

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「免疫難病・感染症等の先進医療技術」  
研究課題「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」

## 研究終了報告書

研究期間 平成15年10月～平成21年3月

研究代表者：山中 伸弥

京都大学物質-細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター センター長  
／再生医科学研究所 教授

## §1 研究実施の概要

### 研究の背景とねらい

初期胚から樹立される胚性幹(ES)細胞は、分化多能性を維持したまま、ほぼ無限に増殖が可能であり、細胞移植療法の資源として期待されている。さらに核移植技術と組み合わせることにより拒絶反応の無い ES 細胞を樹立できる可能性がある。しかし、ヒト胚利用に対する倫理的な反対意見も根強い。胚を用いることなく、分化細胞から ES 細胞に類似した細胞を直接に樹立することができたなら、倫理的問題や移植後の拒絶反応を回避することができる。そのためには分化細胞を初期化する因子の同定が重要である。ES 細胞と体細胞を融合すると体細胞の核が初期化されることから、ES 細胞に初期化因子が存在していることは確実である。私たちは ES 細胞に存在する初期化因子は、多能性の維持に関連する因子と多くの部分が重複していると考え、ES 細胞の特性維持の分子機構を解明してきた。その結果、ES 細胞で特異的に発現している遺伝子群 ECAT (ES cell associated transcript) を同定した。そして ECAT4 (Nanog) は分化多能性維持に必須のホメオボックス転写因子であること、ECAT5 (ERas) は恒常活性化型の Ras タンパク質であり、ES 細胞の増殖に寄与していることを見出した。本研究では、これら遺伝子群の解析により ES 細胞の多能性維持機構を解明し、体細胞から分化多能性は持つが腫瘍形成能の無い、理想的な幹細胞を作り出すことを目指した。

### 研究成果

#### 1. マウス線維芽細胞から多能性幹細胞の創出

ES 細胞は様々な組織の細胞へ分化する多能性を有しており、この ES 細胞の特性維持に寄与する因子がこれまで報告されている。私たちは ES 細胞に特異的に発現されている遺伝子として *Nanog* や、*Eras*、*Fbx15* などの ECAT を明らかにしてきた。そこで、ES 細胞の多能性維持因子の多くは、体細胞の核を初期化して多能性を誘導する因子であろうという仮説を立てこれらの因子の中から線維芽細胞の核を初期化し、多能性を誘導する因子の同定を試みた。

まず、ECAT を基に、多能性誘導に関与すると考えられた遺伝子を合わせて、24 の多能性誘導因子候補とした。また、マウス ES 細胞に特異的に発現するが、ノックアウトしても致死とならない遺伝子、*Fbx15* に  $\beta$  geo カセットを導入し G418 耐性を指標に多能性細胞の選択系を構築した。ノックインマウス(*Fbx15* ( $\beta$  geo/ $\beta$  geo))由来の胚仔線維芽細胞(mouse embryonic fibroblast、MEF)に24の候補因子を単一で導入してもG418耐性コロニーは出現しなかった。しかし、24因子全てを導入するとES細胞類似の形態を示すコロニーが得られた。ヌードマウスの皮下に、このコロニー細胞を移植すると三胚葉系の各種組織を含む奇形腫を形成したことから分化多能性を獲得していることが明らかとなった。24因子によってMEFから誘導した多能性幹(induced pluripotent stem)細胞を、iPS-MEF24と命名した。次に24因子中で必須の因子を同定するために、24因子の中から1因子を除いて誘導していくことで、必須10因子を特定できた。この10因子の中からさらに単一因子を除去して同様に調べると、*Oct3/4* あるいは *Klf4* のいずれかが欠けている場合、コロニーは得られず、また、*Sox2* が欠けているとコロニーは僅かしか得られず、*c-Myc* が欠けている場合、コロニーは得られるが、その形態はES細胞とは異なるものであった。これらの結果からMEFからiPS細胞を誘導するには、この4因子(*Oct3/4*、*Klf4*、*Sox2*、*c-Myc*)が重要な役割を担っていることが示唆された。そこでこの4因子で誘導したところ10因子での誘導と同様のiPS細胞を作製できた。したがって、これらの4転写因子によってMEFからiPS細胞を誘導できることが明らかとなった。iPS細胞はほとんどのES細胞マーカー遺伝子を表現していた。ヌードマウスの皮下にiPS細胞を移植すると三胚葉系の各種組織を含む奇形腫を形成したことから分化多能性を獲得していることが明らかとなった。

成体マウスの尾部皮膚の線維芽細胞(tail-tip fibroblasts TTF)を単離しiPS細胞の誘導を検討した。*Fbx15*( $\beta$  geo/ $\beta$  geo)成体マウス由来の線維芽細胞に4因子を移入すると、形態とマーカー遺伝子

発現において ES 細胞に類似した iPS 細胞を確立できた (iPS-TTF4)。ヌードマウスの皮下に移植すると奇形腫が形成され、胚盤胞に移植し子宮に移植すると胎仔発生に寄与することが明らかとなった。

これらの結果から、成体および胎仔に由来する線維芽細胞培養から、同定した 4 因子の組み合わせにより、多能性幹 (iPS) 細胞を樹立しうることが明らかとなった。

## 2. 生殖系列への伝承が可能な iPS 細胞の樹立

マウスの線維芽細胞に 4 転写因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) を導入し、*Fbx15* 遺伝子を用いて選択することにより、iPS 細胞を樹立できた。しかし、この *Fbx15*-iPS 細胞は ES 細胞とは異なる遺伝子発現や DNA メチル化様式を有し、キメラマウス作製までに至らなかった。*Fbx15* と *Nanog* のいずれも *Oct3/4* および *Sox2* の標的であるが *Nanog* のほうが多能性により深く関与しているので *Nanog* を選択指標とした iPS 細胞の樹立を検討した。

マウスの *Nanog* 遺伝子を中心部に有する BAC を作製し、そこに GFP-IRES-Puro<sup>r</sup> カセットを挿入した。この BAC を導入した ES 細胞は GFP を発現するが分化誘導すると GFP を発現しない。このような ES 細胞を胚盤胞に挿入しキメラマウスを作製し、*Nanog*-GFP-IRES-Puro<sup>r</sup> のトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。この Tg マウスの胎仔線維芽細胞 (MEF) に 4 転写因子を挿入し、ピューロマイシンを含む ES 細胞培地で培養すると形態的に ES 類似細胞を得ることができた。その細胞をヌードマウスの皮下に移植すると三胚葉に由来する種々の組織からなる奇形腫が形成され、この細胞は多能性を有することが示された。これを *Nanog*-iPS 細胞と命名した。*Nanog*-iPS 細胞はほとんどの ES 細胞マーカー遺伝子を *Fbx15*-iPS 細胞よりも強く発現しており、レトロウイルスで挿入された外来 4 因子の発現はサイレンシングされていた。

*Nanog*-iPS 細胞を C57BL/6 系統マウス由来胚盤胞へ移植するとキメラマウスを得られた。*Nanog*-iPS 細胞の各組織への寄与率は 10~90% であり、細胞株によっては精巣への寄与率が高かった。キメラマウスを C57BL/6 雌と交配して得られた F1 マウスは全て黒色被毛であったが、全頭がレトロウイルスで導入した外来転写因子を有し、半数が GFP-IRES-PuroR カセットを保持していたので、iPS 細胞の遺伝情報が生殖細胞を経由して次世代へ伝承された。F1 同士の交配から生まれた F2 の半数はアグーチ被毛を有しており、*Nanog*-iPS 細胞の生殖系列へ伝承されることが判った。しかし、*Nanog*-iPS 細胞由来の F1 マウスで高率に腫瘍発生を認められ、これらの腫瘍では *c-Myc* の発現が再活性化されていた。*c-Myc* の再活性化による腫瘍形成は克服しなければならない課題と考えた。

## 3. ヒト成人線維芽細胞からの iPS 細胞の作製

上記の通り、MEF 及び TTF に 4 転写因子をレトロウイルスベクターで導入すると iPS 細胞を誘導できる。そこで、この系を用いてヒト体細胞から iPS 細胞の誘導を検討した。

白人女性の顔の皮膚由来線維芽細胞 (HDF) にヒトの *Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc* をレトロウイルスで導入すると 25 日後にヒト ES 細胞に類似した細胞コロニーが得られた。また、ヒト ES 細胞と同様にコロニーの中心部でしばしば分化細胞が認められた。

このコロニーから樹立した細胞は形態と増殖能においてヒト ES 細胞に類似し、ヒト ES 細胞固有の表面抗原と未分化 ES 細胞マーカー遺伝子の発現も認められた。OCT3/4, SOX2, *Nanog*, SALL4, E-CADHERIN, および hTERT のタンパク質量はヒト ES 細胞と同等であった。

この ES 類似細胞を浮遊培養すると球状構造を形成し、神経細胞、敷石様細胞、上皮細胞等に類似した多様な形態を呈し、三胚葉系の細胞へ分化していることが示された。また、*in vitro* で神経や心筋の特定組織への分化誘導も可能であった。また、この細胞を SCID マウスの皮下に移植したところ、三胚葉系の各組織を含む奇形腫を形成したことから、多分化能を獲得していることが明らかとなった。

この方法で、69 歳男性の線維芽細胞類似滑膜細胞および BJ 細胞 (新生児線維芽細胞由来株) からもヒト iPS 細胞が誘導された。これらの実験から、ヒト iPS 細胞の樹立達成が示された。

#### 4. Myc なしでのマウス及びヒトの線維芽細胞からの iPS 細胞樹立

マウス iPS 細胞は多くの点で ES 細胞に近似しており生殖細胞を介してキメラマウスを産生できる。しかしながら、*c-Myc* の再活性化によりキメラマウスや F2 での腫瘍発生があり、臨床応用には問題がある。そこで Myc レトロウイルスを用いずに iPS 細胞を誘導する改良方法を検討した。

Nanog-GFP-IRES-Puro<sup>r</sup> の Tg マウスを用いて4転写遺伝子の各ファミリーに属する他の因子や他のタンパク質でも iPS 細胞が誘導できるか検討していたところ、意外なことに Nanog-MEF からは Myc レトロウイルスなしでも ES 類似細胞を少数得られた。これまでは転写因子移入後 7 日に薬剤選択を開始したが、今回は移入後 14 日で選択を実施したので、薬剤選択のタイミングが異なっていたためと考えられた。また、Myc なし(Myc<sup>-</sup>)で誘導される iPS 細胞は 4 因子で誘導される iPS 細胞よりも誘導までに要する時間が長いことが示された。Myc<sup>-</sup> の場合は 14 日あるいは 21 日後に選択をすると GFP 陽性コロニーが出現した。Nanog-MEFs 由来の Myc<sup>-</sup> で誘導された ES 類似細胞は ES 細胞マーカー遺伝子を発現し、胚盤胞に移植するとキメラマウスを産生できた。これらのことから、Myc を除外しても、獲得効率は低下するものの、MEFs から iPS 細胞を誘導できることが明らかとなった。Fbx15-MEF の系でも Myc<sup>-</sup> で、30 日以上を要するが、iPS 細胞を誘導できた。今回作製した Fbx15-MEF 由来の Myc<sup>-</sup> iPS 細胞は ES 細胞と同等に ES 細胞マーカー遺伝子を発現し、成体キメラマウスも産出できた。

Myc<sup>-</sup> iPS 細胞から産出されたキメラマウスの腫瘍発生を *Fbx15*-MEF および Nanog-MEFs の両系について検討した。4 因子を導入して作製した iPS 細胞由来のキメラマウスでは 100 日齢までに約 20% に腫瘍発生を認めたが、Myc<sup>-</sup> iPS 細胞由来のキメラマウスには腫瘍発生を認めなかった。従って Myc を除外するとキメラマウスの腫瘍産生を抑制すると考えられる。

TTF に 4 因子あるいは Myc<sup>-</sup> 3 因子を導入し、薬剤選択無しで iPS 細胞を誘導した。4 因子を導入した細胞は多数のバックグラウンド細胞で覆われていた。Myc<sup>-</sup> なしの 3 因子を導入した場合は少数の明確なコロニーが僅かなバックグラウンド細胞とともに観察された。これらのコロニーは増殖し、GFP 陽性 DsRed 陰性の iPS 細胞となった。これらの結果から、Myc を除外すると Nanog-GFP が活性化し、レトロウイルスがサイレンシングされた iPS 細胞を特異的に誘導できると考えられた。また Klf4 レトロウイルスがサイレンシングされていることが確認できた。これらの iPS 細胞からはキメラマウスを産出でき、成体由来 TTF から Myc を除外することにより、また薬剤選択無しでも、iPS 細胞を誘導できることが明らかとなった。

この方法で HDF から iPS 細胞が誘導できた。従って、マウス iPS 細胞と同様に、Myc<sup>-</sup> なしでも、効率は低いものの、ヒト iPS 細胞が樹立できることが示された。

#### 5. 成体マウスの肝臓および胃由来細胞からの iPS 細胞の作製

4 因子の導入により、ヒトおよびマウス由来線維芽細胞の核は初期化され、多能性を獲得する。ヒト iPS 細胞は病態解明や、薬効評価等に応用することが期待されるが、iPS 細胞の誘導機序は解明されておらず、また iPS 細胞の誘導効率は低いのでその起源は線維芽細胞に混入している未分化の幹細胞の可能性も否定できない。iPS 細胞を誘導するにはレトロウイルスが特定の部位に挿入される必要があることも考えられる。これらの課題点を検討した。

*Fbx15* に  $\beta$  geo をノックインしたマウスの肝細胞および胃上皮細胞を採取し、4 因子をレトロウイルスベクターで移入した。上皮細胞への転写因子導入効率は MEF に比べると低かった。2 週間後に肝細胞および胃上皮細胞の何れからも G418 耐性の ES 細胞類似のコロニーを得られた。これらのコロニーを継続的に培養すると、マウスの ES 細胞と形態と増殖能において類似し、ES 細胞マーカー遺伝子を発現している細胞株が得られた。ヌードマウスの後肢皮下に移植すると、4 週間後には奇形腫を形成し、これらの細胞の多能性が確認できたので iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞と命名した。

*Fbx15* で選択した iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞、Nanog で選択した iPS-Hep 細胞、及び形態のみで選択した iPS-Hep 細胞を胚盤胞に移植するとキメラマウスを得られた。*Fbx15* 選択による iPS-Hep 細胞と iPS-Stm 細胞では生殖系列への寄与が確認された。Nanog 選択のみならず *Fbx15* 選択でも成体キメラマウスを得られ、生殖細胞にも寄与することが明らかとなった。

次に iPS-Hep 細胞、iPS-Stm 細胞、iPS-MEF 細胞由来マウスのそれぞれの腫瘍発生を比較した。

iPS-MEF 細胞由来キメラマウスを 30 週間観察したところ、約 30%のマウスに腫瘍発生を認めた。これに対し、iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスでは腫瘍発生を認めなかった。iPS-MEF 細胞由来キメラマウスの F1 では 30 週までに約 20%で腫瘍発生を認めたのに対し、iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスの F1 では同期間に腫瘍発生を認めなかった。一方、iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスは分娩直後の死亡率が非キメラマウスのそれよりも高かった。しかし生後 1 日を生存した動物では高い死亡率は認めなかった。

iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞のゲノムにおけるレトロウイルス挿入は、iPS-MEF 細胞よりも少なかった。iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞では挿入部位は多数の染色体にランダムに分布しており、挿入した遺伝子は機能的にも細胞内位置的にも特定の傾向を示さなかった。

これらの実験から真に分化した細胞から iPS 細胞が樹立でき、その際に特定の部位にレトロウイルスが挿入される必要は無いことが明らかとなった。

## §2 研究構想及び実施体制

### (1) 研究構想

胚性幹 (ES) 細胞はブラストシストの内部細胞塊に由来する細胞で、癌細胞に匹敵する高い増殖能と、体を構成するすべての細胞へと分化できる多能性を有している。この2つの特性を利用して、ES 細胞を糖尿病やパーキンソン病などに対する細胞移植療法の細胞供給源として使用することが大きく期待されている。

しかしヒト ES 細胞にはいくつかの重大な問題点が存在する。まず培養がマウス ES 細胞に比べて困難である。第2に、ヒト ES 細胞の利用には受精卵の破壊という倫理的問題が立ちふさがる。第3の問題点として、ES 細胞からの奇形腫形成も臨床応用に際して障害となる。これらの問題点や拒絶反応を考慮に入れると、真に臨床応用できる幹細胞は次の要件を満たす細胞であると考えられる。

1. 患者自身の体細胞に由来すること
2. ES 細胞と同様に分化多能性を有すること。
3. マウス ES 細胞と同様に高い増殖能を有し、培養法が確立していること。
4. 腫瘍形成能を持たないこと。

体細胞クローンの成功により、終末分化した細胞核も、分化全能性を取り戻せ得ることが示された。ES 細胞が分化多能性、高い増殖能そして腫瘍形成能を維持している分子メカニズムを正確に理解できたら、体細胞から理想的幹細胞を作り出すことに大きく近づくはずだ。また最近、骨髄内に ES 細胞に近い分化多能性細胞の存在することが報告された。有効な分離法を確立できれば、ES 細胞に代わる移植細胞の供給源となる可能性がある。そのためには多能性細胞のマーカー遺伝子の同定が必要である。

私たちは ES 細胞の特性維持機構の理解を目的に、ES 細胞で特異的に発現している遺伝子群 ECAT (ES cell associated transcript) を同定した。そして ECAT4 (Nanog) は分化多能性維持に必須のホメオボックス転写因子であること、ECAT5 (ERas) は恒常活性型の Ras 蛋白質であり、ES 細胞の増殖を促進することを見いだした。本研究においては ECAT 遺伝子群の機能解析を進めるとともに、ECAT 遺伝子群を利用して真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立を目指す。

(2)実施体制

| グループ名    | 研究代表者又は主たる共同研究者氏名 | 所属機関・部署・役職名                             | 研究題目               |
|----------|-------------------|---|--------------------|
| 山中伸弥グループ | 山中 伸弥             | 京都大学物質—細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センター／再生医科学研究所 | 真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立 |

### §3 研究実施内容及び成果

#### 3. 1. マウス線維芽細胞から多能性幹細胞の創出

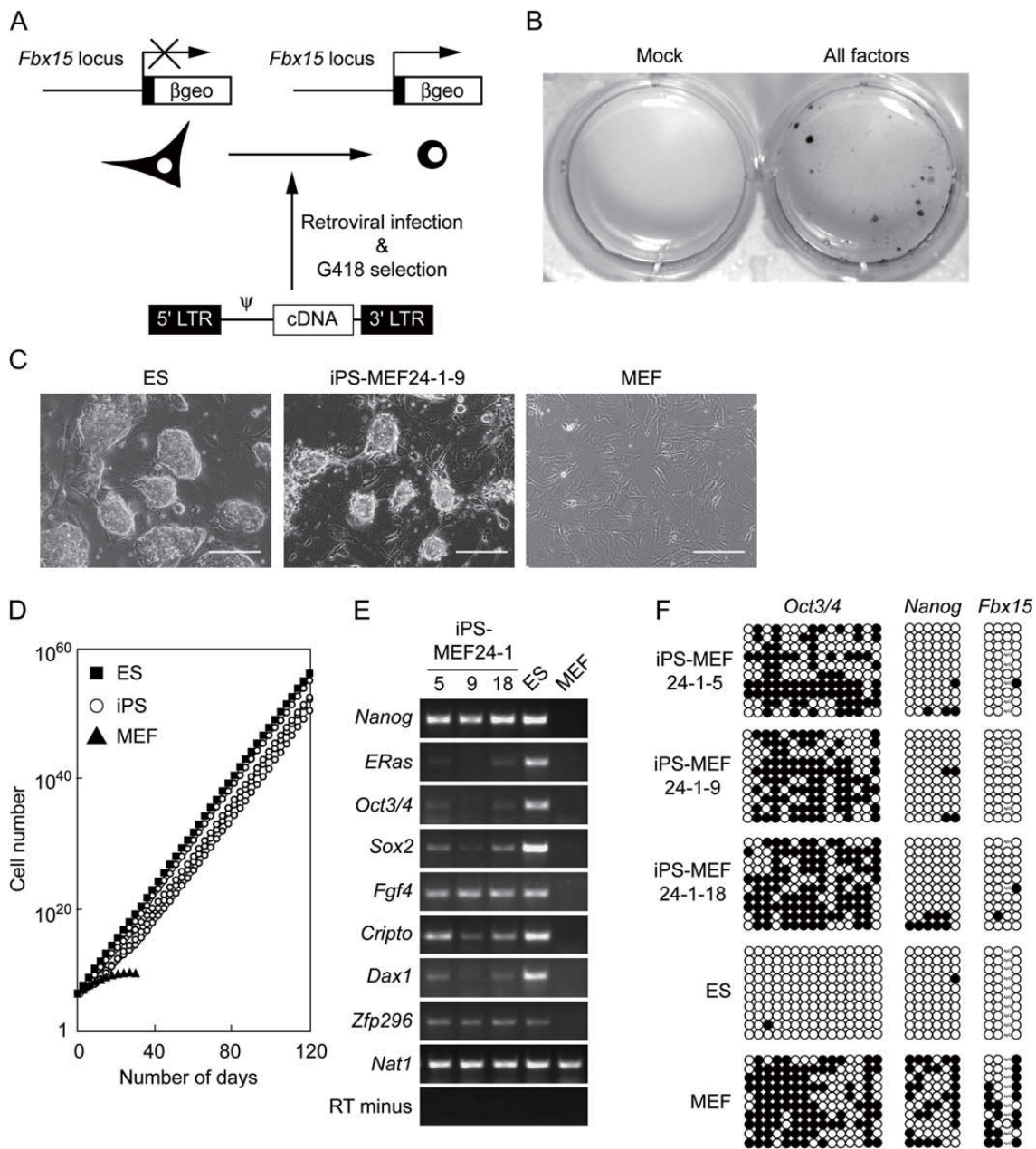
ES 細胞は様々な組織の細胞へ分化する多能性を有しており、この ES 細胞の特性維持に寄与する因子がこれまで報告されている。私たちは ES 細胞の多能性維持因子の多くは、体細胞の核を初期化して多能性を誘導する因子であろうという仮説を立てた。すなわち、複数の転写因子が初期胚や ES 細胞で多能性の維持に関与していることが指摘されており、ES 細胞の特徴や増殖性を維持する因子も検索されている。私たちも ES 細胞に特異的に発現されている遺伝子として *Nanog* や、*Eras*、*Fbx15* などの ECAT を明らかにしてきた。そこで、これらの因子の中から線維芽細胞の核を初期化し、多能性を誘導する因子の同定を試みた。

まず、ECAT を基に、多能性誘導に関与すると考えられた遺伝子を合わせて、24 の多能性誘導因子候補とした。(表 1)

$\beta$  geo をノックインしたマウス (*Fbx15* ( $\beta$  geo/ $\beta$  geo)) 由来の胎仔線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblast MEF) に因子候補をレトロウイルスにより導入し、G418 を含む ES 細胞培地で培養した。各因子を単独に導入しても G418 耐性のコロニーは出現しなかった。しかし、24 因子全てを導入すると耐性のコロニーを再現性良く得ることができ、継続培養すると ES 細胞類似の形態を示した。この細胞は *Oct3/4*、*Nanog* などの ES 細胞マーカーを発現していた。

表 1 候補因子

| No | factor      | No | factor | No | factor         | No | factor           |
|----|-------------|----|--------|----|----------------|----|------------------|
| 1  | Ecat1       | 7  | Ecat8  | 13 | Sall4          | 19 | Dppa3(Stella)    |
| 2  | Dppa5(Esg1) | 8  | Gdf3   | 14 | Oct3/4(Pou5f1) | 20 | Klf4             |
| 3  | Fbxo15      | 9  | Sox15  | 15 | Sox2           | 21 | $\beta$ -catenin |
| 4  | Nanog       | 10 | Dppa4  | 16 | Rex1(Zfp42)    | 22 | c-Myc            |
| 5  | ERas        | 11 | Dppa2  | 17 | Utf1           | 23 | Stat3            |
| 6  | Dnmt3l      | 12 | Fthl17 | 18 | Tcl1           | 24 | Grb2             |

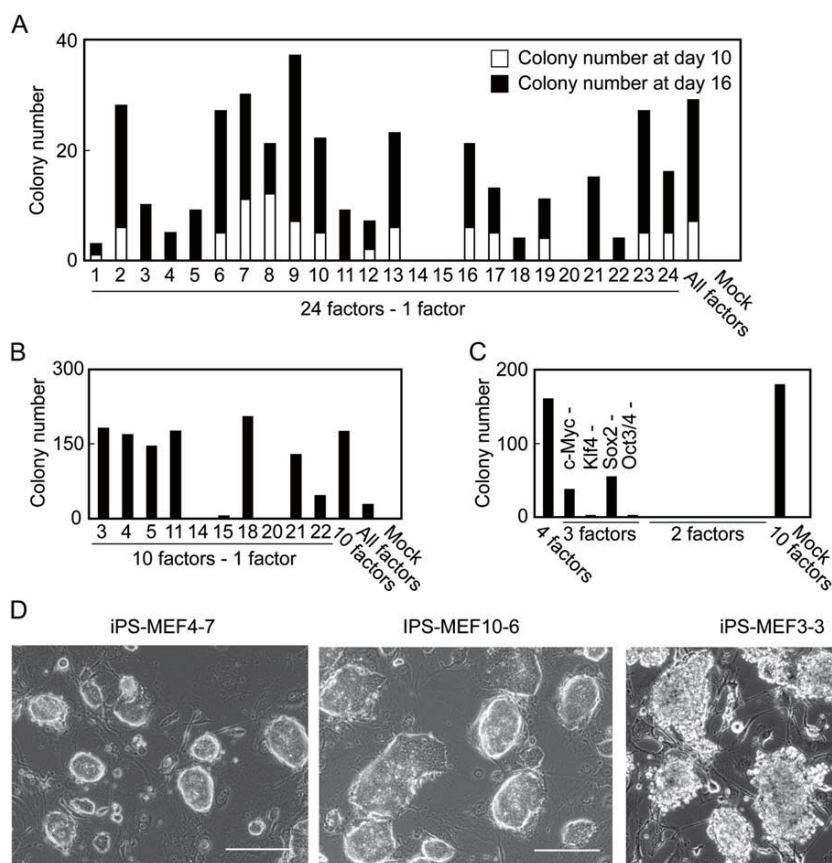


Cell 126: 664, August 25, 2006

図1. (A) 候補因子の検索方法。(B) 24 因子導入後 16 日のG418耐性コロニー。(C) ES細胞、iPS 細胞およびMEFの形態。(D) ES細胞、iPS 細胞およびMEF細胞の増殖曲線。(E) iPS 細胞およびMEFのES細胞マーカー遺伝子。(F) iPS 細胞の OCT3/4, Nanog, Fbx15 のプロモーター。○CpG 脱メチル化、●CpG メチル化



次に 24 因子の中でどの因子が iPS 細胞の誘導に必須であるかを検討した。24 因子から 1 因子ずつを除外した 23 因子を導入し、iPS 細胞コロニーが形成されるかを検討したところ、コロニー形成に必要な 10 因子を特定できた(図 2)。これらの 10 因子を全て導入すると 24 因子を導入した場合よりも多くのコロニーを得られた。次に、この 10 因子の中から 1 因子ずつを除外し、iPS 細胞コロニーが形成されるかを検討すると、4 因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) のひとつでも除外すると iPS 細胞は誘導されないことが分かった。逆に 4 因子のみを導入することにより iPS 細胞の誘導が可能であった。

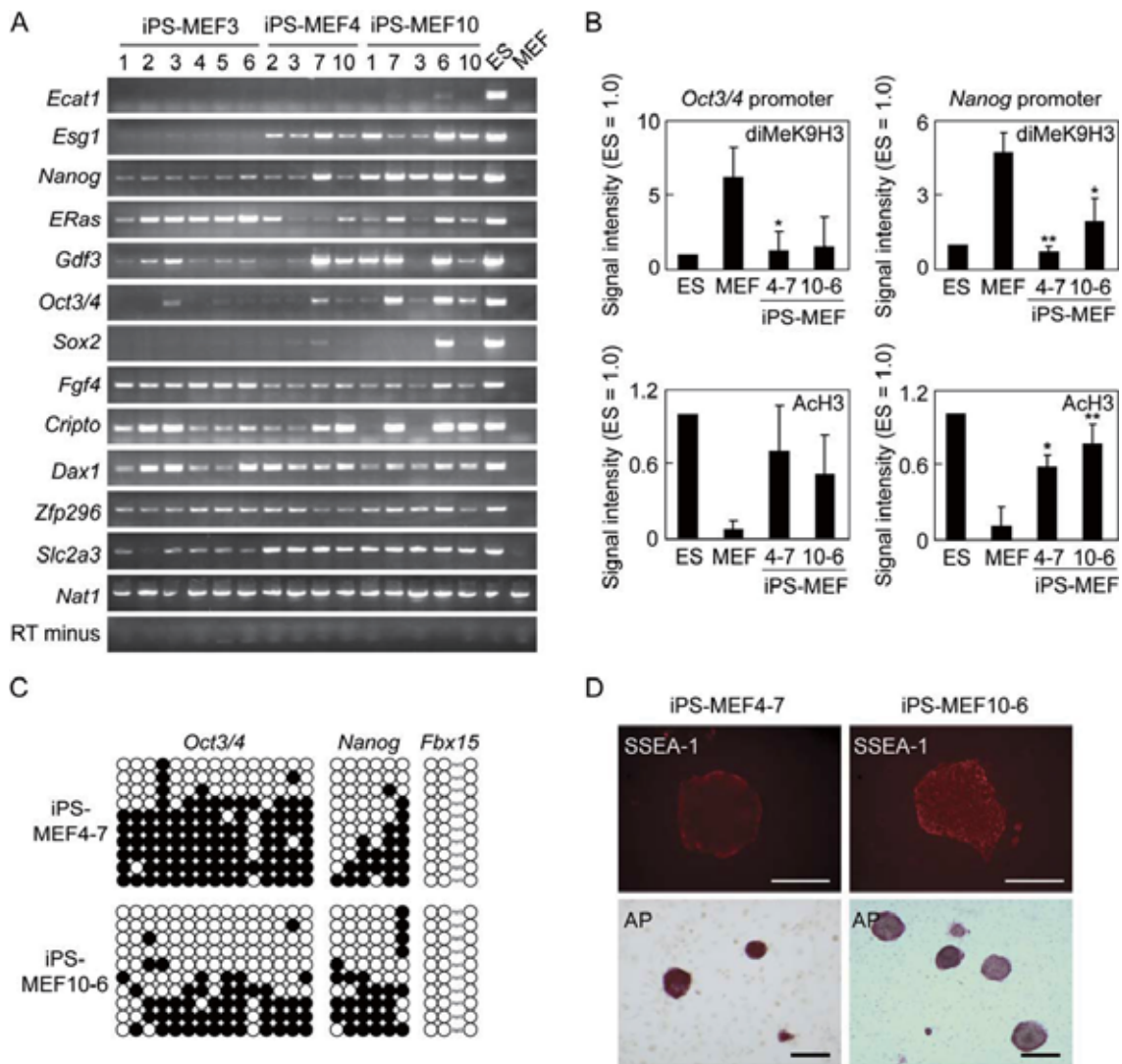


Cell 126: 665, August 25, 2006

図 2. 候補因子の選択

(A) 24 因子から各因子を除外したときに得られた G418 耐性コロニー (白: 10 日, 黒: 16 日)。 (B) 選択された 10 因子から各因子を除外したときに得られた G418 耐性コロニー数 (培養 16 日)。 (C) 選択された 4 因子の組み合わせで得られた G418 耐性コロニー数 (培養 16 日)。 (D) 得られた iPS 細胞の形態

iPS-MEF4 細胞および iPS-MEF10 細胞は *Ecat1* を除いてほとんどの ES 細胞マーカー遺伝子を変現していた。クロマチン免疫沈降解析では *Oct3/4* と *Nanog* のプロモーターのヒストン H3 のアセチル化の亢進およびリジン 9 の脱メチル化の減少が認められた (図 3B)。また、これらのコロニーは ALP や SSEA-1 陽性であり (図 3D) テレメラーゼ活性が高いことが示された。これらの結果から iPS-MEF4 細胞および iPS-MEF10 細胞は ES 細胞に類似しているが同一ではないと考えられた。



Cell 126: 667, August 25, 2006

図3. iPS細胞の遺伝子

(A) iPS細胞およびMEFのES細胞マーカー遺伝子

(B) iPS細胞の Oct3/4 および Nanog のプロモーターの脱メチル化 (ES細胞との相対比較)

(C) iPS細胞の Oct3/4 および Nanog のプロモーターDNAの脱メチル化。○脱メチル化、●CpGメチル化

(D) iPS細胞の免疫染色 (anti-SSEA-1) とALP活性

さらにヌードマウスの皮下に iPS-MEF4 および iPS-MEF10 細胞を移植すると三胚葉系の各種組織を含む奇形腫を形成したことから分化能を獲得していることが明らかとなった。

iPS-MEF4 および iPS-MEF10 細胞を浮遊培養すると、それぞれが胚様構造を形成し、三胚葉マーカー ( $\alpha$  平滑筋アクチン、 $\alpha$  フェトプロテイン、 $\beta$  III チュブリン) を発現した (図5) ことから *in vitro* で iPS-MEF4 および iPS-MEF10 細胞は多能性があることが確認できた。

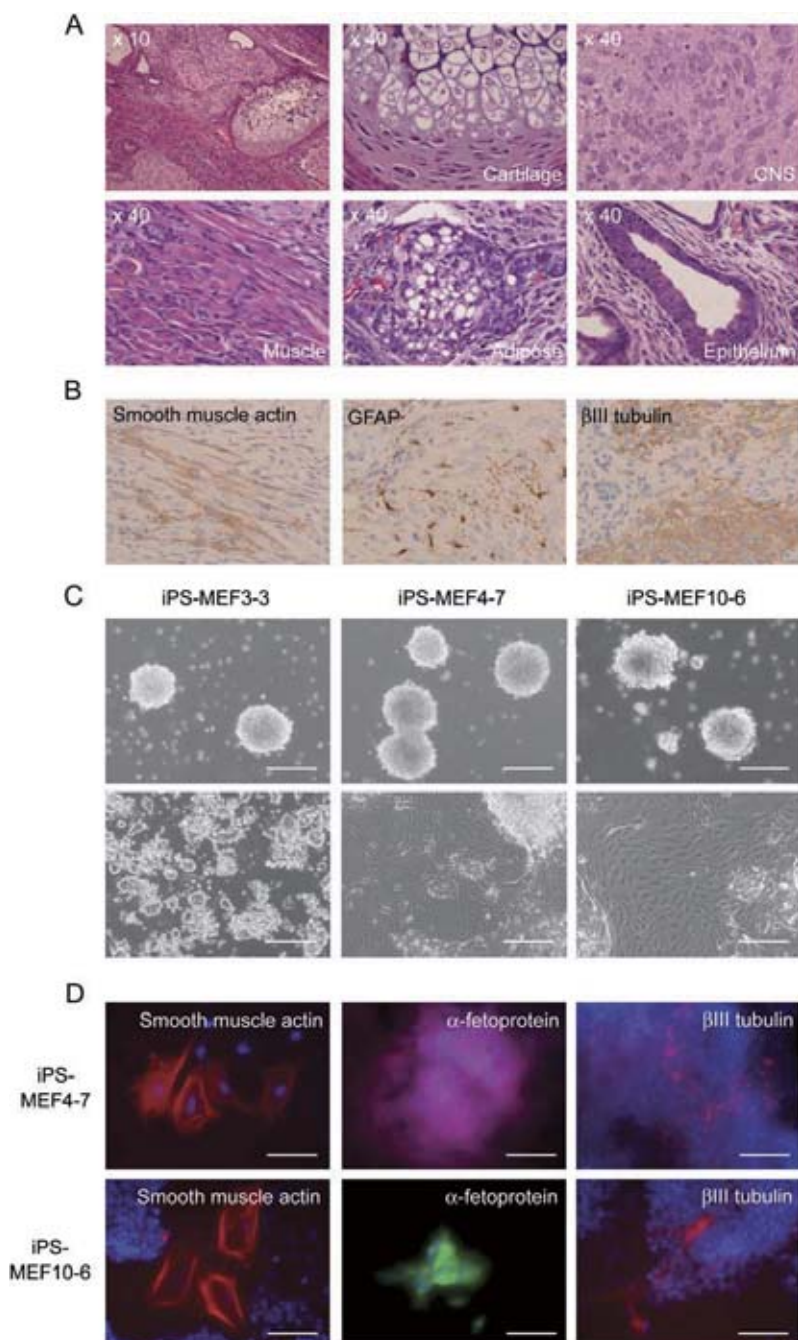


図4. MEF由来iPS細胞の多能性  
 (A)奇形腫内の種々の組織  
 (B)奇形腫の免疫染色。神経細胞や筋肉への分化を証明  
 (C)in vitroの胚様構造形成(上)と分化  
 (D)in vitroでの内、中、外の三胚葉への分化を示す免疫染色

Cell 126: 669, August 25, 2006

次に胎仔由来線維芽細胞ではなく、成体マウスに由来する線維芽細胞からiPS細胞が誘導できるかを検討した。10から20週齢の*Fbx15*( $\beta$ geo/ $\beta$ geo)マウスの尾先端部皮膚より線維芽細胞を単離した(tail-tip fibroblasts TTFs)。同細胞に同定した4因子をレトロウイルスで導入し、ES細胞培養条件下でG418による薬剤選択を行った。その結果、胎仔線維芽細胞の場合より個数は少ないが、薬剤耐性のコロニーが得られた。これらのコロニーを継続して培養すると、全例において形態上、ES細胞と区別の付かない細胞が樹立された(iPS-TTF)。iPS-TTF細胞はES細胞マーカー遺伝子を高度に発現しており、ヌードマウスの皮下に移植すると三胚葉の様々な組織からなる奇形腫を形成したことからiPS細胞であることが証明された。更にiPS-TTF4細胞をC57BL/6の胚盤胞に移移植すると、その後の胎仔形成に寄与することが明らかとなった(図6)。これらの実験から、成体皮膚

及び胎児に由来する線維芽細胞培養から、4因子の組み合わせにより、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を樹立しうることが明らかとなった。

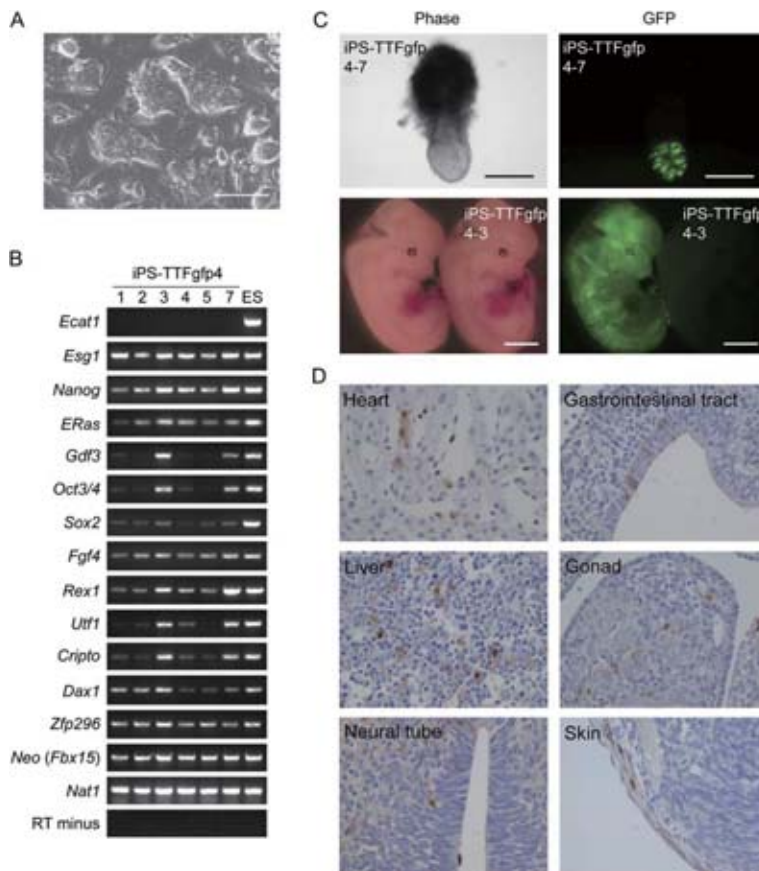


図5. iPS細胞 TTF の特徴  
 (A)STO フィーダー上の形態  
 (B)ES 細胞マーカー遺伝子  
 (C)胚発達に関与している  
 iPS 細胞 TTF  
 (D)13.5 日齢キメラ胚。抗 GFP  
 により染色

Cell 126: 670, August 25, 2006



### 3. 2. 生殖系列への伝承が可能な iPS 細胞の樹立

私たちは  $\beta$  geo をノックインしたマウス (*Fbx15* ( $\beta$  geo/ $\beta$  geo)) 由来の線維芽細胞にレトロウイルスにより4因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) を導入すると、多能性幹細胞 (*Fbx15*-iPS 細胞) を樹立できた。しかし、*Fbx15*-iPS 細胞は ES 細胞とは異なる遺伝子発現や DNA メチル化様式を示し、キメラマウス産生までに至らなかった。その原因は *Fbx15* による選択と考えられるため、他の選択指標を用いることとした。*Fbx15* と *Nanog* はいずれも *Oct3/4* および *Sox2* の標的であるが *Nanog* のほうが多能性により深く関与しているので *Nanog* を選択指標として iPS 細胞の作製を試みた。

マウスの *Nanog* 遺伝子を中心部に有する BAC を作製し、そこに GFP-IRES-PuroR カセットを挿入した (図 1)。この BAC を導入した ES 細胞は GFP を発現するが分化を誘導すると GFP を発現しない。このような ES 細胞を胚盤胞に挿入し *Nanog*-GFP-IRES-PuroR を含む Tg マウスを作製した。この Tg マウスでは GFP は胚盤胞では内細胞塊に、9.5 日胚では遊走原基細胞に、13.5 日胚では両性とも生殖器原基に特異的に認められる。生殖原基や諸臓器を除去した後 13.5 日胚由来胎仔線維芽細胞 (*Nanog*-GFP-IRES-PuroR-MEFs) を作製し、4因子をレトロウイルスにより導入し、ピュロマイシンを含む ES 細胞培地で培養したところ効率よく GFP 陽性コロニーを得ることができた。

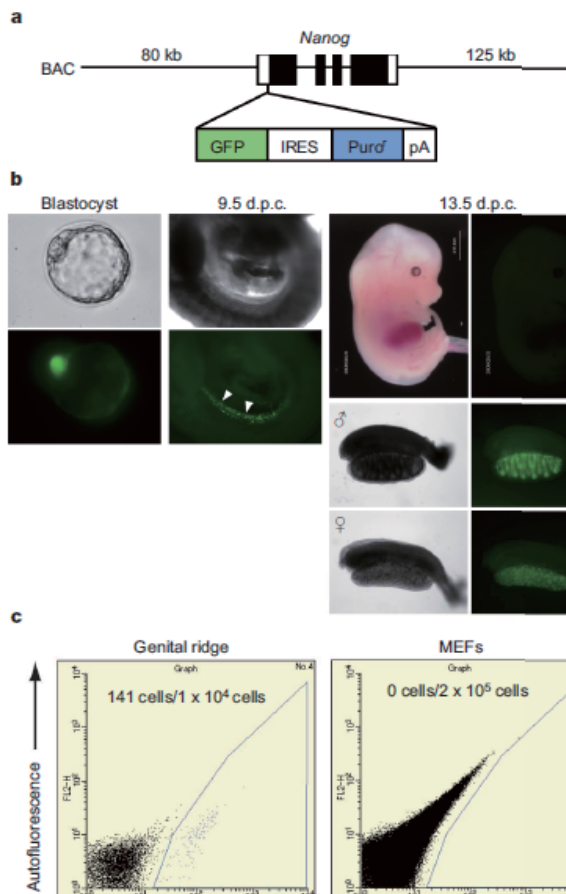


図 1. *Nanog*-GFP-IRES-Puro Tg マウス

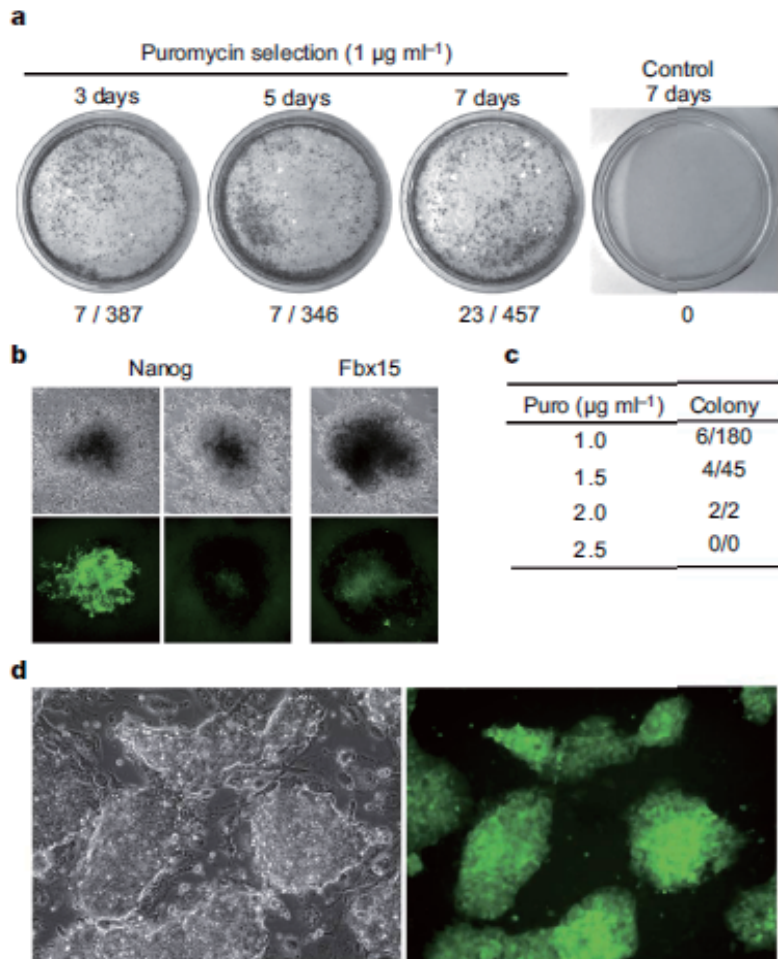
a. BAC カセット

b. GFP 発光の *Nanog* Tg マウス胚。下方は分離した生殖器原基を示す

c. 13.5 日 *Nanog* Tg マウス胎児の生殖器原基及び MEF のフローサイトメーター

Nature 448: 314, July 19, 2007

これらのコロニーから樹立した細胞は形態と増殖能において ES 細胞類似しており、ほとんどの ES 細胞マーカー遺伝子を Fbx15-iPS 細胞よりも強くしかも安定して発現していた。(図2、3、4)。さらにこれらの ES 類似細胞をヌードマウスの皮下に移植すると三胚葉系の各種組織を含む奇形腫を形成した(図3)ことから分化多能性を獲得していることが明らかとなった。この細胞を Nanog-iPS 細胞とした。



Nature 448: 314, July 19, 2007

図2. Nanog Tg マウスから iPS 細胞の作成

a.ピュロマイシン耐性コロニー。得られた Nanog Tg マウス数字は GFP+/total.

b.得られたコロニーの GFP

c.ピュロマイシン濃度の影響

d.確立された Nanog-iPS 細胞の形態

Nanog-iPS 細胞と Fbx15-iPS 細胞の性状を比較した。Nanog-iPS 細胞では挿入した 4 因子の発現が Fbx15-iPS 細胞よりも低いが、レトロウイルスのコピー数は双方の iPS 細胞で同様であったことから Nanog-iPS 細胞ではレトロウイルスで挿入された 4 因子の発現は ES 細胞と同様にサイレンシングされていることが示された。Nanog-iPS 細胞と Fbx15-iPS 細胞を継続的に培養しても形態的な差異は認められなかった。Fbx15-iPS 細胞では長期培養後に ES 細胞マーカー遺伝子を消失するのに対し、Nanog-iPS 細胞ではマーカー遺伝子の発現は高い状態で維持された。Fbx15-iPS 細胞は LIF (Lauremia inhibitory factor) を添加してもフィーダー細胞がないと分化してしまうが、Nanog-iPS 細胞はフィーダー細胞なしで LIF を加えても未分化状態を保っていた。これらの成績から

Nanog-iPS 細胞のほうが Fbx15-iPS 細胞よりも安定であり ES 細胞に類似していると思われた。

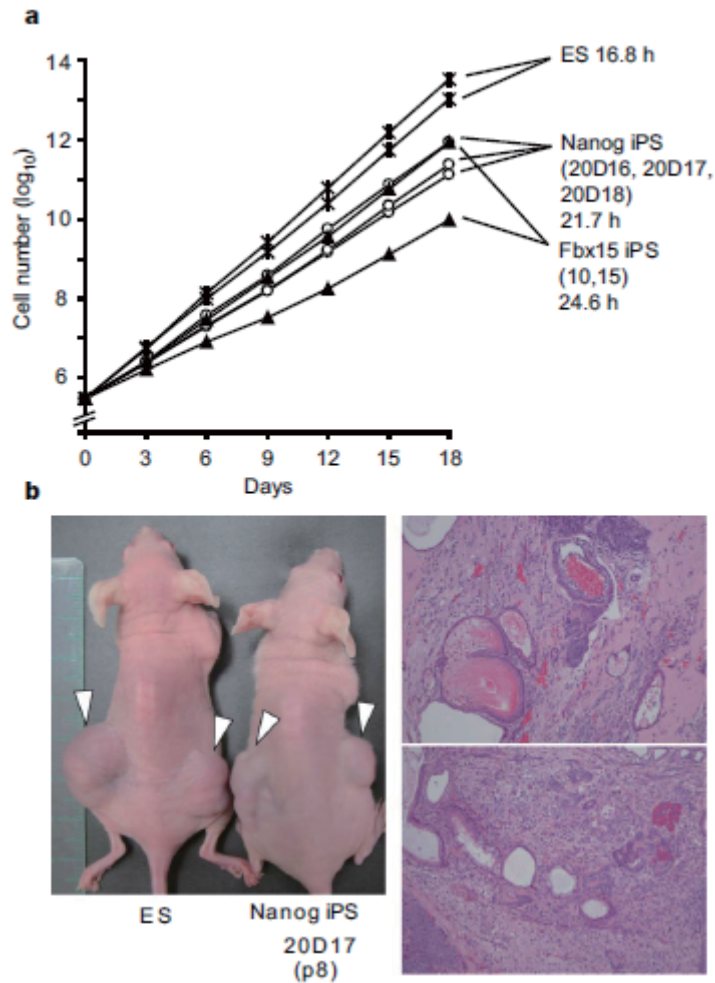


図 3. Nanog-iPS 細胞の特徴

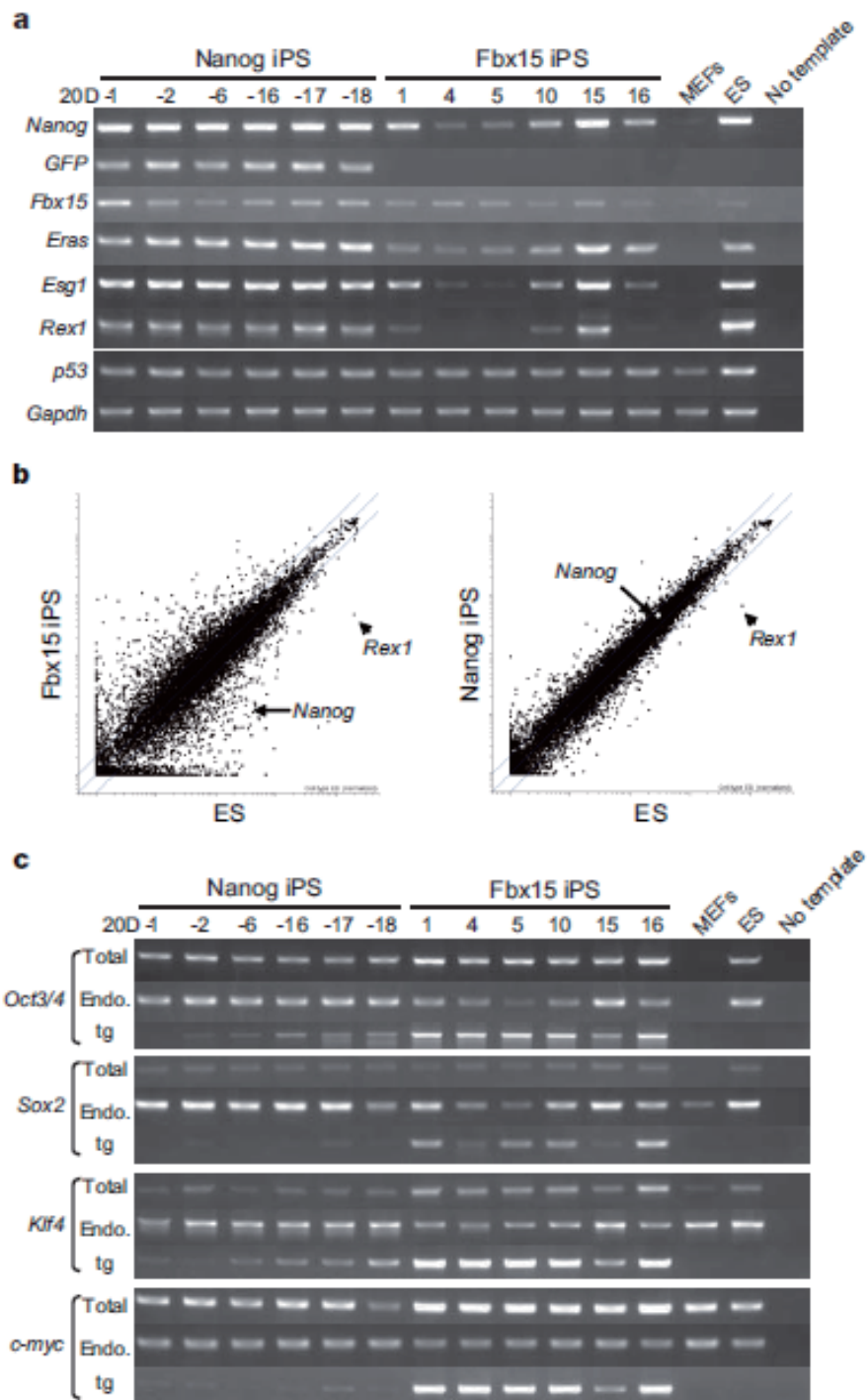
- a. ES 細胞、Nanog-iPS 細胞および Fbx15iPS 細胞の増殖
- b. ES 細胞と Nanog-iPS 細胞による形腫

Nature 448: 315, July 19, 2007

当初私たちは Nanog-iPS 細胞を誘導するのに変異型 c-Myc T58A を使用したが、野生型の c-Myc での Nanog-iPS 細胞誘導を検討した。野生型の c-Myc で得られた Nanog-iPS 細胞は c-Myc T58A で得られた Nanog-iPS 細胞と獲得効率、形態、遺伝子発現、奇形腫形成能は同等であった。ピューロマイシン選択をしないと野生型の c-Myc で得られた Nanog-iPS 細胞はより安定的であった。

雄マウス由来の Nanog-iPS 細胞を C57BL/6 マウスの胚盤胞へ移植すると、キメラマウスを産生できた。Nanog-iPS 細胞の各組織への寄与率は 10~90% であった。精巣への寄与率が高い個体を C57BL/6 の雌と交配し得られた F1 マウスは全て黒色被毛であったが、全頭がレトロウイルスで挿入した転写因子を有し、およそ半数が GFP-IRES-PuroR カセットを保持していたので、生殖細胞から垂直伝承があきらかである。F1 同士の交配から生まれた F2 の半数はアグーチ被毛を有しており、Nanog-iPS 細胞の生殖細胞による垂直伝承が確認できた。

Nanog-iPS 細胞由来の F1 マウスの少数が衰弱、喘鳴、麻痺などの症状を呈したので安楽死したところ、高率に頸部腫瘍が認められた。頸部腫瘍は甲状腺の濾胞性癌を伴う神経節神経芽腫であった。これらの腫瘍では c-Myc の発現が再活性化されていたことから、腫瘍形成は c-Myc の再活性化によると考えられた。



Nature 448: 315, July 19, 2007

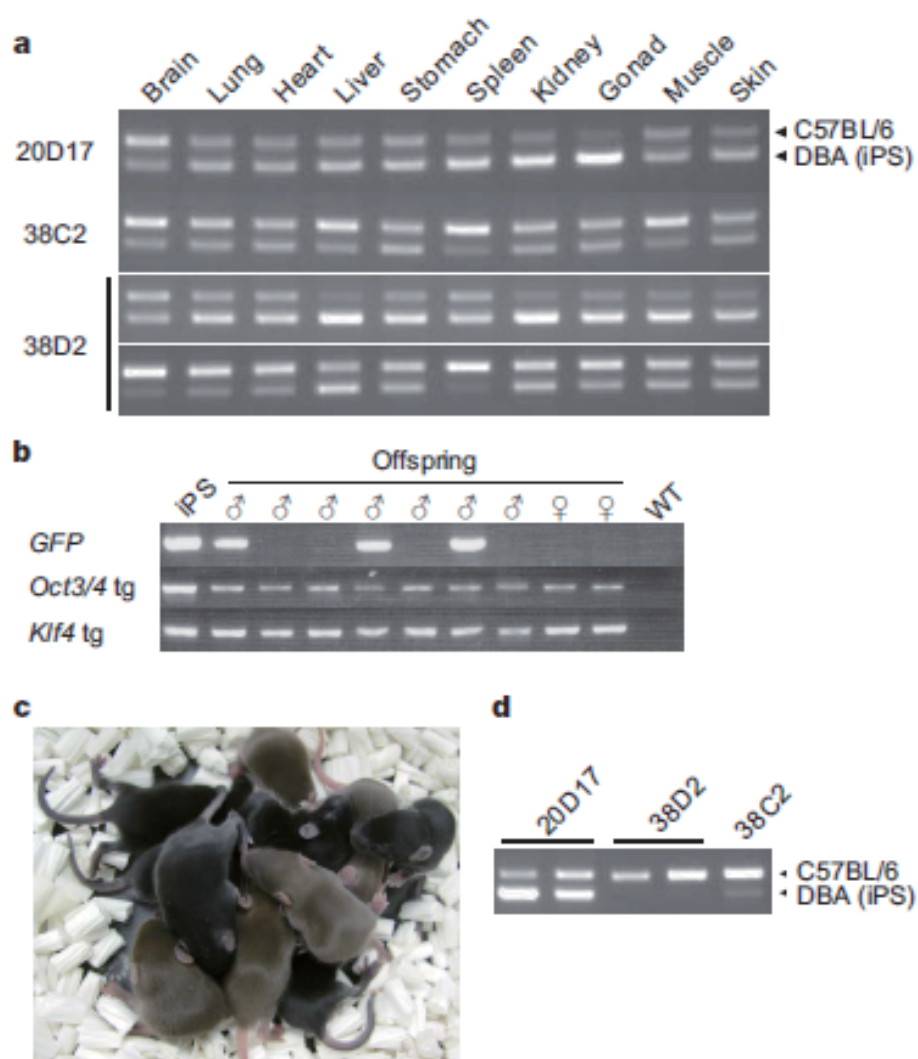
図 4. Nanog-iPS 細胞の遺伝子発現

a. Nanog-iPS 細胞(6 株), Fbx15iPS 細胞(6 株), ES 細胞, MEF の RT-PCR

b. 遺伝子発現の比較。ES 細胞と Fbx15iPS 細胞(左), ES 細胞と Nanog-iPS 細胞(右)

c. 4 転写因子の表現量の比較





Nature 448: 316, July 19, 2007

- 図 5. Nanog-iPS 細胞由来のキメラマウス。
- キメラマウス組織内の Nanog-iPS 細胞分布
  - キメラマウス F1 に見られる GFP カセットと移入した遺伝子
  - F1 マウス交配で得られた F2 マウスの被毛色
  - キメラマウス精子への iPS 細胞寄与 (20D17)

### 3. 3. ヒト成人線維芽細胞からの iPS 細胞の作製

私たちはマウス由来の胎児線維芽細胞 (MEFs) 及び成体マウスの尾部皮膚に由来する線維芽細胞 (TTFs) に 4 因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) をレトロウイルスにより導入すると iPS 細胞を誘導できた。マウス iPS 細胞は ES 細胞と形態、増殖能、遺伝子表現、奇形腫発生能において同等であり、キメラマウスを産生でき生殖細胞として次世代に伝承される。

そこでヒトの体細胞から iPS 細胞を誘導するための条件を検討した。

ヒト成人 (白人) 皮膚線維芽細胞 (HDF) にマウスレトロウイルスレセプター *Slc7a1* を導入しエコトロピックレトロウイルスで GFP を導入した (HDF-*Slc7a1*)。

次いでヒトの *Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc* を含むレトロウイルスを HDF-*Slc7a1* に導入し、bFGF を添加した霊長類 ES 細胞用培地で培養した。培養開始後 25 日にヒト ES 細胞に類似する平坦な細胞のコロニーを得ることができた。それぞれの細胞は特徴的な大型核と狭小な細胞質を有しヒト ES 細胞に類似していた。また、ヒト ES 細胞と同様にコロニーの中心部でしばしば分化が認められた。

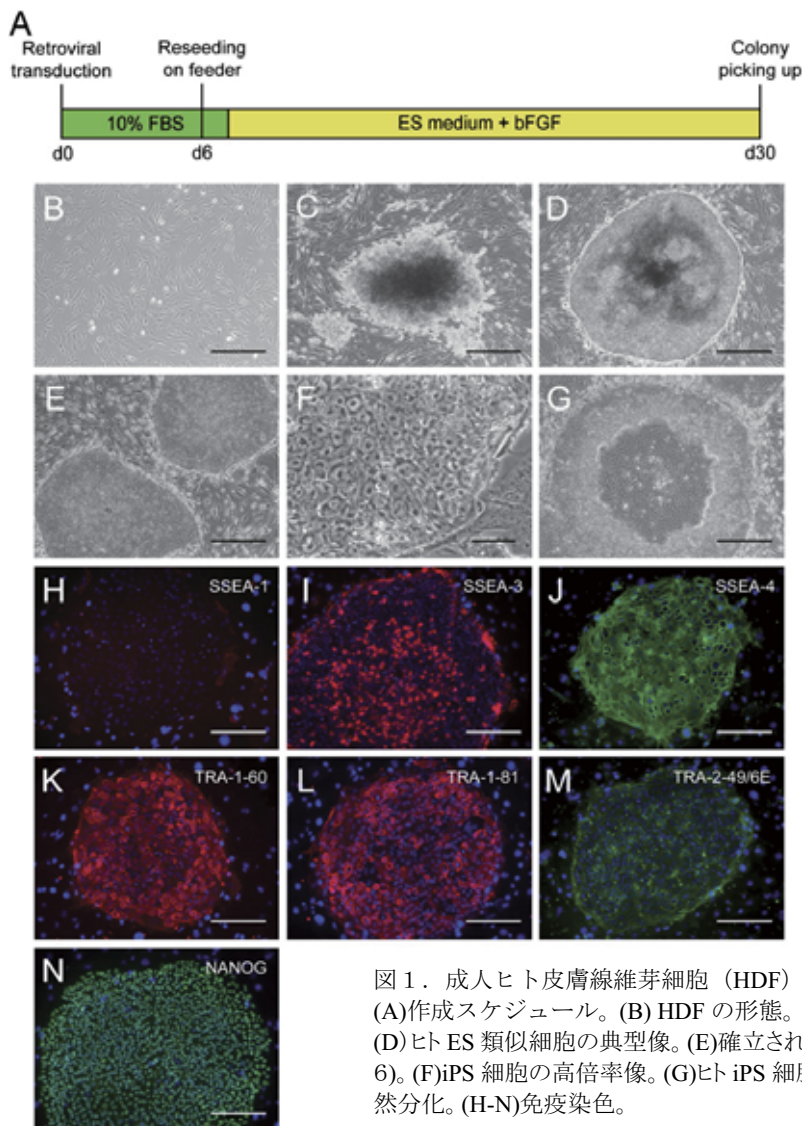
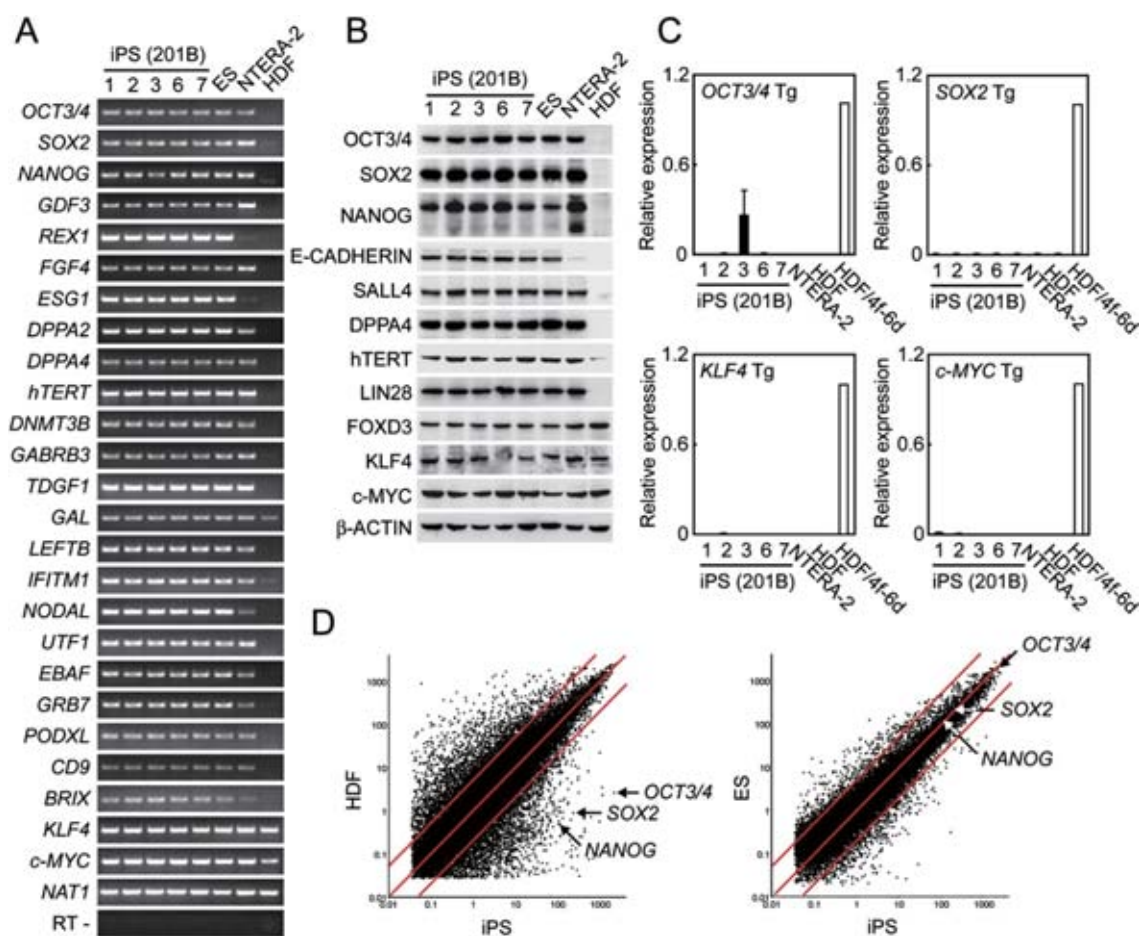


図 1. 成人ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) からの iPS 細胞作成 (A)作成スケジュール。(B) HDF の形態。(C)非 ES 細胞の典型像。(D)ヒト ES 類似細胞の典型像。(E)確立された iPS 細胞の形態(経代 6)。(F)iPS 細胞の高倍率像。(G)ヒト iPS 細胞のコロニー中心部の自然分化。(H-N)免疫染色。



Cell 131: 864, November 30, 2007

図2. ヒト iPS 細胞によるヒト ES 細胞マーカー遺伝子の発見  
 (A) ヒト ES 細胞マーカー遺伝子の発現(RT-PCR)。  
 (B) ヒト ES 細胞マーカー遺伝子の発現(ウェスタンブロット)。  
 (C) ヒト iPS 細胞、HDF に 4 遺伝子移入後 6 日(HDF/4f-6d)の遺伝子発現。  
 (D) 遺伝子発現パターンの比較。(左:ヒト iPS 細胞と HDF、右:ヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞)

これらのコロニーから樹立した細胞はヒト ES 細胞特異的の表面抗原 (SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, TRA-2-49/6, Nanog 蛋白など) を発現していた。また、多くの ES 細胞マーカー遺伝子 (OCT3/4, SOX2, Nanog, など) をヒト ES 細胞株や胚性がん細胞株と同等あるいはそれ以上に発現していた(図2)。また、OCT3/4, SOX2, Nanog 等の蛋白量はヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞と同等であった。またこれらの細胞におけるレトロウイルスの発現は HDF と同等であり、レトロウイルスはサイレンシングされている。

これらの細胞を浮遊培養し分化能を検討した。浮遊培養 8 日で細胞は球状胚葉構造を形成した(図3)。さらに 8 日間培養を継続すると、付着した細胞は神経細胞、敷石様細胞、上皮細胞等に類似した多様な形態を呈した。免疫染色により三胚葉マーカー ( $\beta$  III チュブリン、 $\alpha$ -SMA、AFP など) が証明された。RT-PCR でも三胚葉のマーカー遺伝子が確認された。

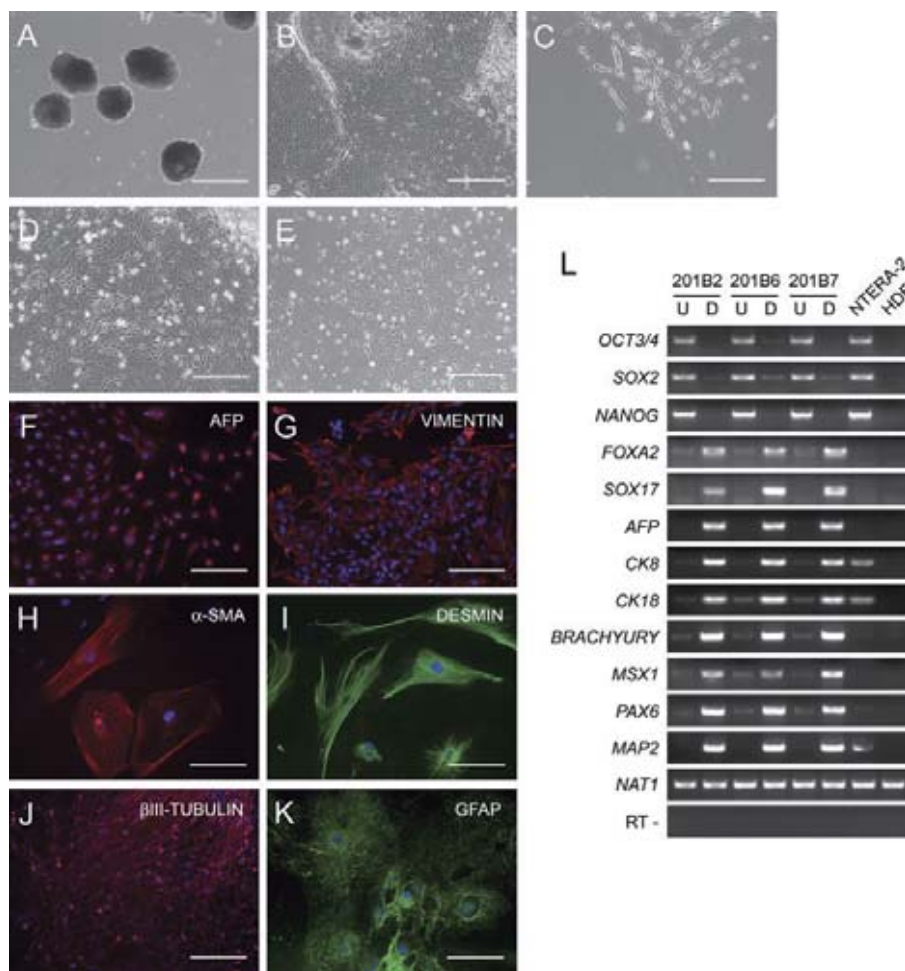
次にヒト ES 細胞で報告されているような方法でこの細胞が特定組織に分化するかを検討した。この細胞を PA6 フィーダーに展開し分化できるような状態に 2 週間保持すると細胞は活発に伸張り神経様構造が形成された。免疫染色でチロシン水酸化酵素、 $\beta$  チュブリン陽性の細胞を検出できた。

また、ドーパミン神経マーカーや他の神経マーカーが検出された。この成績から樹立した細胞株は PA6 と共培養すると神経細胞に分化できることが明らかとなった。

また、activinA と BMP で分化誘導すると 12 日後に細胞塊が拍動を始め、細胞は TnTc, MEF2C, などの心筋マーカーを発現し、心筋への分化も誘導できた(図 4)。

細胞を scid マウスの皮下に移植すると、三胚葉系の各組織を含む奇形腫を形成したことから多分化能を有していることが確認できた(図 5)。

HDF に加えて、69 歳男性の線維芽細胞類似滑膜細胞および BJ 細胞(新生児線維芽細胞由来株)からも同様の方法で多分化能を有する細胞を樹立できた。これらの実験からヒトの線維芽細胞からも 4 因子の組み合わせによりヒト iPS 細胞を樹立しうるということが明らかとなった。



Cell 131: 866, November 30, 2007

Cell 131, 862, November 30, 2007

図 3. ヒト iPS 細胞の胚様構造による分化

(A) iPS 細胞の浮遊培養(8日)

(B-E) 16 日培養時の分化形態。(C) 神経様細胞 (D)上皮細胞 (E)敷石様細胞

(F-K) 免疫染色 (F)AFP (G) ビメンチン(H) α 平滑筋アクチン(I) デスミン(J) β III チュブリン(K) GFAP

(L)分化マーカーの RT-PCR



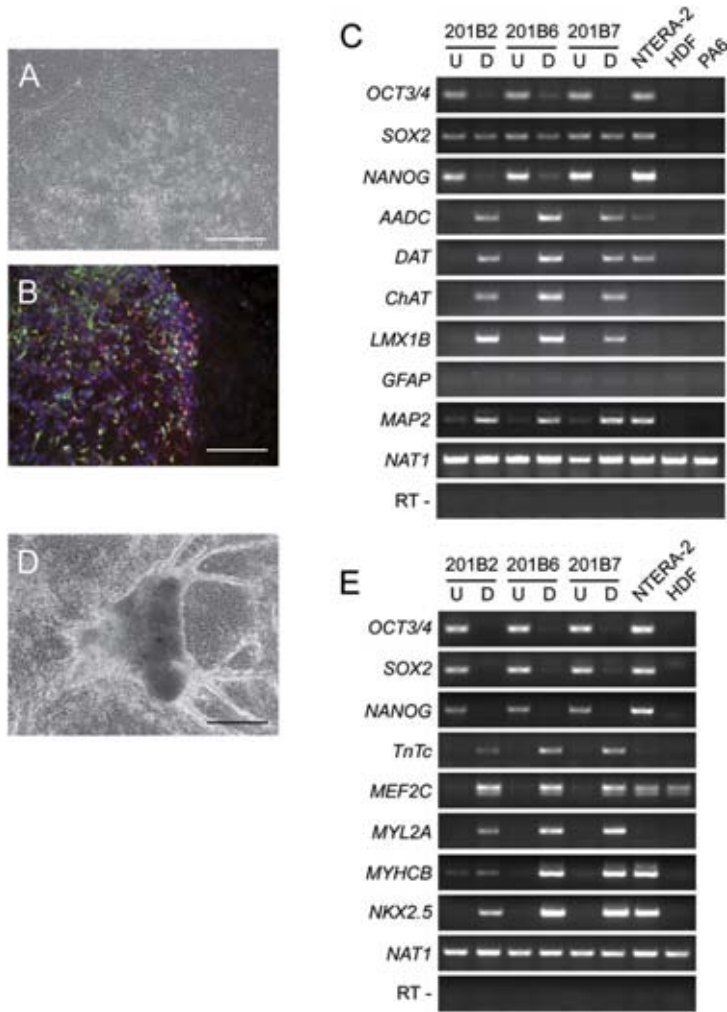
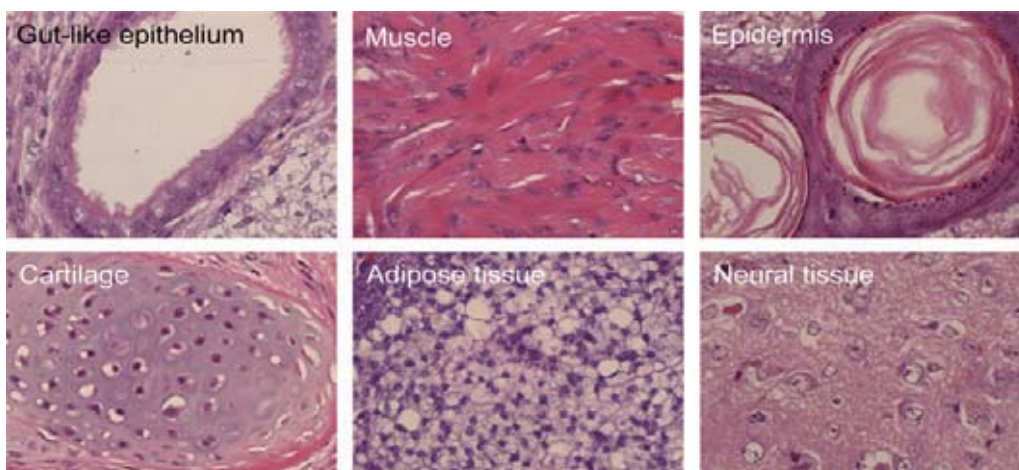


図4. 特異的に分化させたヒト iPS 細胞 (A) PA6 上で 16 日間培養した iPS 細胞(B) 免疫染色。β III チュブリン(赤)、チロシン水酸化酵素(緑) (C) ドーパミン神経マーカーの RT-PCR (D) 分化した心筋細胞 (E) 心筋細胞マーカーの RT-PCR

Cell 131: 867, November 30, 2007



Cell 131: 867, November 30, 2007

図5. ヒト iPS 細胞由来の奇形腫 腸上皮様上皮(上左)、筋組織(上中)、表皮(上右)、軟骨(下左)、脂肪組織(下中)、神経組織(下右)

### 3. 4. Myc なしでのマウス及びヒトの線維芽細胞から iPS 細胞の樹立

私たちはレトロウイルスベクターで 4 因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) を移入することによってマウスの線維芽細胞及びヒトの線維芽細胞から iPS 細胞を樹立する方法を開発した。マウスの iPS 細胞は多くの点で ES 細胞と近似しており生殖細胞を介してキメラマウスを産生できる。しかしながら、*c-Myc* の再活性化によりキメラマウスや F2 での腫瘍発生が認められ、臨床的応用には問題がある。そこで *Myc* レトロウイルスを用いずに iPS 細胞を作製する改良方法を Nanog-GFP-IRES-PuroR Tg マウス由来の胎仔線維芽細胞を用いて検討した。

4 転写遺伝子の各ファミリーに属する他の因子やタンパク質でも iPS 細胞が誘導できるかを検討していたところ、意外なことに Nanog-MEFs からは *Myc* レトロウイルスなしでも GFP 陽性の ES 類似細胞を少数得られた(図 1)。今までは転写因子移入後 7 日にピューロマイシンでの選択を開始したが、今回は移入後 14 日で選択を実施したので、薬剤選択のタイミングが異なっていたためと考えられた。また、*Myc* 無し(*Myc*<sup>-</sup>)で誘導される iPS 細胞は *Myc* で誘導される iPS 細胞よりも誘導までに要する時間が長いことが示された。

そこで Nanog-MEFs に 4 因子および *Myc* を除外した 3 因子を移入し、因子移入後 7、14、21 日に薬剤選択を実施した。4 因子を移入した場合は全ての条件で GFP 陽性細胞が得られ、薬剤選択時期が遅れるほど得られるコロニー数が増加した。*Myc*<sup>-</sup> の場合は 14 日あるいは 21 日後に選択をすると GFP 陽性コロニーが出現した。但し、何れの方法でも 3 因子で得られるコロニー数は 4 因子で得られるよりも少数であった。Nanog-MEFs 由来の *Myc*<sup>-</sup> で誘導された ES 類似細胞は ES 細胞と同等に ES 細胞マーカー遺伝子を発現し、胚盤胞に移植するとキメラマウスを産生できた。これらのことから、*Myc* を除外すると獲得効率は減少するものの MEFs から iPS 細胞を誘導できることが明らかとなった。

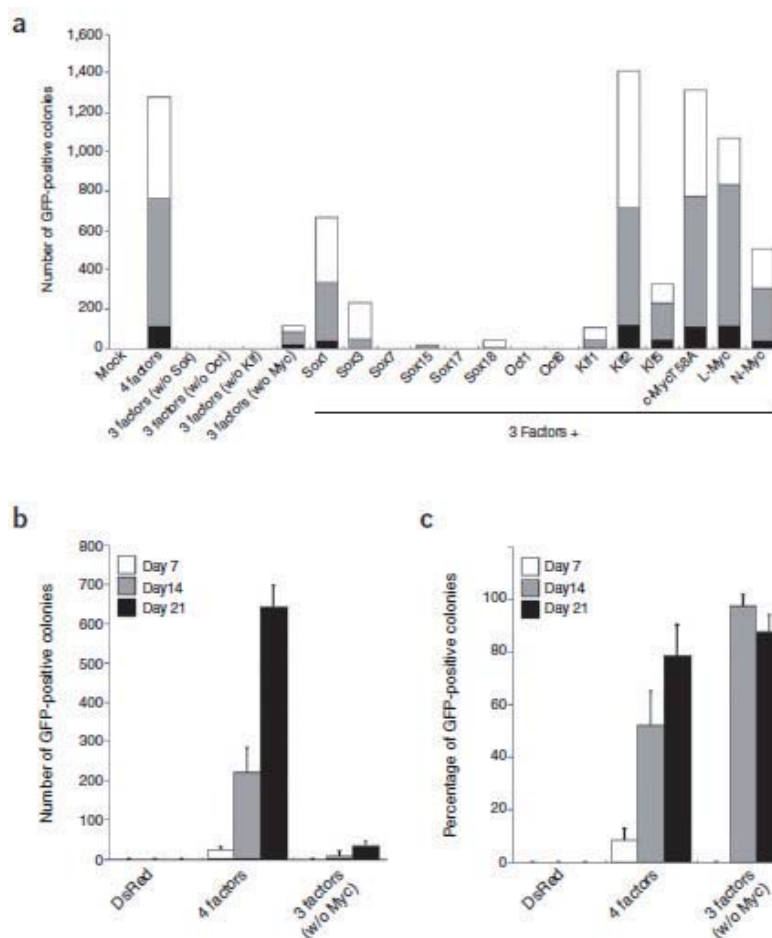
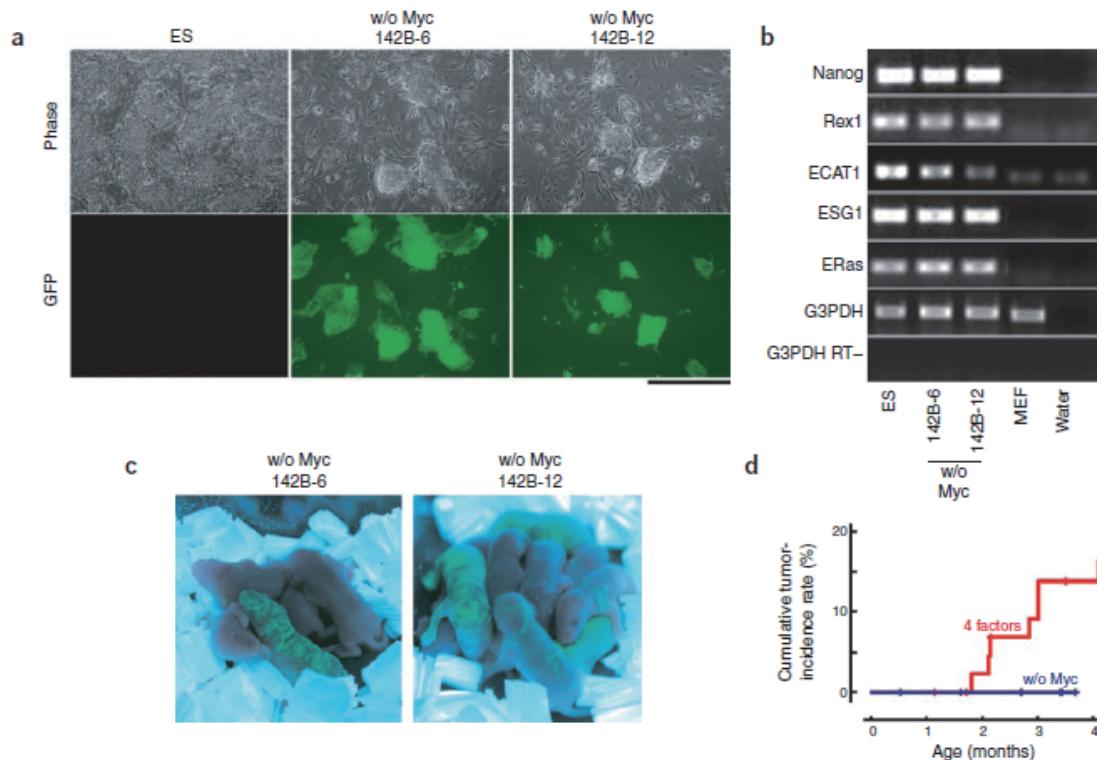


図 1. Nanog-MEFs 由来 iPS 細胞作成の際のファミリー因子と *Myc* 除外の影響

- (a) 導入遺伝子と産生された iPS 細胞。3 回の実験の結果が異なった色で示されている。
- (b) ピューロマイシン添加時期の影響。全コロニーに対する GFP 陽性コロニーの数。
- (c) ピューロマイシン添加時期の影響。全コロニーに対する GFP 陽性コロニーの比率。

また、*Fbx15*-MEF でも *Myc* なしの 3 因子による iPS 細胞の誘導を検討した。*Fbx15*-MEF では 4 因子移入後 14 から 21 日後に ES 細胞類似のコロニーが出現し、*Myc* では 30 日以後に出現した。また、以前の実験では全ての 4 因子を単一の Plat-E プレートで調整していたが、今回はそれぞれの 4 因子あるいは 3 因子を別々の Plat-E プレートで調整することにより遺伝子導入の効率を上げることができた。

今回作製した *Fbx15*-MEF 由来の *Myc*<sup>-</sup> の 3 因子で作製した iPS 細胞は ES 細胞と同等に ES 細胞マーカー遺伝子を発現し、胚盤胞に移植すると成体キメラマウスも産出できた(図 2)。



Nature Biotechnology 26: 103, January 2008

図 2. *Myc*<sup>-</sup>での MEF から iPS 細胞の作成と導入した GFP 遺伝子の活性。(a) *Myc* なしで MEF から作成した iPS 細胞の形態。(b) ES 細胞マーカー遺伝子。(c) *Myc*<sup>-</sup> iPS 細胞に由来するキメラマウス。(d) 4 因子および *Myc* なしで作製した iPS 細胞由来のキメラマウスでの腫瘍発生。

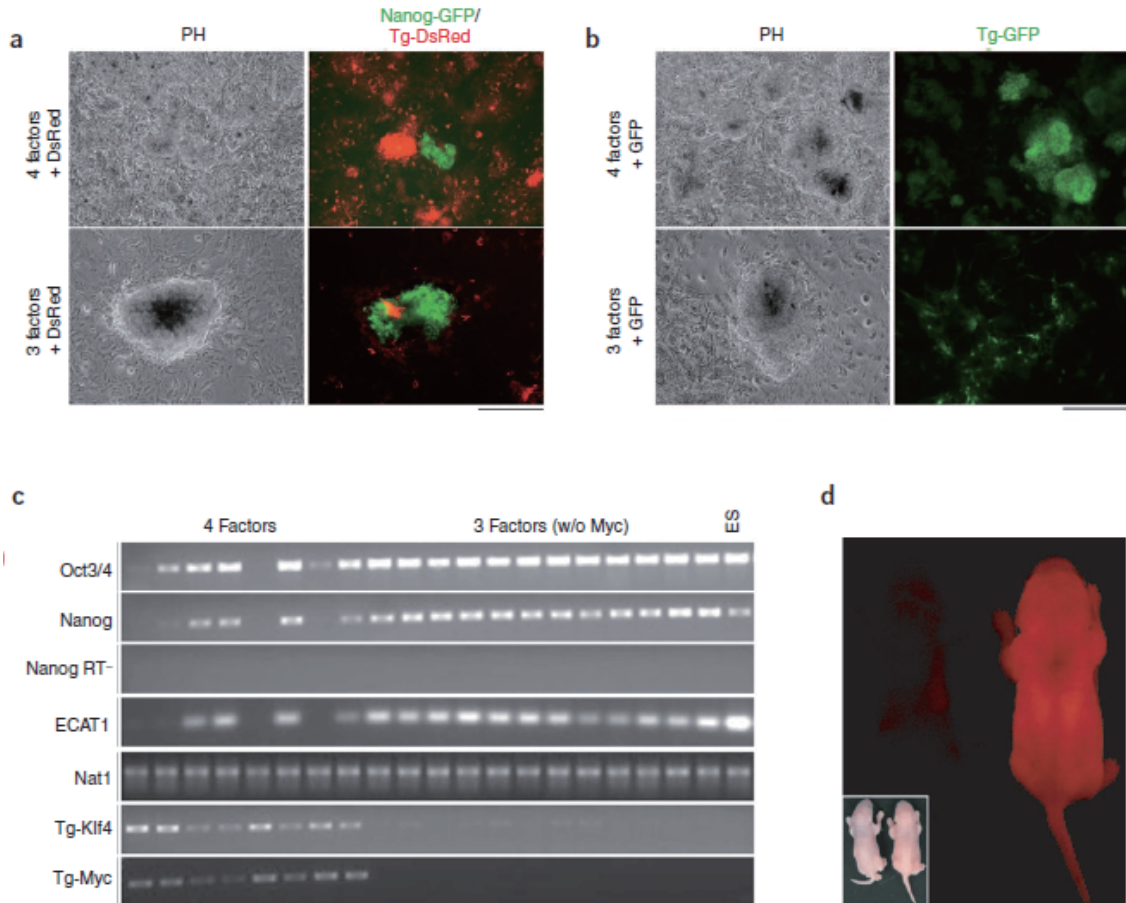
*Myc*<sup>-</sup>の 3 因子で誘導された *Fbx15*-MEFs および *Nanog*-MEFs 由来 iPS 細胞から産出されたキメラマウスの腫瘍発生を検討した。4 因子を導入して作製した iPS 細胞由来のキメラマウス 37 匹のうち 6 匹に 100 日齢までに腫瘍発生を認めたが、*Myc*<sup>-</sup>の 3 因子で作製した iPS 細胞由来のキメラマウス 26 匹には 100 日齢までに腫瘍発生を認めなかった。従って *Myc* を除外するとキメラマウスの腫瘍産生を抑制できた。

さらに、薬剤選択をしないで *Myc* なしの 3 因子による iPS 細胞の誘導を検討した。*Nanog*-GFP-IRES-PuroR Tg マウスの尾部皮膚から単離した線維芽細胞 (TTFs) に 4 あるいは *Myc* を含まない 3 因子を移入しピューロマイシンの選択無しで iPS 細胞を誘導した。4 因子を導入すると導入後 30 日に多数のバックグラウンド細胞内に少数の GFP 陽性コロニーを認めた。一方 *Myc*<sup>-</sup>の 3 因子を導入した場合は少数のコロニーが僅かなバックグラウンド細胞とともに観察された。これらのコロニーは増殖し GFP 陽性 DsRed 陰性の iPS 細胞となった。これらの結果から、*Myc* を除外すると *Nanog*-GFP が活性化しレトロウイルスが沈静化した iPS 細胞を特異的に誘導できることが明らかとなった(図 3)。

次に DsRed Tg マウスの TTFs に 4 因子あるいは *Myc* を除いた 3 因子を導入し、また、レトロウイ



ルスのサイレンス化状態を可視化するために GFP レトロウイルスも導入し、iPS 細胞の誘導を検討した。4 因子を導入し薬剤選択をしない場合は、多数のコロニーを得たが、そのほとんどが GFP 陽性であり、レトロウイルスがサイレンス化していなかった。Myc の 3 因子を導入した場合は少数のコロニーしか得られなかったが、そのほとんどが GFP 陰性でレトロウイルスはサイレンシングされていた。これらのコロニーはよく増殖し、ES 細胞と類似し、ES 細胞マーカー遺伝子を発現していた。これらの ES 類似細胞では Klf4 レトロウイルスがサイレンシングされて Myc が存在しないことが確認できた。これらの ES 類似細胞からキメラマウスを産出できた。これらの実験から、成体マウスの尾部皮膚から単離した線維芽細胞からも、Myc なしの 3 因子の導入により高品質の iPS 細胞を誘導できることが明らかとなった。



Nature Biotechnology 26: 104, January 2008

図 3. 薬剤選択に抛らない iPS 細胞の分離

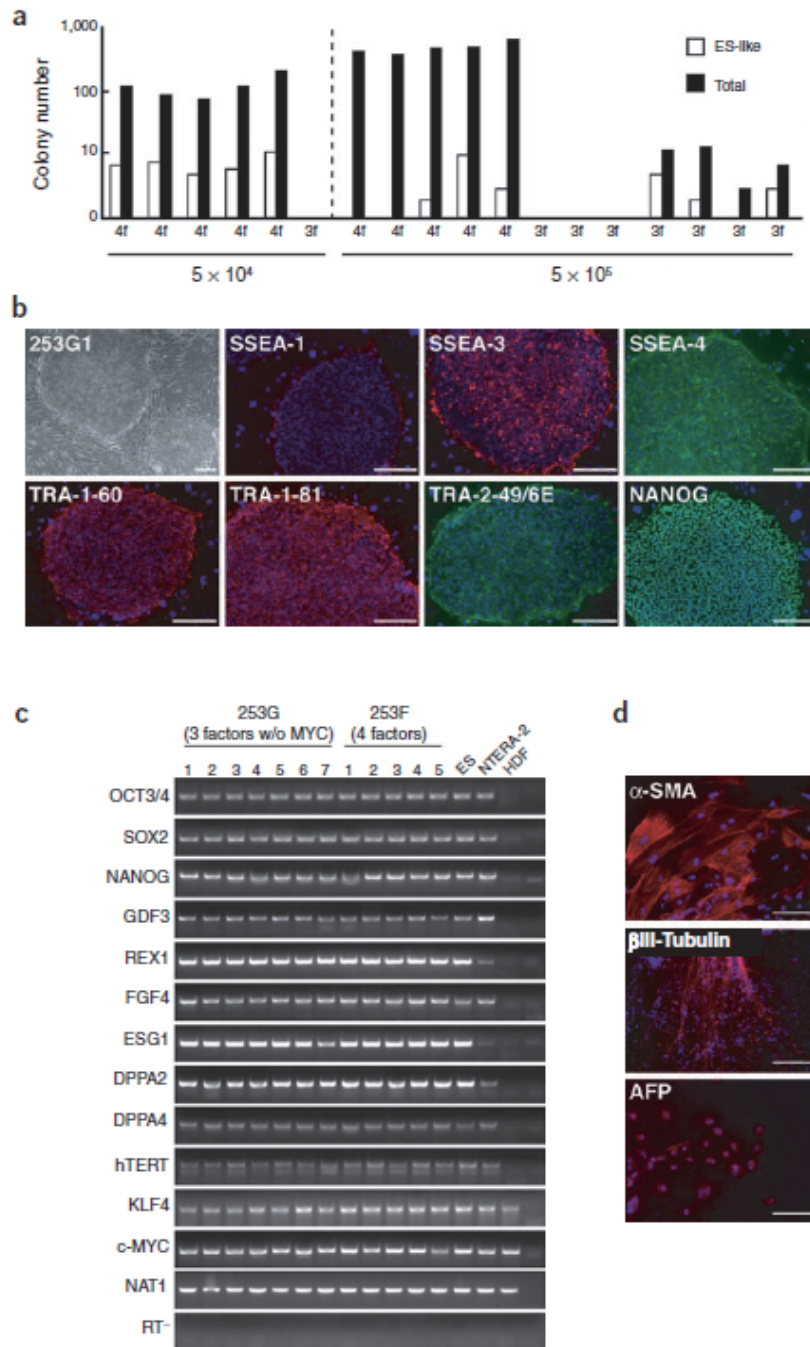
(a) Nanog-GFP-IRES-Puro レポーターを有する TTF 由来の iPS 細胞の形態。Nanog-GFP (緑)と DsRed レトロウイルス(赤)。(b) DsRed 遺伝子を挿入された TTF 由来の iPS 細胞の形態。(c) iPS 細胞および ES 細胞の ES 細胞マーカー遺伝子 (d) 薬剤選択に抛らない iPS 細胞に由来するキメラマウス

さらにヒト皮膚の線維芽細胞 (HDFs) から iPS 細胞が誘導できるかを検討した。HDF に 4 因子を導入すると、ヒト ES 細胞類似のコロニーが得られた。Myc なしの 3 因子を導入すると、少数のヒト ES 細胞類似のコロニーが得られた。この ES 細胞類似のコロニーは増殖し、ヒト ES 細胞のマーカーやヒト ES 細胞マーカー遺伝子を発現していた。これらの細胞は  $\alpha$  平滑筋アクチン、 $\beta$  III チュブリン、 $\alpha$  フェトプロテインなどに陽性な三胚葉系の各組織に分化した(図 4)。Myc を除外しても、効率は低い成人の線維芽細胞からヒト iPS 細胞を誘導できた。

これらの実験から、4 因子から Myc を除外してもヒト及びマウスの線維芽細胞から iPS 細胞を樹立



できることが明らかとなった。



Nature Biotechnology 26: 105, January 2008

図 4. Myc 無しでのヒト iPS 細胞の作成

(a) 4 因子あるいは Myc を含まない 3 因子により作製されたヒト ES 類似細胞の数。(b) Myc を含まない 3 因子により作成された iPS 細胞の形態と免疫染色 (c) HDF 由来ヒト iPS 細胞の ES 細胞マーカー遺伝子。(d) Myc なしでの 3 因子により作製された iPS 細胞による胚様構造に見られた分化

### 3. 5. 成熟マウスの肝臓および胃由来細胞からの iPS 細胞の作製

レトロウイルスにより 4 因子 (*Oct3/4*, *Klf4*, *Sox2*, *c-Myc*) を移入するとヒトおよびマウス由来線維芽細胞の核は初期化され多能性を獲得する。ヒト iPS 細胞は病態や薬効評価に応用することが期待されるが、iPS 細胞を誘導する機序は解明されていない。iPS 細胞の誘導効率は低いのでその起源は線維芽細胞と混入している未分化の幹細胞の可能性も否定できない。また、iPS 細胞を誘導するにはレトロウイルスが特定の部位に挿入される必要があることも考えられる。これらの課題を検討した。

ES 細胞や着床前の胚に強く表現されている *Fbx15* に  $\beta$  geo をノックインしたマウスの肝臓および胃から細胞を単離し、4 因子をレトロウイルスベクターで肝細胞あるいは胃上皮細胞に移入し G418 を含む ES 細胞用培地で培養した。上皮細胞への転写因子導入効率は線維芽細胞に比べて低かった。2 週間後に肝細胞および胃上皮細胞の何れからも ES 類似細胞のコロニーを複数得られた。これらを継続的に培養すると、マウスの ES 細胞と形態的に区別できない細胞株が得られた (図 1)。肝細胞および胃上皮細胞由来の何れの株も ES 細胞と同様の増殖能を示し、*Nanog*、*ECTA1*、*Rex1*、*Cripto*、*Gdf3* などの ES 細胞マーカー遺伝子を発現していた。これらを iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞と命名した。これらに対して、iPS-TTF 細胞は ES 細胞マーカー遺伝子の発現が低かった。

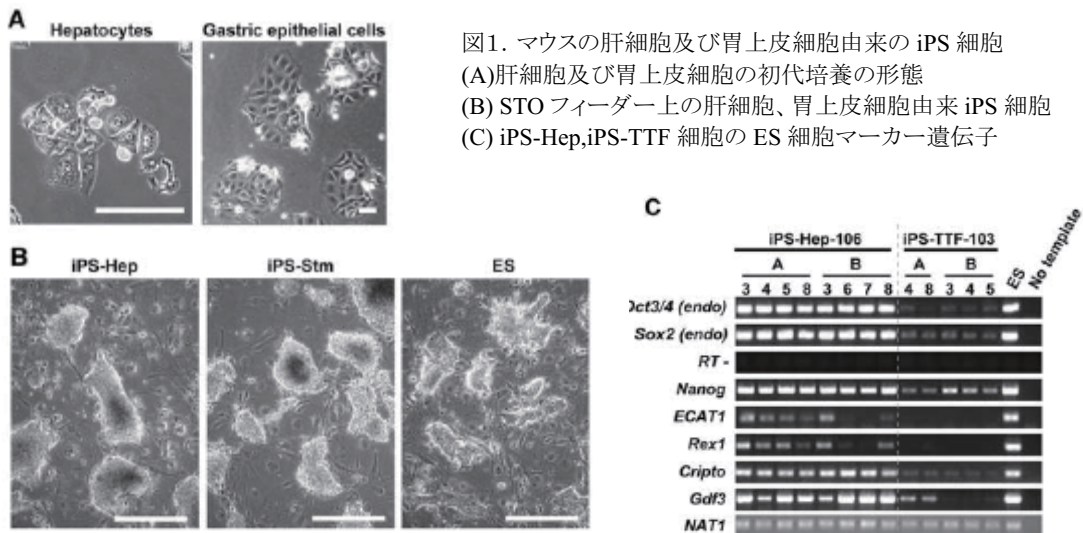


図1. マウスの肝細胞及び胃上皮細胞由来の iPS 細胞  
(A)肝細胞及び胃上皮細胞の初代培養の形態  
(B) STO フィーダー上の肝細胞、胃上皮細胞由来 iPS 細胞  
(C) iPS-Hep,iPS-TTF 細胞の ES 細胞マーカー遺伝子

Science 321: 700, August 1, 2008

iPS-Hep 細胞は iPS-TTF 細胞よりも ES 細胞マーカー遺伝子をよく発現した。iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞では *Oct3/4*、*Nanog*、*Fbx15* のプロモーター部位の大部分が脱メチル化されていた。これは iPS-TTF 細胞では部分的に脱メチル化されているに過ぎないのと対照的である。iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞をヌードマウスの後肢皮下に移植すると奇形腫を形成したのでこれらの細胞の多能性が確認できた。

*Fbx15* で選択した iPS-Hep 細胞および iPS-Stm、*Nanog* で選択した iPS-Hep 細胞及び形態のみで選択した iPS-Hep 細胞を胚盤胞に移植するとキメラマウスを得られた。*Fbx15* 選択による iPS-Hep 細胞と iPS-Stm 細胞では生殖細胞への寄与が確認された。*Nanog* 選択のみならず *Fbx15* 選択でもキメラマウスを得られ、生殖細胞にも寄与することが明らかとなった。

次に iPS-Hep 細胞、iPS-Stm 細胞、iPS-MEF 細胞由来マウスのそれぞれの腫瘍発生を比較した。iPS-MEF 細胞由来キメラマウスを 30 週間観察したところ、約 30% のマウスが腫瘍を発症したのに対し、iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスでは腫瘍発生は認められなかった。iPS-MEF 細胞由来キメラマウスの F1 では 30 週までに約 20% で腫瘍発生が認められたのに対し、iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスの F1 では同期間に腫瘍発生はまったく

認められなかった。一方で iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞に由来するキメラマウスは分娩直後の死亡率が非キメラマウスのそれよりも高かった(図 2)。そのような高い死亡率は iPS-MEF 細胞由来

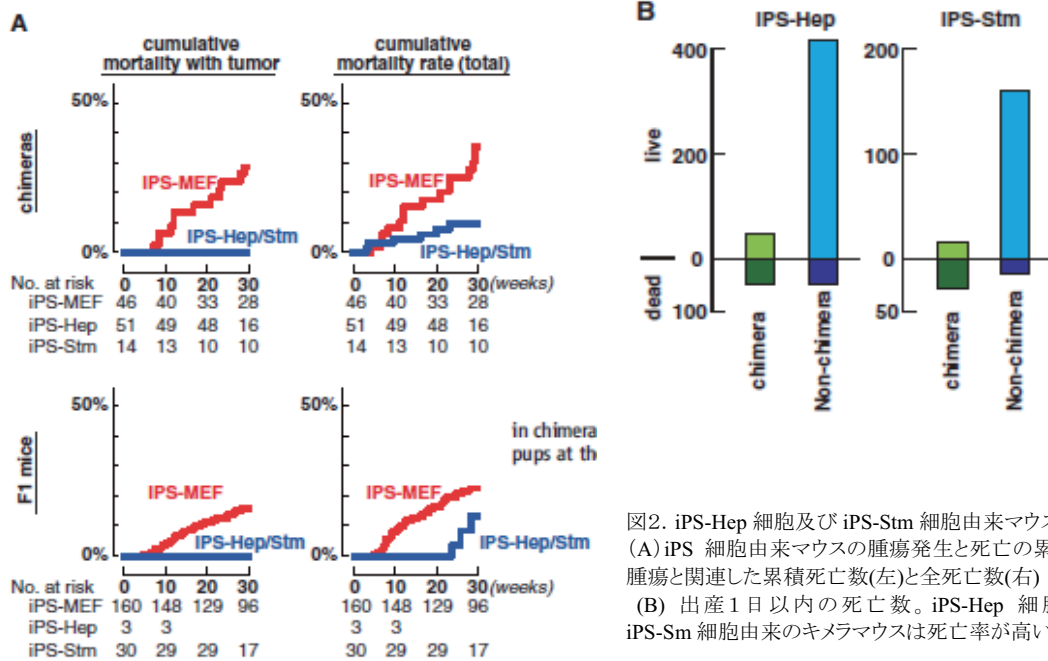
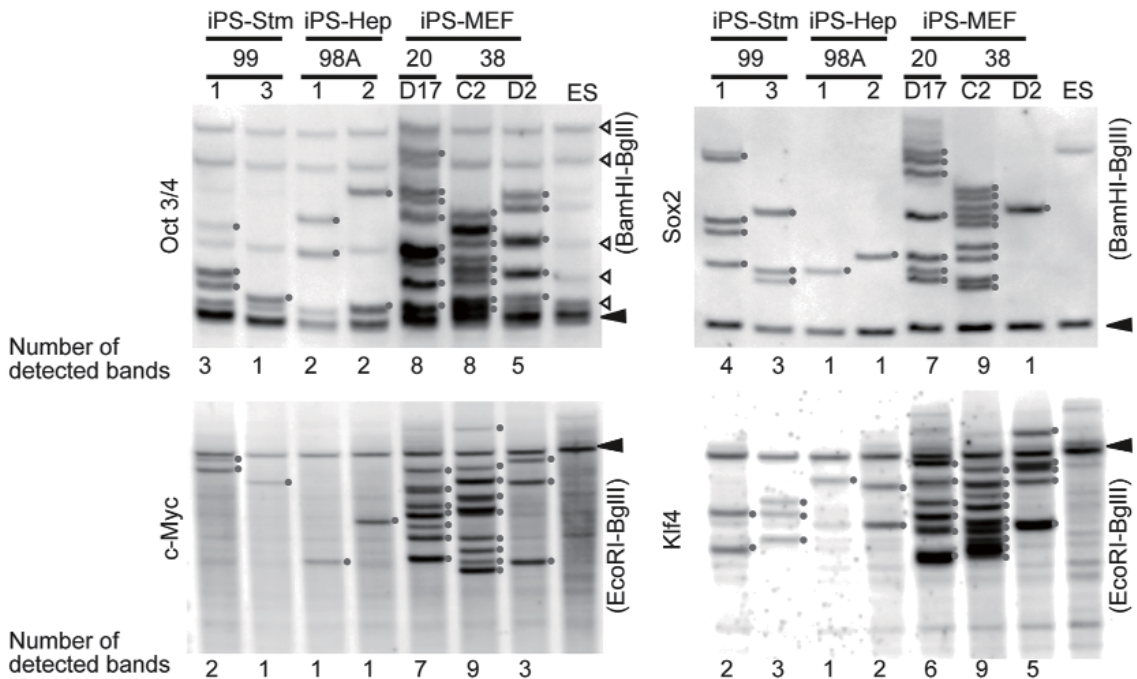


図2. iPS-Hep 細胞及び iPS-Stm 細胞由来マウス。(A) iPS 細胞由来マウスの腫瘍発生と死亡の累積数。腫瘍と関連した累積死亡数(左)と全死亡数(右) (B) 出産1日以内の死亡数。iPS-Hep 細胞及び iPS-Stm 細胞由来のキメラマウスは死亡率が高い。

Science 321: 700, August 1, 2008



Science 321: 701, August 1, 2008

図 3. iPS-Hep, iPS-Stm 細胞レトロウイルスの挿入部位(サザンプロット)

のキメラマウスでは認めなかった。生後 1 日を生存した動物では高い死亡率は認めなかった。iPS-Hep 細胞および iPS-Stm 細胞では 4 つのレトロウイルスのそれぞれに対して 1 から 4 本のバンドを確認した(図 3)。これは 1 から 9 本のバンドを示した iPS-MEF 細胞よりも少なかった。iPS-Hep 細

胞および iPS-Stm 細胞では挿入部位は多数の染色体にランダムに分布していた。挿入した遺伝子は機能的にも細胞内位置的にも特定の傾向を示さなかった。これらの実験から、上皮細胞から樹立した iPS 細胞ではレトロウイルスの挿入が少なくキメラマウスの腫瘍発生もほとんど無いことが明らかとなった。

ES 細胞の抱える課題を回避すべく、体細胞において多能性を誘導する因子の同定を進めてきた。当初、それは非常に困難であるという予想のもとに研究を開始したが、EST のデータベースの恩恵から ECAT を同定し、これをもとに作成した多能性誘導因子候補リストの中から、幸運にもわずか 4 因子の組み合わせでマウス及びヒトの細胞から多能性幹細胞を樹立することに成功した。しかも、年齢や性あるいは利用する細胞の由来に限定されることなくヒト iPS 細胞を誘導できる、安定かつ再現性のある方法を確立できた。

当初は iPS 細胞から産出したキメラマウスでは高率に腫瘍が発生する欠点があり、c-Myc の関与が懸念されたため、培養条件を工夫し、c-Myc を用いずに iPS 細胞を誘導する改良方法を開発した。レトロウイルスベクターによる遺伝子導入を利用している限りは、挿入される場所によっては癌遺伝子を活性化させたり、癌抑制遺伝子を不活性化したりする恐れがあったが、最新の成果でマウス細胞のみでの達成となるが、プラスミドで多能性誘導因子群を導入し、一過性的に発現させることにより iPS 細胞を誘導することに成功し(Okita et al, Science 2008, Oct. 9, Epub)、この懸念は払拭されつつあると考えている。更なる研究により iPS 細胞の安全性が確保されれば再生医療に応用が可能になる日が到来するであろう。

iPS 細胞の技術を利用すれば、生体外での理想的なヒト細胞評価系をも提供することができる。これによって、患者に大きな負荷をかけることなく病態の解明を行うことができ、また、新薬の探索や、薬剤副作用の評価といった応用が進展することが期待される。そのためには、まずヒト ES 細胞と iPS 細胞との類似点と相違点を明らかにする詳細な比較研究が必要となる。また、再生医療、疾患研究あるいは薬効評価においては、実際に使用するのは iPS 細胞そのものではなく iPS 細胞から分化誘導した筋肉組織や神経組織であるので iPS 細胞からさまざまな細胞や組織に分化誘導する方法を確立しなければならない。病態解明や薬剤探索においては、病態を生体外で再現する技術開発も必要であろう。

再生医療に関しては、将来的には自分の体細胞から必要な細胞を作るオーダーメイド医療も可能であるが、治療用細胞を調製するのに時間がかかると治療処置に最適な時期を逸することも考えられる。従って、日本人の HLA をカバーできる数の iPS 細胞を事前に作製し、分化細胞も作製しておくことが重要と考えられる。これらの細胞を備蓄した「iPS 細胞バンク」の設立が望まれる。

基礎的な課題として、iPS 細胞の作製方法は確立されたものの、僅かな数の遺伝子導入によって体細胞から多能性幹細胞へリプログラムされる分子メカニズムの解明が必要である。この知見をベースにして、さらに臨床応用に理想的な iPS 細胞を創出できるかもしれない。

## §4 研究参加者

### ①山中伸弥グループ(真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立の研究)

|   | 氏名     | 所属                                      | 役職          | 研究項目                   | 参加時期          |
|---|--------|---|-------------|------------------------|---------------|
| ○ | 山中 伸弥  | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター／再生医科学研究所 | センター長／教授    | 研究総括                   | H15.10～H21.3  |
|   | 中川 誠人  | 京都大学 再生医科学研究所／物質-細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター | 助教          | レトロウイルス挿入部位の決定         | H16.4～H21.3   |
|   | 高橋 和利  | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター／再生医科学研究所 | 助教          | レトロウイルス挿入部位の決定         | H15.10～H21.3  |
|   | 沖田 圭介  | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター／再生医科学研究所 | 助教          | レトロウイルス挿入部位の決定         | H16.4～H21.3   |
| * | 一阪 朋子  | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・iPS細胞研究センター          | CREST 技術員   | マウスモデルを用いた iPS細胞の安全性確認 | H15.10～H21.3  |
| * | 笹岡 由美子 | 京都大学 再生医科学研究所                           | CREST 研究員   | リプログラミング因子の探索          | H16.4～H17.6   |
| * | 飯田 純子  | 京都大学 再生医科学研究所                           | CREST 研究補助員 | リプログラミング因子の探索          | H15.10～H17.10 |
| * | 成田 恵   | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点                      | CREST 技術員   | レトロウイルス挿入部位の決定         | H17.11～H21.3  |

|  |   |                       |  |                            |  |
|--|---|-----------------------|--|----------------------------|--|
|  |   | 点・iPS 細胞<br>研究センター    |  |                            |  |
| 小柳 三千代                                 | 京都大学再<br>生医科学研<br>究所                            | 産学官連<br>携研究員          | レトロウイルス挿入部位の<br>決定及び iPS 細胞の由来<br>の探索  | H18.4~H20.3                |  |
| 青井 貴之                                  | 京都大学 医<br>学研究科                                  | D4                    | MEF 及び TTF 以外の細胞<br>からの iPS 細胞誘導       | H17.4~H20.3                |  |
| マーク・(フリ<br>ップ・アレキ<br>サンダー・)ル<br>ヴァイツキー | 京都大学再<br>生医科学研<br>究所                            | 研究員(科<br>学研究)         | ファミリー遺伝子による iPS<br>細胞樹立                | H17.11~H20.3               |  |
| 八戸 宏二郎                                 | 京都大学 物<br>質-細胞統合<br>システム拠<br>点・iPS 細胞<br>研究センター | 特任研究<br>員             | レトロウイルス挿入部位の<br>決定                     | H19.4~H19.9<br>H20.4~H21.3 |  |
| 前川 桃子                                  | 京都大学再<br>生医科学研<br>究所                            | 日本学術<br>振興会・特<br>別研究員 | クロマチン免疫沈降による<br>4転写因子の標的探索             | H19.4~H20.3                |  |
| 丸山 昌良                                  | 京都大学再<br>生医科学研<br>究所                            | 機関研究<br>員             | Nanog の結合蛋白質の同<br>定                    | H15.10~H18.3               |  |
| 村上 未玲                                  | 奈良先端大<br>学技術大学<br>院大                            | D3                    | Nanog 及び STAT3 の標的<br>遺伝子の同定           | H15.10~H18.3               |  |
| 徳澤 佳美                                  | 奈良先端大<br>学技術大学<br>院大                            | D3                    | Nanog 及び STAT3 の標的<br>遺伝子の同定           | H15.10~H17.3               |  |
| 小田 泰昭                                  | 奈良先端大<br>学技術大学<br>院大                            | D3                    | リプログラミング因子の探<br>索                      | H16.4~H19.3                |  |
| 吉兼 奈美                                  | 奈良先端大<br>学技術大学<br>院大                            | D3                    | Nanog 及び STAT3 の標的<br>遺伝子の同定           | H16.4~H19.3                |  |
| 今村 公紀                                  | 京都大学医<br>学研究科                                   | D3                    | 野生型マウスやラットから<br>の iPS 細胞樹立             | H17.4~H20.3                |  |
| 坪岡 則子                                  | 京都大学医<br>学研究科                                   | D3                    | Fbx15 以外の遺伝子発現<br>を指標とした iPS 細胞の樹<br>立 | H17.4~H20.3                |  |
| 三浦 恭子                                  | 京都大学医<br>学研究科                                   | D3                    | マウスモデルを用いた iPS<br>細胞の安全性確認             | H18.4~H21.3                |  |
| 平野 孝明                                  | 京都大学医<br>学研究科                                   | D2                    | iPS 細胞の由来の探索                           | H18.4~H20.3                |  |
| 岩渕 久美子                                 | 京都大学医<br>学研究科                                   | D1                    | Fbx15 以外の遺伝子発現<br>を指標とした iPS 細胞の樹<br>立 | H19.4~H20.3                |  |
| 梶原 正俊                                  | 京都大学医   | D1                    | MEF 及び TTF 以外の細                        | H19.9~H20.3                |  |

|   |       | 学研究科                            |                | 胞からの iPS 細胞誘導    |              |
|---|-------|---------------------------------|----------------|------------------|--------------|
| * | 白坂 雅子 | 奈良先端大学技術大学院大                    | CREST 研究チーム事務員 |                  | H15.11～H17.3 |
| * | 大内 裕美 | 京都大学再生医科学研究所                    | CREST 研究チーム事務員 |                  | H17.4～H18.8  |
| * | 加藤 里絵 | 京都大学 物質-細胞統合システム拠点・iPS 細胞研究センター | CREST 研究補助員    | 研究チーム事務業務及びデータ整理 | H18.8～H21.3  |
|   | 島津 祐子 | インターグループ                        | 派遣社員           | 研究チーム事務業務        | H20.2～H21.3  |
|   | 西川 絵理 | ヒューマンリソシア                       | 派遣社員           | 研究チーム事務業務        | H20.2～H21.3  |

## §5 招聘した研究者等

該当なし

## §6 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 22 件)

1. Okita, K., Nakagawa, M., Hong, H., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science* **322**:949-953, 2008.
2. Aoi, T., Yae, K., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Okita, K., Takahashi, K., Chiba, T., and Yamanaka, S. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science* **321**:699-702, 2008.
3. Nakagawa, M., Koyanagi, M., Tanabe, K., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Okita, K., Mochiduki, Y., Takizawa, N., and Yamanaka, S. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* **26**:101-106, 2007.
4. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* **2**:3081-3089, 2007.
5. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* **131**:861-872, 2007.
6. Yoshikane, N., Nakamura, N., Ueda, R., Ueno, N., Yamanaka, S., and Nakamura, M. Drosophila NAT1, a homolog of the vertebrate translational regulator NAT1/DAP5/p97, is required for embryonic germband extension and metamorphosis. *Dev Growth Differ* **49**:623-634, 2007.
7. Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Generation of germline-competent induced



- pluripotent stem cells. *Nature* **448**:313-317, 2007.
8. Uemoto, Y., Suzuki, S., Terada, N., Ohno, N., Ohno, S., Yamanaka, S., and Komada, M. Specific role of the truncated betaIV-spectrin Sigma6 in sodium channel clustering at axon initial segments and nodes of Ranvier. *J Biol Chem* **282**:6548-6555, 2007.
  9. Nimura, K., Ishida, C., Koriyama, H., Hata, K., Yamanaka, S., Li, E., Ura, K., and Kaneda, Y. Dnmt3a2 targets endogenous Dnmt3L to ES cell chromatin and induces regional DNA methylation. *Genes Cells* **11**:1225-1237, 2006.
  10. Takahashi, K., and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* **126**:663-676, 2006.
  11. Tanaka, T.S., Lopez de Silanes, I., Sharova, L.V., Akutsu, H., Yoshikawa, T., Amano, H., Yamanaka, S., Gorospe, M., and Ko, M.S. Esg1, expressed exclusively in preimplantation embryos, germline, and embryonic stem cells, is a putative RNA-binding protein with broad RNA targets. *Dev Growth Differ* **48**:381-390, 2006.
  12. Imamura, M., Miura, K., Iwabuchi, K., Ichisaka, T., Nakagawa, M., Lee, J., Kanatsu-Shinohara, M., Shinohara, T., and Yamanaka, S. Transcriptional repression and DNA hypermethylation of a small set of ES cell marker genes in male germline stem cells. *BMC Dev Biol* **6**:34, 2006.
  13. Amano, H., Itakura, K., Maruyama, M., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. Identification and targeted disruption of the mouse gene encoding ESG1 (PH34/ECAT2/DPPA5). *BMC Dev Biol* **6**:11, 2006.
  14. Takahashi, K., Nakagawa, M., Young, S.G., and Yamanaka, S. Differential membrane localization of ERas and Rheb, Two Ras-related proteins involved in the PI3 kinase / mTOR pathway. *J Biol Chem* **280**:32768-32774, 2005.
  15. Maruyama, M., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. Differential roles for SOX15 and SOX2 in transcriptional control in mouse embryonic stem cells. *J Biol Chem* **280**:24371-24379, 2005.
  16. Wang, X., Beugnet, A., Murakami, M., Yamanaka, S., and Proud, C.G. Distinct signaling events downstream of mTOR co-operate to mediate the effects of amino acids and insulin on initiation factor 4E-binding proteins. *Mol Cell Biol* **25**:2558-2572, 2005.
  17. Takahashi, K., Maruyama, M., Tokuzawa, Y., Murakami, M., Oda, Y., Yoshikane, N., Makabe, K.W., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Evolutionarily conserved non-AUG translation initiation in *NAT1/p97/DAP5 (EIF4G2)*. *Genomics* **85**:360-371, 2005.
  18. Hamazaki, T., Oka, M., Yamanaka, S., and Terada, N. Aggregation of embryonic stem cells induces Nanog repression and primitive endoderm differentiation. *J Cell Sci* **117**:5681-5686, 2004.
  19. Tomoda, K., Kato-Yoneda, N., Fukumoto, A., Yamanaka, S., and Kato, J.Y. Multiple functions of Jab1 are required for early embryonic development and growth potential in mice. *J Biol Chem* **279**: 43013-43018, 2004.
  20. Murakami, M., Ichisaka, T., Maeda, M., Oshiro, N., Hara, K., Edenhofer, F., Kiyama, H., Yonezawa, K., and Yamanaka, S. mTOR is essential for growth and proliferation in early mouse embryos and embryonic stem cells. *Mol Cell Biol* **24**:6710-6718, 2004.
  21. Matsuda, E., Shigeoka, T., Iida, R., Tocharus, C., Yamanaka, S., Kawaichi, M., and Ishida, Y.



Expression profiling with arrays of randomly disrupted genes in mouse ES cells leads to in vivo functional analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**:4170-4174, 2004.

22. Mak, W., Nesterova, T.B., de Napoles, M., Appanah, R., Yamanaka, S., Otte, A.P., and Neil Brockdorff, N. Reactivation of the paternal X chromosome in early mouse embryos. *Science* **303**:666-669, 2004.

(2)学会発表(国際学会発表及び主要な国内学会発表)

① 招待講演 (国内会議 156 件、国際会議 36 件)

1. 青井貴之：iPS 細胞研究の現状と課題 長崎大学 第 17 回グローバル COE セミナー (2008.9.24 長崎)
2. 山中伸弥：iPS 細胞の可能性と課題 第 13 回アジア太平洋リウマチ会議 開会式特別講演 (2008.9.23 横浜)
3. 山中伸弥：iPS 細胞の可能性と課題 万有製薬株式会社 第 4 回 Kansai Cardiovascular Consortium 特別講演(2008.9.20 大阪)
4. 山中伸弥：iPS 細胞の展望と課題 第 17 回日本組織適合性学会大会 第 44 回日本移植学会総会 合同特別講演 (2008.9.19 大阪)
5. 山中伸弥：iPS, Perspective and Challenge. 2nd International SOX Meeting Opening lecture (2008.9.16 兵庫)
6. Yamanaka, S.：Induction of Pluripotency by Defined Factors. Seminar in College of Life Sciences, Peking University (2008.9.11 北京)
7. Yamanaka, S.：iPS Cell, Perspective and Challenge. The Shaw Prize Public Lectures (2008.9.10 香港)
8. Yamanaka, S.：Induction of Pluripotency by Defined Factors. Workshop on Cellular Reprogramming, Development and Stem Cells (2008.9.8 香港)
9. 中川誠人：iPS 細胞の現状と再生医療への応用 第 9 回日本分子脳神経外科学会 特別講演(2008.8.31 京都)
10. Takahashi, K.: Induction of pluripotency by defined factors. Programming pluripotent cell identity (2008.8.27 スコットランド)
11. Yamanaka, S.：iPS cells – perspective and challenge. European Forum Alpbach 2008 Technology Forum (2008.8.21 オーストリア)
12. 山中伸弥：iPS 細胞の可能性と課題 清和政策研究会 夏季研究会 (2008.8.19 神奈川)
13. Yamanaka, S.：iPS Cell. First Annual Stem Cell Symposium on the Bay (2008.8.8 米国)
14. 山中伸弥：iPS 細胞がつくる新しい医学 三重銀トップセミナー(2008.7.22 大阪)
15. 沖田圭介：人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の展望と課題 日本医師会生涯教育講座 (第 1 回) (2008.7.19 愛媛)

16. 山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 慶應 MCC 定例講演会『夕学五十講』 (2008.7.22 東京)
17. 山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 SMBC トップセミナー (2008.7.16 大阪)
18. 山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 SMBC トップセミナー (2008.7.9 東京)
19. 山中伸弥: iPS 細胞の可能性と課題 中日懇話会 400 回記念会 特別講演 (2008.7.8 東京)
20. 山中伸弥: Reconstruction of Nuclear Reprogramming by Defined Factors. 上原記念生命科学財団 システムバイオロジー—複雑な生命システム理解への挑戦— (2008.7.1 東京)
21. 中川誠人: iPS 細胞の研究の最新動向と今後の応用展開～再生医療への応用～ 技術情報協会 技術セミナー (2008.6.27)
22. 山中伸弥: iPS 細胞の展望と課題 神戸大学 神戸カンファレンス 特別講演 (2008.6.27 神戸)
23. 山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 広島ライオンズクラブ市民公開講座 (2008.6.24 広島)
24. 山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 毎日 21 世紀フォーラム第 73 回例会 (2008.6.10 大阪)
25. 山中伸弥: iPS 細胞の可能性と課題 奈良県立医科大学精神医学教室同門会・三山会学術講演会 (2008.6.7 大阪)
26. 山中伸弥: NAIST での教育研究を振りかえって 日経産業新聞フォーラム 2008 「NAIST の戦略—先端科学技術と環境との調和、共生、融合」 (2008.6.5 東京)
27. 山中伸弥: iPS 細胞の展望と課題 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会 特別講演 (2008.5.23 東京)
28. 中川誠人、山中伸弥: iPS 細胞がつくる新しい医学 山梨科学アカデミー平成 20 年度第 1 回交流会 (2008.5.26 山梨)
29. 高橋和利、山中伸弥: iPS 細胞の展望と課題 日本組織培養学会第 81 回大会公開シンポジウム 公開シンポジウム (2008.5.20 茨城)
30. 山中伸弥: 人工多能性幹細胞の可能性と課題 大阪臨床整形外科医会研修会 特別講演 (2008.5.17 大阪)
31. 沖田圭介、山中伸弥: iPS 細胞の展望と課題 第 6 回幹細胞シンポジウム 特別講演 (2008.5.16 東京)
32. 中川誠人、山中伸弥: iPS 細胞の展望と課題 日本実験動物科学技術 2008 特別講演 (2008.5.15 宮城)
33. 山中伸弥: Perspective of iPS cells. 毛髪研究サテライトシンポジウム 特別講演 (2008.5.13 京都)

34. 山中伸弥 : iPS Cells – Perspective and Challenge. 独立行政法人科学技術振興機構 国際シンポジウム「iPS 細胞研究が切り拓く未来」(2008.5.11 京都)
35. 山中伸弥 : iPS 細胞の可能性と課題 第 16 回近畿臍帯血幹細胞移植研究会 特別講演 (2008.5.10 大阪)
36. 山中伸弥 : 多能性幹細胞研究のインパクト—iPS 細胞研究の今後 大塚製薬株式会社 第 26 回川内カンファレンス 特別講演 (2008.5.1 徳島)
37. 山中伸弥 : iPS 細胞の展望と課題 シンポジウム 毎日新聞社「iPS 細胞研究の展望と課題」 特別講演 (2008.4.15 東京)
38. 山中伸弥 : Induction of pluripotency by defined factors. The 3rd International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest Under Stress (2008.4.9 沖縄)
39. 山中伸弥 : iPS 細胞研究で学んだこと 平成 20 年度神戸大学入学式 記念講演 (2008.4.8 神戸)
40. 山中伸弥 : iPS 細胞がつくる新しい医学 2007 年度朝日賞受賞記念講演会 (2008.3.21 東京)
41. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 7 回日本再生医療学会 (2008.3.14 愛知)
42. Yamanaka, S : Generation of iPS cells from adult human fibroblasts. Keystone Symposia “Signaling Pathways in Cancer and Development” (2008.3.25 米国)
43. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 7 回日本再生医療学会 (2008.3.14 愛知)
44. 山中伸弥 : iPS 細胞の可能性と課題 第一三共株式会社 北九州市学術講演会 (2008.3.11 福岡)
45. 山中伸弥 : iPS 細胞の可能性と課題 財団法人神奈川科学技術アカデミー KAST フォーラム 3 (2008.3.8 神奈川)
46. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞がつくる新しい医学 京都大学 附置研究所 センターシンポジウム (2008.3.8 神奈川)
47. 山中伸弥 : ヒト iPS 細胞の解析 東京大学 医科学研究所 平成 19 年度特定領域研究幹細胞の可塑性と未分化性維持機構成果公開シンポジウム (2008.2.27 東京)
48. 山中伸弥 : iPS 細胞研究の今後の展望と課題 自由民主党 科学技術創造立国推進調査会・ライフサイエンス推進議員連盟合同会議 (2008.2.26 東京)
49. 山中伸弥 : 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の可能性 四天王寺病院 第 25 回学術講演会 (2008.2.23 大阪)
50. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. The 4<sup>th</sup> Annual Stem Cell Conference “Stem Cell Regulation and Reprogramming” (2008.2. 8 米国)

51. Yamanaka, S. : Regenerative Medicine: Reprogramming the Cell. World Economic Forum Annual Meeting 2008 (2008.1.25 スイス)
52. 山中伸弥 : The Discovery and Future of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells. 第1回熊本大学グローバルCOE国際シンポジウム (2008.1.16 熊本)
53. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞がつくる新しい医学 独立行政法人 工業所有権情報・研修館 技術研修 (2008.1.9 東京)
54. 山中伸弥 : iPS 細胞の研究現状と今後の課題について 社団法人 日本外国特派員協会 報道昼食会 (2008.1.9 東京)
55. 山中伸弥 : iPS 細胞の樹立 科学技術振興機構 (JST) 特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクトーiPS 細胞研究の今後ー」 (2007.12.25 京都)
56. 山中伸弥 : これからの iPS 細胞研究 科学技術振興機構 (JST) 特別シンポジウム「多能性幹細胞研究のインパクトーiPS 細胞研究の今後ー」 (2007.12.25 京都)
57. 山中伸弥 : 分化多能性と miRNA 東レ株式会社 BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.13 神奈川)
58. 山中伸弥 : ChIP-on-Chip および CGH アレイから見た人工多能性 (iPS) 細胞 アジレント・テクノロジー BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.11 神奈川)
59. Yamanaka, S. : Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells from adult mouse somatic cells. BMB2007 (第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.11 神奈川)
60. 山中伸弥 : 分化多能性の維持と誘導 奈良先端科学技術大学院大学 特別講演 (2007.12.6 奈良)
61. Yamanaka, S. : Generation of Germline-Competent Induced Pluripotent Stem Cells. Myenburg Cancer Research Award Symposium (2007.11.26 ドイツ)
62. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 大阪大学 第5回微研部員会主催セミナー (2007.11.21 大阪)
63. 山中伸弥 : 万能細胞への熱き情熱 大阪弁護士会会派 友新会 山中伸弥教授講演会 (2007.11.20 大阪)
64. 山中伸弥 : 特定因子によるマウス体細胞の初期化 第5回クロマチン・フロンティアーズ・ジャパン (2007.11.19 東京)
65. 山中伸弥 : 人工万能幹細胞の可能性と課題 大阪商工会議所 第8回次世代医療システム産業化フォーラム2007 (2007.11.16 京都)
66. 山中伸弥 : 人工多能性幹(iPS)細胞の可能性と課題 広島大学 第23回広島整形外科先端医学セミナー (2007.11.15 広島)

67. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. 第4回 OOTR 年次カンファレンス (2007.11.10 京都)
68. 山中伸弥 : 人工多能性幹(iPS)細胞の可能性と課題 自治医科大学 大学院特別講義 (2007.11.8 栃木)
69. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. 第21回国際哺乳類ゲノム会議 (IMGC2007) (2007.10.29 京都)
70. Yamanaka, S. : Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. 名古屋大学 医学部 第4回 21世紀 COE 国際シンポジウム (2007.10.26 名古屋)
71. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. EMBO Conference Series, Advances in Stem Cell Research (2007.10.12 スウェーデン) keynote speaker
72. Yamanaka, S. : Generation of pluripotency by tumor-related factors. 第66回日本癌学会学術総会 (2007.10.5 横浜)
73. Yamanaka, S. : Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. National Heart, Lung, and Blood Institute, Symposium on Cardiovascular Regenerative Medicine (2007.10.1 アメリカ)
74. 山中伸弥 : Induction of pluripotency by defined factors. 再生医療に関する京都大学再生医科学研究所国際シンポジウム (2007.9.19 京都)
75. 山中伸弥 : iPS 細胞の現状と課題 第14回 BRM・サイトカイン学術講演会 (2007.9.18 名古屋)
76. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., Aoi, T., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Generation of high quality iPS cells. Neuro2007 (第30回日本神経科学大会、第50回日本神経化学会大会、第17回日本神経回路学会大会 合同学会) (2007.9.12 横浜)
77. 山中伸弥 : 人工多能性幹(iPS)細胞の可能性と課題 再生医療の実現化プロジェクト 第4回成果発表会 (2007.9.9 横浜)
78. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞の現状と課題 第3回 Summer Vascular Conference (2007.9.8 東京)
79. 山中伸弥 : Update on iPS cell research. 京都大学再生医科学研究所、熊本大学発生医学研究センター、慶應義塾大学、CDB Joint Forum (2007.9.6 神戸)
80. 山中伸弥 : 人工多能性幹細胞の可能性と課題 第15回 CCB カンファレンス (2007.8.30 大阪)
81. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第1回 ClassA システムバイオロジーセミナー in 関西 (2007.8.30 大阪)
82. 山中伸弥 : 人工万能 (iPS) 幹細胞の可能性と課題 平成19年度大阪市立大学整形外科同門勤務医会 (2007.8.25 大阪)
83. 山中伸弥 : Induction of pluripotency by defined factors. 理化学研究所横浜研究所 セミナー

(2007.8.8 横浜)

84. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 生化学若い研究者の会 第 47 回生命科学 夏の学校 (2007.8.4 埼玉)
85. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 25 回日本ヒト細胞学会学術集会 (2007.8.3 東京)
86. 高橋和利、山中伸弥 : 誘導多能性幹 (iPS) 細胞作成法の改良 第 28 回日本炎症・再生医学会 (2007.8.3 東京)
87. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 28 回日本炎症・再生医学会 (2007.8.2 東京)
88. 山中伸弥 : 万能幹細胞とはななに? 京都大学再生医科学研究所 第 2 回公開講演会 (2007.7.28 京都)
89. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. Stem Cell Manchester 2007 Conference (2007.7.16 イギリス)
90. Yamanaka, S. : Induction of pluripotency by defined factors. University of Sheffield 2007 International One Day Symposium "Human Embryonic Stem Cells – Progress Towards Cell Therapy" (2007.7.13 イギリス)
91. 山中伸弥 : Nanog-GFP マウスと第 2 世代人工万能幹細胞 第 17 回日本サイトメトリー学会学術集会ランチョンセミナー (2007.7.6 千葉)
92. 山中伸弥 : iPS 細胞の課題と可能性 第 21 回モロシヌス研究会 (2007.6.30 兵庫)
93. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 10 回記念阪大医療組織工学フォーラム (2007.6.29 大阪)
94. 山中伸弥 : Generation of pluripotency by defined factors. 第 13 回日本遺伝子治療学会 (2007.6.29 名古屋)
95. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 文部科学省 第 46 回特定胚及びヒト ES 細胞研究専門委員会 (2007.6.26 東京)
96. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., Aoi, T., Ichisaka, T., and Yamanaka, S.: Generation of high quality iPS cells. The 5<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting (2007.6.18 オーストラリア)
97. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 80 回日本内分泌学会学術総会 (2007.6.15 東京)
98. 山中伸弥 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞の現状と課題 第 3 回再生医薬情報交換会 (2007.6.12 大阪)
99. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., Aoi, T., Ichisaka, T., and Yamanaka, S.: Generation of high quality iPS cells. 第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会 (2007.5.30 福岡)

100. 山中伸弥 : digital differential display から見えてきた ES 細胞の秘密 特定領域研究技術開発計画班会議 (2007.5.28 静岡)
101. 山中伸弥 : 人工万能幹細胞の可能性と課題 第 80 回日本整形外科学会学術総会 (2007.5.26 神戸)
102. 山中伸弥、一阪朋子、沖田圭介、高橋和利 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 54 回日本実験動物学会総会 (2007.5.24 東京)
103. 山中伸弥 : iPS 細胞の最前線と今後の戦略 バイオフィナンスギルド第 5 期セミナー (5 月度) (2007.5.17 東京)
104. 山中伸弥 : 人工万能幹(iPS)細胞の可能性と課題 第 4 回リン酸化ネットワーク研究会 (2007.5.12 福岡)
105. Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., Aoi, T., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Generation of high quality iPS cells. The 2<sup>nd</sup> International Conference on Cell Therapy and Regenerative Medicine (2007.4.24 スペイン)
106. 山中伸弥 : 人工万能幹細胞の可能性と課題 熊本大学大学院セミナー (2007.4.18 熊本)
107. 山中伸弥 : 万能細胞遺伝子 科学技術政策研究所シンポジウム 科学技術と社会をつなぐ～ナイスステップな研究者 2006 からのメッセージ～ (2007.4.13 東京)
108. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 6 回 Cutting Edge Forum (CEF) (2007.4.11 大阪)
109. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 23 回 Health&Science twenty-twenty (2007.4.10 東京)
110. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 27 回日本医学会総会 (2007.4.6 大阪)
111. Yamanaka, S. : Generation of pluripotency by defined factors. Center for Developmental Biology, RIKEN Kobe Institute, CDB Symposium 2007 (2007.3.28 神戸)
112. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 第 6 回日本再生医療学会総会 (2007.3.13 横浜)
113. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 信州大学 信州循環器イブニングセミナー (2007.2.28 長野)
114. 山中伸弥 : 癌関連因子による体細胞の初期化誘導 平成 18 年度文部科学省 科学研究費補助金がん研究に関わる特定領域 がん特定研究合同シンポジウム (2007.2.23 東京)
115. 山中伸弥 : 人工万能細胞の可能性 日本弁理士会近畿支部 2006 年度ベンチャーサポーターズ勉強会 (2007.2.10 大阪)
116. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 平成 14～18 年度文部科学省特定領域研究 糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節 第 5 回公開シンポジウム

(2007.2.9 東京)

117. Yamanaka, S. : Yin and Yang of induced pluripotent stem (iPS) cells. The Fourth International Symposium “Hiroshima University 21<sup>st</sup> Century COE Program” (2007.2.7 広島)
118. 山中伸弥 : 人工万能幹 (iPS) 細胞の可能性と課題 国立国際医療センター 第 31 回医薬会セミナー (2007.1.24 東京)
119. 山中伸弥 : 人工万能細胞 (iPS 細胞) の可能性 プロジェクト形成研究会 C 第 5 回研究会 (2007.1.19 名古屋)
120. Yamanaka, S. : Yin and Yang of induced pluripotent stem (iPS) cells. The 21<sup>st</sup> Century COE Program International Symposium (2007.1.16 奈良)
121. 山中伸弥 : 人工万能幹細胞の可能性と課題 東京テクノ・フォーラム 21 第 99 回研究交流会 (2007.1.15 東京)
122. 山中伸弥 : 人工万能幹細胞の可能性と課題 富士レビオ株式会社講演 (2006.11.2 東京)
123. 山中伸弥 : 誘導多能性幹細胞 (iPS 細胞) の可能性 京都大学「医学領域」産学連携推進機構 第 2 回産学情報交流会 (2006.10.20 京都)
124. 山中伸弥 : ES 細胞の機能維持と分化の分子メカニズム 愛媛大学講演 (2006.10.13 愛媛)
125. 山中伸弥 : マウス体細胞における分化多能性の誘導 財団法人国際高等研究所シンポジウム (2006.10.7 京都)
126. 山中伸弥 : 体細胞から多能性幹細胞を誘導する因子の同定 慶応義塾大学医学部 再生医学セミナー (2006.10.5 東京)
127. 山中伸弥 : 多能性幹細胞-現状と展望 ライフサイエンス基礎セミナー (2006.10.5 東京)
128. 山中伸弥 : 体細胞から多能性幹細胞を誘導する因子の同定 神戸大学大学院医学系研究科 第 15 回 COE 講演会 (2006.10.3 兵庫)
129. 山中伸弥 : 人工万能細胞 (iPS 細胞) の可能性 「第 5 回関西バイオの未来を考える会」セミナー (2006.10.2 大阪)
130. Yamanaka S. : Mechanisms/pathways controlling stem cell function. Going to the roots of the stem cell controversy, Workshop 3-Hope, Hype, Honesty and Hypocrisy (2006.9.28 ノルウェー)



- 一)
131. Takahashi K, and Yamanaka S. : Identification of factors that generate pluripotent stem cells from fibroblast culture. Stem cells: What future for therapy? –scientific aspects and bioethical problems (2006.9.15 バチカン)
  132. 山中伸弥 : ES 細胞研究の現状と展開 第 16 回日本脊椎関節炎研究会 (2006.9.9 奈良)
  133. Yamanaka S. : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, University of California San Francisco (2006.9.5 米国)
  134. Yamanaka S. : Identification of factors that generate pluripotent stem cells from fibroblast culture. Cold Spring Harbor Laboratory meeting on Mouse Molecular Genetics (2006.8.30 米国)
  135. 山中伸弥 : 特定因子による多能性幹細胞の誘導 第 3 回六甲カンファレンス (2006.8.27 兵庫)
  136. 山中伸弥 : ES 細胞の課題とその克服 第 7 回運動器科学研究会 (2006.8.25 滋賀)
  137. 山中伸弥 : 核初期化による多能性幹細胞の樹立 第 18 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム (2006.8.24 長野)
  138. 山中伸弥 : 核初期化による多能性幹細胞の樹立 第 18 回再生医療・細胞治療研究会 (2006.7.28 東京)
  139. 山中伸弥 : 核初期化による多能製幹細胞の樹立 鳥取大学医学部生命科学科「大学院セミナー」 (2006.7.11 鳥取)
  140. 山中伸弥 : Identification of Factors that Generate ES-like Pluripotent Cells from Fibroblast Culture. 4<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting (2006.6.30 カナダ)
  141. 山中伸弥 : 核初期化による多能製幹細胞の樹立 第 33 回東京大学医科学研究所創立記念シンポジウム「再生医療と幹細胞」 (2006.6.1 東京)
  142. 山中伸弥 : Identification of Factors That Generate Pluripotent Stem Cells from Fibroblast Culture. The Joint Symposium of the IVR 50<sup>th</sup> Anniversary Symposium and the 2nd International Symposium of Institutes Network “Revisiting Life Science from Half Century of Virus Research” (2006.5.30 京都)

143. 山中伸弥 : Nuclear Reprogramming without Embryos. 日本組織培養学会創立 50 周年記念国際シンポジウム「ヒト ES 細胞研究の最前線」(2006.5.24 東京)
144. Yamanaka S. : Pluripotency and Nuclear Reprogramming. The 2006 Keystone Symposium on Stem Cells (2006.3.28 カナダ)
145. Tsubooka N, Ichisaka T, Nakagawa M, and Yamanaka S. : Loss of *Shall4* Leads to Early Embryonic Lethality in Homozygous Null Mice and Neural Tube Closure Defects and Imperforate Anus in Heterozygous Embryos. The 5<sup>th</sup> JBS Symposium (2006.3.1 群馬)
146. 山中伸弥 : ES 細胞の現状と展開 堺市医師会外科会学術講演会 (2006.1.21 大阪)
147. 山中伸弥 : ES 細胞の研究の現状と展開 第 9 回岡山外科バイオ・レスポンス研究会 (2006.1.13 岡山)
148. 今村公紀、山中伸弥 : ES 細胞特異発現遺伝子群 (ECAT) のエピジェネティックス解析 第 2 回クロマチン・フロンティアーズ・ジャパン (2005.12.22 京都)
149. 山中伸弥 : ES 細胞における多能性維持機構 第 28 回日本分子生物学会年会「バイオテクノロジーセミナー」(2005.12.9 福岡)
150. 中川誠人、山中伸弥 : Regulation of gene expression by transcription factors and epigenetic modification in mouse ES cells. 15<sup>th</sup> Lake Shirakaba Conference (2005.11.29 デンマーク)
151. 山中伸弥 : Roles of the PI3 kinase pathway in mouse embryonic stem cells. 「細胞周期制御」国際シンポジウムーCell Cycle and Developmentー (2005.11.21 名古屋)
152. 山中伸弥 : ES 細胞研究の現状と課題 第 44 回日本臨床細胞学会秋期大会ランチョンセミナー3 (2005.11.12 奈良)
153. 山中伸弥 : Inner cell mass and embryonic stem cells : Similarities and differences. 2<sup>nd</sup> International Symposium and annual meeting of Dynamics of Developmental Systems (2005.11.5 千葉)
154. 山中伸弥 : ES 細胞の現状と展望 第 7 回京都サイトカイン研究会 (2005.9.2 京都)

155. 山中伸弥 : 分化多能性の分子基盤 第 9 回 Molecular Cardiovascular Conference (2005.8.28 北海道)
156. 山中伸弥 : ECAT: ES Cell Associated Transcripts. The 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the Korean Association of Biological Sciences (2005.8.18 韓国)
157. 山中伸弥 : Factors maintaining pluripotency and rapid proliferation of murine ES cells. Seminars at Hanyang University (2005. 8.16 韓国)
158. 山中伸弥 : Roles of PI3 kinase pathway in mouse ES cells. BioScience 2005 (2005.7.19 英国)
159. 山中伸弥 : ES 細胞の現状と課題 The 3<sup>rd</sup> Metabolic Syndrome Conference (2005.7.16 京都)
160. 山中伸弥 : ES 細胞研究の現状と臨床応用への展開 第 5 回心血管再生先端治療フォーラム (2005.7.9 東京)
161. 山中伸弥 : Regulatory Proteins Required for Maintenance of Pluripotency in Embryonic Stem Cells. The 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology (2005.6.27 シンガポール)
162. 山中伸弥 : Factors maintaining pluripotency and rapid proliferation of murine ES cells. Seminar at Johns Hopkins University, School of Medicine, Institute for Cell Engineering (2005.6.21 米国)
163. 山中伸弥 : 再生医療とクローン技術～整形外科領域への展望～ 市整会学術講演会 (2005.6.18 大阪)
164. 山中伸弥 : Regulation of gene expression by transcription factors and epigenetic modification in mouse ES cells. 第 58 回日本細胞生物学会 (2005.6.15 埼玉)
165. 山中伸弥 : ES 細胞の分化多能性と高い増殖の分子メカニズム 第 7 回消化器病病態研究会 (2005.5.13 名古屋)
166. 山中伸弥 : Factors Promoting Rapid Proliferation of Embryonic Stem Cells. Seminar at Genomics Research Center, Academia Sinica (2005.4.18 台湾)
167. 山中伸弥 : Factors Maintaining Pluripotency of ES Cells. The 1st meeting of the Taiwan Stem

Cell Society (2005.4.16 台湾)

168. 山中伸弥: ES 細胞と再生医学-現状と展望 第 19 回皮膚疾患の病態と治療シンポジウム (2005.4.2 東京)
169. 村上未玲、原賢太、一阪朋子、米澤一仁、山中伸弥: ES 細胞の増殖を制御する mTOR および関連因子の解析 第 110 回日本解剖学会総会シンポジウム (2005.3.29-31 富山)
170. 山中伸弥: 分化多能性と生殖細胞分化 第 1 回特定領域研究「性分化機構の解明」領域会議 (2005.3.23 熊本)
171. 山中伸弥: Factors Maintaining Pluripotency. Keystone Symposium (2005.2.14 カナダ)
172. 山中伸弥: ES 細胞の現状と展望 第 33 回九大第一内科最新医学セミナー (2005.1.18 京都)
173. 山中伸弥: 哺乳動物における分化多能性 発生生物学のフロンティア (2004.12.20 京都)
174. 山中伸弥: Digital Differential Display - A Powerful Tool to Define Molecular Signature. Frontiers in Biomedical Research, HKU 2004 (2004.12.3 香港)
175. 山中伸弥: Factors that maintain pluripotency in embryonic stem cells. 第 17 回内藤カンファレンス (2004.11.17 神奈川)
176. 山中伸弥: ES 細胞における分化多能性と高い増殖能の維持機構 第 9 回遺伝子実験施設セミナー (2004.11.5 熊本)
177. 山中伸弥: ES 細胞における分化多能性と増殖能の分子機構 第 5 回心血管再生医学研究会 (2004.10.30 東京)
178. 山中伸弥: ES 細胞における分化多能性と高い増殖能の維持メカニズム 第 66 回日本血液学会総会, 第 46 回臨床血液学会総会 (2004.9.19 京都)
179. 山中伸弥: ES 細胞の未分化性 第 2 回血管病研究会 (2004.8.27 兵庫)
180. 山中伸弥: ES 細胞における多能性と増殖能の維持メカニズム 第 22 回内分泌・代謝学サマーセミナー (2004.8.21 兵庫)
181. 山中伸弥: ES 細胞における分化多能性と高い増殖能の維持機構 第一回疾患モデル動

物開発セミナー「ES細胞と遺伝子操作マウス」(2004.8.9 宮城)

182. 山中伸弥: トランスクリプトーム解析から見えてきた ES 細胞の秘密 第 31 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2004.7.7 大阪)
  183. 山中伸弥: ES 細胞の生物学—臨床応用の実現を目指して 高知医科大学 高知大学医学部 (2004.6.25 高知)
  184. 山中伸弥: 万能細胞が孕む腫瘍形成の克服 東京テクノフォーラム 21 (2004.6.15 東京)
  185. 山中伸弥: Global Analyses of target genes of Nanog and STAT3 in mouse embryonic stem cells. 2nd ISSCR Annual Meeting (2004.6.11 米国)
  186. 山中伸弥: Upstream and downstream regulators of Nanog and ERas, two important molecules in ES cell biology. The 61<sup>st</sup> Annual Meeting 2004, From Molecules To Systems (2004.5.26 韓国)
  187. 山中伸弥: ES 細胞の増殖を支えるシグナル伝達 日本分子生物学会 第 4 回春季シンポジウム (2004.5.19 奈良)
  188. 山中伸弥: ES 細胞とクローン技術 第 87 回近畿臨床歯科麻酔研究会 (2004.4.17 大阪)
  189. 山中伸弥: マウス ES 細胞における自己複製の分子機構 Aging Science Forum (2004.4.10 東京)
  190. 山中伸弥: ES 細胞における初期化因子の探索: 真に医学応用できる多能性幹細胞の樹立を目指して 21 世紀プログラム 第 1 回若手シンポジウム 「環境応答の分子機構とバイオ機能の高度利用」 (2004.3.5 栃木)
  191. 山中伸弥: Upstream and Downstream Regulators of Nanog and ERas, Two Important Molecules in ES Cell Biology. Keystone Symposium: Stem Cells (2004.1.24 米国)
  192. 山中伸弥: The Homeoprotein Nanog is Required for Maintenance of Pluripotency in Mouse Epiblast and ES cells. 2003 Seoul Symposium on Stem Cell Research (2003.10.28 韓国)
- ② 口頭発表 (国内会議 37 件、国際会議 5 件)
1. Yamanaka, S.: Induction of pluripotency by defined factors. Inauguration of Institute for Frontier Medical Science, Kyoto University (2008.2.19 京都)
  2. 山中伸弥: 人工多能性幹 (iPS) 細胞研究の進歩 (ヒト皮膚細胞から iPS 細胞の樹立) 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム (2007.12.14 東京)

3. 坪岡則子 : ES 細胞における Zn フィンガータンパク質 Sall4 の機能解析 Cosmo Bio in partnership with Abcam. 第 5 回クロマチン・フロンティアーズ・ジャパン (2007.11.19 東京)
4. Miura, K., Ogawa, D., Nishino, M., Tomisato, S., Okada, Y., Ikeda, E., Okita, K., Takahashi, K., Kohda, K., Yuzaki, M., Yamanaka, S., and Okano, H.: Neural derivation from induced pluripotent stem cells. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.11 神奈川)
5. 青井貴之、一阪朋子、高橋和利、沖田圭介、中川誠人、山中伸弥 : 成体マウスからの生殖系列に分化可能な人工多能性幹細胞誘導 BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.11 神奈川)
6. 小柳三千代、青井貴之、沖田圭介、高橋和利、中川誠人、山中伸弥 : マウス体細胞の初期化に関わる microRNA の探索とその機能解析 BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.11 神奈川)
7. Yae, K. : Analyses of retroviral integration in induced pluripotent stem (iPS) cells. The 3<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Korean Society for Stem Cell Research (2007.11.29 韓国)
8. 沖田圭介、一阪朋子、山中伸弥 : Nanog レポーターを用いた誘導多能性幹細胞の樹立 第 28 回日本炎症・再生医学会 (2007.8.3 東京)
9. 三浦恭子、小川大輔、岡田洋平、沖田圭介、高橋和利、中川誠人、山中伸弥、岡野英之 : iPS (induced pluripotent stem) 細胞を用いた神経細胞の誘導 第 28 回日本炎症・再生医学会 (2007.8.2 東京)
10. 沖田圭介、一阪朋子、山中伸弥 : Nanog レポーターを用いた誘導多能性幹細胞の樹立 第 5 回幹細胞シンポジウム (2007.5.19 淡路)
11. 山中伸弥 : Pluripotency and Nuclear Reprogramming. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress (2006.6.22 京都)
12. 高橋和利、一阪朋子、山中伸弥 : 繊維芽細胞培養から ES 類似細胞を誘導する因子の同定 第 4 回幹細胞シンポジウム (2006.5.19 東京)
13. 山中伸弥 : 核初期化による多能性幹細胞の樹立 京大臨床心血管再生研究会 第 4 回シンポジウム～文部科学省“再生医療の実現化プロジェクト”幹細胞治療開発領域～ (2006.2.8 京都)
14. 山中伸弥 : ES 細胞における分化多能性と増殖 京都大学再生医科学研究所平成 17 年度学術講演会 (2005.12.22 京都)
15. 山中伸弥 : Pluripotency and the Homeobox Protein Nanog. International Symposium on Germ



Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (2005.12.18 京都)

16. 山中伸弥 : 細胞脱分化の誘導－拒絶反応と倫理的問題の多い多能性幹細胞樹立を目指して「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第2回公開シンポジウム (2005.12.16 東京)
17. 山中伸弥 : Roles of the PI3 kinase pathway in mouse embryonic stem cells. 第28回日本分子生物学会年会 (2005.12.9 福岡)
18. 山中伸弥 : 分化多能性の必須因子 Nanog の発現調節機構 第2回マクロチン・フロンティアーズ・ジャパン (2005.11.22 京都)
19. 山中伸弥 : Roles of Sox2 and Sox15 in mouse ES cells. The 1<sup>st</sup> SOX meeting (2005. 8.30 オーストラリア)
20. 山中伸弥 : Mechanisms underlying pluripotency and rapid proliferation of mouse embryonic stem cells. 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
21. 山中伸弥 : The making of pluripotent Stem Cells. Joint Forum- IFMS(京大再生研) , IMEG (熊本発生研) , CDB (理研発生・再生研) - (2004.11.22 兵庫)
22. 高橋和利、山中伸弥 : ES 細胞の有する類腫瘍特性に関する分子機構の解明 バイオ COE 2004 Summer Meeting - 第1回梅園賞講演会 (2004.7.24 奈良)
23. 村上未玲、原賢太、一阪朋子、米澤一仁、山中伸弥 : Essential role of mTOR in cell proliferation and growth in early mouse development and embryonic stem cell. Gordon conference Second messenger and protein phosphorylation (2004.6.20-25 米国)
24. Takahashi, K., Ichisaka, T., Young, SG., and Yamanaka S. : Unique properties of intracellular trafficking of ERas to plasma membrane. The 57<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Society for Cell Biology (2004.5.28 大阪)
25. 山中伸弥 : ES 細胞特異的遺伝子群 ECAT を利用した多能性幹細胞の選択 第2回幹細胞シンポジウム (2004.4.26 東京)
26. 山中伸弥 : 胚性幹 (ES) 細胞の増殖を促進している新規 Ras 蛋白質 ERas 第77回日本薬理学会年会 (2004.3.8 大阪)
27. 村上未玲、原賢太、一阪朋子、米澤一仁、山中伸弥 : mTOR is essential for Proliferation and Growth in Early Mouse Embryos and Embryonic Stem Cells. 21 century COE program, 2<sup>nd</sup> international symposium, The Molecular Network in Cellular Signal Transduction and

Environment Response (2004.1.20 奈良)

28. 山中伸弥: ERas and its downstream effectors in ES cell proliferation. 21 century COE program, 2<sup>nd</sup> international symposium, The Molecular Network in Cellular Signal Transduction and Environment Response (2004.1.19 奈良)
29. 山中伸弥: 胚性肝細胞特異的遺伝子群の同定と機能解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
30. 村上未玲、原賢太、一阪朋子、山中伸弥: 細胞成長を担う mTOR の機能解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
31. 丸山昌良、一阪朋子、山中伸弥: ECAT10 の機能解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
32. 高橋和利、一阪朋子、山中伸弥: ES 細胞の類腫瘍特性に関する分子機構解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
33. 小田泰昭、一阪朋子、山中伸弥: 未分化 ES 細胞で発現する ECAT9 の機能解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
34. 大澤道正、一阪朋子、山中伸弥: ES 細胞特異的ホメオボックス転写因子 Nanog の複合体解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
35. 伊藤宏晃、一阪朋子、山中伸弥: ホメオボックス遺伝子 Nanog と GATA6 のエンハンサー解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
36. 徳澤佳美、一阪朋子、山中伸弥: ES 細胞の多能性を維持する遺伝子 Nanog の標的遺伝子探索 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
37. 土屋秋穂、Jiraporn Tocharus、山中伸弥、岡千緒、川市正史: TGF- $\beta$  シグナルを制御する HtrA ファミリーの解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
38. 吉兼奈美、上野直人、山中伸弥、中村真: NAT1 はショウジョウバエにおいて細胞死シグナルの調節に関与するのか? 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003.12.10-13 兵庫)
39. Murakami, M., Hara, K., Ichisaka, T., Yonezawa, K., and Yamanaka S.: mTOR is essential for Proliferation and Growth in Early Mouse Embryos and Embryonic Stem Cells. The New Frontier of RNA Science, RNA 2003 Kyoto (2003.11.26 京都)
40. Imamura, M., and Yamanaka, S.: Molecular analysis of ECAT1 gene specifically expressed in ES cells. 5<sup>th</sup> SLB-NAIST-KRIBB Symposium, Signal Transduction Networks (2003.11.14 韓国)
41. Murakami, M., Hara, K., Ichisaka, T., Yonezawa, K., and Yamanaka S.: mTOR is essential for Proliferation and Growth in Early Mouse Embryos and Embryonic Stem Cells. 5<sup>th</sup> SLB-NAIST-KRIBB Symposium, Signal Transduction Networks (2003.11.14 韓国)
42. 山中伸弥: マウスのエピブラストと ES 細胞の多能性に必須のホメオプロテイン Nanog 第 76 回日本生化学会大会 (2003.10.16 横浜)

③ ポスター発表 (国内会議 48 件、国際会議 10 件)

1. Nakagawa, M., Mochiduki, Y., Takahashi, K., Okita, K., Takizawa, N., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells by family genes of SOX, OCT, KLF, and MYC transcription factors. 6th ISSCR Annual Meeting (2008.6.11 米国)
2. Takahashi, K., and Yamanaka, S. : Induction of human pluripotent stem cells by defined factors. 6th ISSCR Annual Meeting (2008.6.11 米国)
3. Miura, K., Tsuji, O., Okada, Y., Nishino, M., Ikeda, E., Okita, K., Takahashi, K., Matsuzaki, Y., Toyama, Y., Nakamura, M., Yamanaka, S., and Okano, H.: Directed neural differentiation of induced pluripotent stem cells. 6th ISSCR Annual Meeting (2008.6.11 米国)
4. 高橋和利 : ヒト人工多能性幹細胞の樹立 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム (2007.12.14 東京)
5. 三浦恭子 : 人工多能性幹 (iPS) 細胞を用いた神経系細胞の誘導 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム (2007.12.14 東京)
6. 青井貴之 : 成体マウスからの生殖系列に分化可能な人工多能性幹細胞誘導 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム (2007.12.14 東京)
7. 小柳三千代 : マウス細胞の初期化に関わる microRNA の探索とその機能解析 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム (2007.12.14 東京)
8. Nakagawa, M., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells by family genes. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.12 神奈川)
9. 沖田圭介、一阪朋子、山中伸弥 : Nanog レポーターを用いた人工多能性幹細胞の樹立 BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.12 神奈川)
10. 八戸宏二郎、青井貴之、沖田圭介、高橋和利、中川誠人、山中伸弥 : 人工多能性幹細胞におけるレトロウイルス挿入部位の解析 BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.12 神奈川)
11. 高橋和利、沖田圭介、中川誠人、山中伸弥 : 人工多能性幹細胞作成法の改良 BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.12 神奈川)
12. Miura, K., Ogawa, D., Nishino, M., Tomisato, S., Okada, Y., Ikeda, E., Okita, K., Takahashi, K., Kohda, K., Yuzaki, M., Yamanaka, S., and Okano, H. : Neural derivation from induced pluripotent stem cells. BMB2007 (第 30 回日本分子生物学会年会 第 80 回日本生化学会大会 合同大会) (2007.12.12 神奈川)

13. 青井貴之、一阪朋子、高橋和利、沖田圭介、中川誠人、山中伸弥：成体マウスからの生殖系列に分化可能な人工多能性幹細胞誘導 BMB2007（第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会）（2007.12.12 神奈川）
14. 小柳三千代、青井貴之、沖田圭介、高橋和利、中川誠人、山中伸弥：マウス体細胞の初期化に関わる microRNA の探索とその機能解析 BMB2007（第30回日本分子生物学会年会 第80回日本生化学会大会 合同大会）（2007.12.12 神奈川）
15. Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Germ-line competency of mouse induced pluripotent stem cells selected for nanog expression. 再生医療に関する京都大学再生医科学研究所国際シンポジウム（2007.9.19-20 京都）
16. Nakagawa, M., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Regulatory mechanism for production of induced pluripotent stem (iPS) cells. 京都大学再生医科学研究所、熊本大学発生医学研究センター、慶應義塾大学、CDB Joint Forum（2007.9.5-6 神戸）
17. Miura, K., Ogawa, D., Okada, Y., Okita, K., Takahashi, K., Nakagawa, M., Yamanaka, S., and Okano, H. : Neural derivation from induced pluripotent stem cells. 京都大学医学部附属病院 21世紀 COE プログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」平成19年度国際シンポジウム（2007.6.29-30 京都）
18. Nakagawa, M., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Regulatory mechanism for production of induced pluripotent stem (iPS) cells. The 5<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting（2007.6.17-20 オーストラリア）
19. Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Germ-line competency of mouse induced pluripotent stem cells selected for Nanog expression. The 5<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting（2007.6.17-20 オーストラリア）
20. Okita, K., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Establishment of BAC-Mediated Reporter Mice for Nanog, Oct 3/4, and SOX2. 4<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting（2006.6.30 カナダ）
21. Imamura, M., Miura, K., Hatano, K., Ichisaka, T., Nakagawa, M., Kanatsu-Shinohara, M., Shinohara, T., and Yamanaka, S. : DNA Hypermethylation of the Octamer/SOX Elements in the Male Germ Line of Mice. 4<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting（2006.6.29 カナダ）
22. Tsubooka, N., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Functional Analyses of ZN Finger Protein Sall4 Highly Expressed in Undifferentiated ES Cells and Early Embryos. 4<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting（2006.6.29 カナダ）
23. Takahashi, K., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Nuclear Reprogramming of Mouse Fibroblasts by Defined Factors. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress（2006.6.22 京都）

24. Hirano, T., Takahashi, K., Maruyama, M., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Roles of the Phosphoinositide-3 Kinase and Canonical Wnt Pathways in Self-Renewal of Mouse Embryonic Stem Cells. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11<sup>th</sup> FAOBMB Congress (2006.6.22 京都)
  
25. Takahashi, K., Hirano, T., Maruyama, M., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Role of phosphoinositide-3 kinase pathway in self-renewal of mouse embryonic stem cells. The 2006 Keystone Symposium on Stem Cells (2006.3.31 カナダ)
  
26. Imamura, M., Shinohara, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : DNA hypermethylation of the Octamer/Sox element in the male germ line of mice. The 5<sup>th</sup> JBS Symposium (2006.3.1 群馬)
  
27. Maruyama, M., Imamura, M., Itoh, H., Miura, K., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Expression control of the Nanog gene by transcription factors and epigenetic modification. The 5<sup>th</sup> JBS Symposium (2006.3.1 群馬)
  
28. Takahashi, K., Hirano, T., Maruyama, M., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Role of phosphoinositide-3 kinase pathway in self-renewal of mouse embryonic stem cells. The 5<sup>th</sup> JBS Symposium (2006.3.1 群馬)
  
29. Tsubooka, N., Ichisaka, T., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. : Functional analysis of Zn finger protein Sall4 highly expressed in undifferentiated ES cells. The 5<sup>th</sup> JBS Symposium (2006.3.1 群馬)
  
30. 丸山昌良、今村公紀、伊藤宏晃、三浦恭子、一阪朋子、中川誠人、山中伸弥 : 転写因子とエピジェネティック修飾による Nanog 遺伝子の発現調節機構 第2回 宮崎サイエンスキャンプ (2006.2.25 宮崎)
  
31. 高橋和利、丸山昌良、中川誠人、山中伸弥 : PI3kinase による ES 細胞の分化多能性維持機構 第2回 宮崎サイエンスキャンプ (2006.2.25 宮崎)
  
32. Oda, Y., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. : Functional analysis of GDF3, a TGF- $\beta$  superfamily gene expressed in undifferentiated embryonic stem cells. 4<sup>th</sup> NAIST Bio-COE International Symposium (2005.12.16-17 奈良)
  
33. 中川誠人 : マウス ES 細胞における分化多能性の維持機構 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第2回公開シンポジウム (2005.12.16 東京)

34. 沖田圭介：GFP ノックインを用いた Nanog 発現細胞の探索と解析 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第2回公開シンポジウム（2005.12.16 東京）
35. 丸山昌良：転写因子とエピジェネティック修飾による Nanog 遺伝子の発現調節機構 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第2回公開シンポジウム（2005.12.16 東京）
36. 中川誠人、坪岡則子、中村友紀、山中伸弥：Mechanism for maintaining pluripotency in mouse embryonic stem cells. 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
37. 沖田圭介、一阪朋子、中川誠人、山中伸弥：EGFP レポーターマウスを用いた生体における Nanog 陽性細胞の機能解析 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
38. 丸山昌弘、今村公紀、伊藤宏晃、三浦恭子、一阪朋子、中川誠人、山中伸弥：転写因子とエピジェネティック修飾による Nanog 遺伝子の発現調節機構 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
39. 村上未玲、一阪朋子、西澤雅子、岸本加恵、平松隆司、山中伸弥：初期胚発生と ES 細胞における Visfatin の機能解析 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
40. 今村公紀、篠原隆司、中川誠人、山中伸弥：未分化 ES 細胞特異的に発現する遺伝子群 ECAT における DNA メチル化状態のプロファイリング 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
41. 坪岡則子、一阪朋子、中川誠人、山中伸弥：未分化 ES 細胞で高発現する Zn フィンガータンパク質 Sall4 の機能解析 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
42. 三浦恭子、中川誠人、山中伸弥：未分化 ES 細胞と精巣特異的に発現する Rnf17 の発現及び遺伝子構造解析 第28回日本分子生物学会年会（2005.12.9 福岡）
43. Nakagawa, M., Tsubooka, N., Nakamura, T., and Yamanaka, S. : Mechanism for maintaining pluripotency in mouse embryonic stem cells. 文部科学省がん特定領域研究若手研究者ワークショップ（2005.9.1 長野）
44. 村上未玲、高橋和利、一阪朋子、岸本加恵、西澤雅子、平松隆司、山中伸弥：ES 細胞における ERas および Visfatin の機能解析 第3回幹細胞シンポジウム（2005.4.22 兵庫）
45. 丸山昌良、今村公紀、一阪朋子、山中伸弥：マウス ES 細胞で高発現する転写因子の相



互作用 第3回幹細胞シンポジウム (2005.4.22 兵庫)

46. 高橋和利、一阪朋子、山中伸弥 : PI-kinase による ES 細胞の増殖促進と多能性維持 第3回幹細胞シンポジウム (2005.4.21 兵庫)
47. 小田泰昭、一阪朋子、山中伸弥 : ES 細胞で発現する GDF3 の機能解析 第3回幹細胞シンポジウム (2005.4.21 兵庫)
48. 今村公紀、山中伸弥 : ES 細胞特異的遺伝子のエピジェネティックな発現調節機構 第3回幹細胞シンポジウム (2005.4.21 兵庫)
49. 徳澤佳美、山中伸弥 : ES 細胞の多能性を維持する遺伝子 STAT3 及び Nanog の標的遺伝子探索 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
50. 丸山昌良、一阪朋子、山中伸弥 : マウス ES 細胞で発現する Sry 関連遺伝子 Sox2 と ECAT10 の標的遺伝子の探索 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
51. 小田泰昭、一阪朋子、山中伸弥 : 未分化 ES 細胞で発現する TGF- $\beta$  関連遺伝子 ECAT10 の機能解析 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
52. 天野恭志、一阪朋子、山中伸弥 : ES 細胞で特異的に発現する ECAT2 の機能解析 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
53. 今村公紀、山中伸弥 : ES 細胞におけるエピジェネティックな遺伝子発現調節 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
54. 坪岡則子、山中伸弥 : ECAT20 遺伝子のマウス ES 細胞および精巣特異的発現における DNA メチル化の関与 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
55. 吉兼奈美、上野直人、山中伸弥、中村真 : *Drosophila* NAT1 遺伝子の変態期における機能解析 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
56. 友田紀一郎、加藤規子、福本晃久、山中伸弥、加藤順也 : ノックアウトマウスを用いた Jab1 の機能解析 第27回日本分子生物学会年会 (2004.12.9 兵庫)
57. 高橋和利、一阪朋子、山中伸弥 : Downstream target of the Eras/PI3K pathway that promotes tumor-like properties of mouse embryonic stem cells. 2<sup>nd</sup> ISSCR Annual Meeting (2004.6.11)

米国)

58. 村上未玲、原賢太、一阪朋子、米澤一仁、山中伸弥：Essential role of mTOR in cell proliferation and growth in early mouse development and embryonic stem cell. 日本分子生物学会第4回 春季シンポジウム (2004.5.19-20 奈良)

(3)特許出願

①国内出願 (6件)

1.

発明の名称：新規な細胞増殖促進剤  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥、住友製薬  
出願番号：特願 2003-347838

2.

発明の名称：分化多能性維持剤  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥、住友製薬  
出願番号：特願 2003-348460

3.

発明の名称：体細胞核初期化物質のスクリーニング方法  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥 住友製薬  
出願番号：特願 2004-276572

4.

発明の名称：ES 細胞特異的発現遺伝子及びその利用  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥 住友製薬  
出願番号：特願 2004-282864

5.

発明の名称：多能性幹細胞増殖促進剤  
発明者：山中伸弥、村上未玲、西澤雅子  
出願人：奈良先端科学技術大学院大学、住友製薬、住友化学  
出願番号：特願 2005-120842

6.

発明の名称：核初期化因子  
発明者：山中伸弥  
出願人：京都大学  
出願番号：特願 2005-359537

その他 3件

②海外出願 (5 件)

1.

発明の名称：胚性幹細胞の自己複製決定因子  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥、住友製薬  
出願番号：PCT/JP2004/000790

2.

発明の名称：新規な細胞増殖促進剤  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥、住友製薬  
出願番号：533752

3.

発明の名称：体細胞核初期化物質のスクリーニング方法  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥 住友製薬  
出願番号：PCT/JP2005/002842

4.

発明の名称：ES 細胞特異的発現遺伝子及びその利用  
発明者：山中伸弥  
出願人：山中伸弥 住友製薬  
出願番号：PCT/JP2005/017689

5.

発明の名称：核初期化因子  
発明者：山中伸弥  
出願人：京都大学  
出願番号：PCT/JP2006/324881

その他 11 件

(4)受賞等

①受賞

平成 16 年 4 月 東京テクノフォーラム 21 賞 第 10 回ゴールド・メダル賞

平成 18 年 12 月 科学技術への顕著な貢献 in 2006 (ナイス ステップな研究者)

平成 19 年 3 月 第 3 回 (平成 18 年度) 日本学術振興会賞

平成 19 年 4 月 日経 BP 技術賞

平成 19 年 11 月 第 25 回大阪科学賞

平成 19 年 11 月 German Cancer Research Center (DKFZ) Meyenburg Foundation Award 2007

平成 20 年 1 月 2007 年度朝日賞

平成 20 年 2 月 第 24 回 (平成 19 年度) 井上學術賞

平成 20 年 2 月 Robert Koch Prize 2008

平成 20 年 4 月 2008 年 日経 BP 技術賞大賞

平成 20 年 4 月 2008 年日経 BP 技術賞大賞

平成 20 年 4 月 平成 20 年度科学技術特別賞

平成 20 年 5 月 第 61 回 (平成 20 年) 中日文化賞

平成 20 年 5 月 The 2008 TIME 100

平成 20 年 7 月 第 6 回高峰記念三共賞

平成 20 年 9 月 Shaw Prize 2008

平成 20 年 9 月 京都創造者大賞 特別賞

平成 20 年 9 月 2008 年度 武田医学賞

## ②新聞報道

平成 18 年 2 月 23 日、日経新聞、「【それでも進む ES 細胞研究】 究極の万能細胞を求めて 受精卵使わぬ融合細胞も 拒絶反応や倫理問題回避へ」

平成 18 年 3 月 15 日、読売新聞、「【幹細胞のいま】 がんと ES 細胞 似た性質の謎」

平成 18 年 3 月 29 日、読売新聞、「【幹細胞のいま】 ES 細胞らしき担う遺伝子探究 普通細胞に<万能性>を」

平成 18 年 6 月 23 日、日経新聞、「皮膚細胞を ES 細胞に 京大、再生医療に応用期待」

平成 18 年 8 月 11 日、朝日新聞、「皮膚から万能細胞 京大教授らマウスで成功 受精卵使わぬ手法」

平成 18 年 8 月 11 日、化学工業新聞、「多能性幹細胞 マウスの皮膚から誘導 細胞を初期化 薬剤探索など応用へ」

平成 18 年 8 月 11 日、京都新聞、「マウスで京大成功 「万能細胞」 米科学誌に発表」

平成 18 年 8 月 11 日、産経新聞、「皮膚から万能細胞 京大チーム マウス成功 再生医療実現に道」

平成 18 年 8 月 11 日 時事通信、「ES に似た幹細胞、皮膚から＝マウス実験、遺伝子導入で

成功—京大 「初期化」の仕組み解明が必要＝再生医療研究の共通課題—幹細胞」

平成 18 年 8 月 11 日、東京新聞、「皮膚から万能細胞 拒絶反応なしの移植期待 京大教授らマウスで成功 受精卵使わず」

平成 18 年 8 月 11 日、西日本新聞、「皮膚から「ES 細胞」京大チーム、マウスで成功」

平成 18 年 8 月 11 日、日経産業新聞、「皮膚から万能細胞 京大 マウスで、受精卵使わず」

平成 18 年 8 月 11 日、日刊工業新聞、「皮膚細胞から万能細胞作成 京大がマウス実験で 再生医療の新手法に」

平成 18 年 8 月 11 日、日経新聞「マウス皮膚で神経や筋肉 京大 新万能細胞、ヒトも研究 京大が万能細胞 倫理問題の回避に道筋」

平成 18 年 8 月 11 日、フジサンケイビジネスアイ、「卵子なしで万能幹細胞 倫理クリアし 再生医療に道」

平成 18 年 8 月 11 日、毎日新聞、「卵子・胚使わず万能細胞 マウス実験 京大成功 ES 細胞代替に万能幹細胞 再生医療に突破口 安全性確認は不可欠」

平成 18 年 8 月 11 日、読売新聞、皮膚から万能細胞 拒絶ない移植に道 京大研作製 生殖細胞使わず ES 細胞の倫理問題回避 皮膚から「万能細胞」 細胞「初期化」倫理面クリア」

平成 18 年 8 月 11 日、韓国・中央日報、「日本、臓器複製「万能細胞」の作製に成功」

平成 18 年 8 月 12 日、朝日新聞、「【社説】万能細胞 着実に研究を進めたい」

平成 18 年 8 月 12 日、読売新聞、「【社説】再生医療 「倫理に触れない」万能細胞の登場」

平成 18 年 8 月 21 日、読売新聞、「【幹細胞のいま】体性幹細胞編① 進む臨床応用」

平成 18 年 10 月 2 日、日経新聞、「京大、再生医療のリード役」

平成 18 年 11 月 6 日、京都新聞、「ヒト細胞利用 「融合細胞」指針議論を」

平成 18 年 12 月 15 日、京都新聞、「再生医療 議論急げ」

平成 18 年 12 月 26 日、朝日新聞、「科学記者が選んだ 06 年 10 大ニュース 第 9 位」

平成 18 年 12 月 27 日、毎日新聞、「ナイスステップな研究者 川島教授ら 15 人に」

平成 18 年 12 月 27 日、日刊工業新聞、「今年科学技術に貢献した人 審良阪大教授ら 15 人」

平成 18 年 12 月 27 日、フジサンケイビジネスアイ、「「夢を与えた研究者」に 「脳トレ」教授らを選定」

平成 18 年 12 月 27 日、産経新聞、「「脳トレ」の川島教授ら選定」

平成 18 年 12 月 27 日、日経産業新聞、「注目の研究者 伊藤氏ら 15 人」

平成 19 年 1 月 22 日、朝日新聞、「「ナイスステップな研究者」に審良教授ら」

平成 19 年 1 月 28 日、読売新聞、「【ドリーの遺産】敬遠されるクローン胚研究」

平成 19 年 2 月 11 日、読売新聞、「iPS 細胞作製までを語る「東京テクノ・フォーラム 21」で山中教授」

平成 19 年 2 月 15 日、京都新聞、「【生命科学は今】体細胞から万能細胞へ 遺伝子操作で初期化に成功」

平成 19 年 4 月 7 日、京都新聞 朝刊 (29 面)、「日本医学会、大阪で総会—再生医療 実用化考える」

平成 19 年 4 月 11 日、読売新聞 朝刊 (24 面)、「【幹細胞のいま】がんに挑む④ “先祖返り”で能力向上 遺伝子の組み合わせがカギ」

平成 19 年 4 月 25 日、日刊工業新聞 朝刊 (34 面)、「【科学技術・大学】倫理問題回避へ新万能細胞 皮膚細胞“リセット” 拒絶反応も抑制」

平成 19 年 6 月 7 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「「万能細胞」選抜に成功 ES 細胞 様再生医療に期待」 朝刊 (3 面)、「「iPS」競争激化へ 京大グループ選別に成功 ローンなど新たな倫理問題も」

平成 19 年 6 月 7 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「どんな臓器も OK 再生治療期待」 朝刊 (29 面)、「ES 細胞級 幹細胞作る 京大再生研「受精卵抜き」へ前進」

平成 19 年 6 月 7 日、日本経済新聞 朝刊 (38 面)、「ES 細胞に似た細胞 受精卵使わず作製 京大と科学技術振興機構」

平成 19 年 6 月 7 日、日刊工業新聞 朝刊 (20 面)、「遺伝子発現を 20%向上 新しい人工万能幹細胞 京大がマウス体細胞から」

平成 19 年 6 月 7 日、読売新聞 夕刊 (13 面)、「ES 細胞 同様の“万能細胞” 京大、能力向上に成功」

平成 19 年 6 月 7 日、USA TODAY (1A 面)、「Cells of mice get radically altered; Is it a new way to make stem cells?」

平成 19 年 6 月 7 日、Associated Press Online、「Cells Made to Mimic Embryonic Stem Cells」

平成 19 年 6 月 7 日、The Guardian (London) (13 面)、「Science: Stem cell breakthrough paves way for tailor-made new treatments: Pioneering research overcomes ethical issues New technique does not involve harming embryos」

平成 19 年 6 月 7 日、Newsday (New York) (A43 面)、「Report: Stem cells from skin cells」

平成 19 年 6 月 7 日、Financial Times (London) (12 面)、「Researchers produce stem cells from skin」

平成 19 年 6 月 7 日、The Boston Globe (A1 面)、「Studies cite new process for stem cells - Teams avoid ethical issues tied to embryos」

平成 19 年 6 月 7 日、The Australian (Australia)(3 面)、「Stem cell cure for blindness in sight within 10 years」

平成 19 年 6 月 7 日、The Washington Post (A01 面)、「Scientists Use Skin to Create Stem Cells; Discovery Could Recast Debate」

平成 19 年 6 月 7 日、Los Angeles Times (A1 面)、「Skin cell is made to mimic stem cell; Scientists reprogram mouse tail cells to act like embryonic lines. The advance may put ethical concerns to rest.」

平成 19 年 6 月 7 日、The New York Times(1 面)、「Biologists make skin cells work like stem cells」、(A32 面)、「Researchers Are Making Skin Cells Work Like Stem Cells」

平成 19 年 6 月 8 日、京都新聞 朝刊 (30 面)、「京大研究成功 米紙高く評価 万能細胞選抜」

平成 19 年 6 月 13 日、毎日新聞 夕刊 (4 面)、「万能幹細胞 ES により近く 京大チームマウス実験で作成」

平成 19 年 6 月 18 日、読売新聞 朝刊 (18 面)、「iPS 細胞 めぐる国際競争激化 ES 細胞と同じ能力持つ 京大など日米 3 グループ相次ぎ論文」

平成 19 年 6 月 25 日、日本経済新聞 朝刊 (21 面)、「日本発の新万能細胞「iPS」 「ヒト」で実現へ競争加速」

平成 19 年 6 月 27 日、日刊工業新聞 朝刊 (25 面)、「普通の細胞を万能細胞へ 激化する国際競争」

平成 19 年 7 月 29 日、京都新聞 朝刊 (27 面)、「最先端の再生医学研究やさしく紹介 左京、京大で講演会」

平成 19 年 9 月 11 日、日刊工業新聞 朝刊 (35 面)、「大阪科学賞に京大 2 教授」

平成 19 年 9 月 11 日、産経新聞 朝刊、「大阪科学賞に今堀、山中両氏」

平成 19 年 9 月 11 日、朝日新聞 朝刊 (31 面)、「2 教授に大阪科学賞」

平成 19 年 9 月 11 日、毎日新聞 朝刊 (29 面)、「大阪科学賞に京都大 2 教授」

平成 19 年 9 月 11 日、読売新聞 朝刊 (37 面)、「大阪科学賞に京大の 2 教授」

平成 19 年 9 月 11 日、京都新聞 朝刊 (28 面)、「大阪科学賞に京大の 2 教授」

平成 19 年 9 月 28 日、日本経済新聞 朝刊 (15 面)、「皮膚から作製 新「万能細胞」再生医療へ一歩 京大・慶大 マウス実験に成功」

平成 19 年 11 月 18 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「ヒトクローン胚 英博士研究断念」

平成 19 年 11 月 19 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「ドリー生みの親・英の博士 ヒトクローン胚断念」



平成 19 年 11 月 21 日、日経新聞 夕刊 (1 面)、「皮膚から万能細胞 米政府が研究支援」

平成 19 年 11 月 21 日、京都新聞 夕刊 (2 面)、「京大など「人の皮膚から万能細胞」 米大統領が「歓迎」

平成 19 年 11 月 21 日、朝日新聞 朝刊 (1 面)、「人の皮膚から万能細胞 「臓器のもと」へ分化 再生医療 応用に期待」

平成 19 年 11 月 21 日、朝日新聞 朝刊 (24 面)、「人工万能細胞 応用へ線引き必要」

平成 19 年 11 月 21 日、毎日新聞 朝刊 (1 面)、「ヒト皮膚から万能細胞 世界初 京大が成功 神経などに分化可能」

平成 19 年 11 月 21 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「万能細胞 倫理・安全面で課題 1 人から精子、卵子可能に」

平成 19 年 11 月 21 日、産経新聞 朝刊 (1 面)「ヒトの皮膚から万能細胞 再生医療 大きく前進 京大教授ら 初の成功 倫理問題クリア、安全性課題」

平成 19 年 11 月 21 日、産経新聞 夕刊 (4 面)「万能細胞研究を歓迎 再生医療へ倫理の壁回避」

平成 19 年 11 月 21 日、読売新聞 朝刊 (1 面)「ヒト皮膚から万能細胞 京大チーム「拒絶なき移植」前進」

平成 19 年 11 月 21 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「万能細胞 再生医療に革新的成果 臨床応用数年内に 課題解決「時間の問題」」

平成 19 年 11 月 21 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「人の皮膚から「万能細胞」 倫理問題避け 再生医療に道 京大グループら作成成功 臨床応用へ 安全性が課題」

平成 19 年 11 月 21 日、しんぶん赤旗 朝刊 (14 面)、「成人皮膚から“万能細胞” 再生医療の有効手段に 京大研究所」

平成 19 年 11 月 21 日、日刊工業新聞 朝刊 (1 面)、「“万能細胞”作製 京大が初成功 ヒトの皮膚・神経・臓器に分化 再生医療に道」

平成 19 年 11 月 21 日、日刊工業新聞 朝刊 (25 面)、「倫理問題を回避 ヒト iPS 細胞の衝撃 再生医療の転換点 上 実用化に向け国際競争過熱 安全性保証が課題」

平成 19 年 11 月 21 日、日本経済新聞 朝刊 (1 面)、「ヒトの皮膚から万能細胞 本格的な再生医療に道 京大など成功」

平成 19 年 11 月 21 日、日本経済新聞 朝刊 (3 面)、「新型万能細胞 拒絶反応ない移植へ前進 研究ルール・安全面に課題」

平成 19 年 11 月 21 日、中日新聞 朝刊 (1 面)、「受精卵不要 倫理面クリア 人の皮膚から「万能細胞」 再生医療に応用期待 京大チームなど成功 安全性になお課題」

平成 19 年 11 月 21 日、日経新聞 夕刊 (1 面)、「皮膚から万能細胞 米政府が研究支援」

平成 19 年 11 月 21 日、京都新聞 夕刊 (2 面)、「京大など「人の皮膚から万能細胞」 米大統領が「歓迎」

平成 19 年 11 月 22 日、読売新聞 朝刊 (3 面)、「社説 ヒト iPS 細胞 夢の技術を大きく育てたい」

平成 19 年 11 月 22 日、毎日新聞 朝刊 (5 面)、「社説 新万能細胞 ルール作りでも主導権を」

平成 19 年 11 月 22 日、毎日新聞 朝刊 (9 面)、「iPS 細胞作成 米大統領異例の声明」

平成 19 年 11 月 22 日、日経新聞 朝刊 (9 面)、「皮膚で万能細胞 「画期的な技術」 海外メディア反響」

平成 19 年 11 月 22 日、日経新聞 朝刊 (2 面)、「社説 画期的な万能細胞を生かす法制度を」

平成 19 年 11 月 22 日、産経新聞 朝刊 (2 面)、「主張 人工万能細胞 日本発の再生医療研究だ」

平成 19 年 11 月 22 日、日刊工業新聞 朝刊 (1 面)、「産業春秋」

平成 19 年 11 月 22 日、日刊工業新聞 朝刊 (20 面)、「ヒト iPS 細胞の衝撃 再生医療の転換点」

平成 19 年 11 月 23 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「ひと 人の皮膚から万能細胞を作った京都大教授」

平成 19 年 11 月 23 日、朝日新聞 朝刊 (3 面)、「万能細胞 日本からの大きな一歩だ」

平成 19 年 11 月 23 日、朝日新聞 朝刊 (21 面)、「万能細胞 日米競争」

平成 19 年 11 月 23 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「万能細胞 国が支援 iPS 利用再生医療 実用化へ 5 年 70 億円」

平成 19 年 11 月 23 日、日経新聞 朝刊 (15 面)、「人の皮膚から新型万能細胞 数年内に医療現場応用も」

平成 19 年 11 月 23 日、日刊工業新聞 朝刊 (13 面)、「皮膚から“万能細胞” 再生医療実現 大きな進歩 文科相」

平成 19 年 11 月 24 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「万能細胞 ローマ法王庁が称賛」

平成 19 年 11 月 25 日、京都新聞 朝刊 (31 面)、「再生医療 「ゴール見えた」 米との競争激化必至」

平成 19 年 11 月 27 日、日経新聞 朝刊 (42 面)、「がん研究、独の賞受賞 万能細胞の山中教授」

平成 19 年 11 月 27 日、京都新聞 朝刊 (30 面)、「皮膚から万能細胞 山中京大教授が独の

医学賞受賞」

- 平成 19 年 11 月 27 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「万能細胞 京大チーム作製 一躍脚光」
- 平成 19 年 11 月 27 日、神戸新聞 朝刊 (28 面)、「独マイエンブルク賞 万能細胞の山中氏に」
- 平成 19 年 11 月 27 日、日経新聞 夕刊 (22 面)、「新型万能細胞 支援の方法検討 渡海文科相」
- 平成 19 年 11 月 27 日、京都新聞 夕刊 (10 面)、「京大山中教授 「応用目指す」 独医学賞授賞式」
- 平成 19 年 11 月 28 日、読売新聞 朝刊 (24 面)、「万能細胞の研究 再生医療に望み」
- 平成 19 年 11 月 29 日、日経新聞 朝刊 (42 面)、「新型万能細胞研究を推進」
- 平成 19 年 11 月 29 日、京都新聞 朝刊 (4 面)、「万能細胞 推進策検討へ」
- 平成 19 年 11 月 29 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 細胞の研究 国で支援体制整備 首相方針」
- 平成 19 年 11 月 29 日、読売新聞 朝刊 (14 面)、「今日のノート 日本発の研究」
- 平成 19 年 11 月 30 日、読売新聞 夕刊 (22 面)、「ヒト iPS 細胞で意見聴取へ」
- 平成 19 年 12 月 1 日、日経新聞 朝刊 (42 面)、「新型万能細胞 がん遺伝子使わず作製 山中・京大教授危険性少なく」
- 平成 19 年 12 月 1 日、朝日新聞 朝刊 (1 面)、「万能細胞「がん化」抑制 関連遺伝子使わず作製 京大チーム」
- 平成 19 年 12 月 1 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「がん遺伝子除き「万能細胞」作製 山中教授ら京大グループ 安全性向上 実用化に前進」
- 平成 19 年 12 月 1 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「人の皮膚から「万能細胞」世界初作製した京大教授」
- 平成 19 年 12 月 1 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「皮膚からの万能細胞 がん遺伝子不要 京大チーム 安全性高まる」
- 平成 19 年 12 月 1 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「がん遺伝子使わず成功 万能細胞 京大グループ リスクを軽減」
- 平成 19 年 12 月 1 日、産経新聞 朝刊 (3 面)、「より安全な万能細胞 山中京大教授 がん遺伝子使わず生成」
- 平成 19 年 12 月 2 日、神戸新聞 朝刊 (3 面)、「万能細胞の推進策検討へ」
- 平成 19 年 12 月 2 日、産経新聞 朝刊 (9 面)、「万能細胞に思う日本的快挙」

平成 19 年 12 月 2 日、産経新聞 朝刊 (3 面)、「がん遺伝子除く 万能細胞を生成」

平成 19 年 12 月 3 日、日経新聞 朝刊 (19 面)、「新型万能細胞 山中教授の意見聞く 文科省 7 日に 生命倫理上の問題など」

平成 19 年 12 月 3 日、産経新聞 朝刊 (12 面)、「iPS 細胞の研究環境整備 政府、支援内容を検討」

平成 19 年 12 月 4 日、京都新聞 朝刊 (29 面)、「オール日本 世界に対抗 万能細胞、特許争奪戦へ 山中教授「新施設を」」

平成 19 年 12 月 4 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「万能細胞研究を強化 科技機構 京大へ数億円追加支援」

平成 19 年 12 月 4 日、日経新聞 朝刊 (42 面)、「万能細胞研究で緊急支援決める 科学技術振興機構」

平成 19 年 12 月 5 日、日経新聞 夕刊 (5 面)、「人の皮膚から万能細胞を作製 再生医療の先陣を切る」

平成 19 年 12 月 7 日、神戸新聞 朝刊 (4 面)、「万能細胞の山中教授 世界が注目 論文慌てて機内で完成」

平成 19 年 12 月 8 日、日経新聞 朝刊 (38 面)、「万能細胞 「チーム日本で」 山中教授要請 米グループが猛追」

平成 19 年 12 月 8 日、読売新聞 朝刊 (27 面)、「「iPS 細胞」研究競争 米、磐石体制で猛追 山中教授孤軍奮闘 今後は資金・人材の競争」

平成 19 年 12 月 8 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 細胞研究 国を挙げた支援要望」

平成 19 年 12 月 8 日、毎日新聞 朝刊 (6 面)、「ヒトの皮膚から万能細胞 政府の総合的支援不可欠」

平成 19 年 12 月 8 日、京都新聞 朝刊 (29 面)、「万能細胞 「規制は最小限に」 山中教授、文科省委で訴え “オール日本”支援を」

平成 19 年 12 月 11 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「ヒト皮膚から万能細胞を作った京大教授」

平成 19 年 12 月 12 日、朝日新聞 朝刊 (36 面)、「万能細胞、肝臓・胃からも 京大・山中教授ら成功」

平成 19 年 12 月 12 日、日本経済新聞 朝刊 (42 面)、「新型万能細胞 iPS 作製効率 4 倍に京大・山中教授ら改善の分子発見」

平成 19 年 12 月 14 日、日経新聞 夕刊 (1 面)、「万能細胞で研究拠点 京大、10 年で 200 億円投資 全国に参加促す」

平成 19 年 12 月 15 日、産経新聞 朝刊 (1 面)、「やばいぞ日本 第 5 部 再生への処方箋 11 受精卵に娘の顔が重なった」

平成 19 年 12 月 15 日、産経新聞 朝刊 (14 面)、「科学・時事放談 生命倫理か人類の未来か」

平成 19 年 12 月 15 日、読売新聞 朝刊 (1 面)、「京大に iPS 研究拠点 文科省方針 海外チーム猛追に対抗」

平成 19 年 12 月 16 日、読売新聞 朝刊 (20 面)、「万能細胞研究競争激化 「iPS」焦点は分化技術」

平成 19 年 12 月 16 日、毎日新聞 朝刊 (13 面)、「科学者の良心とは 不正対策で議論 日本分子生物学会がシンポ」

平成 19 年 12 月 17 日、日経新聞 朝刊 (19 面)、「万能細胞難題抱え船出」

平成 19 年 12 月 17 日、産経新聞、「オールジャパンで主導権を」

平成 19 年 12 月 17 日、産経新聞 朝刊 (12 面)、「「万能細胞」 世界が注目 倫理問題を回避」

平成 19 年 12 月 18 日、朝日新聞 夕刊 (1 面)、「iPS 細胞研究 京大に支援施設 文科省意向」

平成 19 年 12 月 18 日、京都新聞 夕刊 (1 面)、「京大に iPS 細胞拠点 文科相構想 オール日本で研究」

平成 19 年 12 月 19 日、京都新聞 朝刊 (26 面)、「iPS 細胞拠点 再生研近くで検討へ 京大 山中教授をトップに」

平成 19 年 12 月 20 日、京都新聞 朝刊 (8 面)、「山中教授らに井上學術賞」

平成 19 年 12 月 20 日、読売新聞 夕刊 (14 面)、「iPS 細胞研究 オールジャパンで 京大拠点研究者に無償提供」

平成 19 年 12 月 20 日、朝日新聞 夕刊 (10 面)、「万能細胞研究へ研究者間ネット 文科省が総合戦略案」

平成 19 年 12 月 21 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 細胞 研究拠点京大に 文科省方針 オールジャパンで支援」

平成 19 年 12 月 21 日、毎日新聞 朝刊 (27 面)、「京大に iPS 細胞研究センター 「オールジャパンの支援を」 尾池学長」

平成 19 年 12 月 21 日、日経新聞 朝刊 (17 面)、「万能細胞、研究を支援 文科省が総合戦略 拠点や情報網拡充」

平成 19 年 12 月 21 日、京都新聞 朝刊 (26 面)、「iPS 細胞センター 規模 1 万平方メートル 京大計画 来年度まで 2 棟建設」

平成 19 年 12 月 21 日、日経新聞 朝刊 (37 面)、「「新万能細胞」 京大に研究拠点 関西、医療 3 極体制に 「再生」強み、問われる連携」

平成 19 年 12 月 22 日、朝日新聞 朝刊 (32 面)、「京の人 「万能細胞」 京大・山中伸弥教授 失敗 9 割成功の糧 研究室の仲間誇り」

平成 19 年 12 月 22 日、朝日新聞 朝刊 (11 面)、「万能細胞に数億円 来年度予算、研究支援で」

平成 19 年 12 月 22 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「天眼 細胞の万能化」

平成 19 年 12 月 22 日、読売新聞 朝刊 (34 面)、「米誌サイエンス 今年の科学研究トップ 10 「iPS 細胞」 2 位 山中・京大教授ら初成功」

平成 19 年 12 月 23 日、日経新聞 朝刊 (34 面)、「新型万能細胞 研究費 10 億円増 予算案復活折衝 総額 22 億円に」

平成 19 年 12 月 23 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 予算 10 億円増 08 年度復活折衝 応用研究を支援」

平成 19 年 12 月 23 日、朝日新聞 朝刊 (1 面)、「万能細胞研究 5 年で 100 億円 文科省、支援費大幅増」

平成 19 年 12 月 23 日、読売新聞 朝刊 (22 面)、「皮膚から万能細胞作製」

平成 19 年 12 月 23 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS ライバル猛追 臨床応用「米がリード」」

平成 19 年 12 月 23 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 細胞に 100 億円 今後 5 年間研究強化へ 文科相方針」

平成 19 年 12 月 24 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「万能細胞論文、日本の存在感 米チーム、7 本参考文献に」

平成 19 年 12 月 25 日、京都新聞 朝刊 (7 面)、「京大教授、皮膚から万能細胞」

平成 19 年 12 月 25 日、読売新聞 夕刊 (1 面)、「iPS 研究「ジャパン」旗揚げ 再生医療「新大陸現れた」 京都シンポに 900 人」

平成 19 年 12 月 25 日、日経新聞 夕刊 (1 面)、「新型万能細胞 山中教授が報告 京都でシンポ、1000 人参加」

平成 19 年 12 月 25 日、京都新聞 夕刊 (1 面)、「iPS 細胞作製 「学生に夢」研究の発端 京でシンポ 山中教授が講演」

平成 19 年 12 月 26 日、京都新聞 朝刊 (24 面)、「京大・山中教授 iPS 細胞研究、一丸で「チームジャパン」設立へ 来月にも慶大など参加」

平成 19 年 12 月 26 日、毎日新聞 朝刊 (24 面)、「iPS 細胞 「日本の研究者団結を」 シンポで山中教授 市民ら 1000 人詰めかけ」

平成 19 年 12 月 26 日、毎日新聞 朝刊 (21 面)、「iPS シンポ 賛辞の一方、ゴールは？ 別会場含め参加者 1000 人で熱気」

平成 19 年 12 月 26 日、朝日新聞 朝刊 (25 面)、「万能細胞タイムマシンの発明だ 「チーム日本」へ熱気 京都でシンポ」

平成 19 年 12 月 26 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「世界で始めて人間の皮膚から万能細胞を作製した京大教授 山中伸弥さん 45」

平成 19 年 12 月 28 日、朝日新聞 朝刊 (22 面)、「07 年 10 大ニュース 第 1 位 人の皮膚から万能細胞 拒絶反応ない再生医療の可能性も」

平成 19 年 12 月 30 日、朝日新聞 朝刊 (18 面)、「アテナちゃんの教えて! ②iPS 細胞の作成」

平成 19 年 12 月 31 日、日経新聞 朝刊 (17 面)、「iPS 細胞の研究者組織 理研・東大など参加」

平成 19 年 12 月 31 日、朝日新聞 朝刊 (3 面)、「人の万能細胞を作った京大再生医科学研究所教授 山中伸弥さん (45) に聞く」

平成 20 年 1 月 1 日、朝日新聞 朝刊 (33 面)、「万能細胞 丹念な研究結実」

平成 20 年 1 月 1 日、京都新聞 朝刊 (39 面)、「再生医療元年幕開け 京都発夢の細胞実用化へ」

平成 20 年 1 月 1 日、読売新聞 朝刊 (38 面)、「朝日賞に 8 氏」

平成 20 年 1 月 8 日、読売新聞 (28 面)、「iPS 細胞 研究用に配布 「マウス」3 月から 「ヒト」は 4 月以降」

平成 20 年 1 月 8 日、読売新聞 朝刊 (1 面)、「万能細胞 「お分けします」 京大から依頼受け 理研、内外の研究者に」

平成 20 年 1 月 10 日、産経新聞 朝刊 (2 面)、「万能細胞医療 10 年以内に導入 山中・京大教授 特派員協会で講演」

平成 20 年 1 月 10 日、毎日新聞 朝刊 (25 面)、「iPS 細胞 山中教授「臨床応用を」外国特派員協会で講演」

平成 20 年 1 月 10 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「研究競争は「元気のもと」 iPS 細胞山中教授 内外の記者に語る」

平成 20 年 1 月 11 日、朝日新聞 朝刊 (29 面)、「教授 10 人 研究員 100 人 京大の iPS 細胞 研究拠点 トップは山中教授」

平成 20 年 1 月 11 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 細胞研究 各省が支援策表明」

平成 20 年 1 月 11 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「研究支援に国費 30 億円 iPS 細胞 3 省新年度 拠点整備や人材育成」

平成 20 年 1 月 11 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 細胞研究 経産省、特許庁も支援 遺伝子データベース提供など」



平成 20 年 1 月 11 日、日経新聞 朝刊 (1 面)、「新万能細胞研究に 33 億円 国の支援策出  
 そろう 創薬向け技術開発」

平成 20 年 1 月 11 日、日経新聞 朝刊 (15 面)、「新万能細胞研究 国が支援 特許戦略、  
 緊急の課題」

平成 20 年 1 月 12 日、読売新聞 夕刊 (8.9 面)、「皮膚細胞から神経・筋肉」

平成 20 年 1 月 14 日、朝日新聞 朝刊 (12 面)、「万能細胞とバチカン 科学に問う 生命  
 の根源」

平成 20 年 1 月 22 日、朝日新聞 夕刊 (1 面)、「先端拠点課題は施設」

平成 20 年 1 月 22 日、京都新聞 夕刊 (1 面)、「臨床応用へスタート」

平成 20 年 1 月 22 日、産経新聞 夕刊 (12 面)、「世界に開かれた研究所に」

平成 20 年 1 月 22 日、産経新聞 夕刊 (1 面)、「オール日本で挑む 万能細胞実用化」

平成 20 年 1 月 22 日、日経新聞 夕刊 (3 面)、「京大に拠点発足」

平成 20 年 1 月 22 日、読売新聞 夕刊 (1 面)、「京大・阪大が共同研究」

平成 20 年 1 月 22 日、毎日新聞 夕刊 (1 面)、「iPS 研究拠点始動」

平成 20 年 1 月 23 日、日経新聞 朝刊 (42 面)、「新型万能細胞で心臓病研究」

平成 20 年 1 月 23 日、朝日新聞 朝刊 (29 面)、「万能細胞使い→強力「心筋シート」  
 (2 面)、「iPS 細胞で心筋再生へ」

平成 20 年 1 月 23 日、産経新聞 (24 面)、「ゴールは「役に立つこと」

平成 20 年 1 月 27 日、読売新聞 (14 面)、「分化さかのぼる遺伝子発見」

平成 20 年 1 月 30 日、朝日新聞 朝刊 (26 面)、「朝日賞・大佛次郎賞など贈呈」

平成 20 年 1 月 30 日、朝日新聞 朝刊 (21 面)、「患者さんに貢献したい」

平成 20 年 1 月 31 日、京都新聞 朝刊 (9 面)、「実用化めざす中核組織」

平成 20 年 2 月 3 日、読売新聞 (21 面)、「相次ぐ成果 情報共有へ」

平成 20 年 2 月 10 日、読売新聞 朝刊 (22 面)、「米と対等の「土俵」必要」

平成 20 年 2 月 9 日、京都新聞 朝刊 (29 面)、「iPS 細胞の研究報告」

平成 20 年 2 月 15 日、読売新聞 (1 面)、「肝臓・胃から iPS 細胞」

平成 20 年 2 月 15 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「肝臓・胃から iPS 細胞 臨床応用へ成果着  
 実」

平成 20 年 2 月 15 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「肝臓、胃からも iPS 細胞」

平成 20 年 2 月 15 日、京都新聞 朝刊 (26 面)、「臨床応用へ前進」

平成 20 年 2 月 15 日、朝日新聞 朝刊 (1 面)、「がんリスク消えた 万能細胞また前進」

平成 20 年 2 月 15 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 細胞 がん遺伝子は不活性」

平成 20 年 2 月 15 日、日経新聞 朝刊 (3 面)、「新型万能細胞 がん化しにくく」

平成 20 年 2 月 15 日、日経新聞 朝刊 (15 面)、「安全な万能細胞 胃などから作製 ヒトへの応用、世界が注目」

平成 20 年 2 月 15 日、産経新聞、「肝臓、胃から iPS 細胞」

平成 20 年 2 月 19 日、京都新聞 夕刊 (10 面)、「iPS 研究報告 京大で世界拠点設立記念講演会」

平成 20 年 2 月 19 日、日経新聞 朝刊 (35 面)、「「世界の山中」移籍で飛躍」

平成 20 年 2 月 20 日、朝日新聞 朝刊 (22 面)、「世界レベルの成果期待 幹細胞の研究拠点開所」

平成 20 年 2 月 20 日、日経新聞 朝刊 (35 面)、「万能細胞の活用に意欲」

平成 20 年 2 月 22 日、朝日新聞 夕刊、「科学の大突破」

平成 20 年 2 月 23 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「山中教授にコッホ賞」

平成 20 年 2 月 24 日、日経新聞 (38 面)、「山中教授にコッホ賞 新型万能細胞 作製で功績」

平成 20 年 2 月 27 日、読売新聞 (1 面)、「iPS 臨床応用へ拠点」

平成 20 年 2 月 27 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「京大が知財権一括管理を」

平成 20 年 2 月 27 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 細胞研究 情報共有を促進」

平成 20 年 2 月 27 日、毎日新聞 夕刊、「iPS 臨床応用へ拠点 山中教授ら阪大と共同設立」

平成 20 年 2 月 27 日、日経新聞 夕刊 (1 面)、「新型万能細胞 再生医療へ応用研究」

平成 20 年 3 月 3 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 細胞から視細胞 再生医療に現実味」

平成 20 年 3 月 3 日、産経新聞、「iPS 細胞から視細胞 理研と京大 マウスで成功」

平成 20 年 3 月 7 日、毎日新聞 朝刊 (15 面)、「論点 iPS 細胞研究支援どうする」

平成 20 年 3 月 7 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS ネット発足へ」

平成 20 年 3 月 7 日、読売新聞 (2 面)、「iPS 拠点スピード着工」

平成 20 年 3 月 9 日、読売新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 細胞で難病解明へ 筋ジス・子どもの糖尿病・・・」

平成 20 年 3 月 9 日、日経新聞 (38 面)、「万能細胞 日本人から作製 再生医療の安全性向上」

平成 20 年 3 月 9 日、京都新聞 (30 面)、「万能細胞から血管 京大マウス皮膚で形成」

平成 20 年 3 月 9 日、毎日新聞 (2 面)、「iPS 細胞 「皮膚以外から」計画 京大・山中教授 より安全性高く」

平成 20 年 3 月 10 日、朝日新聞 朝刊 (34 面)、「iPS 細胞で病因究明 山中教授ら計画 日本人患者から作製」

平成 20 年 3 月 12 日、京都新聞 朝刊 (26 面)、「iPS 細胞活用 筋ジス・子どもの糖尿病・・・ 難病原因、治療法解明へ」

平成 20 年 3 月 14 日、日経新聞 夕刊 (22 面)、「ヒト ES 細胞 研究規制 再生医療学会も 「緩和を」

平成 20 年 3 月 15 日、朝日新聞 朝刊 (14 面)、「ヒト ES 細胞 「規制緩和を」 再生医療学会 声明」

平成 20 年 3 月 15 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「ES 規制緩和求める」

平成 20 年 3 月 17 日、日経新聞 朝刊 (21 面)、「新型万能細胞 難病患者から作製 京大、 週内にも計画申請」

平成 20 年 3 月 17 日、読売新聞 (13 面)、「再生医療実用化へ前進」

平成 20 年 3 月 21 日、日経新聞 朝刊 (11 面)、「iPS 細胞研究に大賞 日経 BP 技術賞」

平成 20 年 3 月 20 日、京都新聞 朝刊 (30 面)、「人生は「塞翁が馬」 山中教授京大で講演 若手研究者にエール」

平成 20 年 3 月 21 日、日経新聞 朝刊 (13 面)、「京大教授 山中伸弥氏に聞く 知財結集 し競争力強化」

平成 20 年 3 月 25 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 細胞作製 倫理委に申請」

平成 20 年 3 月 27 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 細胞で治療確立へ」

平成 20 年 3 月 28 日、L'OSSERVATORE ROMANO (バチカンのオセルバトーレ・ローマノ 誌)、(5 面)、「Nostra intervista con Shinya Yamanaka Come e perche sono diventato padre delle staminali etiche」

平成 20 年 4 月 1 日、毎日新聞 朝刊 (19 面)、「「iPS 細胞研究」 シンポ 参加者募集」

平成 20 年 4 月 4 日、朝日新聞 朝刊 (16 面)、「京大・山中教授の特別講演」

平成 20 年 4 月 4 日、読売新聞 朝刊 (22 面)、「人間と自然：新たな脅威と命を守るしくみ」

平成 20 年 4 月 4 日、読売新聞 夕刊 (1 面)、「マンガで先端科学」

平成 20 年 4 月 8 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「新万能細胞 iPS の真価 2 異例の「全日本」態勢」

平成 20 年 4 月 8 日、毎日新聞 夕刊 (8 面)、「神戸大入学式で山中教授エール」

平成 20 年 4 月 8 日、読売新聞 夕刊 (14 面)、「山中教授が後輩激励」

平成 20 年 4 月 10 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「新万能才能 iPS の真価 向こう見ずな挑戦」

平成 20 年 4 月 11 日、毎日新聞 夕刊 (15 面)、「特許の行方焦点 iPS 細胞」

平成 20 年 4 月 12 日、日経新聞 朝刊 (3 面)、「ヒト iPS 細胞 特許の行方混迷」

平成 20 年 4 月 12 日、朝日新聞 朝刊、「京大、優位性強調 iPS 細胞特許めぐり」

平成 20 年 4 月 12 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「「バイエルより 山中氏が優位」 特許めぐり京大」

平成 20 年 4 月 12 日、毎日新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 基本特許は出願 京大、バイエル先行巡り」

平成 20 年 4 月 12 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 特許 誰の手に 他の出願可能性も 京大「一喜一憂しない」」

平成 20 年 4 月 12 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「新万能細胞 iPS の真価 大きな期待 高い壁」

平成 20 年 4 月 12 日、京都新聞 朝刊 (34 面)、「iPS 細胞 バイエル薬品も特許申請 京大「一喜一憂せぬ」」

平成 20 年 4 月 13 日、京都新聞 朝刊 (23 面)、「万能細胞 ヒトの皮膚で作製、治療応用に期待」

平成 20 年 4 月 15 日、読売新聞 夕刊 (13 面)、「iPS 山中氏と共同研究を」

平成 20 年 4 月 16 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「人 iPS 「06 年ほぼ成功」山中教授「バイエル先行」否定」

平成 20 年 4 月 16 日、朝日新聞 朝刊 (29 面)、「iPS 細胞 マウスで成果 ヒトでも 山中教授、特許に自信」

平成 20 年 4 月 16 日、京都新聞 朝刊 (30 面)、「iPS 「京大が先」山中教授、特許競争に自信」

平成 20 年 4 月 16 日、日経新聞 朝刊 (46 面)、「バイエルの人 iPS 細胞炸裂 特許面の支障なし 山中教授 見解」

平成 20 年 4 月 16 日、毎日新聞 朝刊 (2 面)、「医療への応用巡って議論も iPS 細胞シン

ポ」

平成 20 年 4 月 16 日、毎日新聞 朝刊 (1 面)、「山中教授が特許に自信」

平成 20 年 4 月 18 日、読売新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 利用の先端医療 政府、特許化を検討」  
「実用へ協力要請 山中・京大教授」

平成 20 年 4 月 18 日、朝日新聞 朝刊 (25 面)、「iPS 細胞 特許 誰の手に」

平成 20 年 4 月 18 日、京都新聞 朝刊 (28 面)、「iPS 「産業界も参入を」 山中教授ら実用化へ呼び掛け」

平成 20 年 4 月 18 日、日経新聞 朝刊 (35 面)、「iPS 細胞 京大で会合 創薬早期応用へ産学対話」

平成 20 年 4 月 18 日、日経新聞 朝刊 (35 面)、「iPS 細胞 京大で会合 創薬早期応用へ産学対話」

平成 20 年 4 月 23 日、読売新聞 夕刊 (20 面)、「山中教授、母校講義へ」

平成 20 年 5 月 2 日、朝日新聞 夕刊 (14 面)、「影響力ある 100 人 京大・山中教授ら タイム誌」

平成 20 年 5 月 2 日、読売新聞 夕刊 (15 面)、「タイム誌「世界の 100 人」

平成 20 年 5 月 2 日、京都新聞 朝刊 (2 面)、「「世界で最も影響力のある 100 人」 山中京大教授ら選出」

平成 20 年 5 月 3 日、毎日新聞 朝刊 (30 面)、「「世界の 100 人」に山中教授ら」

平成 20 年 5 月 9 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「iPS 細胞 産学結ぶか」

平成 20 年 5 月 12 日、産経新聞 「iPS 細胞バンク 山中教授「設立を」」

平成 20 年 5 月 12 日、読売新聞 (2 面)、「遺伝子 2 個で iPS 細胞」

平成 20 年 5 月 12 日、京都新聞 朝刊 (3 面)、「iPS 国際シンポ 夢の治療 実現へ熱弁」

平成 20 年 5 月 12 日、京都新聞 朝刊 (1 面)、「iPS 細胞実用化期待」

平成 20 年 5 月 12 日、日経新聞 朝刊 (13 面)、「安全性高い iPS 細胞 化合物でウイルス不要に」

平成 20 年 5 月 12 日、朝日新聞 朝刊 (2 面)、「ノーベル賞 射程の中？」

平成 20 年 5 月 12 日、毎日新聞 朝刊 (3 面)、「iPS バンク計画 山中教授表明 治療面で利点」

平成 20 年 5 月 13 日、京都新聞 朝刊 (7 面)、「iPS 細胞 協調と競争で成果急げ」

平成 20 年 5 月 13 日、毎日新聞 朝刊 (16 面)、「シンポジウム「iPS 細胞研究の展望と課題」

平成 20 年 5 月 13 日、毎日新聞 朝刊 (17 面)、「「時間は不可逆」常識覆す」

平成 20 年 6 月 7 日、京都新聞、朝刊 (1 面)、「欧米 iPS 研究 京大が調査へ 山中教授らグループ」

平成 20 年 6 月 11 日、毎日新聞、朝刊 (3 面)、「細胞移植治療「iPS で道」山中教授講演」

平成 20 年 6 月 12 日、読売新聞、朝刊 (30 面)、「山中教授、香港で受賞」

平成 20 年 6 月 15 日、読売新聞、(33 面)「iPS のヤマナカ 米熱狂」

平成 20 年 6 月 16 日、日経新聞、朝刊 (13 面)、「iPS 細胞 作成効率化 国際幹細胞学会で発表相次ぐ」

平成 20 年 6 月 16 日、朝日新聞、朝刊 (18 面)、「京大・山中教授 香港のショウ賞」

平成 20 年 6 月 21 日、日経新聞、夕刊 (12 面)、「病因解明・創薬に万能細胞を活用 山中教授が構想」

平成 20 年 6 月 22 日、読売新聞、(22 面)、「iPS 主流 競争激化」

平成 20 年 6 月 23 日、日経新聞、朝刊 (13 面)、「ヒト iPS 細胞を作製 山中氏と桜井氏 接近? 米の 2 機関が提携」

平成 20 年 6 月 24 日、毎日新聞、夕刊 (4 面)、「神経も皮膚も無限に iPS 細胞がつくる新しい医学」

平成 20 年 6 月 28 日、読売新聞、夕刊 (3 面)、「iPS 米で国際学会」

平成 20 年 6 月 30 日、日経新聞、(13 面)、「iPS、万能性を検証 京大・山中教授と滋賀医大サルで研究」

平成 20 年 7 月 1 日、毎日新聞、(2 面)、「iPS 細胞 企業に提供 京大、取扱方法伝授」

平成 20 年 7 月 1 日、日経新聞、朝刊 (42 面)、「新型万能細胞を提供」

平成 20 年 7 月 1 日、京都新聞、朝刊 (29 面)、「iPS 細胞 企業へ有償提供」

平成 20 年 7 月 4 日、朝日新聞、夕刊 (1 面)、「サル iPS で生殖細胞作り 受精、子ザルの誕生まで」

平成 20 年 7 月 6 日、毎日新聞、朝刊 (26 面)、「京都 読書之森 ひろがる人類の夢 iPS 細胞ができた！」

平成 20 年 7 月 26 日、産経新聞、朝刊 (20 面)、「竹内薫の科学・時事放談 「学聖」の魔法にかけられて 京大・山中教授」

平成 20 年 7 月 30 日、毎日新聞、朝刊 (2 面)、「医薬基盤研究所が山中教授と共同研究」

平成 20 年 8 月 2 日、京都新聞、朝刊 (5 面)、「京大、iPS 研究を支援 戦略本部を設置」

平成 20 年 8 月 2 日、毎日新聞、朝刊 (23 面)、「iPS 研究 京大・山中教授 「日本の貢献度 落ちてはいけない」

平成 20 年 8 月 4 日、日経新聞、朝刊 (13 面)、「iPS 細胞研に研究戦略本部 京大」

平成 20 年 8 月 11 日、読売新聞、朝刊 (21 面)、「高校グラフィティ― 大阪③ 国立大阪教育大附属高 天王寺校舎 池田校舎 平野校舎」

平成 20 年 8 月 15 日、読売新聞、(12 面)、「基礎からわかる iPS 細胞」

平成 20 年 9 月 9 日、京都新聞、朝刊 (25 面)、「山中教授が講演 再生医療シンポ」

平成 20 年 9 月 12 日、日経新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 京大、製法特許を取得」

平成 20 年 9 月 12 日、日経新聞、朝刊 (13 面)、「iPS 特許 産業利用に期待 新薬試験や化学品安全評価 海外勢も独自研究」

平成 20 年 9 月 12 日、毎日新聞、朝刊 (1 面)、「京大に iPS 特許 ヒト含む基本技術」

平成 20 年 9 月 12 日、毎日新聞、朝刊 (26 面)、「iPS 特許 研究推進に朗報 権利の範囲 「裁判所で」

平成 20 年 9 月 12 日、朝日新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 国内特許 京大、実用化へ一歩」

平成 20 年 9 月 12 日、読売新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 国内で特許 京大」

平成 20 年 9 月 12 日、読売新聞、朝刊 (2 面)、「使用料抑え技術提供 iPS 特許」

平成 20 年 9 月 12 日、日経新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 京大、製法特許を取得」

平成 20 年 10 月 5 日、京都新聞、朝刊 (30 面)、「iPS 実用化へ意欲 山中教授 京大で講演」

平成 20 年 10 月 8 日、京都新聞、朝刊 (13 面)、「山中教授ら招き再生医療シンポ 23 日、下京で」

平成 20 年 10 月 8 日、京都新聞、朝刊 (25 面)、「子育てや研究 山中教授講演 京大でシンポ」

平成 20 年 10 月 10 日、朝日新聞、朝刊 (14 面)、「iPS 細胞ガン化リスク回避」

平成 20 年 10 月 10 日、日経新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 安全性高める 京大・山中教授ら新手法」

平成 20 年 10 月 10 日、日経新聞、朝刊 (38 面)、「未解明な点なお多く 遺伝子解析など必要」

平成 20 年 10 月 10 日、毎日新聞、朝刊 (1 面)、「iPS 細胞 ウイルスなしで作成 山中教授ら発がんリスク低減」

平成 20 年 10 月 10 日、毎日新聞、朝刊 (3 面)、「iPS 細胞 安全面で一歩前進 山中教授 ま



だ課題は山積み」

平成 20 年 10 月 10 日、読売新聞、朝刊（14 面）、「ウイルス使わず iPS 山中教授 細胞がん化を低減」

平成 20 年 10 月 10 日、読売新聞、朝刊（2 面）、「臨床応用へ一歩前進 iPS 細胞」

平成 20 年 10 月 10 日、産経新聞、朝刊（1 面）、「ウイルス使わず iPS 細胞作製 発がん性少なく より安全」

平成 20 年 10 月 10 日、京都新聞、朝刊（1 面）、「ウイルス使わず iPS 細胞 山中・京大教授 がん化恐れ少なく」

平成 20 年 10 月 10 日、京都新聞、朝刊（3 面）、「山中氏 ヒトでも手応え 新世代 iPS 細胞成果」

平成 20 年 10 月 10 日、京都新聞、朝刊（31 面）、「新世代 iPS 細胞 再生医療へ高まる期待」

平成 20 年 10 月 18 日、京都新聞、朝刊（31 面）、「iPS 研ネット委員長に山中氏」

平成 20 年 10 月 20 日、日経新聞、朝刊（13 面）、「iPS 細胞山中教授 加オンタリオ州と研究協力」

### ③その他

#### (5)その他特記事項

Nanog 遺伝子に関する特許の実施許諾を1企業に行った。

---総説---

1. 山中伸弥 ES 細胞研究の現状と展開 *日本脊椎関節炎研究会誌* **1**:13-18, 2008.
2. 青井貴之、八戸宏二郎、山中伸弥 成体マウス肝および胃細胞からの多能性幹細胞樹立 *分子消化器病* **5**:91-93, 2008.
3. 石井哲也、山中伸弥 京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点 *再生医療* **7**:8-11, 2008.
4. 中村友紀、山中伸弥 人工多能性幹細胞の樹立と展望 *科学と生物* **46**:531-538, 2008.
5. 吉田善紀、山中伸弥 iPS 細胞 (inducible pluripotent stem cell) *Vascular Medicine* **4**:68-71, 2008.
6. 梶原正俊、山中伸弥 iPS 細胞 (人工多能性幹細胞) *Medical Practice* **25**:1264-1266, 2008.
7. Yamanaka, S. Pluripotency and nuclear reprogramming. *Philosophical Transactions of The Royal Society* **363**:2079-2087, 2008.
8. 吉田善紀、山中伸弥 臨床応用に向けた ES/iPS 細胞の研究 *Angiology Frontier* **7**:56-59, 2008.
9. 沖田圭介、山中伸弥 ヒト体細胞からのオーダーメイド多能性幹細胞の誘導法 *医学*

のあゆみ **225**:191-192, 2008.

10. 福原晶子、青井貴之、山中伸弥 iPS 細胞 臨床研修プラクティス **5**: 94-96, 2008.
11. 田邊剛士、高橋和利、山中伸弥 iPS 細胞樹立の軌跡と展望 再生医療 **7**:83-89, 2008.
12. Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Establishment of mouse induced pluripotent stem cells selected for Nanog expression. *Inflammation and Regeneration* **28**:96-99, 2008.
13. 山中伸弥 幹細胞研究のパラダイムシフトおよび臨床応用への展望 実験医学 増刊 **26**, 2008.
14. 高橋和利、山中伸弥 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 実験医学 増刊 **26**, 2008.
15. 高橋和利、山中伸弥 ヒト人工多能性幹細胞の樹立 細胞工学 **27**:252-253, 2008.
16. 山中伸弥、中内啓光 再生医療へ進む 最先端の幹細胞研究 注目の iPS・ES・間葉系幹細胞などの分化・誘導の基礎と、各種疾患への臨床応用 実験医学 増刊 **26**, 2008.
17. Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblasts by four transcription factors. *Cell Prolif* **41**:51-56, 2008.
18. 高橋和利、沖田圭介、山中伸弥 人工多能性幹細胞 血液・腫瘍科 **55**:704-708, 2007.
19. Lewitzky, M., Yamanaka, S. Reprogramming somatic cells towards pluripotency by defined factors. *Curr Opin in Biotechnol* **18**:467-473, 2007.
20. 高橋和利、沖田圭介、山中伸弥 遺伝子導入による万能細胞の作製 関節外科 **26**:103-104, 2007.
21. 沖田圭介、山中伸弥 人工多能性幹細胞の開発 細胞工学 **26**:1160-1161, 2007.
22. 高橋和利、沖田圭介、山中伸弥 遺伝子導入による万能細胞の作製 再生医療 **6**: 52-57, 2007.
23. 沖田圭介、高橋和利、山中伸弥 線維芽細胞からの誘導多能性幹細胞 ティッシュエンジニアリング **19-23**, 2007.
24. 八戸宏二郎、山中伸弥 再生医学の新時代—テラーメイド多能性幹細胞の誘導法 医学のあゆみ **222**:143, 2007.
25. Yamanaka, S. Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* **1**:39-49, 2007.
26. 山中伸弥 ES 細胞 分子細胞治療 **6**:95-97, 2007.
27. 山中伸弥 序：幹細胞生物学の現状と展望 細胞工学 **26**:482-484, 2007.
28. 高橋和利、山中伸弥 体細胞培養から誘導される人工万能幹細胞 細胞工学 **26**:489-492, 2007.
29. 中川誠人、高橋和利、山中伸弥 ES 細胞の再生医療への応用：多能性幹細胞を体細胞

- から作る *再生医療* **6**:81-85, 2007.
30. 山中伸弥 体細胞から誘導する多能性幹 (iPS) 細胞 *治療* **89**:1954-1958, 2007.
  31. 山中伸弥 オーダーメイド万能幹細胞への挑戦 *実験医学* **25**:450-454, 2007.
  32. 高橋和利、山中伸弥 特定因子による多能性幹細胞の誘導 *実験医学* **25**:479-483, 2007.
  33. 山中伸弥、高橋和利 マウス繊維芽細胞から誘導多能性幹細胞をつくる *蛋白質核酸酵素* **51**:2346-2351, 2006.
  34. 山中伸弥 ありふれた皮膚の体細胞から多能性幹細胞を作り出す *nature DIGEST* **03**:24-25, 2006.
  35. 山中伸弥 分化多能性と核の初期化 *最新医学* **61**:2204-2208, 2006.
  36. 山中伸弥、高橋和利 人工万能性細胞 (iPS 細胞) の樹立と課題 *細胞工学* **25**:1288-1289, 2006.
  37. 山中伸弥 ES 細胞における類腫瘍性増殖と多能性長期維持 *医学のあゆみ* **217**:520-523, 2006.
  38. 山中伸弥 胚性幹細胞における分化多能性維持機構 *生化学* **78**:27-33, 2006.
  39. 山中伸弥 ES 細胞で特異的に発現する遺伝子群 ECAT と分化多能性 *実験医学* **24**:142-147, 2006.
  40. Okita, K., and Yamanaka, S. Intracellular signaling pathways regulating pluripotency of embryonic stem cells. *Cur Stem Cell Res Ther* **1**:103-111, 2006.
  41. Takahashi, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Identification of genes involved in tumor-like properties of embryonic stem cells. *Methods Mol Biol* **329**:449-458, 2006.
  42. Tokuzawa, Y., Maruyama, M., and Yamanaka, S. Utilization of digital differential display to identify novel targets of Oct 3/4. *Methods Mol Biol* **329**:223-231, 2006.
  43. Takahashi, K., Murakami, M., and Yamanaka, S. Role of the phosphoinositide 3-kinase pathway in mouse embryonic stem (ES) cells. *Biochem Soc Trans* **33**:1522-1525, 2005.
  44. 山中伸弥 ES 細胞の長期自己複製能と腫瘍形成能 *最新医学* **60**:1677-1682, 2005.
  45. 山中伸弥 奇形腫形成による ES 細胞の評価法 *BIO バイオテクノロジージャーナル* **5**:543-546, 2005.
  46. 山中伸弥 ES 細胞による心血管系治療への展望と課題 *血管* **28**:33-38, 2005.
  47. 中川誠人、山中伸弥 胚性幹細胞と内部細胞塊における分化多能性維持機構 *蛋白質核酸酵素 (増刊 発生システムのダイナミックス)* **50**:546-550, 2005.
  48. 山中伸弥 Nanog/ERas (私の名付けた遺伝子 5) *実験医学* **23**:1236-1238, 2005.
  49. 山中伸弥 ES 細胞臨床応用への障壁とその克服に向けた基礎研究 *BIO INDUSTRY* **22**:24-28, 2005.

50. 高橋和利、村上未玲、一阪朋子、山中伸弥 ERas による ES 細胞の腫瘍形成制御機構 *細胞工学* **24**:17-19, 2005.
51. 山中伸弥 ES 細胞の分化多能性を支えるホメオボックス蛋白質 Nanog *Medical Science Digest* **30**:478-479, 2004.
52. 笹岡由美子、山中伸弥 哺乳類の初期発生と ES 細胞分化における eIF4G 関連タンパク質 NAT 1 の役割 *実験医学* **22**:17 増刊 213-217, 2004.
53. 山中伸弥 分化多能性に必須のホメオタンパク質 Nanog *実験医学* **22**:1689-1693, 2004.
54. 山中伸弥 ES 細胞の自己複製を維持するシグナル *蛋白質核酸酵素* **49**:704-709, 2004.
55. 山中伸弥 遺伝子改変マウス技術の進歩 *日本皮膚科学会雑誌* **113**:1968-1969, 2003.
56. 山中伸弥 分化多能性を維持するホメオプロテイン Nanog *医学のあゆみ* **206**:876-877, 2003.
57. 山中伸弥 ES 細胞の分化多能性と類腫瘍性増殖を支える Nanog と ERas *分子細胞治療* **2**:576-578, 2003.
58. 山中伸弥 徳澤佳美、三井薫 Nanog : 分化多能性維持の真打登場! *実験医学* **21**:2109-2112, 2003.

## §7 研究期間中の主な活動

| 年月日                 | 名称   | 場所                | 参加人数       | 概要                                   |
|---------------------|--|-------------------|------------|--------------------------------------|
| 平成 19 年 12 月 25 日   | 独立行政法人科学技術振興機構 特別シンポジウム  | 京都センチュリーホテル       | 約 1,000 人  | 多能性幹細胞研究のインパクト-iPS 細胞研究の今後           |
| 平成 19 年 12 月 11 日   | BMB2007 一般口頭発表座長   | パシフィコ横浜           | 約 12,000 人 | 発生と再生                                |
| 平成 19 年 10 月 5 日    | 第 66 回日本癌学会学術総会 シンポジウム座長   | パシフィコ横浜           | 約 5,000 人  | Doing Science on Signal Transduction |
| 平成 19 年 8 月 2 日     | 第 28 回日本炎症・再生医学会 ワークショップ座長   | 京王プラザホテル          | 約 1,000 人  | Epigenetic Control of Stem Cells     |
| 平成 18 年 6 月 22 日    | 20 <sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 <sup>th</sup> FAOBMB Congress | 国立京都国際会館 (京都市)    | 約 500 人    | 幹細胞の最新の成果に関するシンポジウム                  |
| 平成 18 年 3 月 1 日~3 日 | 第 5 回 JBS バイオフロンティアシンポジウム  | ホテルグリーンプラザ 軽井沢 (群 | 約 100 人    | 発生と再生における遺伝子発現調節                     |

|                     |                             |                                  |         |                      |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------|----------------------|
|                     |                             | 馬県吾妻郡<br>嬭恋村)                    |         |                      |
| 平成 17 年 12<br>月 7 日 | 第 28 回日本分子生物学<br>会年会・シンポジウム | 福岡 Yahoo!<br>JAPAN ドー<br>ム (福岡市) | 約 500 人 | S3E「幹細胞の多能性と可逆<br>性」 |

## §8 結び

現在、iPS 細胞の研究は世界的に熾烈な競争を展開しています。私個人としては技術を完成し患者さんに還元できれば満足ですが、ライバル達はみな研究成果の特許を獲得しようとしています。将来的な知財ということを考えれば、私たち日本の研究者も特許を出していく必要があると考えます。

国外では、ひとつの研究所や大学の中に iPS 細胞を研究する研究室がいくつもありチームを構成しながら研究を推進しています。日本ではそれぞれの分野ですでに多くの研究成果の蓄積がありますので、それらを結集するような「チームジャパン」を結成し、国外の研究所や大学に対抗できるようにしなければならぬと考えます。

また、アメリカでは研究の中心地に設備が整っており、研究者はそこに集まってきます。このような環境では知的財産は一括管理でき、集まった研究者たちは切磋琢磨し研究を高めていくことができます。しかし、日本の現状はそうでなく、そのような研究機関をすぐに立ち上げることはできません。幸い、文部科学省および科学技術振興機構の支援を得て「iPS 細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」をはじめ多くのプロジェクトが平成20年度から動き始めました。これらの中で、iPS 細胞というこれまで無かったツールを利用した新しいアイデアを考えている研究者の活躍を期待しています。また、幹細胞研究全体の活性化や、埋もれた人材の発掘に繋がるものがあれば幸甚きわまりないところです。iPS 細胞研究センター自体は、多大なる援助のおかげで徐々に体制を構築している最中ですが、研究裾野のさらなる拡大を日本全体に広げていただけるよう、また、私自身もそうなるように努力していきたいと考えております。

CREST「免疫難病・感染症等の先進医療技術」岸本忠三先生、山西弘一先生の両研究総括をはじめとする領域アドバイザー（審良静男先生、内山卓先生、野本明男先生、笹月健彦先生、高津聖志先生）の先生方の暖かいご指導・ご支援なくしてこの成果を挙げることはできませんでした。深く御礼申し上げます。また、日常の研究推進にあたり科学技術振興機構 CREST 研究事務所の方々ならびに戦略的創造事業本部の支援のおかげで先導的な研究を推進し成果を収めることができたことを感謝申し上げます。

