病態を忠実に再現していないことが示唆されており、骨格筋病態をより正確に反映するヒト細胞による疾患モデルが求められてきた (Katsuno et al., 2002, Yu et al., 2006)。したがって、SBMA 疾患特異的 iPS 細胞から骨格筋を作成することができれば、患者由来骨格筋を用いた解析が可能となり、SBMA の骨格筋病態の解明に極めて有用であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究は、ヒト iPS 細胞から高効率に骨格筋を分化誘導する培養法を開発し、運動ニューロン変性疾患と考えられてきた SBMA の疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した骨格筋を用いて、その骨格筋病態を明らかにすることを目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1) ヒト iPS 細胞から骨格筋への迅速・高効率分化誘導法の開発

骨格筋分化のマスター遺伝子である *hMYOD1* 遺伝子に HA タグを付加し、PiggyBac vector によるテトラサイクリン誘導性発現ベクターに導入した。作成したベクターをエレクトロポレーション法によりヒト iPS 細胞 (201B7) に導入し、ピューロマイシン、または G418 による薬剤選択を行った。その後、クローン選択、またはバルク培養にて *hMYOD1*-iPS 細胞を作製した。作製したそれぞれの *hMYOD1*-iPS 細胞にドキシサイクリンを添加して *MYOD1* の発現を誘導し、外来遺伝子 (HA-*hMYOD1*) の発現効率や骨格筋への分化誘導効率を比較検討した。

#### (2) ヒト iPS 細胞の骨格筋分化における経時的变化の解析

ヒト iPS 細胞の骨格筋分化において、形態や骨格筋マーカー遺伝子群の発現変化を定量的 RT-PCR や免疫染色により経時的に解析した。

#### (3) 様々なヒト iPS 細胞株からの骨格筋分化誘導とその分化・成熟度の評価

7 株のヒト iPS 細胞株を用いて骨格筋分化誘導を行い、骨格筋分化・成熟マーカー遺伝子群の発現を定量的 RT-PCR や免疫染色により解析し、その分化・成熟度を評価する。また、薬剤選択 (薬剤の種類や濃度) の違いによる骨格筋分化の相違等について解析した。

#### (4) ヒト iPS 細胞株由来骨格筋における網羅的遺伝子発現プロファイル解析

様々な薬剤選択条件、複数のヒト iPS 細胞株から分化誘導した骨格筋において RNA シークエンスによるトランスクリプトーム解析を行い、その相違点、類似点を解析した。

#### (5) SBMA 疾患特異的 iPS 細胞から骨格筋への分化誘導とその表現型解析

3 株の SBMA 疾患特異的 iPS 細胞、および 3 株の健常者 iPS 細胞から骨格筋へと分化誘導し、免疫染色や定量的 RT-PCR 等により、その病態変化を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) ヒト iPS 細胞から骨格筋への迅速・高効率分化誘導法の開発

作製したそれぞれの *hMYOD1*-iPS 細胞にドキシサイクリンを添加して *hMYOD1* の発現、および骨格筋分化を誘導したところ、G418 選択でバルク培養した *hMYOD1*-iPS 細胞は、外来遺伝子 (HA-*hMYOD1*) の発現が弱く骨格筋への分化誘導効率も低かったが、ピューロマイシン選択でバルク培養した *hMYOD1*-iPS 細胞は、クローン選択した *hMYOD1*-iPS 細胞と同程度に外来遺伝子 (HA-*hMYOD1*) を高発現し、高効率 (85%以上) に MYOG、および MHC 陽性の骨格筋へと分化した。したがって、ピューロマイシン選択を行うことで、クローン選択を行うことなく、バルク培養にて迅速、高効率に骨格筋へと分化誘導可能であると考えられた。

#### (2) ヒト iPS 細胞の骨格筋分化における経時的变化の解析

ピューロマイシンまたは G418 で薬剤選択し、バルク培養した hMYOD1-iPS 細胞をドキシサイクリンにより骨格筋へと分化誘導し、その経時的変化を解析した。その結果、ピューロマイシン選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞は時間と共に骨格筋分化に關与する様々な遺伝子群を順次発現し、約 10 日間で成熟骨格筋に分化した。また、時間と共に MHC 陽性の筋管の肥大と筋管の良好なアライメントを示し、継続培養による成熟の促進が示唆された ( 図 1 )。一方、G418 選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞は、骨格筋關連分子の発現が十分に上昇せず、十分に成熟した骨格筋へは分化しなかった。したがって、ピューロマイシン選択による hMYOD1-iPS 細胞のバルク培養は、成熟骨格筋への分化においても有用であると考えられた。

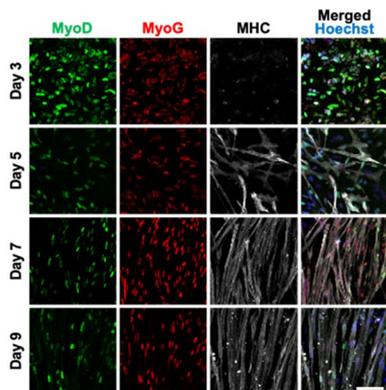


図 1 ピューロマイシン選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞の経時的変化

### (3) 様々なヒト iPS 細胞株からの骨格筋分化誘導とその分化・成熟度の評価

ピューロマイシン選択でのバルク培養の有用性の再現性を検討するために、7 株のヒト iPS 細胞株を用いて同様の骨格筋分化誘導を行い、定量的 RT-PCR と免疫染色により骨格筋分化・成熟マーカー遺伝子群の発現を解析し、その分化・成熟度を評価した。その結果、どの株においても、ピューロマイシン選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞は、約 10 日間で MYOG, MHC 陽性の成熟骨格筋へと分化し、肥大した筋管を形成した。一方、G418 選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞は、高濃度の G418 を用いた場合であっても、ピューロマイシン選択した時ほどの良好な骨格筋分化は得られなかった ( 図 2 )。したがって、バルク培養での hMYOD1-iPS 細胞の培養には、ピューロマイシン選択が重要であると考えられた。

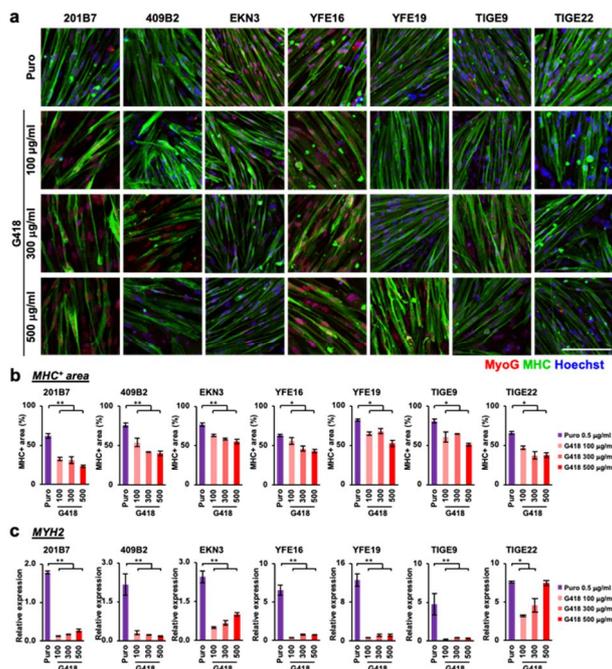


図 2 ピューロマイシン、または G418 選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞の骨格筋分化の免疫染色 ( a ) とその定量解析 ( b ) および遺伝子発現解析 ( c )

### (4) ヒト iPS 細胞株由来骨格筋における網羅的遺伝子発現プロファイル解析

コントロール iPS 細胞 ( 201B7 ) からピューロマイシン選択、G418 選択でバルク培養、またはクローン選択培養により樹立した hMYOD1-iPS 細胞、および、様々な iPS 細胞株からピューロマイシン選択でバルク培養にて樹立した hMYOD1-iPS 細胞を骨格筋へと分化誘導し、RNA シークエンスによるトランスクリプトーム解析を行った。その結果、ピューロマイシン選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞から分化誘導した骨格筋はヒト筋芽細胞株 Hu5/KD3 細胞から分化誘導した骨格筋により類似した発現プロファイルを示したが、G418 選択でバルク培養した hMYOD1-iPS 細胞から分化誘導した骨格筋は、より未分化 iPS 細胞に近い発現プロファイルを示したことから、ピューロマイシン選択によるバルク培養の有用性が示唆された ( 図 3 a )。また、PCA 解析では、

ピューロマイシン選択でバルク培養した *hMYOD1*-iPS 細胞から分化誘導した骨格筋は、同じ iPS 細胞からクローン選択により作製した *hMYOD1*-iPS 細胞から分化誘導した骨格筋の平均的な遺伝子発現プロファイルを示し、クローン選択培養で問題となるクローン間差の問題を克服できる可能性が示唆された。また、分化誘導開始後、時間経過とともに Hu5/KD3 由来骨格筋により類似した遺伝子発現プロファイルを示したことから、長期培養により骨格筋の分化成熟が進むものと考えられた (図 3b)。

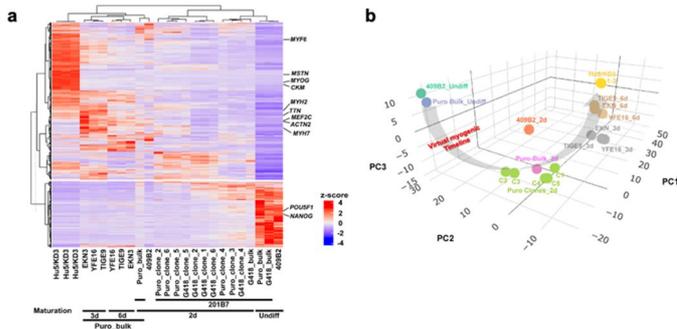


図 3 ヒト iPS 細胞由来骨格筋におけるトランスクリプトーム解析

#### (5) SBMA 疾患特異的 iPS 細胞から骨格筋への分化誘導とその表現型解析

3 株の SBMA 疾患特異的 iPS 細胞、および 3 株の健常者 iPS 細胞から、ピューロマイシン選択によるバルク培養で *hMYOD1*-iPS 細胞を作製し、骨格筋へと分化誘導した。その結果、形態的には、患者由来、健常者由来骨格筋で大きな差を見出さなかったが、遺伝子発現解析では、患者由来骨格筋において骨格筋関連遺伝子 (*MYOG*, *MYH2*, *TMTM8C*) の発現上昇、速筋マーカー (*ACTN3*) の発現低下が観察され、SBMA 患者骨格筋の病態をよく反映していると考えられた (図 4)。

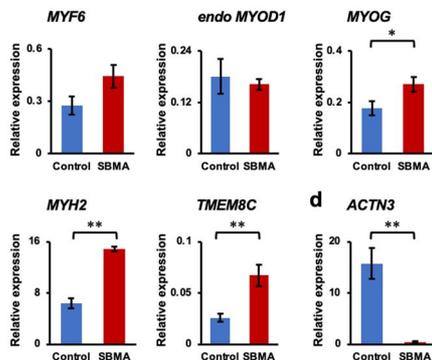


図 4 SBMA 患者由来骨格筋と健常者由来骨格筋における遺伝子発現の相違

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Nakamura R, Tohnai G, Nakatochi M, Atsuta N, Niwa J, Doyu M, Onodera K, Ito T, Okada Y, Okano H, Sobue G, JaCALS study group et al.,	4. 巻 94
2. 論文標題 Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 816-824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jnnp-2022-330851	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 Rashid MI, Ito T, Miya F, Shimojo D, Arimoto K, Onodera K, Okada R, Nagashima T, Yamamoto K, Khatun Z, Shimul RI, Niwa J, Katsuno M, Sobue G, Okano H, Sakurai H, Shimizu K, Doyu M, Okada Y*	4. 巻 13
2. 論文標題 Simple and efficient differentiation of human iPSCs into contractible skeletal muscles for muscular disease modeling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-34445-9	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 Oiwa K, Watanabe S, Onodera K, Iguchi Y, Kinoshita Y, Komine O, Sobue A, Okada Y, Katsuno M, Yamanaka K	4. 巻 9
2. 論文標題 Monomerization of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 eadf689
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.adf6895	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 Haji S, Fujita K, Oki R, Osaki Y, Miyamoto R, Morino H, Nagano S, Atsuta N, Kanazawa Y, Matsumoto Y, Arisawa A, Kawai H, Sato Y, Sakaguchi S, Yagi K, Hamatani T, Kagimura T, Yanagawa H, Mochizuki H, Doyu M, Sobue G, Harada M, Izumi Y	4. 巻 12
2. 論文標題 An Exploratory Trial of EPI-589 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (EPIC-ALS): Protocol for a Multicenter, Open-Labelled, 24-Week, Single-Group Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JMIR Res Protoc	6. 最初と最後の頁 e42032
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2196/42032	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 岡田洋平	4. 巻 62
2. 論文標題 iPS 細胞を用いた神経疾患の病態解明と治療戦略	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 機能的脳神経外科	6. 最初と最後の頁 42-48
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 岡田洋平、伊藤卓治、小野寺一成	4. 巻 71
2. 論文標題 iPS細胞を用いた神経疾患研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本臨床検査医学会誌	6. 最初と最後の頁 704-710
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 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 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, Tohnaï G, Iida M, Onodera K, Ohyama 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 iPSC 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 Onodera K, Shimojo D, Ishihara Y, Yano M, Miya F, Banno H, Kuzumaki N, Ito T, Okada R, de Araujo Herculano B, Ohyama M, Yoshida M, Tsunoda T, Katsuno M, Doyu M, Sobue G, Okano H, Okada Y	4. 巻 Feb 19
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 13(1):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.	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 Okada R, Onodera K, Ito T, Doyu M, Okano HJ, Okada Y.	4. 巻 Feb;163
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 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 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) 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, Tanabe N, Niwa JI, Doyu M.	4. 巻 0
2. 論文標題 Motor Improvement-Related Regional Cerebral Blood Flow Changes in Parkinson's Disease in Response to Antiparkinsonian Drugs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Parkinsons Dis.	6. 最初と最後の頁 7503230
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48件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Salah A, Desilva S, Zinman L, Chum M, Chio A, Ludolph AC, Sobue G, Doyu M, Selness D, Todorovic V, Hirai M Wamil A, Apple S
2. 発表標題 Phase 3B study evaluating superiority of daily dosing vs approved on/off oral edaravone dosing over 48 weeks in patients with amyotrophic lateral sclerosis (MT-1186-A02)
3. 学会等名 26th World Congress of Neurology (WCN) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rothstein J, Desilva S, Zinman L, Chum M, Chio A, Ludolph AC, Sobue G, Doyu M, Selness D, Todorovic V, Hirai M, Takahashi F, Wamil A, Salah A, Apple S
2. 発表標題 Phase 3B extension study evaluating superiority of daily vs approved on/off oral edaravone dosing in patients with amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 26th World Congress of Neurology (WCN) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakamura R, Tohnaï G, Nakatochi M, Niwa JI, Doyu M, Fujimori K, Morimoto S, Okada Y, Okano H, Sobue G et al.,
2. 発表標題 Genetic factors affecting survival in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study and verification in iPSC-derived motor neurons from patients
3. 学会等名 34th international symposium on ALS/MND (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rothstein J, Desilva S, Zinman L, Chum M, Chio A, Ludolph AC, Sobue G, Doyu M, Selness D, Todorovic V, Hirai M, Takahashi F, Wamil A, Salah A, Apple S
2. 発表標題 Phase 3B extension study evaluating superiority of daily vs approved on/off oral edaravone dosing in patients with amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 22nd Annual Meeting of the Northeast Amyotrophic Lateral Sclerosis Consortium (NEALS) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rothstein J, De Silva S, Zinman L, Chum M, Chio A, Ludolph AC, Sobue G, Doyu M, Selness D, Todorovic V, Hirai M, Takahashi F, Sakata T, Wamil A, Salah A, Apple S
2. 発表標題 Phase 3b extension study to evaluate the efficacy and safety of 2 dosing regimens of oral edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis
3. 学会等名 148th Annual Meeting American-Neurological-Association (ANA) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 湯浅知子, 川頭祐一, 丹羽淳一, 道勇 学
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 新規治療基軸エダラボンの臨床効果に関する検証
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中村亮一、熱田直樹、藤内玄規、丹羽淳一、道勇 学、祖父江 元
2. 発表標題 ALSの早期診断・遺伝子診断
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jamee FU, Ito T, Rashid MI, Sakurai H, Okada Y
2. 発表標題 The effects of small molecule compounds on the maturation of iPSC-derived skeletal muscle
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023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46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jamee FU, Ito T, Rashid MI, Sakurai H, Okada Y
2. 発表標題 The effects of small molecule compounds on the differentiation and maturation of iPSCderived skeletal muscle
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito T, Rashid MI, Onodera K, Okada R, Shimojo D, Tanaka S, Katsuno M, Sobue G, Doyu M, Okano H, Okada Y
2. 発表標題 Exploration of pathogenic molecules in motor neuron disease using the human ipsc-derived neuromuscular model
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okada Y
2. 発表標題 Understanding the pathology caused by neuromuscular interactions in motor neuron disease
3. 学会等名 Fujita International Symposium on Brain Science 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡田洋平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた神経変性疾患の病態解明・治療開発研究
3. 学会等名 愛知医科大学加齢医科学研究所40周年記念学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okada Y
2. 発表標題 Pathophysiological analysis of motor neuron diseases focusing on neuromuscular interactions
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野寺 一成, 下門 大祐, 石原 康晴, 太田 明伸, 宮 冬樹, Rashid Muhammad Irfanur, 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 Elucidating early pathophysiology of spinal-bulbar muscular atrophy using disease-specific iPSCs
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023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 <sup>1</sup> , 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 hnRNPk
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 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 伊藤卓治, 小野寺一成, 小野寺一成, 下門大祐, 下門大祐, 田中智史, 田中智史, 岡田梨奈, RASHID Muhammad Irfanur, 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 日本再生医療学会総会
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〕

<p>愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）  <a href="https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html">https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html</a>          愛知医科大学加齢医科学研究所神経iPS細胞研究部門  <a href="https://okadalab-hp.com/">https://okadalab-hp.com/</a></p>
--

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	岡田 洋平  (Okada Yohei)  (30383714)	愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授   (33920)	
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
---------	---------