

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術」
研究課題「iPS細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発」

研究終了報告書

研究期間 平成21年10月～平成27年3月

研究代表者:井上 治久
(京都大学iPS細胞研究所、教授)

§1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究は、疾患特異的 iPS 細胞を駆使して、世界規模で急務となっている神経変性疾患制圧のための先駆的医療開発に資する基盤構築を目的として実施した。

神経変性疾患の中でも、これまで根本的治療法がない筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS)、少子高齢化社会において社会問題にもなっているアルツハイマー病など、増加の一途をたどる神経変性疾患は、病因タンパク質蓄積から神経変性・細胞死に至る病態メカニズムの研究が精力的に行われてきたものの、病態は依然として不明であり、治療法開発が必要である。本研究計画では、既存の研究パラダイムでは制圧できなかった神経変性疾患について、神経変性疾患患者 iPS 細胞を樹立し、神経系譜に分化誘導することにより、*in vitro* で神経変性を生じる微小環境 (ニッチ) を再現する研究を推進し、ニッチの異常タンパク質モニタリングによる疾患予防法確立、遺伝学的解析によるニッチ制御分子同定と該分子機能のモデル動物での評価を行なった。

京都大学 iPS 細胞研究所井上グループは、これまで入手困難であった ALS 患者の運動神経細胞を iPS 細胞から作製し、細胞生物学的・分子生物学的解析を行い、ALS 運動神経細胞の有する病態を明らかにし、その病態を改善する治療薬シーズを同定した (Egawa et al., *Science Translational Medicine* 2012)。さらに、アルツハイマー病患者 iPS 細胞から大脳神経細胞を作製し、長崎大学岩田グループ・神戸大学戸田グループとの共同研究により、アルツハイマー病病因分子アミロイド β (Aβ) オリゴマーによるアルツハイマー病病因メカニズムの解明・DHA による予防効果の証明を行なった。同時に iPS 細胞を用いて開発した Aβ 代謝アッセイにより、アルツハイマー病の個別化予防医療につながる患者層別法の開発を行なった (Kondo et al., *Cell Stem Cell* 2013)。また、京都大学 iPS 細胞研究所井上グループは長崎大学岩田グループと共同で、ヒト iPS 細胞より分化誘導した神経細胞を用いたアルツハイマー病薬剤アッセイの基盤開発を行なった (Yahata et al., *PLoS One* 2011)。放射線医学総合研究所須原グループは、タウに対する治療効果をモニターする PET リガンドを世界に先駆けて開発した (Maruyama et al., *Neuron* 2013)。

本研究では、4 つのグループが有機的に連携して成果をあげることにより、(1) 患者 iPS 細胞をもちいて神経難病の病態を解明し、治療薬シーズを同定するための技術基盤を開発した。(2) iPS 細胞を用いたアルツハイマー病創薬基盤の開発を行なった。(3) iPS 細胞を用いたアルツハイマー病に対する個別化予防医療の基盤開発を行なった。(4) iPS 細胞由来の脳への移植細胞をイメージングする技術を開発した。(5) アルツハイマー病を含むタウオパチー治療の診断・モニタリングのための PET リガンドを開発した。今後、本研究の成果をさらに発展させることにより、根本的治療法の無い神経変性疾患の制圧と克服が可能になることが期待される。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. ALS 治療薬スクリーニング法開発と治療薬シーズの同定

孤発性 ALS において運動神経細胞に蓄積する TDP-43 をコードする遺伝子に変異を有する遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞を用いて、ALS の標的である運動神経細胞を分化誘導・純化し、細胞生物学的・分子生物学的解析により病態を解明した。さらに薬剤をスクリーニングするための基盤を開発、治療薬シーズの同定を行なった (Egawa et al., *Science Translational Medicine* 2012)。

2. アルツハイマー病病因機構の解明

遺伝性アルツハイマー病および孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞を用いて、Aβ オリゴマーが患者神経細胞・アストロサイトにおいて小胞体ストレス・酸化ストレスを生じること、これらのストレスが DHA によって改善することを見いだした。またアルツハイマー病には、Aβ オリゴマーが細胞内に蓄積するタイプと細胞外 Aβ42 が増加するタイプがあり、iPS 細胞を用いたアッセイによってそれらが検出できることを見いだした。 (Kondo et al., *Cell Stem Cell* 2013)

3. iPS 細胞由来の脳内移植細胞の薬理遺伝学的な遠隔操作とポジトロン断層撮影 (PET) に

よる可視化

DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drugs)は、生体分子に対して活性を持たない人工リガンドである clozapine-N-oxide (CNO) で選択的に活性化される人工受容体である。本研究では、放射性薬剤を用いて脳内に発現させた DREADD を PET で可視化することに成功した。この技術は 2013 年に特許出願され、2014 年には国際学会で発表を行い大きな反響を得ている。さらに DREADD を発現した iPS 細胞由来の神経前駆細胞をマウス脳内に移植し、神経細胞への分化を PET で画像化すると共に、CNO を用いて選択的に移植細胞の活動を制御できることを証明した。

< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1. iPS 細胞を用いた ALS 治療薬スクリーニング技術

これまで ALS 治療薬のスクリーニングは、モデルマウスやがん細胞株を用いて行なわれてきた。我々は、ALS 患者 iPS 細胞由来神経細胞を用いた ALS 治療薬の効果を解析する方法を構築した。今後の iPS 細胞を用いた ALS 治療薬開発の基盤になる。本成果は 2012 年学術誌「Science Translational Medicine」に掲載され、国際的に多くの報道で取り上げられた。

2. iPS 細胞を用いたアルツハイマー病個別化予防医療基盤開発

アルツハイマー病で重要な病因因子である Aβ の代謝を iPS 細胞を用いて解析するアッセイを開発したところ、Aβ 代謝からアルツハイマー病患者を層別化できることが判明した。今後、薬剤の臨床試験等で、iPS 細胞を用いた薬効評価・患者層別化により、臨床試験の成功確率が上昇する可能性が生まれた。本成果は 2013 年学術誌「Cell Stem Cell」に掲載され、国際的に多くの報道で取り上げられた。

3. PET による認知症タウタンパク病変の可視化

神経毒性分子であるタウタンパクの凝集体を、PET により生体で可視化する薬剤を開発し、各種認知症の患者およびモデルマウスの生体脳で可視化することに、世界に先駆けて成功した。本成果は 2013 年に学術誌「Neuron」に掲載され、タウ蓄積を標的とした認知症早期診断・鑑別診断や、iPS 細胞による再生・補充療法をはじめとする病態修飾治療の評価を可能にすることから国際的に高く評価され、2014 年に国際アルツハイマー病学会で神経イメージング最優秀論文に選出された。タウ PET 薬剤は特許登録され、企業との実施許諾契約や、国内外での多施設共同研究に発展している。薬事承認を目指して医薬品医療機器総合機構への相談も進めている。

§2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「井上」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
井上 治久	京都大学 iPS 細胞研究所	教授	H21.10～
北岡 志保	同上	特定研究員	H21.10～ H24.3
月田 香代子	同上	テクニカルスタッフ	H21.10～
八幡 直樹	同上	特定研究員	H21.12～ H25.5
江川 斉宏	同上	研究員	H23.4～H24.3 H25.2～
岩本 由美子	同上	テクニカルスタッフ	H22.4～H23.3
唐津 歆子	同上	テクニカルスタッフ	H22.4～H24.1
近藤 孝之	京都大学医学部	研究員	H23.4～
浅香 勲	京都大学 iPS 細胞研究所	特定拠点准教授	H21.10～
末盛 博文	同上	准教授	H21.10～ H22.3
高橋 和利	同上	講師	H21.10～
朝田 隆	筑波大学医学部	教授	H21.10～
和泉 唯信	徳島大学医学部	臨床教授	H21.10～
日置 寛之	京都大学大学院医学研究科	助教	H22.6～H25.3
浅井 将	埼玉医科大学医学部	助教	H23.4～H24.1
村井 和美	京都大学 iPS 細胞研究所	教務補佐員	H24.1～H26.10
足立 史彦	同上	教務補佐員	H24.4～H26.1
舟山 美里	同上	技術補佐員	H25.4～
今村 恵子	同上	研究員	H25.2～
豊水 正昭	東北大学農学研究科	教授	H25.3～
堀田 秋津	京都大学 iPS 細胞研究所	助教	H25.7～
後藤 和也	京都大学医学部	大学院生・リサーチアシスタント	H26.4～
佐藤 裕	京都大学 iPS 細胞研究所	特定研究員	H26.5～H26.9
津下 到	京都大学 iPS 細胞研究所	大学院生	H26.9～
馬場 知代	京都大学 iPS 細胞研究所	技術補佐員	H26.9～H26.10

研究項目:神経変性疾患 iPS 細胞樹立、および、病態再現ニッチ同定。

- ・ 神経変性疾患 iPS 細胞を樹立し、本研究グループ全体に供給する。
- ・ 家族性 ALS および孤発性 ALS 患者 iPS 細胞由来ミスフォールドタンパク質蓄積・神経変性病態再現ニッチの解明。病態制御分子、病態制御ストレスを同定する。
- ・ ALS およびアルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞・グリア細胞等の作製と細胞内イメージングによる病態解明。
- ・ RNA 結合タンパク質 TDP-43 の変異を有する家族性 ALS および孤発性 ALS 患者 iPS 細胞由来運動神経細胞における TDP-43 結合 RNA の同定。

②「岩田」グループ
研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
岩田 修永	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科	教授	H21.10～H27.3
西道 隆臣	理化学研究所脳科学総合研究センター	チームリーダー	H21.10～H23.3
関口 みさき	同上	テクニカルスタッフ	H21.10～H23.3
渡辺 かおり	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科	技術職員	H21.10～H27.3
大元 崇裕	同上		H23.1～H24.3
門谷 千恵	同上	M2	H23.4～H26.3
中野 梨絵	同上	M2	H23.4～H26.3
服部 芳野	同上		H23.4～H26.3
久松 翼	同上	M2	H23.4～H26.3
浅井 将	同上	助教	H22.4～H27.3
川久保 昂	同上	D1	H24.4～H27.3
小出 恵理子	長崎大学・薬学部	B6	H24.4～H27.3
小林 美心	同上	B6	H24.4～H27.3
池原 健太	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科	M2	H24.4～H27.3
能登 雄太	同上	M2	H24.4～H27.3
城谷 圭朗	同上	准教授	H24.9～H27.3
高橋 茜	同上	M2	H25.4～H27.3
宇根 隆通	長崎大学・薬学部	B4	H25.4～H25.9
森田 知樹	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科	M1	H25.4～H27.3
門富 竜之介	長崎大学・薬学部	B4	H25.4～H27.3
木村 祥子	同上	B4	H26.4～H27.3
樋口 恵理	同上	B4	H26.4～H27.3
八田 大典	同上	B4	H26.4～H27.3
堀 祐真	同上	B4	H26.4～H27.3
松尾 和哉	同上	B4	H26.4～H27.3
森 亮太郎	同上	B4	H26.4～H27.3
吉崎 涼平	同上	B4	H26.4～H27.3

研究項目:アルツハイマー病 iPS 細胞由来神経系細胞を用いた診断法の確立と予防・治療法の開発。

- ・ 家族性アルツハイマー病および孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経系細胞を用いた病態解析と治療薬スクリーニングのためのプラットフォームの開発。
- ・ 新規病態制御分子の同定と機能解析および病態制御分子を標的とする診断薬・治療薬および神経変性疾患 iPS 細胞由来治療用ベクターを用いた、アルツハイマー病モデル動物に対する疾患の予防・治療実験。

③「戸田」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
戸田 達史	神戸大学大学院医学研究科	教授	H21.10～H27.3
小林 千浩	同上	准教授	H21.10～H27.3
伊藤 千代美	同上	技術補佐員	H21.10～H23.8
関 恒慶	同上	学術研究員	H23.4～H27.3
古和 久朋	同上	准教授	H24.9～H27.3
上中 健	同上	博士学生	H26.3～H27.3
立花 久嗣	同上	博士学生	H26.3～H27.3
福原 駿佑	同上	修士学生	H26.8～H27.3

研究項目:神経変性疾患 iPS 細胞由来疾患材料を用いた遺伝学的解析。

- ・ 神経変性疾患 iPS 細胞由来神経系細胞(疾患解析材料)を用いた疾患原因遺伝子発現およびそれを制御する遺伝子の解析・同定。
- ・ 神経変性疾患が生じる際に共通するエピジェネティックな変化の有無の解析。

④「須原」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
須原 哲也	独立行政法人放射線医学総合研究所	プログラムリーダー	H21.10～H27.3
樋口 真人	同上	チームリーダー	H21.10～H27.3
前田 純	同上	主任研究員	H21.10～H27.3
季 斌	同上	主任研究員	H21.10～H27.3
丸山 将浩	同上	主任研究員	H21.10～H27.3
岡内 隆	同上	主任技術員	H21.10～H23.3
徳永 正希	同上	研究員	H23.4～H27.3
金子 博之	同上	博士研究員	H23.5～H27.3
小野 麻衣子	同上	研究員	H21.10～H27.3
南久松 丈晴	同上	技術員	H22.4～H27.3
辛 龍文	同上	主任研究員	H21.10～H27.3
三枝 公美子	同上	職員	H21.10～H27.3
佐々木 沙由里	同上	技術員	H24.4～H27.3
Barron Anna	同上	博士研究員	H25.1～H27.3
佐原 成彦	同上	主任研究員	H26.4～H27.3

研究項目:iPS 細胞利用による神経変性疾患モデル動物の分子イメージング。

- ・ iPS 細胞由来の神経前駆細胞細胞ベクターの脳内移植技術の確立と、移植後細胞ベクターの状態をポジトロン断層撮影(PET)で可視化すると共に細胞活性を制御する機能性レポーターシステムの開発。
- ・ iPS 細胞由来細胞ベクターと神経病態の相互作用を可視化するイメージングプローブの開発及び診断・治療評価への応用性検討。

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

<井上グループ>

本CREST研究により開発したALS治療薬シーズ同定技術を、文科省疾患特異的なiPS細胞を活用した難病研究にて、厚労省難病班(臨床医)および製薬企業5社に技術指導・技術

移転を行なう機会を得て、ネットワークを形成した。

<須原グループ>

タウ病変 PET薬剤 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いて画像所見と病理所見を対比する多施設臨床研究が、平成26年度より開始された。これにより、タウ病変イメージングの臨床における有用性を評価する国内研究ネットワークが構築された。

§3 研究実施内容及び成果

3.1 神経変性疾患iPS細胞樹立・病態再現ニッチ同定(京都大学 井上グループ)

研究実施内容及び成果

(1) 患者 iPS 細胞を用いた ALS 病因機構の解明と治療薬シーズの探索・同定

本研究の概要は以下である。ALS は晩発性に運動神経細胞が変性する致命的な疾患である。ALS を治療する新しい薬の発見は ALS 患者から運動神経細胞の入手が困難であること、適切な疾患モデルが存在しないことによって妨げられてきた。我々は、TDP-43 遺伝子変異を有する家族性 ALS の患者から、iPS 細胞を樹立した。ALS 特異的な運動神経細胞は ALS 患者の死後組織に認められるような細胞内凝集物を形成し、ALS ゼブラフィッシュにみられるような神経突起の短縮が見られた。ALS の運動神経細胞は不溶性の TDP-43 が増加しており、スプライソソーム因子である SNRPB と結合していた。遺伝子発現解析では、RNA 代謝に関わる遺伝子群の軽度上昇が見られ、細胞骨格に関連する遺伝子群の低下が見られた。我々は 4 つの薬物を用いて検討し、アナカルジン酸と呼ばれる、ヒストンアセチル化阻害剤が運動神経細胞の表現型を改善することを見出した。これらことは、ALS 患者由来の運動神経細胞は ALS の病態の解明と候補薬のスクリーニングに有用な材料である可能性を示唆している。詳細を以下に述べる。

ALS は、上位下位運動神経細胞が死滅する神経変性疾患であり、一般的に 50 から 60 歳代に発症し、その生存期間は 5 年以下、10 万人に 2 人の発症率である。この致命的な疾患の病理学的な特徴は、孤発性 ALS 患者のほとんどで認められる運動神経細胞における細胞内凝集体である。この凝集体は、414 アミノ酸の mRNA 結合タンパクである TDP-43 から構成され、RNA 認識部位を2つ含んでいる。遺伝学的解析では、TDP-43 遺伝子内に孤発性、家族性を含めて、30 以上の変異が同定されている。ALS に関連した異常が患者組織や細胞、動物モデルにおいて報告されており、ALS マウスの疾患の表現型を改善させる複数の化合物が同定されている。しかし、これらの化合物は ALS 患者に試された場合、臨床徴候の改善が得られていない。iPS 細胞は ALS の患者から作られて、運動神経細胞へ分化誘導できることが報告されたが、以前、異常な分子細胞レベルの表現型がインビトロの系で再現されるかどうかについては明らかではない。ここで我々は TDP-43 遺伝子異常を有する家族性 ALS の患者から iPS 細胞を樹立し、それらを用いて ALS に関連する表現型を改善する化合物を同定した。

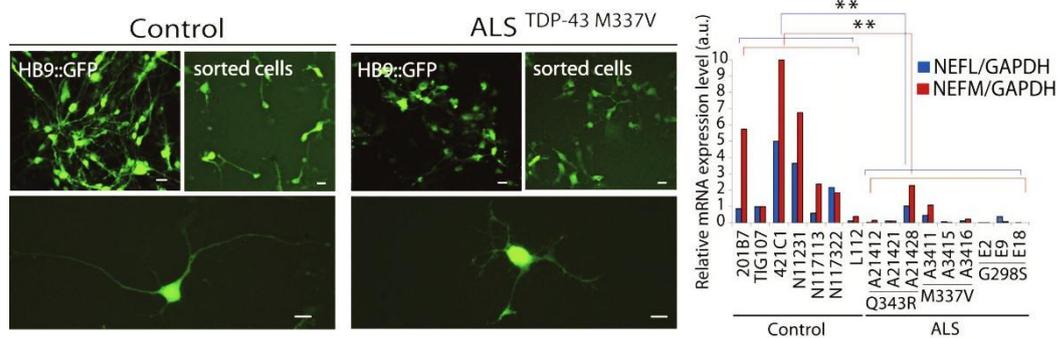
研究結果を以下に述べる。家族性 ALS あるいはコントロール患者由来の皮膚線維芽細胞から、レトロウイルスあるいはエピソーマルベクターを用いて樹立した iPS 細胞から脊髄運動神経細胞を作製した。TDP-43 遺伝子変異を持たず血縁でない 5 人から 7 ラインのコントロール iPS 細胞、TDP-43 の遺伝子変異を持つ 3 人の ALS 患者から 9 ラインの ALS iPS 細胞を作製した。ALS 患者 A21, A34 と ND32947 はそれぞれ TDP-43 遺伝子の Q343R, M337V と G298S のヘテロ接合変異であった。ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞を含む神経細胞群は、これらの TDP-43 遺伝子変異を保持していた。ALS とコントロール皮膚線維芽細胞から作られた iPS 細胞は、ヒト胚性幹細胞のマーカーを発現していた。

ALS とコントロールの iPS 細胞はそれから運動神経細胞へ分化誘導した。分化誘導した運動神経細胞は運動神経細胞のマーカーである Islet-1, HB9, SMI-32 と ChAT の発現によって確認され、その機能は筋管細胞との共培養によって確かめられた。生きた運動神経細胞を可視化するために、われわれは HB9 プロモーター下に GFP タンパクを発現する(HB9::GFP)レンチウイルスベクターをそれらに感染させた。HB9::GFP 陽性神経細胞 7 ーは ChAT 陽性細胞と共局在し、自発性活動電位とシナプス電位を示した。

MAP2, SMI-32 と GFAP による免疫細胞化学的解析では、ALS とコントロール間で分化誘導効率に差は認められなかった。

次に ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞が ALS ゼブラフィッシュモデルで報告されている短縮した神経突起と ALS 患者の死後組織から報告されている神経突起 mRNA レベルの低下を有するかどうか、検討した。HB9::GFP を発現する ALS 由来運動神経細胞は fluorescence-activated cell sorting (FACS) を用いて純化された。ALS 由来の運動神経細胞はコントロールと比較して短縮した神経突起を示した (ALS $33.5 \pm 9.9 \mu\text{m}$ (平均 \pm SD)、コントロール $63.8 \pm 13.1 \mu\text{m}$; $P = 2.0 \times 10^{-4}$, t-test)。純化した ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞の遺伝子発現プロファイリング

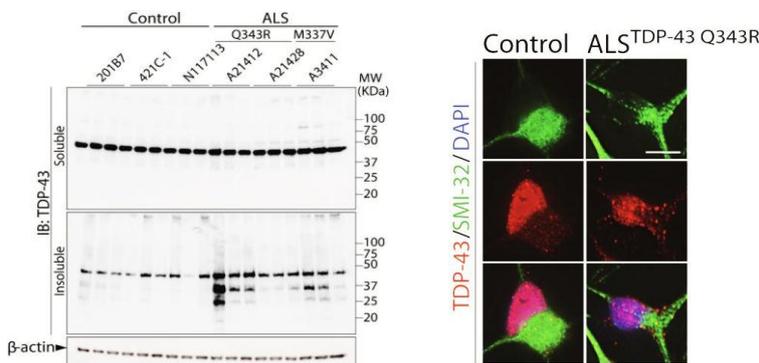
では、細胞骨格中間系フィラメントをコードする遺伝子群が低下していた (ALS > コントロール、Fold change > 1.2, P < 0.01)。Medium polypeptide neurofilament (NEFM)と light polypeptide neurofilament (NEFL)の発現量はコントロール由来の運動神経細胞と比較して ALS において有意に低下していた (P = 7.9 × 10⁻³ (NEFL), P = 5.3 × 10⁻³ (NEFM)) (図 1)。



(図 1) ALS 由来の運動神経細胞の形態異常と NEFL、NEFM 発現低下

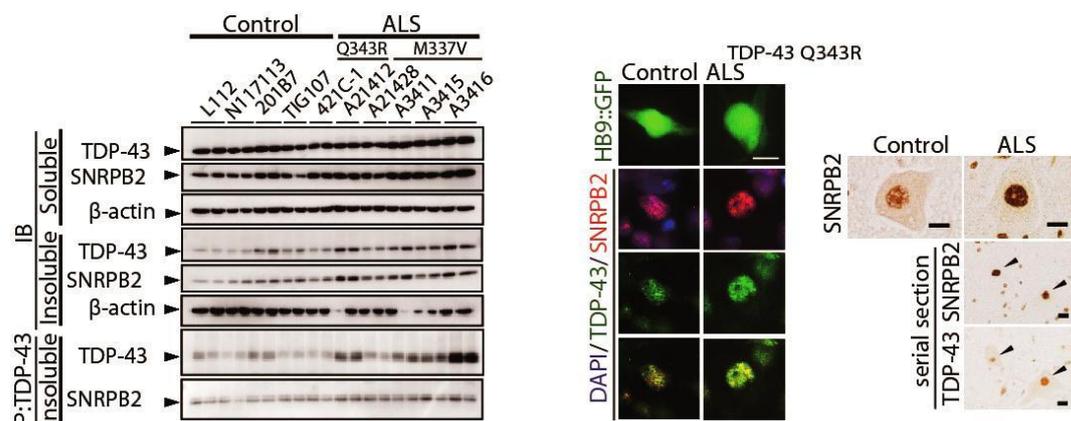
TDP-43 は、転写、スプライシング、mRNA 輸送を含む RNA 代謝の複数のステップに関わっている。TDP-43 タンパクはそれ自身の pre-mRNA の 3'非翻訳領域に結合することにより、抑制的に働いて自身のタンパク合成を自己制御している。ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞の遺伝子発現プロファイルでは、RNA 結合、スプライシング、プロセッシング、転写開始を含む遺伝子オントロジーがコントロールと比較して多く含まれていた。核輸送、RNA 顆粒、スプライソソーム関連遺伝子群の転写物が ALS 由来の運動神経細胞で上昇しており、コントロールと比較して ALS 由来の運動神経細胞では RNA 代謝が障害されている可能性を示していた。TDP-43 mRNA の発現は有意に ALS 由来の運動神経細胞において上昇していた。(P = 0.04, t-test)

TDP-43 は ALS 患者組織の不溶性成分に存在している、細胞内の封入体前駆体形成をすることが報告されている。運動神経細胞を含む神経細胞群における TDP-43 の生化学的性質について解析するために、われわれはウエスタンブロットの解析を行った。全長、断片をふくむ不溶性 TDP-43 の量は、ALS 運動神経細胞を含む神経細胞群において顕著に増加していた。免疫細胞化学的解析では、TDP-43 はコントロール由来の運動神経細胞において、主に核内に存在するのに対して、ALS 由来の運動神経細胞では封入体前駆体に類似した凝集物を伴い、核と細胞質の両方に分布していた。ハイコンテツ解析では、ALS 由来の運動神経細胞において、そのような TDP-43 凝集体の数がコントロールと比較して上昇していた (P = 0.0458, t-test) (図 2)。



(図 2) 不溶性 TDP-43 の増加と TDP-43 陽性凝集体の増加

次にわれわれは、ALS 運動神経細胞において高発現するスプライソソーム因子である SNRNP2 について検討した。コントロールと比較して TDP-43 のタンパク量は上昇 (P = 0.034, t-test) しており、ALS 運動神経細胞の不溶性分画において TDP-43 に結合する SNRNP2 の量も上昇していた (P = 1.0 × 10⁻⁴, t-test)。TDP-43 は ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞と ALS 死後病理組織の運動神経細胞の核において、SNRNP2 と共局在していた (図 3)。



(図 3) ALS 由来の運動神経細胞における SNRPB2 と TDP-43 の結合と共局在

次に、酸化ストレスを誘導して不溶性分画の TDP-43 を運動神経細胞において増加させるヒ素に対する細胞死アッセイを確立した。ヒ素は、運動神経細胞を含む神経細胞群の不溶性分画において TDP-43 を増加させた ($P = 7.8 \times 10^3$, two-way ANOVA)。生存した ALS 運動神経細胞の数はコントロール由来運動神経細胞と比較して低下していた (18%低下, $P = 5.0 \times 10^4$, two-way ANOVA)。死細胞の破碎した膜を選択的に浸透するエチジウムホモダイマー1 による染色を行うと、運動神経細胞の死細胞がコントロールより多かった (ALS $33.5 \pm 1.9\%$, コントロール $16.1 \pm 3\%$, $P = 2.9 \times 10^3$, two-way ANOVA)。

遺伝子発現解析の結果が、ALS 運動神経細胞において転写や RNA スプライシングが障害されていることを示唆していることを考慮し、我々は、ヒ素が誘導する運動神経細胞細胞死アッセイに、ヒストン修飾や RNA スプライシングを通して転写を調整する4つの薬剤を試した。それらは、トリコスタチン A (ヒストン脱アセチル化阻害剤)、スプライソスタチン A (スプライソソーム因子阻害剤)そして、2つのヒストンアセチル化阻害剤であるアナカルジン酸とガルシノールである。われわれは、アナカルジン酸がヒ素による ALS 運動神経細胞細胞死に対して保護的に働くことを見出した。(ヒ素誘導:生存率 $81.7 \pm 4.5\%$ に対してアナカルジン酸前投与: $97.1 \pm 4.8\%$, $P = 0.048$, one-way ANOVA)

アナカルジン酸は運動神経細胞における TDP-43 の mRNA レベルを投与しない場合と比較して低下させた ($P = 0.047$, two-way ANOVA)。TDP-43 の産生に対するアナカルジン酸の効果について調べるために、運動神経細胞を含む神経細胞群にアナカルジン酸を 48 時間投与した。アナカルジン酸は、運動神経細胞を含む神経細胞群の可溶性分画でなく、不溶性分画における TDP-43 の発現量を低下させた ($P = 8.2 \times 10^3$, t-test)。アナカルジン酸はさらに純化した ALS 由来運動神経細胞の神経突起を伸長させた (平均長:アナカルジン酸投与; $75.4 \pm 7.5 \mu\text{m}$, 非投与: $36.2 \pm 2.5 \mu\text{m}$, $P = 0.014$, two-way ANOVA)。その薬剤は NEFM mRNA レベルを上昇させて、RNA 代謝関連の遺伝子群の発現を低下させ、TNF- α /NF- κ B のシグナル伝達の変化を改善させた。

TDP-43 変異を有する ALS 患者特異的 iPS 細胞由来の運動神経細胞に関連した分子生物レベルの表現型を見出した。本研究では、M337V 変異を有する ALS 患者由来 iPS 細胞について報告している既存の研究 (Bilican et al., PNAS 2012)と同様に、TDP-43 変異は ALS iPS 細胞から運動神経細胞への分化誘導能に影響を与えなかった。ALS 患者由来の iPS 細胞から分化誘導した運動神経細胞を含む神経細胞群で不溶性 TDP-43 が増加していた。ALS 運動神経細胞において TDP-43 が細胞質内に点状に分布していることを観察し、ヒ素に対して脆弱であることを観察した。これは、他の化合物に対して ALS 運動神経細胞が脆弱である既存の研究の結果と一致している。しかしながら、前研究 (Bilican et al., PNAS 2012)では、コントロールと TDP-43 変異 (M337V)を有する iPS 細胞培養系と間において、TDP-43 mRNA レベルの差を認めなかった。それらに対して、我々は、M337V 変異あるいは、他の変異 (Q343R と G298S)を有する ALS 由来運動神経細胞において TDP-43 mRNA レベルが上昇していることを見出した。2つの研究の差にはいくつかの原因があると考えている。まず、本研究ではクローン間の差を把握するために複数

の iPS 細胞ラインを解析した。本研究では M337V 変異を有する一つの ALS iPS 細胞のラインにおいて、TDP-43 mRNA レベルが正常に近く、同様の変異を有する他のラインでは TDP-43 mRNA レベルが上昇していることが分かった。また、本研究では他のサブタイプの細胞による混入を避けるために純化した ALS 由来運動神経細胞において TDP-43 mRNA レベルを解析した。本研究では 3 人の異なる ALS 患者から複数の iPS 細胞を用いている事実に端を発すると考えており、これがクローン間の差の影響を軽減させていると考えている。運動神経細胞の培養方法のさらなる改良によって、基本的な条件下における ALS 運動神経細胞細胞死の再現が可能になると考える。

本研究では、野生型 TDP-43 と比較し、変異 TDP-43 がより不溶性を獲得して、より凝集体を形成する傾向が高いことを見出した。これらの性質は、TDP-43 の発現量の自己調節能を欠損させているのかもしれない。これらによって、TDP-43 の mRNA とタンパクは増加する。増加した TDP-43 はスプライソソーム因子である SNRNP2 のような他の RNA 結合タンパクと結合し、RNA 代謝の障害を引き起こしている可能性がある。TDP-43 の 3 つの異なる変異 (Q343R, M337V, G298S) を有する ALS 患者から iPS 細胞を樹立したが、これらの変異はグリシンが豊富な領域に存在している。グリシン豊富な領域の変異が、変異 TDP-43 と他のタンパクあるいは RNA との作用を破綻させて、最終的に TDP-43 mRNA とタンパクの増加を引き起こし、より多くの凝集体の形成を促していると考えている。本研究では、変異 TDP-43 は酸化ストレスにより傷つきやすく、これは不溶性 TDP-43 を増加させて、凝集体形成が促進した。アナカルジン酸は、TDP-43 mRNA を低下させることによって、ALS 関連の表現型を改善させているの可能性がある。一方、アナカルジン酸は NF- κ B によって制御される他の遺伝子群の抑制あるいは、レドックスシグナルの制御によってその効果を及ぼしている可能性もある。

以上、ALS 患者特異的な iPS 細胞由来の運動神経細胞を用いて分子細胞レベルの表現型を同定し、ALS に関連する病態のいくつかを改善しうる薬としてアナカルジン酸を同定したスクリーニングアッセイを構築した。本研究結果は ALS iPS 細胞由来の運動神経細胞が疾患の病態と新しい候補薬同定のために有用であることを示唆している。

研究実施内容及び成果

(2) 患者 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病病因機構の解明と個別化予防医療開発 (長崎大学 岩田グループ、神戸大学 戸田グループとの共同研究)

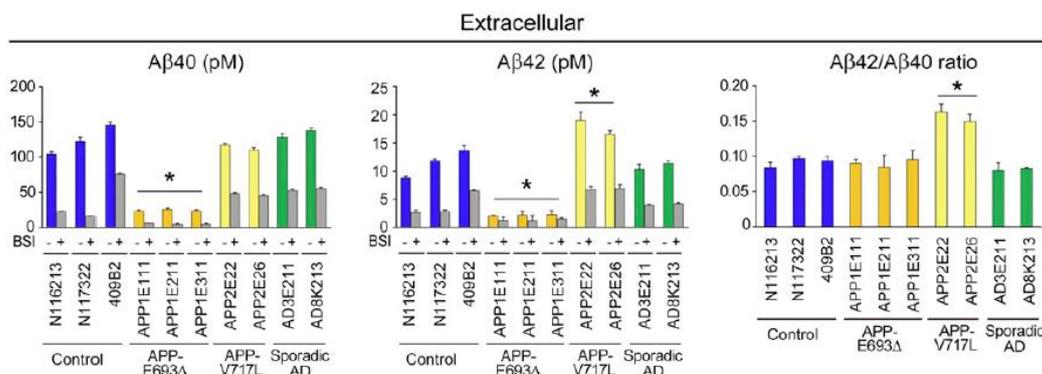
アルツハイマー病は進行性の記憶力の低下、見当識の障害を中心とする、もつとも頻度の高い神経変性疾患である。アルツハイマー病では加齢が大きな発症リスクであり、その予防法あるいは治療法の開発は高度高齢化社会をむかえつつあるわが国において喫緊の課題である。アルツハイマー病の病理学的な特徴は、脳に老人斑といわれるタンパク質の沈着がみられることで、この老人斑の主成分はアミロイド前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein: APP) から酵素による 2 段階の切断により切り出される A β である。老人斑に蓄積する A β は不溶性の線維状の重合構造をとっている。さらに、脳における老人斑の分布の解析や、線維状 A β を蓄積する遺伝子改変マウスや培養細胞での実験結果にもとづき、細胞外の A β (とくに、線維状の A β である老人斑) を起点として神経細胞死が導かれるとする“アミロイドカスケード仮説”が広く受け入れられてきた。この仮説にもとづき A β のワクチン療法の治験が実施され、そこでは老人斑を取り去ることは成功したものの、認知症状の進行を抑制することはできなかった。一方で、不溶性の線維状の重合構造をとった A β ではなく、2 分子から 12 分子の A β が重合したオリゴマー体である A β オリゴマーを重要視する仮説が提唱されるようになった。A β オリゴマーは可溶性であり、細胞外に存在するとシナプスの機能異常をひき起こし、より強い神経細胞毒性をもつことが細胞株やモデル動物を用いて示されてきた。さらに、アルツハイマー病の患者の神経における A β オリゴマーの蓄積量は認知機能の低下と相関することが示されている。そのような状況のなか、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失するという新規の変異をもつ家族性アルツハイマー病の家系が同定された。この家系の患者は典型的な臨床症状を呈する一方で、老人斑を検出できる PIB-PET では脳において線維状の A β が検出されなかった。培養細胞を用いた実験により、この変異が存在すると線維状の A β ではなく、細胞内に可溶性の A β オリゴマーが蓄積することがわかった。

これまで、アルツハイマー病の患者から得た iPS 細胞を用いた研究は、細胞外の A β に着目して

いた。そこで本研究では、細胞内の A β に着目し、家族性アルツハイマー病のなかでも、細胞内に A β が蓄積するタイプであるアミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ家族性アルツハイマー病の患者から iPS 細胞を樹立し、細胞内の A β とそれに関連するストレスについて解析を行った。

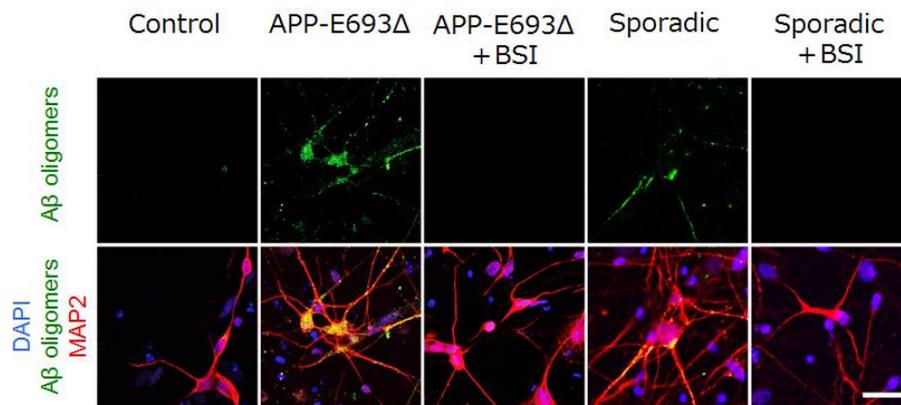
結果として、健常人、および、家族性アルツハイマー病の患者 (アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異型 Osaka 変異 [APP-E693 Δ]、あるいは、アミロイド前駆体タンパク質の Val717 が Leu に置換した変異型 Ehime 変異 [APP-V717L])、孤発性アルツハイマー病 (Sporadic) の患者の線維芽細胞を、プラスミドベクターを用いた遺伝子導入により iPS 細胞へと初期化した。樹立された iPS 細胞は、自己複製能と多分化能をもつ ES 細胞と同等の性質を呈した。つぎに、ES 細胞からの神経細胞の分化誘導である SFEBq 法 (serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates quick) を改変した方法により、樹立した iPS 細胞を大脳皮質神経細胞へと分化誘導した。まず、胚様体の形成のときにドルソモルフィンと SB431542 を添加することにより、神経幹細胞のマーカーであるネスチンの陽性率が 99% 以上という高効率で神経系の細胞へと誘導した。さらに、2 次元の接着培養をつづけ、合計 72 日間の培養期間をへて、神経細胞のマーカーである TUJ1 と、大脳皮質神経のマーカーである TBR1 および SATB2 を高効率に発現する大脳皮質神経細胞へと成熟させた。

まず、細胞外に分泌された A β の量を測定すると、健常人に由来する神経細胞と比較して、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞では 1/10~1/20 程度ときわめて低いことがわかった。一方で、A β のなかでも線維状の構造をとりやすく毒性の高いサブタイプである A β 42 の存在比は健常人と変わらなかった。アミロイド前駆体タンパク質の Val717 が Leu に置換した変異をもつ神経細胞においては細胞外に分泌される A β 42 は約 1.5 倍に増加しており、細胞株を用いたこれまでの報告と一致する結果であった。さらに、ヒト iPS 細胞から 200 日以上かけてアストロサイトを分化誘導した。そして、このアストロサイトにおいて細胞外に分泌された A β の量を測定すると、神経細胞と同様に、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつアストロサイトにおける細胞外への分泌は健常人と比べ少ないことがわかった (図 1)。



(図 1) 細胞外 A β の測定結果

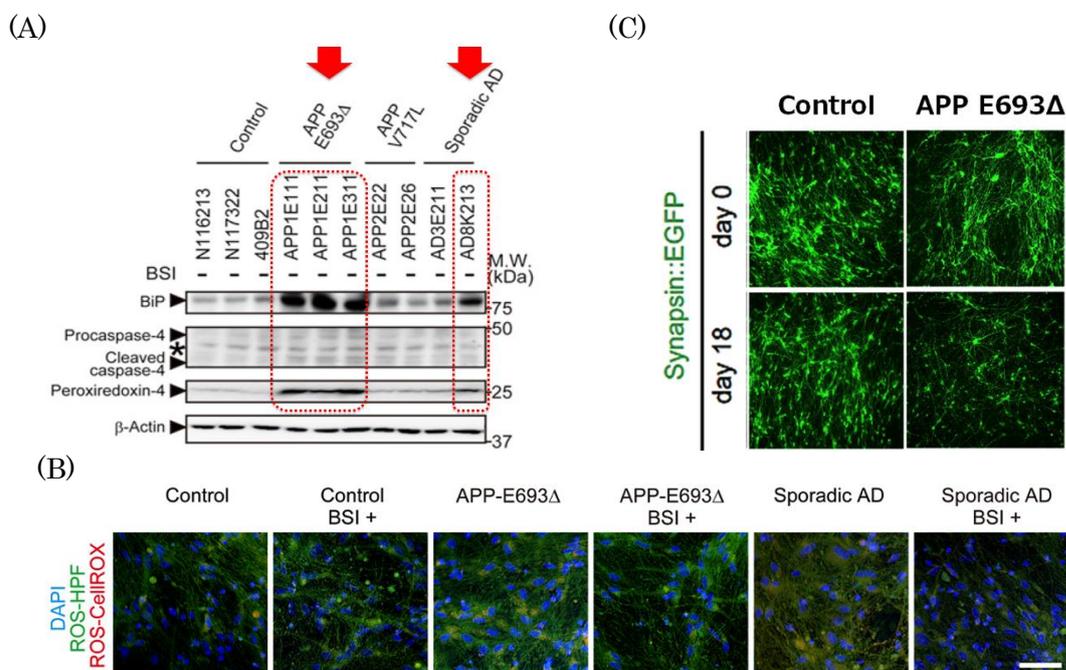
A β オリゴマーを特異的に認識する抗体を用いると、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞の細胞内に A β オリゴマーの蓄積していることがわかった (図 2)。そして、この細胞内の A β オリゴマーは、アミロイド前駆体タンパク質から A β の産生する際にはたらく β セクレターゼを阻害する薬剤を用いることで減少した。アストロサイトにおいても細胞内に A β オリゴマーの蓄積を認めた一方で、線維芽細胞では蓄積を認めなかった。さらに、健常人の iPS 細胞に由来する神経細胞に Glu693 を欠失した変異をもつアミロイド前駆体タンパク質を過剰発現させると、細胞内に A β オリゴマーの蓄積がみられた。以上より、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異が存在することで、神経細胞およびアストロサイトの細胞内に A β オリゴマーの蓄積することが示された。



(図 2) 細胞内 Aβ オリゴマーの蓄積

APP-E693Δ 変異もしくは一部の孤発性アルツハイマー病患者の iPS 細胞から誘導した神経細胞に、Aβ オリゴマーが蓄積していた。この蓄積は β セクレターゼ阻害薬 (BSI) の添加により減少した。

細胞内に Aβ オリゴマーを蓄積する神経細胞およびアストロサイトでは、小胞体ストレスのマーカータンパク質である BiP の発現の上昇がみられた。さらに、マイクロアレイを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞およびアストロサイトでは、酸化ストレスに関連する遺伝子の発現が上昇していた。ウェスタンブロット法によるタンパク質レベルでの解析でも、酸化ストレスマーカーのひとつであるペルオキシレドキシン 4 の量が増加していた。酸化ストレスを惹起する活性酸素種についても、細胞内の活性酸素種を検出する化合物により、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞およびアストロサイトではその増加を認めた。最終的に、これらの小胞体ストレスおよび酸化ストレスが神経栄養因子を添加しない培養条件において、アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞の細胞死を誘導することを見出した(図 3)。



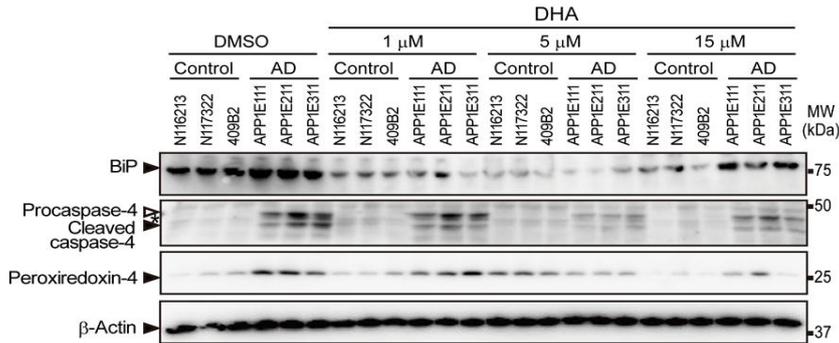
(図 3) 細胞内 Aβ オリゴマーによる細胞ストレスと細胞死

(A) 細胞内オリゴマーを認めたアルツハイマー病患者由来神経細胞において、小胞体ストレスおよび酸化ストレスが亢進していた(赤枠矢印)。(B) 活性酸素種の蓄積が見られた。(C) 神経

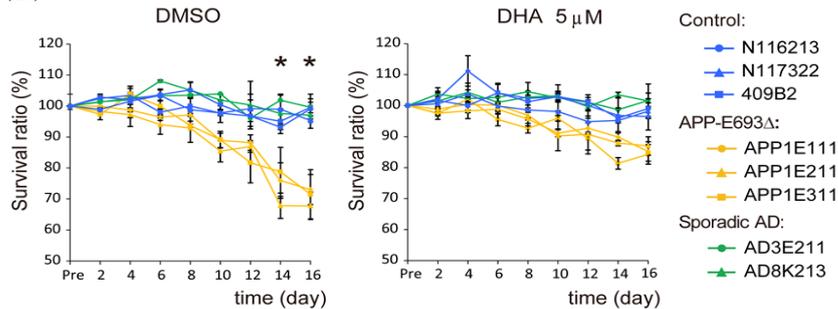
栄養因子がない条件では、APP E693Δ 変異患者の神経細胞死が見られた。

次に、iPS 細胞に由来する神経細胞を用いた薬剤の評価を行なった。アミロイド前駆体タンパク質の Glu693 を欠失した変異をもつ神経細胞およびアストロサイトを、小胞体ストレスを指標として複数種の化合物の効果を評価したところ、ドコサヘキサエン酸 (DHA) 5μM を培地に添加すると小胞体ストレスが緩和され細胞死が抑制された。この DHA の添加濃度を 20μM 以上に上げると逆に小胞体ストレスは増加し、至適濃度の存在が示唆された。また APP E693Δ 変異をもつ神経細胞で見られた細胞死は、この低濃度 DHA の添加により改善された (図 4)。

(A)



(B)



(図 4) DHA による細胞ストレスおよび神経細胞死の改善

(A) DHA の添加により、細胞ストレスのマーカー (BiP、 Cleaved caspase-4、 Peroxiredoxin-4) が減少した。(B) DHA の添加により、細胞死が改善した。

孤発性アルツハイマー病の患者に由来する神経細胞の解析結果は、臨床症状から孤発性アルツハイマー病として診断される患者において、その背景にひそむ病態は一元的ではなく、個々の患者の病態に特性の潜在する可能性を意味した。そして、その治療の選択において個々の病態の背景を念頭におくことの必要性を示唆した。iPS 細胞技術は、疾患の病態の解明あるいは治療法の開発のみならず、疾患の原因や進行に関する研究知見をもとに、体内の異常を早期に診断し、疾患を発症するまえから治療を開始することにより発症を遅らせる、もしくは、防ぐことをめざす、個別化予防医療に役立つ可能性が考えられた (表 1)。

(表 1) iPS 細胞を用いたアッセイによるアルツハイマー病病態予測と患者層別化

	若年性アルツハイマー		高齢発症アルツハイマー	
	APP-E693Δ	APP-V717L	孤発性1	孤発性2
細胞外Aβ (42/40比)	±(→)	+(↑)	+(→)	+(→)
細胞内Aβオリゴマー	iPS細胞から作成した神経細胞	+++	なし	++
	iPS細胞から作成したアストロサイト	+	なし	±
βセクレターゼ阻害剤の反応	あり	N.D.	N.D.	あり
小胞体ストレス	++	-	-	+
酸化ストレス	++	-	-	+
DHAの反応	あり	N.D.	N.D.	あり

3.2 アルツハイマー病 iPS 細胞由来神経系細胞を用いた診断法の確立と予防・治療法の開発：家族性および孤発性アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経系細胞を用いた病態解析と治療薬スクリーニングのためのプラットフォームの開発（・ミスフォールドタンパク質モニタリング、・モデル動物実験、・薬物スクリーニング）（長崎大学 岩田グループ）

研究実施内容及び成果

(1) アルツハイマー病治療薬スクリーニングのためのプラットフォームの開発

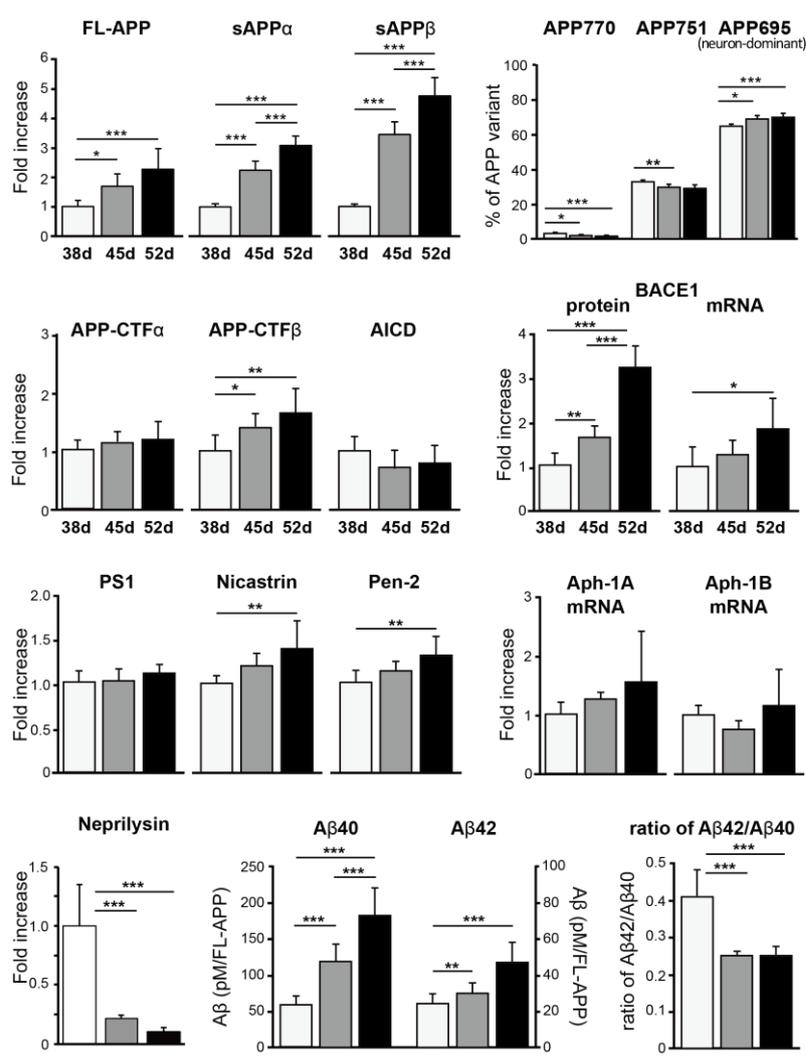
（京都大 井上グループとの共同研究）

iPS 細胞作製技術および分化誘導法の進展に伴い、体細胞を初期化することにより疾患を有する患者自身の体細胞から、疾患特異的 iPS 細胞を経て、疾患の標的細胞を入手することが可能になった。疾患 iPS 細胞で分化誘導した患部の細胞を作製し正常細胞と比較解析することにより、これまで不明であった疾患の原因、発症メカニズムが解明される可能性がある。神経変性疾患の患者由来の iPS 細胞を利用し、疾患の表現型の再現を示した報告としては、ダウン症を含め、脊椎性筋委縮症、家族性自律神経失調症、レット症候群、フリードライヒ失調症、パーキンソン病患者由来 iPS 細胞を用いた報告などがある。これらの報告により、疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した細胞を使って、病態を分子生物学的、生化学的解析により評価可能であることが示されている。疾患 iPS 細胞を神経変性疾患研究へ応用する意義としては、

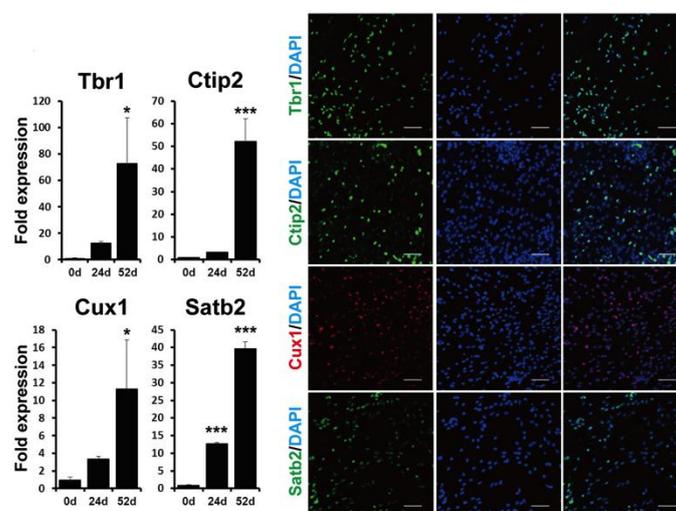
[1] 受精卵を破壊して作製する胚性幹細胞 (ES 細胞) や、生検により入手したヒト神経細胞の使用が倫理的あるいは技術的な観点から困難であるのに対し、iPS 細胞を用いた研究では、この問題を克服した上で、神経変性疾患モデルの構築が可能である。

[2] 従来のような株化細胞や特定の原因遺伝子の過剰発現系、またはマウスやラットの初代培養細胞を用いる実験系において、実際の患者の遺伝的背景が組み込まれていないという問題点があったのに対し、患者由来の iPS 細胞を用いた研究ではこれらの問題点が解決され、より生理的な条件による実験系を確立することができること、などがある。

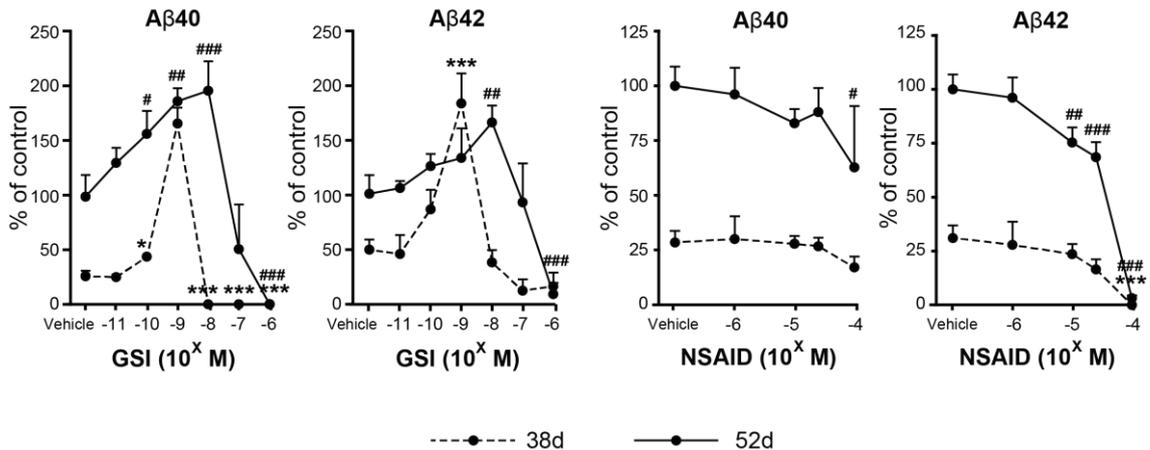
本研究では、先ずコントロール iPS 細胞から分化させた神経細胞 (2009 年当時は疾患 iPS 細胞が樹立されていなかった) を用いて、アルツハイマー病のキー分子である A β の代謝に関わる全てのコンポーネント (APP [amyloid precursor protein]) を発現することを確認し (図 1)、既存の A β 産生阻害薬 (Compound E) や A β 産生調節薬 (Sulindac sulfide: 非ステロイド性抗炎症薬 [non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID] の一つ) をモデル化合物として用いてアルツハイマー病治療薬スクリーニングのためのプラットフォームを開発した (図 2) (Yahata et al., PLoS One 2011)。大脳皮質神経細胞への分化誘導期間 (38、45、52 日間) が長くなるにつれ、FL-APP や BACE1 の発現増加に加え A β 42/A β 40 産生比が有意に低下し、後者については最長 52 日間の分化誘導で成熟マウス脳で観察されるレベルとほぼ同程度になることがわかった。また、薬剤感受性についても同様に神経分化誘導期間で異なり、52 日間よりも 35 日間の方が薬剤感受性が高いことを見出した (図 2)。この違いは iPS 細胞から分化誘導した神経細胞の成熟度に関連すると考えられ、FL-APP、BACE1、ネプリライシンや A β 42/A β 40 産生比の低下は大脳皮質神経細胞マーカーである Trb1、Ctip2、Cux1 および Stab2 の発現レベルの増加と相関関係にあった (図 3)。Mertens らは我々の研究に遅れて、アルツハイマー病患者の iPS 細胞由来神経細胞を用いて、アルツハイマー病改善効果の期待されていた NSAID などの医薬品は、提唱される治療濃度では実際には改善効果がないことを示し、ヒト神経細胞の薬剤応答性を正確に反映するモデルを用いた創薬研究の重要性を強調した (Stem Cell Reports, 2013)。本研究成果は、アルツハイマー病創薬における iPS 細胞の利用についての実施例を示すことにより、治療薬スクリーニングにおいて成熟したヒトの神経細胞を用いることの重要性を強調すると共に、実施上のノウハウを提供することになった。



(図1) iPS細胞由来神経細胞におけるAβおよびAβ代謝に関わるコンポーネントの発現レベルとその分化誘導期間における変化



(図2) iPS細胞からの神経分化誘導における脳皮質神経細胞マーカーの発現推移



(図3) 神経分化誘導期間におけるAβ産生阻害薬またはAβ産生調節薬による感受性の比較
 γセクレターゼ阻害剤(GSI)にはCompound E、Aβ産生調節薬にはNSAIDのSulindac sulfideを使用した。

(2) 家族性アルツハイマー病および孤発性アルツハイマー病患者iPS細胞由来神経系細胞を用いた病態解析 (京都大 井上グループ、神戸大 戸田グループとの共同研究)

アルツハイマー病は老年期認知症の主要因となる進行性の神経変性疾患であり、臨床症状が現れるまでには細胞外Aβの蓄積→細胞内タウの凝集・蓄積→神経変性・神経細胞死という病理カスケードをたどる(アミロイド仮説)。それ故、アルツハイマー病はAβの蓄積から始まると考えられているが、Aβの神経細胞内外での動態やアルツハイマー病の病態に関わるメカニズムについては未だ不明な部分も多い。その理由はアミロイド仮説が死後の神経病理所見と主として原因遺伝子を株化細胞やマウス脳に過剰発現させる実験系に立脚したデータによって支持されているからである。実際に、患者さんの神経細胞がどのように障害を受けているのか、さらには発症前または発症初期の神経細胞はどのような状態にあるのかは全く不明であった。コントロールおよび高齢発症型孤発性アルツハイマー病患者(二症例)と若年発症型家族性アルツハイマー病患者(二症例: Osaka変異[APP-E693Δ]、 Ehime変異[APP-V717L])から疾患iPS細胞を作製し、分化誘導した神経系細胞を用いてアルツハイマー病の病態をモデル化することに成功した。興味深いことに、APP_E693Δ変異型アルツハイマー病・iPS細胞および孤発型アルツハイマー病 iPS細胞由来神経細胞の2症例中1症例で、細胞内にAβオリゴマーを蓄積する病理フェノタイプを示すことを見出し、これにより小胞体ストレス、酸化ストレスおよび細胞死シグナルがコントロール細胞群に比較し増大し、この増大がβセクレターゼ阻害剤やDHAの添加によって抑制できることを明らかにした(Kondo et al., Cell Stem Cell, 2013)。この研究成果は、当該疾患の病理フェノタイプの多様性を実証すると共にAβが神経細胞の外で凝集・蓄積して神経機能障害を引き起こすとする従来の概念を修正する契機となった[詳細は、京大・井上グループの項を参照]。先行研究(Qiang L, et al., Cell 2011; Yagi T, et al., Hum Mol Genet 2011; Israel MA, et al., Nature 2012; Shi Y, et al., Sci Transl Med 2012; Koch P, et al., Am J Pathol 2012)では、アルツハイマー病病態の既存の概念に従って、アルツハイマー病疾患iPS細胞にて病態をモデル化するに留まっていたが、本研究は当該疾患の病理フェノタイプの多様性を明らかにし、先制的に診断して治療介入(例えば、DHA)する医療への道筋を示したと言える。さらに、今回の研究ではOsaka型家族性アルツハイマー病・iPS細胞由来アストロサイトでも神経細胞と同様に細胞内Aβオリゴマーの蓄積が観察された。この結果は、Osaka型家族性アルツハイマー病では神経細胞と同様にア

ストロサイトがA β オリゴマーによって傷害を受ける可能性を示唆し、従来と異なった視点での研究の展開が期待できる。

1) アルツハイマー病iPS細胞を用いて、若年発症型および高齢発症型の病態をモデル化、2) どちらも共通に、A β が、細胞内に蓄積するタイプがあることを解明した(但し今後、特異的バイオマーカーを見つけ、一般化する必要がある)。3) 細胞内に蓄積したA β は凝集物(A β オリゴマー)となり、細胞内ストレス、細胞の脆弱化を引き起こした。4) この病態は、A β 産生阻害剤(BSI)もしくはDHA投与により軽減した。

3.3 神経変性疾患 iPS 細胞由来神経系細胞を用いた遺伝学的解析(・遺伝学的解析、・エピジェネティック解析)(神戸大学 戸田グループ)

研究実施内容及び成果

神戸大学・戸田グループは、神経変性疾患 iPS 細胞由来疾患材料を用いた遺伝学的解析を行ってきた。

平成 21 年次および 22 年次に、モデル研究として、神経機能の統合である認知機能の差が顕著な一卵性双生児のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現・DNA メチル化解析を行い、神経機能に関する遺伝子の同定を試みた。一卵性双生児 17 組 34 検体のリンパ芽球由来 RNA を用いて、Partek Genomic Suite と、GSEA (gene set enrichment analysis) による個々の遺伝子、あるいは遺伝子セットの発現プロファイリング解析を行ったところ、それぞれの双子の IQ が高い方の検体で、タンパク質合成に関与する遺伝子の発現が有意に高い傾向にあり、IQ が低い方の検体で、シグナル伝達に関わるイオンチャネル遺伝子の発現が有意に高い傾向にあった。また、血液由来ゲノム DNA を用いてメチル化解析を行ったところ、1 組の兄弟間で Rho ファミリー低分子量 G タンパク質関連の遺伝子に DNA メチル化の差を同定した。以上から、神経機能の統合である認知機能に関係している可能性のある遺伝子あるいは遺伝子群の同定に成功した。

一方で、ヒト iPS 細胞由来神経細胞クローンは、分化誘導期間が長くなるにつれ、A β 42/A β 40 比が有意に低下し、最長 35 日間の分化誘導では *in vivo* で観察されるレベルとほぼ同程度になることが京都大 井上グループ・長崎大 岩田グループにより明らかにされた。この結果は、分化誘導に伴い、 γ -セクレターゼ活性を修飾し A β 42/A β 40 比を低下する何らかの因子が存在することを示唆していた。アルツハイマー病では脳内に A β の蓄積がみられ、アルツハイマー病発症に深く関係していると考えられている。特に A β 42 は凝集能および神経細胞毒性が特に高く、家族性アルツハイマー病の変異 PS1 では、A β 42 の産生量が増えて、A β 42/40 比が著明に上昇することが知られている。A β の脳内蓄積を阻害する分子の同定は、世界的にも競争の激しい研究である。そこで、アルツハイマー病の病態制御遺伝子・因子の特定を目指し、iPS 細胞由来神経細胞分化誘導中の A β 42/A β 40 比が低下する前後で、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。neurotransmitter binding、negative regulation of endothelial cell proliferation、glutaminase activity など、 γ -セクレターゼ活性を修飾し A β 42/A β 40 比を低下させる分子の候補、すなわち新たなアルツハイマー病創薬標的の候補を同定した。

続けて平成 23 年次以降、遺伝子発現解析におけるさらなるデータノイズを減らす工夫(GSEA や比較グループの多様化)を加えて、その A β 42/A β 40 比を低下させる分子の候補の特に GSEA 解析により同定したものの上位の遺伝子群の中から遺伝子を選択し、そのうち合計 15 個の遺伝子について培養細胞系を用いて、ELISA 法により培養上清中の A β 42/A β 40 比を低下させる分子の特定を試みてきた。強制発現および RNAi を用いた培養細胞系における詳細な解析を行い、A β 42/A β 40 比を変化させている可能性がある分子を 3 つ同定した。これら候補分子の精製したタンパク質や阻害剤などを培養細胞に作用させ、A β 42/A β 40 比の変化を確認している。その過程で、1 つの候補分子について、培養細胞系で強制発現させることで得られる細胞培養上清を、A β 42/A β 40 比の解析に用いている細胞の培地に添加すると、その細胞の A β 42 と A β 40 の産生を顕著に低下させることが判明した。本分子を強制発現させることで細胞培養上清中に A β 42 と A β 40 の産生を低下させる仲介因子が放出されることが考えられ、その仲介因子の検索を行った。レクチン親和性、イオン交換、限外濾過による分子量カットなどの方法により、仲介因子候補タンパ

ク質の絞り込みを行ってきた。A842 と A840 の産生を低下させる過程で、特定したタンパク質がどのような役割を果たしているのか、詳細な機序を解析してきた。

さらに戸田グループでは、神経変性疾患 iPS 細胞由来細胞などのマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行ってきた。平成 23 年次には、PS1 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来神経細胞、APP 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来神経細胞において発現の変化している遺伝子をマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析により同定した。平成 24 年次には、PS1 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来の血管内皮細胞および血管壁細胞について、網羅的遺伝子発現解析を行った。平成 23 年次に解析を行った PS1 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来の神経細胞のアレイデータも加えて、3 者において発現している遺伝子の比較を行い、iPS 細胞より神経細胞、血管内皮細胞、血管壁細胞へ分化していることの確認を行うことができた。また、それぞれの細胞についてコントロール群との発現の比較を行い、変化している遺伝子を同定することにより、アルツハイマー病の分子病態を明らかにし、創薬標的を見出すことに貢献した。

また、平成 25 年次に TDP-43 遺伝子発現誘導培養細胞を用いて、マイクロアレイによる網羅的 microRNA・遺伝子発現・GSEA・スプライシング解析を行い、TDP-43 遺伝子発現誘導により発現が変化している microRNA や遺伝子、パスウェイと、スプライシングが変化している遺伝子を同定した。さらに、TDP-43 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来の運動神経細胞について、網羅的遺伝子発現・GSEA・スプライシング解析を行った。平成 23 年次に解析を行った PS1 遺伝子変異を持つ神経変性疾患 iPS 細胞由来の神経系細胞のデータとも比較検討し、コントロール群と比べ発現が変化している遺伝子、パスウェイと、スプライシングが変化している遺伝子を同定することにより、ALS の分子病態を明らかにし、創薬標的を見出すことに貢献した。

3.4 iPS 細胞利用による神経変性疾患モデル動物の分子イメージング(独立行政法人放射線医学総合研究所 須原グループ)

研究実施内容及び成果

概要： 遺伝子発現レポーターと細胞活性制御機能の両機能を有する DREADD に着目し、DREADD をインビボで PET により可視化する薬剤^[11C]CNO を開発した。これにより、iPS 細胞由来の神経前駆細胞をマウスに移植した際に、移植細胞の神経細胞への分化を PET と^[11C]CNO で可視化すると共に、薬効量の CNO を全身投与して移植細胞のみを選択的に遠隔制御することに成功した。同様に、移植細胞のアストロサイトへの分化を可視化するレポーター遺伝子と新規 PET 薬剤を開発し、マウスでのインビボ画像化を実現した。また、移植細胞とホストの脳内神経病態の相互影響をモニタリングするための、病原性タンパク(アミロイドおよびタウタンパク)イメージングと神経免疫反応イメージング技術を確立した。特に新規薬剤^[11C]PBB3 による各種タウ病態の PET イメージングは、世界に先駆けて実現した成果である。さらに新規モデルである rTg4510 マウスを用いて、放射能半減期が^{11C}より長く普及性が高い^{18F}で標識された PBB3 の新規誘導体を評価し、ヒトでの有用性が見込まれる薬剤を開発しえた。神経炎症を可視化する PET 薬剤も、炎症性グリアで高発現するトランスロケータータンパク(TSPO)を標的として、これまでの薬剤よりも高いコントラストで画像化できる PET 薬剤の開発に成功した。

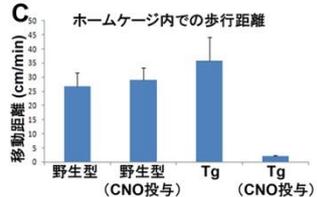
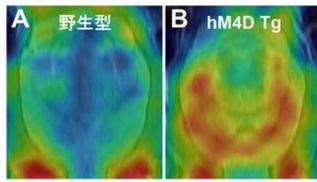
研究実施方法と得られた成果

(a) iPS 細胞由来の神経前駆細胞の脳内移植技術の確立

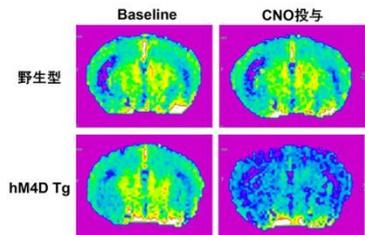
京都大学において蛍光タンパク DsRed を全身性に発現するトランスジェニック(Tg)マウスの胎児線維芽細胞から iPS 細胞を作製し、放射線医学総合研究所で浮遊培養により neurosphere として神経幹細胞を増殖させた。これを脳内注入用に調整し、野生型の C57BL/6 マウスの脳内(海馬近傍)に、脳定位固定装置を用いて移植した。移植 1~3 ヶ月の時点で脳を摘出し、DsRed による蛍光を指標として、移植細胞の生着・分化・腫瘍化などの解析を行った。その結果、DsRed 陽性で神経細胞マーカーである NeuN でも染色される細胞が、移植部位で多数認められた。従って、iPS 細胞由来の神経前駆細胞が、移植後脳内で生着し神経細胞に分化することが証明された。その一方で、クローンによっては約半数で奇形腫などの腫瘍化が認められたことから、移植前に未分化細胞を取り除く必要性も示唆された。

(b) レポーターシステムによるイメージングと神経活動制御

(i) DREADD を発現するマウスの開発: これまでのところ、PET による脳内遺伝子発現レポーター



(図 1)



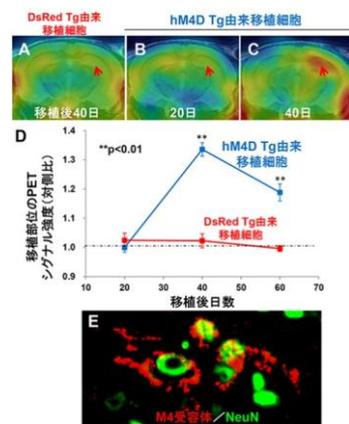
(図 2)

イメージングは、限定的な成功例しか報告されていない。血液脳関門を通過する PET プローブが標的とできる分子が限られていることが主因である。そこで本研究では、(1) 血液脳関門を通過するプローブが結合すること、(2) プローブが結合する分子は脳に内在しないこと、(3) 脳に内在する生理活性物質が結合しないことの 3 点を条件として、これに該当する分子を探索した。次に、このレポーターに細胞内シグナリングを介して神経活性を制御する機能を付与できるかどうかを検討した。このような検討により、DREADD 受容体である変異型ヒトアセチルコリン M3 および M4 受容体が候補遺伝子として見出された。本研究では特に cAMP シグナリングを制御するヒト変異型 M4 の DREADD (hM4D) に着目した。hM4D 遺伝子を神経特異的な Thy-1 プロモーターの下流に配置した DNA コンストラクトを作製し、hM4D を神経細胞で発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。hM4D には人工リガンドである CNO が選択的に結合することが知られているが、本研究では DREADD を画像化する新規 PET 薬剤として CNO を放射性核種で標識した $[^{11}\text{C}]\text{CNO}$ の合成を行い、hM4D Tg マウスに静脈内投与して PET 撮影を実施した。その結果、大脳皮質・海馬など Thy-1 プロモーターによる予想発現部位でプローブの強い結合が確認された (図 1A)。これに対して野生型マウスでは、脳内での PET シグナルはほとんど認められなかった (図 1B)。hM4D Tg マウスの脳を摘出し免疫染色を実施した結果、

予想通り前脳の神経細胞選択的な hM4D 発現が確認された。

これら一連の取り組みにより、PET イメージングにおいて実用となる脳内遺伝子発現レポーターがはじめて実現した。さらに CNO を薬効量で hM4D Tg マウスの腹腔内に投与し、行動の変化を調べたところ、マウスの活動性が顕著に減少した (図 1C)。一方、野生型マウスに同じ薬剤を投与しても変化はなかった (図 1C)。行動解析と並行して、動脈スピン標識法 (ASL) による脳血流 MRI で神経活性を調べた結果、hM4D マウスでは野生型マウスと異なり CNO の腹腔内投与で脳血流が顕著に低下することが分かった (図 2)。

(ii) DREADD 搭載 iPS 細胞由来の神経前駆細胞移植とイメージング: hM4D Tg マウスの胎児線



(図 3)

維芽細胞を京都大学に提供し、iPS 細胞を作製した。この hM4D 搭載 iPS 細胞を、放射線医学総合研究所で上記 (a) と同様の手順で神経前駆細胞に変換し、C57BL/6 マウスの脳内に移植して、移植後 20~60 日の時点で、 $[^{11}\text{C}]\text{CNO}$ を投与し PET により移植細胞の神経細胞への分化を可視化できるかどうか検討した。移植後 20 日の時点で $[^{11}\text{C}]\text{CNO}$ を投与し PET を行ったところ、移植部位における明瞭なシグナル増加は認めなかったが、移植後 40 日では顕著なプローブ集積が認められ、神経細胞へ分化したことによるシグナルの増加と考えられた (図 3B・C 矢印および 3D)。これによって、移植細胞の神経細胞への分化が PET で可視化できることが実証された。移植後 60 日ではプローブ集積はやや減弱したが (図 3D)、これは移植部位から離れた部位へ軸索が伸長し、軸索輸送に乗ってレポーターが拡散したためと推測された。一方、hM4D を搭載しない iPS 細胞由来の神経前駆細胞

を移植しても、PET シグナルは移植部位で増加せず、 $[^{11}\text{C}]\text{CNO}$ を用いた PET では hM4D 発現が特異的に検出されていることが示された (図 3A 矢印および 3D)。移植後 20 日では ASL による脳血流 MRI でも薬効量 CNO 投与による神経活性変化を認めなかったが、移植後 40 日では CNO 投与により移植部位 (図 4A・B 白矢印) とその投射先 (図 4A・B 赤印) と考えられる部位で血流が減少し (図 4A・C)、hM4D が PET で可視化できる発現レベルに達すると、移植細胞の活動性

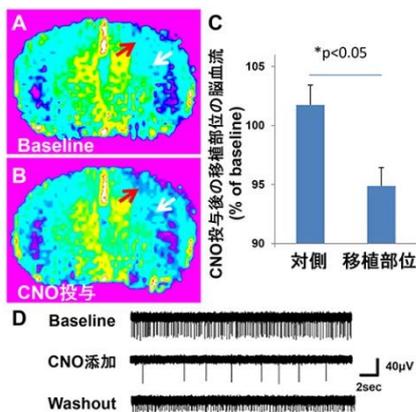


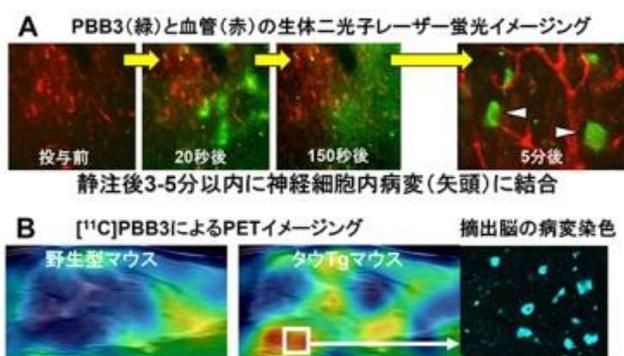
図 4

では脳移行性が高いとはいいがたい。そこで血液脳関門の通過性を高めた新規 CNO 誘導体を複数作製し、 $[^{11}\text{C}]$ CNO と共に利用可能にした。

(iv) 変異型 CB2 受容体の画像化: hM4D とは別に、移植細胞のアストロサイトへの分化を PET で画像化する技術として、アストロサイト選択的な GFAP プロモーターと変異型 CB2 受容体を結合させたレポーター遺伝子を作製した。CB2 受容体は正常脳内ではほとんど発現していないことから、レポーター遺伝子として活用しうる。同受容体に変異を組み込むことで、内在性カンナビノイドが結合しても活性化しないことが特徴である。この遺伝子を発現した Tg マウスを作製し、CB2 受容体の PET 薬剤として新規に開発した $[^{18}\text{F}]$ CB2 を用いて、PET によるアストロサイトの可視化を実施した。正常マウスに比して、変異型 CB2 受容体 Tg マウスの脳では $[^{18}\text{F}]$ CB2 の集積が著明に増加し、アストロサイトに発現したレポーターを PET で画像化できることが明らかになった。

(c) 病的タンパク蓄積と神経傷害性マイクログリアの PET イメージング

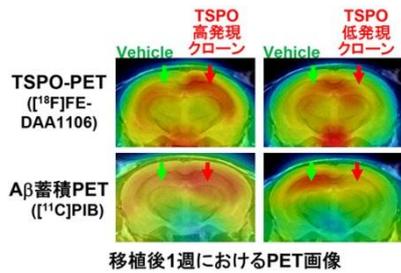
(i) 病的タンパク蓄積の画像化: $\text{A}\beta$ 蓄積に関しては、PET プローブ $[^{11}\text{C}]$ PIB を用いて画像化を行った。タウ病変蓄積の可視化は、これまでトに結合する低分子蛍光化合物のスクリーニングにより、タウ病変に対する結合選択性と親和性が高い化合物が見出された。この化合物の誘導体として 5



(図 5)

種類の化合物を作製し、そのうちの 1 種類 (PBB3) は、蛍光物質でもあることからインビボ二光子レーザー顕微鏡イメージングによって生体へ投与した際の動態を確認可能である。そこでタウ Tg マウスである PS19 マウスに PBB3 を静注して蛍光イメージングを行った結果、PBB3 は血液脳関門と神経細胞膜を容易に通過し、細胞内タウ封入体に結合することが明らかになった(図 5A)。次いでこの化合物を ^{11}C で標識し、PS19 マウスに静注して PET を施行したところ、タウ蓄積部位でプローブの集積が認められ、PET でタウ蓄積をモニタリングするシステムが確立した(図 5B)。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 はヒトに応用され、アルツハイマー病をはじめとする各種認知症のタウ病変を可視化することや、認知症重症化の客観的指標をもたらすことが示された。従って、モデル動物からヒトをシームレスに結びつける病態および治療の評価系が実現した。

(ii) 神経傷害性マイクログリアの画像化: TSPO に結合する独自開発 PET プローブ $[^{18}\text{F}]$ FE-DAA1106 および $[^{11}\text{C}]$ Ac5216 を用いて、モデルマウスである APP およびタウ Tg マウスの神経免疫反応を可視化できるか検討した。いずれの薬剤を用いても、疾患モデルマウスの神経傷害性マイクログリアを可視化しうることが分かった。次いで TSPO を高レベルで発現する神経傷害性マイクログリアクローンと、TSPO を低レベルで発現する神経保護的マイクログリアクローンをそれぞれ APP Tg マウスの海馬に移植し、移植細胞が周囲の $\text{A}\beta$ 蓄積と神経免疫反応に及ぼす影響を、PET により経時的に追跡した。TSPO 高発現マイクログリア移植により周囲組織の TSPO



移植後1週におけるPET画像

(図6)

陽性細胞が増加しAβ蓄積も悪化するのに対して(図6左)、TSPO低発現ミクログリア移植では周囲のTSPO増加は起こらず、Aβ蓄積は抑制されることが、[18F]FE-DAA1106と[11C]PIBのPETイメージングにより判明した(図6右)。こうして移植細胞が神経病態に及ぼす効果を、生体脳で評価するイメージングシステムが完成した。

(iii) 新たなモデル動物を活用したPET薬剤開発:タウTgマウスとしては、本研究開始当初から用いていたPS19マウスに加えて、大脳皮質・海馬など脳の広い領域でPBB3陽性タウ病変が蓄積するrTg4510マウスを導入し、病態解析やPET薬剤開発に活用した。rTg4510マウスではタウ蓄積・神経炎症・神経細胞死の相互関係がイメージングで経時的に追跡できることから、細胞移植がこの相互関係に及ぼす影響を及ぼすかを評価可能となった。また、放射能半減期が比較的長く普及性が高い18F標識PBB3誘導体を複数作製し、rTg4510マウスに投与してPETにより評価を行った。この結果、[11C]PBB3と同等以上のコントラストでタウ病変を画像化する薬剤が見出された。

研究成果の位置づけ

(a) iPS細胞由来の移植細胞の可視化と遠隔制御

移植細胞の神経細胞やグリアへ分化のPETイメージングが実現すると共に、移植細胞が形成した神経回路を人工リガンドCNOにより遠隔制御できるようになった。DREADDのインビボ可視化は世界初の成果である。霊長類でもDREADDをPETで画像化できることを、2014年に日本神経科学大会で発表し、大きな反響を得た。従って、将来的に'visible & operable'な細胞ベクターとして、ヒトの脳疾患治療でも有用性が見込まれる。画像化と長時間の制御が霊長類でも比較的容易に実施しうることが、DREADDの光遺伝学的アプローチに対する利点である。特にhM4DはcAMPシグナリングを介して、移植細胞の分化・増殖・回路形成を制御しうることから、移植治療の向上にも役立つ技術として注目される。

(b) タウ病変の可視化

[11C]PBB3は認知症中核病理を生体で可視化する新規技術として、国内外の複数の研究機関で使用が開始され、特に国内では実用化を見据えて、多施設でPETを実施し、スキャン後に亡くなった被験者の剖検病理所見との対応を検証する研究が、2014年より開始されている。PBB3およびその誘導体は、アルツハイマー病のみならず非アルツハイマー型認知症やモデルマウスのタウ病変も画像化できる。これは他の研究グループや企業が開発したタウPETプローブにはない特長で、モデルマウスを活用して開発された細胞ベクターや再生技術を各種タウ疾患患者に応用する際に、トランスレータブルな評価指標として有用となる。

§4 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 31 件)

1. Inoue H. “Neurodegenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research”, *Experimental Cell Research*, Volume 316, Issue 16, Elsevier, 2560-2564, 2010 (DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.04.022.)
2. Inoue H., Yamanaka S. “The Use of Induced Pluripotent Stem Cells in Drug Development.” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89,655-661, 2011 (DOI:10.1038/clpt.2011.38)
3. Maeda J, Zhang MR, Okauchi T, Ji B, Ono M, Hattori S, Kumata K, Iwata N, Saido TC, Trojanowski JQ, Lee VMY, Staufenbiel M, Tomiyama T, Mori H, Fukumura T, Suhara T., Higuchi M. “In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid- β and tau pathologies in mouse models of Alzheimer’s disease and related disorders”, *Journal of Neuroscience* 31, 4720-4730, 2011 (DOI:10.1523/JNEUROSCI.3076-10.2011)
4. Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K., Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido T.C, Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N., Inoue H. “Anti-A β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease”, *PLoS ONE*, 9, e25788, 2011 (DOI:10.1371/journal.pone.0025788)
5. Imamura K, Inoue H. “Research on neurodegenerative diseases using induced pluripotent stem cells”, *Psychogeriatrics*, 12(2):115-9, 2012 (DOI: 10.1111/j.1479-8301.2011.00394.x.)
6. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide BM, Schjeide LM, Meissner E, Zauft U, Allen NC, Liu T, Schilling M, Anderson KJ, Beecham G, Berg D, Biernacka JM, Brice A, Destefano AL, Do CB, Eriksson N, Factor SA, Farrer MJ, Foroud T, Gasser T, Hamza T, Hardy JA, Heutink P, Hill-Burns EM, Klein C, Latourelle JC, Maraganore DM, Martin ER, Martinez M, Myers RH, Nalls MA, Pankratz N, Payami H, Satake W, Scott WK, Sharma M, Singleton AB, Stefansson K, Toda T., Tung JY, Vance J, Wood NW, Zabetian CP; 23andMe, The Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium; The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); The Parkinson's Disease GWAS Consortium; The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Young P, Tanzi RE, Khoury MJ, Zipp F, Lehrach H, Ioannidis JP, Bertram L. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. *PLoS Genet.* 8, e1002548, 2012 (DOI:10.1371/journal.pgen.1002548)
7. Wada T, Goparaju SK, Tooi N, Inoue H., Takahashi R, Nakatsuji N, Aiba K. “Amyotrophic lateral sclerosis model derived from human embryonic stem cells overexpressing mutant superoxide dismutase 1”, *Stem Cells Translational Medicine.*, 5, 396-402, 2012 (DOI:10.5966/sctm.2011-0061).
8. Kajiwarra M, Aoi T, Okita K, Takahashi R, Inoue H., Takayama N, Endo H, Eto K, Toguchida J, Uemoto S, Yamanaka S. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109, 12538-43, 2012 (DOI:10.1073/pnas.1209979109).
9. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo, T Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, Inoue H. “Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells”, *Sci Transl Med.* 4, 145ra104., 2012 (DOI:10.1126/scitranslmed.3004052)
10. Tashiro Y, Urushitani M, Inoue H., Koike M, Uchiyama Y, Komatsu M, Tanaka K,

- Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Ito H, Takahashi R. (2012) Motor Neuron-specific Disruption of Proteasomes, but not Autophagy, Replicates Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Biol. Chem.* 287, 42984-42994, 2012 (DOI:10.1074/jbc.M112.417600).
11. Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima C, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, Toda T. Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS ONE*, 7, e47081, 2012 (DOI:10.1371/journal.pone.0047081).
 12. Ando J, Fujisawa KK, Shikishima C, Hiraishi K, Nozaki M, Yamagata S, Takahashi Y, Ozaki K, Suzuki K, Deno M, Sasaki S, Toda T, Kobayashi K, Sugimoto Y, Okada M, Kijima N, Ono Y, Yoshimura K, Kakihana S, Maekawa H, Kamakura T, Nonaka K, Kato N, Ooki S. Two cohort and three independent anonymous twin projects at the Keio Twin Research Center (KoTReC). *Twin Res Hum Genet* 16, 202-216, 2013 (DOI:10.1017/thg.2012.131).
 13. Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, and Inoue H. "Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular A β and Differential Drug Responsiveness", *Cell Stem Cell*. 12: 487-496, 2013 (DOI:10.1016/j.stem.2013.01.009)
 14. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, Adachi F, Kondo T, Okita K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Yamada Y, Morizane A, Takahashi J, Ayaki T, Ito H, Yoshikawa K, Yamawaki S, Suzuki S, Watanabe D, Hioki H, Kaneko T, Makioka K, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Hasegawa K, Nonaka T, Hasegawa M, Kawata A, Yoshida M, Nakahata T, Takahashi R, Marchetto MC, Gage FH, Yamanaka S, and Inoue H. "Response to Comment on "Drug Screening for ALS Using Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells", *Sci Transl Med*. 5(188): 188lr2, 2013 (DOI:10.1126/scitranslmed.3005697)
 15. Fumuro T, Matsubashi M, Mitsueda T, Inouchi M, Hitomi T, Nakagawa T, Matsumoto R, Kawamata J, Inoue H, Mima T, Takahashi R, Ikeda A. "Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease", *Clin Neurophysiol*. 124(7): 1398-1405, 2013 (DOI:10.1016/j.clinph.2013.01.026)
 16. Ueda T, Seki T, Katanazaka K, Sekiguchi K, Kobayashi K, Kanda F, and Toda T. "A novel mutation in the C2 domain of protein kinase C gamma associated with spinocerebellar ataxia type 14", *J Neurol*. 260:1664-1666, 2013 (DOI:10.1007/s00415-013-6916-0)
 17. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kukull WA, Lee VM, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, and Tsuji S. "Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy", *N Engl J Med*. 369:233-244, 2013 (DOI:10.1056/NEJMoa1212115)
 18. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VMY, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang

- MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. “Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls”, *Neuron*. 79:1094-1108, 2013 (DOI:10.1016/j.neuron.2013.07.037)
19. Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi ., Okano H, Yamanaka S, Inoue H. “Focal transplantation of human iPSC-derived glial-rich neural progenitors improves lifespan of ALS mice”, *Stem Cell Reports* 3:1–8. 2014 (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.05.017>)
20. Inoue H, Nagata N, Kurokawa H, Yanamaka S. “iPS cells: A game changer for future medicine”, *EMBO J*. 33(5):409-17, 2014 (DOI:10.1002/embj.201387098)
21. Hirata N, Nakagawa M., Fujibayashi Y, Yamauchi K, Murata A, Minami I, Tomioka M, Kondo T, Kuo T-F, Endo H, Inoue H, Sato S, Ando S, Kawazoe Y, Aiba K, Nagata K, Kawase E, Chang Y-T, Suemori, H, Eto K, Nakauchi H, Yamanaka S, Nakatsuji N, Ueda K, and Uesugi M. “A Chemical Probe that Labels Human Pluripotent Stem Cells”, *Cell Rep*. 6(6):1165-1174, 2014 (DOI:10.1016/j.celrep.2014.02.006)
22. Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. “Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ^{11}C -AZD2184”, *J Nucl Med*. 55:932-938, 2014 (DOI:10.2967/jnumed.113.133793)
23. Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. “Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [^{18}F]FACT: comparison with [^{11}C]PIB”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41:745-754, 2014 (DOI:10.1007/s00259-013-2620-7)
24. Sahara N, Ren Y, Ward S, Binder LI, Suhara T, Higuchi M. “Tau oligomers as potential targets for early diagnosis of tauopathy”, *J Alzheimers Dis*. 40 Suppl 1:S91-96, 2014 (DOI:10.3233/JAD-132429)
25. Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, Takei M, Fujishiro T, Aihara Y, Shiomi S, Muto M, Ito T, Furutsuka K, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Ono M, Hatori A, Nemoto K, Suhara T, Higuchi M, Zhang MR. “Radiosynthesis, photoisomerization, biodistribution, and metabolite analysis of ^{11}C -PBB3 as a clinically useful PET probe for imaging of tau pathology”, *J Nucl Med*. 55:1532-1538, 2014 (DOI:10.2967/jnumed.114.139550)
26. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Morimoto Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. “Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRK092 for amyloid- β imaging in mouse model of Alzheimer's disease”, *Neurosci Lett*. 581:103-108, 2014 (DOI:10.1016/j.neulet.2014.08.036)
27. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Fujinaga M, Zhang MR, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Ono M, Higuchi M, Suhara T, Yamada K, Ji B. “Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- β imaging in Alzheimer's disease”, *Bioorg Med Chem*. 22:4189-4197, 2014 (DOI:10.1016/j.bmc.2014.05.043)
28. Yoshida M, Kitaoka S, Egawa N, Yamane M, Ikeda R, Tsukita K, Amano N, Watanabe A, Morimoto M, Takahashi J, Hosoi H, Nakahatan T, Inoue H, Saito, Megumu K. “Modeling the early phenotype at the neuromuscular junction of spinal muscular atrophy using patient-derived iPSCs. *Stem Cell Reports* , 4:1-8, 2015 (DOI:10.1016/j.stemcr.2015.02.010)
29. Matsuo H, Tomiyama H, Satake W, Chiba T, Onoue H, Kawamura Y, Nakayama A, Shimizu S, Sakiyama M, Funayama M, Nishioka K, Shimizu T, Kaida K, Kamakura K, Toda T, Hattori N, Shinomiya N., “ABCG2 variant has opposing effects on onset ages of Parkinson's disease and gout.” *Ann Clin Transl Neurol* 2: 302–306, 2015

(DOI:10.1002/acn3.167)

30. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, Yuanzhe L, Ogaki K, Ando M, Yoshinon H, Tomiyama H, Nishioka K, Hasegawa K, Saiki H, Satake W, Mogushi K, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Toda T, Mizuno Y, Uchiyama Y, Ohno K, Hattori N., “CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study.” *Lancet Neurol.* 14:274-282, 2015 (DOI:10.1016/S1474-4422(14)70266-2.)
31. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. “In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivative DRM106 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease”, *J Nucl Med.* 56: 120-126, 2015 (DOI:10.2967/jnumed.114.146944)

(2)その他の著作物(書籍など)

1. 竹内啓喜、井上治久、高橋良輔. “グリア細胞と認知症”、神経内科、72 Suppl.6, 2010.
2. 戸田達史. “疾患感受性遺伝子”、*Current Therapy* 28: 859-860, 2010
3. 八幡直樹、井上治久. “疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究”、日本生物学的精神医学会誌、21(4)、2010
4. 井上治久. “iPS 細胞作製技術を用いた ALS 治療法開発”、日本 ALS 協会会報 JALSA 82、7-9、2011
5. Inoue H. “Neurodegenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research”, *Journal of Pharmacological Sciences*, Volume 115, Supplement 1, 2011
6. 井上治久. “天からの蜘蛛の糸を生かすには”、日経サイエンス、vol. 41、No. 6、pp.72、2011
7. 北岡志保、井上治久. “iPS 細胞技術の神経疾患研究での有用性および今後の課題”、脳 21、Vol. 14、No. 3、pp.20-24、2011
8. 江川斉宏、井上治久、高橋良輔. “iPS 細胞を用いたパーキンソン病の分子メカニズム”、*BIO Clinica*, vol. 26、No. 8、pp.23-26、2011
9. 近藤孝之、高橋良輔、井上治久. “再生医療と iPS 細胞”、*Clinical Neuroscience*、vol. 29、No. 9、pp.1055-1057、2011
10. 江川斉宏、井上治久. “RNA 結合タンパク質の機能と神経変性疾患 iPS 細胞を用いた疾患病態の再現と RNA プロセッシング治療の可能性”、*Dementia Japan*、Vol. 25、No. 2、pp. 137-144、2011
11. 八幡直樹、井上治久. “人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)”、認知症学(上)、69 巻、増刊号 8、pp.282-285、2011
12. Kitaoka S, Kondoh H, Inoue H. “Induced Pluripotent Stem Cell Technology for the Study of Neurodegenerative Diseases”, *Induced Stem Cells*, Nova Science Publishers Inc, New York, chapter V, pp.129-142, 2011
13. 江川斉宏、井上治久. “眼科領域と iPS 細胞”、神経眼科、28 巻、4 号、pp.440-444、2011
14. 今村恵子、井上治久. “iPS 細胞を用いた神経・精神疾患モデル研究”、*Annual Review 神経* 2012、pp.92-96、2012
15. Kondo T, Takahashi R, Inoue H. “Cellular Replacement Therapy in Neurodegenerative Diseases Using Induced Pluripotent Stem Cells”, *Stem Cells and Cancer Stem Cells*, Volume 2, Part 3, Springer, New York, p241-247,2011
16. Higuchi M, Maeda J, Ji B, Tokunaga M, Zhang MR, Maruyama M, Ono M, Fukumura T, Suhara T. “PET Applications in animal models of neurodegenerative and neuroinflammatory disorders.”, *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 11, 45-64, 2012 (DOI: 10.1007/7854_2011_167).
17. 戸田達史. “孤発性パーキンソン病解明への遺伝学的アプローチ”、PD Today 38 号 pp.3-11、2012

18. 八幡直樹、井上治久. “iPS 細胞作製技術を利用した神経疾患病因機構の解明と創薬開発への取り組み”、遺伝子医学 MOOK、22号.98-102、2012
19. 近藤孝之、井上治久、高橋良輔. “iPS 細胞を用いた神経・精神疾患研究”、再生医療叢書第7巻 神経系 第五章、朝倉書店、東京 83-90、2012
20. 井上治久. “筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 由来 iPS 細胞”、臨床神経学、52(11)1137-1138、2012
21. 足立史彦、井上治久. “人工多能性細胞(iPS 細胞)を用いた神経変性疾患研究”、鳥取臨床科学研究会誌 4(1)75-78、2012
22. 江川斉宏、井上治久. “疾患特異的 iPS 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する新たな治療法の開発”、BIO Clinica 特集 疾患特異的 iPS 細胞、28(3)27-31、2012
23. 古和久朋. “本人視点からアリセプトを再考する アリセプトの投与意義 MCI で抗認知症薬を投与すべきか?”、クリニシアン 59(608)409-414、2012
24. 季斌、須原哲也. “神経変性疾患における神経炎症の PET イメージング”、脳循環代謝 23(2)46-51、2012
25. 井上治久. “天からの蜘蛛の糸を生かすには。iPS 細胞とは何か、何ができるのか”、日経サイエンス社、東京、160-163、2012
26. 足立史彦、井上治久. “認知症研究における iPS 細胞の利用”、PROGRESS IN MEDICINE、32(12)67-70、2012
27. 久我敦、戸田達史. “筋疾患の身体症状と認知症状”、Modern Physician 33(1)103-107、2013
28. 近藤孝之、井上治久. “アルツハイマー病の患者に由来する iPS 細胞を用いた細胞内への Aβ の蓄積に関連するストレスと薬剤応答性の解明”、新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/6708>、2013
29. 近藤孝之、井上治久. “iPS 細胞を用いた神経疾患病態研究”、Medical Science Digest、39(5) 25-28、2013
30. 今村恵子、井上治久. “iPS 細胞を用いた神経・精神疾患治療薬の開発”、医学の歩み 近視研究の新展開、245(10)885-886、2013
31. 近藤孝之、井上治久. “iPS 細胞による神経疾患研究”、Clinical Neuroscience、31(7) 855-857、2013
32. 今村恵子、井上治久. “ALS 病態解明に寄与する iPS 細胞の樹立”、感染・炎症・免疫、43(2) 64-65、2013
33. 近藤孝之、井上治久. “iPS 細胞技術を用いたアルツハイマー病の新たな医療開発”、認知症の最新医療、3(3) 139-146、2013
34. 近藤孝之、井上治久、高橋良輔. “iPS 細胞の治療応用”、日本内科学会雑誌、102(8) 2015-2022、2013
35. 近藤孝之、井上治久. “アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞を用いた細胞内 Aβ 関連ストレスと薬剤応答性の解明”、細胞工学、32(9) 988-989、2013
36. 井上治久. “人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell:iPS 細胞)と神経変性疾患”、日本内科学会雑誌、102(9) 2267-2272、2013
37. 今村恵子、井上治久. “iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究”、日本生物学的精神医学会誌、24(3) 131-133、2013
38. 近藤孝之、井上治久. “神経再生医療の現状”、神経・精神疾患診療マニュアル 142(2)S356-S357、2013
39. 井上治久. “生活習慣脳・生涯に亘る脳と心の健康のために”、包括脳 News Letter 第4回「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ 特集号、9、2013
40. 江川斉宏、井上治久. “神経変性疾患特異的 iPS 細胞の樹立と病態解析”、創薬への応用、Medical Science Digest、39(11) 10-13、2013
41. 浅井将、城谷圭朗、近藤孝之、井上治久、岩田修永. “アルツハイマー病における個別化医療の可能性 孤発性および家族性アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析”、日本薬理学雑誌、143(1) 23-26、2014
42. 近藤孝之、井上治久、高橋良輔. “大脳皮質神経細胞への分化誘導”、ES・iPS 細胞実験ス

- タンダード 再生・創薬・疾患研究のプロトコールと臨床応用の必須知識、III 217-225、2014.3
43. 岩田修永. “iPS 細胞で病気の原因解明と創薬を目指す、最前線の生命科学者が語るやっぱりすごい！日本の再生医療”、朝日新聞出版(東京)、44-54、2014
 44. 望月秀樹、戸田達史、Wszolek Zbigniew K、高橋 良輔、坪井 義夫. “パーキンソン病遺伝子に関する最新の知見”、Frontiers in Parkinson Disease、6 巻 2 号、61-67、2013
 45. 佐竹渉、戸田達史. “神経・精神疾患診療マニュアル”、神経・精神疾患の動向 神経疾患と遺伝子(解説/特集)、日本医師会雑誌(0021-4493)、142 巻特別 2 S38-S39、2013
 46. 戸田達史. “パーキンソン病診療の新しい展開”、パーキンソン病の臨床遺伝学(解説/特集) Mebio、30 巻 11 号、17-22、2013
 47. 佐竹渉、戸田達史. “ゲノムワイド関連解析からの知見とさらなる孤発性パーキンソン病遺伝子の発見へ向けて PARK16、BST1、 α -synuclein、LRRK2、Tau(解説/特集)、医学のあゆみ 遺伝子・再生医療研究から学ぶパーキンソン病、PARK 遺伝子研究の現状【RAB7L1(PARK16)】 247 巻 10 号、1075-1082、2013
 48. 樋口真人. “認知症のバイオマーカーイメージング”、Cognition and Dementia、12(1):34-40、2013
 49. 島田斉、樋口真人. “ミクログリア PET”、Annual Review 神経 2014、51-57、2014
 50. 樋口真人、丸山将浩、島田斉、張明榮、須原哲也. “タウイメージングの開発”、Pharma Medica、32(1):43-49、2014
 51. 樋口真人、須原哲也. “Brain Imaging の課題と展望 –認知症のモデル動物の画像研究も含めて–”、老年精神医学雑誌、25(1):89-96、2014
 52. 樋口真人. “アルツハイマー病の発症前診断は可能か?”、応用物理、83(4): 308-309、2014
 53. 樋口真人. “季斌、前田純、Anna Barron、須原哲也、アルツハイマー病における神経炎症の生体イメージング”、Dementia Japan、28(2): 211-219、2014
 54. 村上永尚、和泉唯信、梶 龍兒、井上治久. “iPS 細胞を用いたアルツハイマー病モデルと小細胞ストレス”、遺伝子医学 MOOK27 号、1 章 6、2014
 55. 江川斉宏、井上治久. “筋萎縮性側索硬化症(ALS)、遺伝子医学 MOOK27 号”、1 章 8、2014
 56. 大原亮、水野敏樹、中川正法、井上治久. “幹細胞研究と神経変性”、BRAIN MEDICAL 26(3):59-66、2014
 57. 佐藤裕、井上治久. “iPS 細胞を用いた神経疾患研究への応用と課題”、日本老年医学会雑誌 老年医学の展望 51(6):504-509、2014
 58. 森井英貴子、水野敏樹、中川正法、井上治久. “iPS 細胞を用いた神経変性疾患病態解析”、脳神経の発生・再生の融合的新展開 4 章 2-6、2015
 59. 津下到、鈴木茂彦、内藤素子、井上治久. “患者由来 iPS 細胞を用いた神経疾患研究”、医学のあゆみ 252(7): 824、2015
 60. 井上治久. “天からの蜘蛛の糸を生かすには”、日経サイエンス社、東京、26、2015
 61. 戸田達史、ゴーシェ病の多様性(解説) Medical Science Digest (1347-4340)40 巻 12 号 pp.562-563、2014.10
 62. 樋口真人、須原哲也. “Brain Imaging の課題と展望 –認知症のモデル動物の画像研究も含めて–”、老年精神医学雑誌、25(1): 89-96、2014
 63. 樋口真人、丸山将浩、島田斉、篠遠仁、張明榮、須原哲也. “認知症医療の新展開:タウイメージングの開発”、老年精神医学雑誌、25(増刊-I): 69-75、2014
 64. 樋口真人、丸山将浩、島田斉、張明榮、須原哲也.“タウイメージングの開発”、Pharma Medica、32(1): 43-49、2014
 65. 樋口真人、“分子神経イメージングとカルシウム”、CLINICAL CALCIUM、25(2): 71-78、2015
 66. 樋口真人、“総論 正常および異常機能の分子基盤を明らかにする生体イメージングと診断への応用”、Medical Science Digest、41(2): 10-11、2015

(3)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 118 件、国際会議 43 件)

1. 戸田達史. パーキンソン病のゲノム解析 第11回骨粗鬆症学会シンポジウム 名古屋、2009.10.14-16
2. Toda T, Satake W, Kubo M, Tsunoda T, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. The 9th East Asia Union of Human Genetics Society, Souel, Korea 2009.11.18-19
3. Higuchi M. Etiology of Alzheimer's disease. The 13th Conference of Peace through Mind/Brain Science. Hamamatsu, Japan 2010.2.24
4. 井上治久. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究 日本薬理学会年会シンポジウム(幹細胞分化の制御機構と再生医療におけるこれからの薬理学研究の方向性) 大阪 2010.3.17
5. Inoue H. Neurodegenerative disease-specific induced Pluripotent Stem cells research. Personalized Stem Cell Medicine - A Canada-California-Japan discussion workshop. San Francisco, USA 2010.3.25
6. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、第 3 回 iPS 細胞産学合同研究会、京都、2010.4.12
7. 井上治久. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、梅田神経懇話会、大阪、2010.4.28
8. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、第 1 回 ALS フォーラム、東京、2010.8.28
9. 成田年、永井拓、橋本恵理、今井哲司、井上治久、岡野ジェイムス洋尚、池田和隆. 次世代の精神薬理の研究手法 Research approaches for the new strategy of psychopharmacology、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会、仙台、2010.9.16
10. 井上治久. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、第 32 回日本生物学的精神医学会、福岡、2010.10.8
11. 小林千浩. 認知能力の差が顕著な一卵性双生児の網羅的遺伝子発現・DNA メチル化解析. 日本パーソナリティ心理学会第 19 回大会 東京 2010.10.10
12. 井上治久. 変性疾患モデルとしての iPS 細胞. 第 29 回日本認知症学会学術集会、シンポジウム 3「神経変性症としての前頭側頭葉変性症: 症候から分子病態解明の新展開まで」、愛知、2010.11.5
13. Inoue H. iPSC Cell Banking facilitating Disease-specific iPSC research CIRM iPSC Cell Banking Workshop, San Francisco, USA, 2010.11.17
14. 井上治久. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、第 26 回 Wako ワークショップ、東京、2010.11.26
15. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、鳥取医療センター、鳥取、2010.12.8
16. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、第 2 回関西北陸神経免疫研究会、京都、2011.1.22
17. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、札幌神経再生医療研究会、札幌、2011.2.8
18. Inoue H. iPSC Cell Technology and Motor Neuron Disease, International Symposium on Motor Neuron Disease and Perry Syndrome in Tokyo, Tokyo, Japan, 2011.2.22
19. 井上治久. 神経疾患と iPS 細胞研究、第 2 回 iPS 細胞研究講演会、松本、2011.3.15
20. 井上治久. Neurodegenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research、日本薬理学会、横浜 2011.3.22
21. Satake W, Toda T. PD GWAS in Asian Cohort, Genetics of Neurodegenerative Disease Neurochip and Beyond, Washington, D.C., USA 2011.4.20
22. 戸田達史. パーソナルゲノム研究のオーバービュー、第 52 回 日本神経学会学術大会、名

- 古屋、2011.5.19
23. 前田純、樋口真人、須原哲也. 小動物 PET による認知症モデルマウスのイメージング、第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、神戸、2011.5.27
 24. 須原哲也. 認知症の分子イメージング、第 26 回日本老年精神医学会、東京、2011. 6.16
 25. 季斌、樋口真人、須原哲也. 神経変性疾患における神経炎症の PET イメージング、第 23 回日本循環代謝学会総会、東京、2011.11.4
 26. 樋口真人、前田純、丸山将浩、小野麻衣子、西道隆臣、須原哲也. モデル動物の画像病理対応、第 30 回日本認知症学会学術集会、東京、2011.11.11
 27. 戸田達史. 神経筋疾患のゲノムクスと分子標的治療、日本人類遺伝学会第 56 回大会、千葉、2011.11.12
 28. Iwata N. Modeling APP metabolism in the differentiated neurons derived from induced pluripotent stem cells and anti-A β drug screening platform, Asian Aging Core for Longevity AACL-Nagasaki Symposium, Nagasaki, Japan, 2011.11.21-22
 29. 岩田修永. アルツハイマー病の分子病態と根本治療に向けた創薬研究の現状と未来、第 1 回メトロポリタン脳の老化・認知症フォーラム、東京、2011.11.29
 30. Toda T. Genome-wide studies and molecular targeting therapy for neurological diseases, JAPANESE-FINNISH JOINT SYMPOSIUM, Helsinki, Finland, 2011.12.14
 31. Inoue H. Disease-specific iPSC research for neurodegenerative diseases, CiRA International Symposium 2012 Advances in Nuclear Reprogramming and Stem Cell Research, Kyoto, Japan, 2012.2.23
 32. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 115 回日本小児科学会学術集会. 福岡 2012.4.20
 33. 戸田達史. パーソナルゲノム研究のオーバービュー. 第 52 回日本神経学会学術大会シンポジウム、名古屋、2012.5.19
 34. 戸田達史. Neurogenetics. 第 53 回日本神経学会学術大会 東京 2012.5.23
 35. 井上治久. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)由来 iPSC 細胞. 第 53 回日本神経学会学術大会 シンポジウム S(2)-9:神経疾患 iPSC 細胞の現状と展望, 東京 2012.5.24
 36. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた認知症研究. 第 13 回若年認知症研究会講演会、埼玉 2012.6.22
 37. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 2 回京滋ニューロサイエンスフォーラム、京都 2012.7.7
 38. 戸田達史. 神経筋疾患のゲノミクスと分子標的治療. 第 14 回日本 RNA 学会年会シンポジウム、仙台、2012.7.19
 39. Inoue H. Cellular and molecular analysis of ALS motor neurons using patient-specific iPSC cells. Education on present and future stem cell research in Japan. Kyoto, Japan, 2012.8.30
 40. 戸田達史. 福山型筋ジストロフィー、パーキンソン病をはじめとする神経疾患の遺伝学的解析・病態治療解析、時實利彦賞受賞記念講演、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012.9. 19
 41. 戸田達史. 次世代シーケンサーによる神経疾患の解明. 第 35 回日本神経科学大会 シンポジウム、名古屋、2012.9.21
 42. 井上治久. 神経疾患領域における疾患特異的 iPSC 細胞の応用. 第一回 ヒト iPSC 細胞樹立・維持培養および応用技術講習会、京都、2012.9.27
 43. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた認知症の研究. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、2012.9.28
 44. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 12 回京滋神経変性疾患研究会、京都、2012.10.4
 45. 井上治久. iPSC 細胞を用いた ALS の研究. 平成 24 年度「病態に根ざした ALS の新規治療法開発」分科班ワークショップ、東京、2012.10.5
 46. 井上治久. iPSC 細胞作製技術を用いた認知症研究. 第 31 回日本認知症学会学術集会 教

- 育講演 3. 茨城, 2012.10.27
47. Higuchi M. Molecular and cellular probes for diagnostic and therapeutic assessments of living Alzheimer's disease brains, The 17th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Osaka, Japan, 2012.12.6
 48. 岩田修永. iPS 細胞技術を応用したアルツハイマー病病態解析と創薬および診断法の開発研究. 世保市医師会勤務医部会総会学術講演会、佐世保、2013.2.15
 49. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 平成 24 年度良質な医師を育てる研修(重症心身障害者医療部門). 京都、2013.2.15
 50. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. Meet the Specialist、大阪、2013.2.23
 51. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究. 神戸大学大学院医学研究科 生化学セミナー、神戸、2013.3.4
 52. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 13 回 大阪神経難病医療推進協議会総会、大阪、2013.3.23
 53. 井上治久. 人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell: iPS 細胞)と神経変性疾患、第 110 回 日本内科学会総会、東京、2013.4.13
 54. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 所内セミナー、東京、2013.4.19
 55. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 11 回 左京区医師会学術講演会、京都、2013.4.20
 56. 樋口真人. タウイメージングの開発、アルツハイマー病研究会 第 14 回学術シンポジウム、東京都品川区、2013.4.20
 57. Inoue H. Modeling Alzheimer's disease using patient-specific iPSCs reveals stress phenotypes. Stem Cells & Cell Signaling - 2013 Meeting on 'Assays to Regenerative Medicine, Tissue Engineering & Therapeutics' Waltham, USA 2013.5.1
 58. 樋口真人. 認知症イメージングの最前線と将来像、第 5 回 Neuroimaging Seminar、徳島県徳島市、2013.5.16
 59. 井上治久. iPS 創薬研究一中枢神経系、バイオファイナンスギルド第 11 期第 10 回セミナー「iPS 細胞創薬の急進展と落とし穴」、東京、2013.5.17
 60. Higuchi M. Imaging of signal transduction cascade in Alzheimer's disease, BrainPET 2013, Shanghai, China, 2013.5.21
 61. 井上治久. iPS 細胞由来神経細胞を用いた薬効評価. 日本製薬工業協会 ヒト iPS 細胞安全性応用タスクフォース(TF-5) コンソーシアム説明会、東京、2013.5.28
 62. 江川齊宏、井上治久. iPS 細胞を用いた ALS の病態解析、第 54 回日本神経学会学術大会シンポジウム「iPS 細胞研究の現状と展望」、東京、2013.5.29
 63. Inoue H. Unraveling neurodegenerative-disease mechanisms using patient-specific iPSCs. ISSCR 11th Annual Meeting, Session Plenary III: Disease Modeling, Boston, MA, USA 2013.6.13
 64. Inoue H. Neurodegenerative disease-specific iPS cell research. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Human Induced Neuronal Cells and Neurodegenerative Diseases -The Next Stage of iPS and iN Cells in Neuroscience Field- Kyoto, Japan, 2013.6. 22
 65. Suhara T. Multimodal molecular imaging: bidirectional translation between model animal and human, Neuro2013, Kyoto, Japan, 2013.6.23
 66. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、岐阜薬大・岐阜大連携第5回岐阜脳神経研究会、岐阜、2013.6.24
 67. Higuchi M. Role of inflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease, The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 2013.6.24
 68. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、名古屋大学博士課程教育リーディングプログラム IGER Seminar、名古屋、2013.6.26
 69. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 202 回日本神経学会九州地方会ランチオンセミナー、佐賀、2013.6.29

- 70.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患のモデルデザイン、第 34 回 日本炎症・再生医学会、京都、2013.7.2
- 71.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 48 回天然物化学談話会、大津、2013.7.4
- 72.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、富士フィルム株式会社医薬品・ヘルスケア研究所向けセミナー講演、神奈川、2013.7.5
- 73.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第5回日本創傷外科学会総会・学術集会、京都、2013.7.12
- 74.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 22 回 日本 Cell Death 学会学術集会、京都、2013.7.19
- 75.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 8 回京大病院 iPS 細胞・再生医学研究会、京都、2013.7.25
- 76.井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、第 56 回 神経内科懇話会「iPS 細胞を利用した神経治療への展開」、東京、2013.8.3
- 77.岩田修永. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析、第 22 回長崎県認知症研究会、長崎、2013.8.27
- 78.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 4 回 ALS フォーラム、東京、2013.8.31
- 79.樋口真人. PET を用いた診断マーカー開発と症候の分子基盤解明、J-CAN 2013、東京都中央区、2013.8.31
- 80.井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究、第 4 回 Molecular Cardiovascular Conference II、北海道、2013.9.6
- 81.江川斉宏、井上治久. 患者由来 iPS 細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症の病態再現、第 86 回日本生化学会大会 シンポジウム「iPS 細胞技術を用いた神経疾患研究の進歩と今後の展望」、横浜、2013.9.13
- 82.近藤孝之、井上治久. アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞を用いた細胞内 A β 関連ストレスと薬剤応答性の解明、第 86 回日本生化学会大会 シンポジウム「iPS 細胞技術を用いた神経疾患研究の進歩と今後の展望」、横浜、2013.9.13
- 83.井上治久. iPS 細胞を用いた神経疾患研究、第 21 回つくば Dementia セミナー、つくば、2013.9.13
- 84.季 斌. 新規イメージング技術を用いた iPS 細胞の神経分化及び神経機能の評価、第 86 回日本生化学会大会シンポジウム、神奈川県横浜市、2013.9.13
- 85.井上治久. iPS 細胞を用いた神経疾患研究の現状と展望、エーザイ筑波研究所「iPS 細胞研究会」、つくば、2013.9.19
- 86.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第1回最先端創薬科学シンポジウム～蛍光と創薬～、長崎、2013.9.28
- 87.Toda T. Genomics and molecular targeting therapy of neurological diseases. The 13th Annual Meeting of East Asian Union of Human Genetics Societies in conjunction with the 9th National Congress of Genetics Society of China. Harbin, China 2013.9
- 88.須原哲也. 基礎と臨床を橋渡しする認知症の分子イメージング、第32回福岡県心身医療研究会、福岡県福岡市、2013.10.10
- 89.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経疾患研究、Parkinson Disease & Alzheimer Disease Conference – Disease Modifying Therapy をめざす Drug Design –、静岡、2013.10.11
- 90.井上治久. 神経疾患 iPS 細胞の現状と展望、第 7 回 パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS、静岡、2013.10.12
- 91.Inoue H. Stem cells: from research to medical application. BioUANL 2013 From biotechnology to bioeconomy in Mexico, Monterrey, Nuevo Leon, Mexico 2013.10.14
- 92.井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、第 46 回山口県 Neuroscience 研究会、山口、2013.10.17
- 93.井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 129 回 日本薬理学会関東部会、

- 東京、2013.10.19
- 94.Higuchi M. Imaging of tau using PET, Pre-congress Symposium at European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting, Lyon, France, 2013.10.19
 - 95.岩田修永. アルツハイマー病のiPS細胞を用いた病態解析と遺伝子治療、長崎市南西部地域医療協議会、長崎、2013.10.21
 - 96.Inoue H. Unraveling neurodegenerative diseases using patient-specific iPSCs. MRC-CRM, The University of Edinburgh, Edinburgh, U.K. 2013.10.22
 - 97.Inoue H. Unraveling neurodegenerative diseases using patient-specific iPSCs. CAMBRIDGE STEM CELL CLUB, Cambridge Stem Cell Institute, London, U.K. 2013.10.24
 - 98.Higuchi M. Application of PBB compounds to translational research and development targeting tau lesions in Alzheimer's disease, ADNI2 Private Partner Scientific Board Meeting, Gaithersburg, USA, 2013.10.26
 - 99.井上治久. iPS細胞を用いた神経変性疾患に対する新たな医療開発をめざして、中京東部西部医師会合同学術講演会、京都、2013.11.2
 - 100.Higuchi M. “Tau PET”, Establishing Therapeutic Efficacy in Familial Frontotemporal Degeneration, San Francisco, USA, 2013.11.16
 - 101.井上治久. iPS細胞技術を用いた新たな医療の可能性、第3回医工薬産学公連携支援シンポジウム、京都、2013.11.7
 - 102.季 斌. アルツハイマー病における神経炎症関連分子の生体イメージング、第32回日本認知症学会シンポジウム、長野県松本市、2013.11.8
 - 103.樋口真人. タウイメージングの進歩、第31回日本神経治療学会総会、東京都文京区、2013.11.22
 - 104.井上治久. iPS細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、ヒトiPS細胞、臨床・産業応用最前線2013 疾患特異的iPS細胞を利用した病態解明・創薬開発、品川、2013.11.25
 - 105.井上治久. iPS細胞を用いた神経疾患の研究、Parkinson Disease & Alzheimer Disease Conference – Disease Modifying Therapy をめざす Drug Design –、三重、2013.11.29
 - 106.季 斌. 神経炎症のイメージング、第8回分子イメージング研究センターシンポジウム、東京都港区、2013.12.16
 - 107.Inoue, H. The use of iPSC cells toward drug development for neurodegenerative diseases. The 7th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences iPSC Cells in Drug Discovery & Development, Session 1: Neurological disease (1), Osaka, Japan 2014.1.16
 - 108.井上治久. iPS細胞を用いた神経疾患の研究について、第10回リハビリテーション運営委員会講演会、京都、2014.1.25
 - 109.樋口真人. 認知症タウ病態の解明と画像化、第10回関西・中部認知症研究会、大阪市北区、2014.2.22
 - 110.井上治久. iPS細胞を用いた神経変性疾患の研究、第4回鹿児島神経内科先端セミナー、鹿児島、2014.2.28
 - 111.樋口真人. 認知症タウイメージングの進歩、第38回多摩田園臨床精神医学研究会、神奈川県川崎市、2014.2.28
 - 112.井上治久. iPS細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、シンポジウム SY-20 疾患特異的iPS細胞、第13回日本再生医療学会総会、京都、2014.3.5
 - 113.井上治久. iPS細胞を用いた神経難病の研究、公開シンポジウム『倫理が育む健康・福祉に貢献する研究』、沖縄、2014.3.8
 - 114.Inoue H. Unraveling neurodegenerative diseases by somatic cell reprogramming International symposium New Frontier of Molecular Neuropathology 2014 Tokyo, Japan, 2014.3.16
 - 115.Higuchi M. Translational neuroimaging of Alzheimer's disease and allied disorders, International Symposium New Frontier of Molecular Neuropathology 2014, Tokyo, Japan, 2014.3.17

116. Toda T. Genomewide Analysis and Molecular Targeting Therapy for Parkinson's Disease and Muscular Dystrophy. SYMPOSIUM ON MEMBRANE BIOLOGY UNIVERSITY OF WASHINGTON-KOBE UNIVERSITY. Seattle U.S.A., 2014.3.27-28
117. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、CPhI Japan2014 ES、iPS 細胞を活用した創薬ツールの最前線、東京、2014.4.10
118. Inoue H. Unraveling neurodegenerative-disease mechanisms using patient-specific iPSCs. The 5th East Asia Neurology Forum (EANF), Kaohsiung, Taiwan (2014.4.11)
119. Inoue H. Unraveling neurodegenerative diseases by iPS cell technology. Stem Cell Summit 2014, 11th Stem Cell Research & Regenerative Medicine Conference, Cambridge, MA, USA, 2014.4.24
120. 井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、BIO tech 2014 第 13 回国際バイオテクノロジー展/技術会議、東京、2014.5.15
121. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 34 回日本脳神経外科コンgres 総会、大阪、2014.5.17
122. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014.5.24
123. Inoue H. iPS cells: from research to medical application. 第 7 回上肢の神経機能回復セミナー 秋田、2014.5.31
124. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経再生・疾患研究、梅田神経懇話会、大阪、2014.6.27
125. Inoue H. iPSC technology for the study of Neural degeneration and regeneration. Cold Spring Harbor Asia Conference Disease Modeling & Drug Discovery, Suzhou, China, 2014.8.26
126. Inoue H. The use of iPS cells toward the treatment of neurodegenerative diseases. Integrated Symposium of Basic and Clinical Neuroscience: Induced pluripotent stem (iPS) cells: from basic research to clinical application, Kanagawa, Japan, 2014.9.11
127. Inoue H. Using iPSCs to study neurological disorders. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology & Joint Congress of 19th Japan Congress of Neuropsychiatry, Tsukuba, Japan, 2014.10.2
128. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経再生・変性研究、第 87 回日本生化学大会、京都、2014.10.15
129. 井上治久. PS 細胞を用いたニューロパソロジーの創成、Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2014、東京、2014.10.28
130. Inoue H. H.: iPS cells for the study of neurodegenerative diseases. Brain Conference 2014, Seoul, Korea, 2014.11.8
131. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経疾患研究講義、平成 26 年度 再生医療分野の産業化を目指した実用セミナー 再生医療の全体像を見わたせる分かりやすい解説講座 ～モノづくり企業のための生物学の基礎から臨床応用まで～、京都、2014.11.12
132. Inoue H. Disease Modeling Using Pluripotent Stem Cells I. The use of iPS cells toward the treatment of neurodegenerative diseases. Society for Neuroscience 2014, Washington DC, USA, 2014.11.18
133. 井上治久. わかりやすい iPS 細胞研究の現状: 中枢神経系治療薬臨床試験の応用まで、第 27 回日本総合病院精神医学会総会 特別講演、つくば、2014.11.29
134. 井上治久. 神経疾患研究での iPS 細胞の利用。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 冬のシンポジウム、東京、2014.12.13
135. 井上治久. 神経疾患研究での iPS 細胞の利用、日本 DDS 学会創立 30 周年記念シンポジウム、東京、2014.12.15
136. 井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性・再生研究。第 2 回 JFAS Japan/Joy of Fatty Acids Secrets/Society、東京、2015.2.15
137. 井上治久. iPS 細胞を用いた神経疾患研究、～稀少・難治性疾患研究の新展開～ 明治大学

- バイオリソース研究 国際インスティテュートシンポジウム「動物のゲノム編集とその医学応用」
東京、2015.3.13
138. 井上治久.iPS細胞を用いた神経変性疾患研究. シンポジウム1 疾患iPS細胞研究の最前線、第14回 日本再生医療学会総会、横浜、2015.3.19
 139. 井上治久.iPS細胞を用いたALS再生医療研究、シンポジウム5 神経系・感覚器の再生医療と幹細胞生物学、第14回 日本再生医療学会総会、横浜、2015.3.19
 140. 井上治久.iPS細胞を用いた神経変性疾患研究. 533回 難研セミナー、第106回 難治疾患共同研究拠点セミナー、東京、2015.3.25)
 141. 岩田修永. iPS細胞を用いたアルツハイマー病の発症機構と遺伝子治療、長崎県小児科医学会総会 学術講演会 特別講演、長崎、2014.4.19.
 142. 岩田 修永.iPS細胞を用いたアルツハイマー病の発症機構と遺伝子治療、長崎県小児科医学会総会 学術講演会 特別講演、長崎、2014.4.19.
 143. 岩田 修永.アルツハイマー病の病態メカニズムと新たな治療の試み、沖縄認知症ネットワーク研究会第24回学術集会、那覇、2014.11.15
 144. 戸田達史.パーキンソン病のリスク遺伝子 第55回日本神経学会学術大会 シンポジウム 福岡国際会議場 2014年5月23日
 145. 戸田達史.神経難病の治療と研究の現状と展望 招待講演 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 近畿大学ノーベンバーホール 2014年6月27日
 146. 戸田達史.神経・筋疾患の分子メカニズム、遺伝子治療、分子標的治療 / Molecular pathogenesis, genetic counseling, and molecular targeting therapy for neurological and muscular diseases.日本人類遺伝学会第59回大会 教育講演 タワーホテル船堀(東京) 2014年11月21日
 147. 樋口真人. 脳タンパク老化の個別モニタリングを目指した 生体イメージング、第14回日本抗加齢医学会総会、大阪市、2014.6.7
 148. Higuchi M. Brain imaging of microglial activation in neurodegeneration, 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014.6.12
 149. Higuchi M. Tau PET imaging in animal models and humans, Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, 2014.7.16
 150. 樋口真人. 神経病理の分子イメージングの診療における展望、第28回老年期認知症研究会、東京、2014.7.26
 151. 須原哲也. 認知症の分子イメージング、新潟、2014.8.29
 152. Suhara T. "In vivo tau PET imaging using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies", 2014 Taiwan International Symposium of Molecular Imaging and 2014 Annual Meeting of Taiwanese Society for Molecular Imaging, Taipei, Taiwan, 2014.9.12
 153. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Suhara T. "Tau PET imaging in animal models and humans", Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, 2014.8.16
 154. Suhara T. "In vivo Tau PET Imaging Using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's Disease and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies", 2014 Taiwan International Symposium of Molecular Imaging and 2014 Annual Meeting of Taiwanese Society for Molecular Imaging, Taipei, Taiwan, 2014.9.12
 155. 樋口真人.神経変性を見る-分子イメージングの現在と展望、第37回日本神経科学大会、横浜市、2014.9.13
 156. Sahara N, "Tau PET imaging: New insight into early diagnosis of tauopathy", 2nd International Conference on Alzheimer's Disease & Dementia, Valencia, Spain, 2014.9.23.
 157. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T. "Imaging diverse tau fibril strains in tauopathies", 9th International Conference on Frontotemporal Dementias, Vancouver, Canada, 2014.10.23
 158. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T.

“Imaging distinct strains of tau fibrils in Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders”, Brain Conference 2014, Seoul, Korea, 2014.11.7

159. 樋口真人, 島田斉, 丸山将浩, 佐原成彦, 篠遠仁, 平野成樹, 小野麻衣子, 張明榮, 須原哲也, 認知症タウ病変のイメージング, 第 33 回日本認知症学会学術集会, 横浜市, 2014.11.30
160. 樋口真人, 認知症病態と神経炎症のインビボイメージング, 第 26 回日本脳循環代謝学会総会, 岡山市, 2014.11.22
161. 樋口真人, 認知症タウタンパク病変の生体イメージング, 第 7 回名古屋分子標的イメージングセミナー, 名古屋市, 2015.2.6

②口頭発表 (国内会議 43 件, 国際会議 8 件)

1. 金川基, Renzhi Han, David E Muirhead, John A Faulkner, 戸田達史, Kevin P Campbell. ジストログリカン糖鎖による細胞膜インテグリティの維持 第82回日本生化学会大会 神戸 2009.10.24.
2. 小林千浩, 古川真理, 游智傑, 敷島千鶴, 瀬々潤, 菅原裕子, 岩本和也, 加藤忠史, 安藤寿康, 戸田達史. 認知能力の差が顕著な一卵性双生児の分子遺伝学的解析. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, 大宮, 2010.10
3. 井上治久. iPS 細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明, CREST/さきがけ「iPS 細胞」研究領域 合同シンポジウム, 東京, 2011.1.14
4. 井上治久. 疾患モデルと創薬スクリーニング, バイオフィナンスギルド第 9 期第 10 回セミナー「次の技術突破はこれだ」～次代を担う若手達～, 東京, 2011.5.13
5. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究, 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.20
6. 岩田修永. アルツハイマー病の分子病態と根本的治療薬の研究・開発の最近の動向, 第 10 回 地域薬剤師卒後教育研修センター講演会, 長崎, 2011.5.28.
7. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究, 日本老年精神医学会, 東京, 2011.6.16
8. 井上治久. 患者由来 iPS 細胞を用いた神経変性疾患バイオマーカー同定と病態解明, 第 53 回日本老年医学会学術集会 ノバルティス老化および老年医学研究基金 2009 年度受賞講演, 東京, 2011.6.17
9. 岩田修永. アルツハイマー病の病態と創薬, 平成 23 年度九州薬科学研究教育連合大学院生合同研修プログラム, 九重, 2011.7.22-24
10. 井上治久. ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた抗 Aβ アルツハイマー病薬スクリーニング系の開発, 平成 23 年度 第 1 回ヒト iPS 細胞樹立・維持培養および応用技術講習会, 京都, 2011.9.5
11. 井上治久. 難治性神経変性疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究, 第 38 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー「難病創薬のビジネスモデルと可能性—神経変性疾患を中心に—」, 東京, 2011.10.3
12. Yu CC, Furukawa M, Kobayashi K, Shikishima S, Cha PC, Sese J, Sugawara H, Iwamoto K, Kato T, Ando J, Toda T. Genome-Wide DNA Methylation and Gene Expression Analyses of Monozygotic Twins Discordant for Intelligence Levels, 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 千葉, 2011.11.22
13. Toda T, Satake W, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Japanese PD Gene Consortium. Japanese 2nd GWAS Identifies Strong Association at a Novel Risk Locus and MCCC1 for Parkinson's Disease. The 11th international conference on alzheimer's and parkinson's diseases. Florence, Italy, 2012.3.9
14. 井上治久. Disease-specific iPSC research for the exploration of pathomechanisms of intractable neurodegenerative diseases, 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 2012.3.16
15. 岩田修永. Aβ 分解システムを用いたアルツハイマー病の創薬, 日本薬学会第 132 年会, 札幌, 2012.3.28-31
16. 井上治久. iPS 細胞作製技術を用いた神経変性疾患の研究. 第 115 回日本小児科学会学術

集会. 福岡, 2012.4.20

17. 八幡直樹, 浅井将, 岩田修永, 井上治久. ヒト iPS 細胞を用いたアルツハイマー病治療薬探索基盤の開発. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京, 2012.5.23
18. 近藤孝之, 池田昭夫, 松本理器, 池田仁, 井上有史, 高橋良輔, 井上治久. ウンフェルリヒト・レントボルグ病患者由来 iPS 細胞の樹立. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京, 2012.5.24
19. 小松研一, 井上治久, 山下博史, 近藤孝之, 高橋良輔. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウス iPS 細胞の樹立および運動ニューロンへの分化. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京 2012.5.25
20. 菊地哲広, 森実飛鳥, 土井大輔, 井上治久, 沖田圭介, 高橋淳. パーキンソン病患者由来 iPSC からのドーパミン神経誘導. 第 11 回日本再生医療学会総会. 横浜, 2012.6.13
21. 岩田修永. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析と創薬研究. 長崎大学「感染症・放射線障害を中心とする下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬拠点における研究支援と高度化」創薬シンポジウム:アカデミア創薬と探索医療. 長崎, 2013.3.19
22. Toda T, Satake W, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Japanese PD Gene Consortium. Japanese 2nd GWAS Identifies Strong Association at a Novel Risk Locus and MCCC1 for Parkinson's Disease. The 11th international conference on alzheimer's and parkinson's diseases. Florence, Italy, 2012.3.9
23. 門谷千恵, 浅井将, 近藤孝之, 渡邊かおり, 中野梨絵, 井上治久, 岩田修永. 疾患 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析～一括りにされていた孤発性アルツハイマー病のサブタイプの同定～, 平成 25 年度日本生化学会九州支部例会, 佐賀, 2013.5.18-19
24. Barron A, Tokunaga M, Ji B, Suhara T, Higuchi M. Ligand for translocator protein increases hippocampal expression of glial Abeta scavenger receptors and reduces Aβ in male mice and rats, The Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013.7.18
25. Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, Shinoto H, Hirano S, Furukawa S, Moriguchi S, Eguchi Y, Nogami T, Nagashima T, Suzuki M, Takahata K, Sasaki T, Kodaka F, Fujiwara H, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Takano H, Zhang MR, Kuwabara S, Ito H, Suhara T. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [11C]PBB3-PET, The Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013.7.18
26. 岩田修永. アルツハイマー病の iPS 細胞を用いた病態解析と遺伝子治療, 第 18 回日本病態プロテオーム学会学術集会, 大阪, 2013.8.16-17
27. 岩田修永. 患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析と治療戦略, 生体機能と創薬シンポジウム 2013, 福岡, 2013.8.29-30
28. 岩田修永. 池原健太, 近藤孝之, 浅井将, 月田香代子, 渡邊かおり, 門谷千恵, 村上一馬, 入江一浩, William L. Klein, 森啓, 丸山敬, 朝田隆, 井上治久, 患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析, 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 2013.9.11
29. 浅井将, 中野梨絵, 荒木希, 渡邊かおり, 八幡直樹, 関恒慶, 小林千浩, 戸田達史, 城谷圭朗, 井上治久, 岩田修永. 神経分化過程における Aβ40 と Aβ42 の産生比の変化とその責任遺伝子の解析, 第 86 回日本生化学会大会, 横浜, 2013.9.11-13
30. 井上治久. 第 1 回 Novartis PD Symposium: Meet the Expert Meeting, PD 領域における Disease Modifying Therapy の実現を目指して. セッション 1(基礎) DMT その実現に向けた基礎研究 パネルディスカッション:- Is the DMT an Achievable Dream?, 大阪, 2013.9.14
31. 岩田修永, 近藤孝之, 浅井 将, 月田香代子, 渡邊かおり, 門谷千恵, 村上一馬, 入江一浩, Klein L. William, 森 啓, 丸山 敬, 朝田 隆, 井上治久. 患者由来 iPS 細胞を用いた孤発性アルツハイマー病のサブタイプ化と個別化医療を目指した創薬研究, 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 沖縄, 2013.10.25
32. 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, 江口洋子, 木村泰之, 高畑圭輔, 小高文聰, 高野晴成, 伊藤浩, 樋口真人, 須原哲也. [11C]PBB3 PET によるタウイメージング, 第 53 回日本核医学会学術総会, 福岡県福岡市, 2013.11.7
33. 岩田修永. アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞を用いた研究の現状と展望, 第 32 回日本認

- 知症学会学術集会、松本、2013.11.8-10
34. 井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性疾患の研究、神戸バイオメディカル学術交流会 第 14 回定期交流会、神戸、2013.12.11
 35. 井上治久. iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患への挑戦、第 10 回宮崎サイエンスキャンプ、宮崎、2014.2.15
 36. 井上治久. iPS 細胞: 神経と免疫、神経と免疫を語る会 第 2 回、熱海、2014.3.22
 37. Shirovani K. iPS study of sporadic Alzheimer's disease. The 5th Nagasaki-Hallym Joint Meeting on Neurobiology and Brain aging, Nagasaki, Japan, 2014.3.8
 38. Asai M. Drug development for an Alzheimer's disease subtype with intracellular accumulation of oligomeric forms of amyloid- β peptide. Dejima Challenge for Therapeutic Innovation, Nagasaki, Japan 2014.3.14
 39. 浅井将、城谷圭朗、岩田修永. 疾患 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病オリゴマー仮説の検証日本薬学会第 134 年会、熊本、2014.3.27-30.
 40. 浅井将、城谷圭朗、岩田修永. 疾患 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病オリゴマー仮説の検証日本薬学会第 134 年会、熊本、2014.3.27~30
 41. Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi R, Okano H, Yamanaka S, Inoue H. Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice. 第 18 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム、吹田、2015.1.15-17
 42. Morita T, Koide E, Watanabe K, Kondo T, Asai M, Shirovani K, Inoue H, Iwata N: Autophagy dysfunction in the neuronal cells derived from Alzheimer's disease patients. 第 18 回武田科学振興財団生命科学シンポジウム、吹田、2015.1.15-17
 43. 井上治久. iPS 細胞を用いた神経変性疾患研究. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」JST-再生医療実現拠点ネットワーク[疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域]合同シンポジウム、東京、2014.12.26
 44. 城谷圭朗、iPS 細胞を駆使した認知症のグライコバイオロジー、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋、2014.8.10~12.
 45. 小出恵理子、A β の細胞内蓄積によるオートファジーの機能破綻、認知症研究を知る若手研究者の集まり 2014、熱海、2014.7.26-27.
 46. 城谷圭朗、能登雄太、高橋茜、森田知樹、小出恵理子、浅井 将、近藤孝之、井上治久、岩田修永. アルツハイマー病 iPS 細胞由来神経細胞のオートファジー関連分子の解析、第 33 回日本認知症学会学術集会、横浜、2014.11.29-12.1
 47. 森田知樹、小出恵理子、渡辺かおり、近藤孝之、浅井将、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. アルツハイマー病患者の iPS 細胞由来神経細胞におけるオートファジーの機能破綻、第 31 回日本薬学会九州支部大会、福岡、2014.12.6-7.
 48. 岩田修永. iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析、JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域]合同シンポジウム、東京、2015.2.23.
 49. Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Furukawa S, Egushi Y, Takahata K, Kodaka F, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Sahara N, Takano H, Zhang MR, Ito H, Higuchi M. "In vivo tau PET imaging using [^{11}C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies", NeuroReceptor Mapping 2014, Amsterdam, The Netherlands, 2014.5.22
 50. Barron A, Tokunaga M, Ji B, Suhara T, Higuchi M, "PET imaging of synergistic, but modally distinct obesity- and A β -triggered abnormalities in cerebral glucose metabolism and gliosis in mice", Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, 2014.7.16
 51. Sahara N, Ono M, Koga S, Maeda J, Matsumoto I, Dickson DW, Wszolek ZK, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, "Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3", Annual Meeting of Society for Neuroscience 2014, Washington, D. C., USA, 2014.11.17

③ポスター発表 (国内会議 54 件、国際会議 50 件)

1. 立川雅司, 金川基, 小林千浩, 戸田達史. FCMD 発症にかかわるフクチンミスセンス変異体の細胞内局在と POMGnT1 との結合の観察 第82回日本生化学会大会 神戸 2009.10.24
2. 久我 敦、大澤裕、戸田達史、砂田芳秀. P104L 変異 caveolin-3トランスジェニックマウスにおける小胞体ストレスの解析 第 82 回日本生化学会大会 神戸 2009.10.24
3. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants on two novel loci, α -synuclein, and upstream LRRK2 as genetic risks for Parkinson's disease. The American society of human genetics, 59th annual meeting. Honolulu, USA 2009.10.20-24
4. Kobayashi K, Furukawa M, Yu C, Shikishima C, Ando J, Toda T. Genetic Analysis of Monozygotic Twins Discordant for Cognitive Abilities. The American society of human genetics, 59th annual meeting. Honolulu, USA 2009.10.20-24
5. Taniguchi M, Kanagawa M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Kobayashi K, Campbell K.P, Toda T. Residual laminin-binding activity and enhanced dystroglycan glycosylation by LARGE in novel model mice to dystroglycanopathy. The American society of human genetics, 59th annual meeting. Honolulu, USA 2009.10.20-24
6. 小林千浩、古川真理、游智傑、敷島千鶴、安藤寿康、戸田達史. Genomic analysis of monozygotic twins discordant for cognitive ability. 第 32 回日本分子生物学会年会 横浜 2009.12.11
7. 佐藤佳乃子、金川基、伊藤千代美、谷口真理子、小林千浩、戸田達史. 骨格筋特異的 fukutin KO マウスの表現型解析～福山型先天性筋ジストロフィーの病態解明に向けて 第 32 回日本分子生物学会年会 横浜 2009.12.10
8. 古川真理、小林千浩、游智傑、瀬々潤、敷島千鶴、安藤寿康、戸田達史. Expression analysis of monozygotic twins discordant for cognitive ability. 第 32 回日本分子生物学会年会 横浜 2009.12.12
9. 八幡直樹、井上治久、北岡志保、月田香代子、近藤孝之、江川斉宏、浅香勲、高橋和利、中畑龍俊、川勝忍、高橋良輔、朝田隆、山中伸弥. 若年性アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞の樹立・解析、第 51 回日本神経学会総会、東京、2010.5.22
10. Baba S, Hua E, Nakamura K, Sears M, Inoue H, Conklin B.R. Functional Neuro Muscular Culture Derived From Human Ips Cells ISSCR 8th Annual Meeting, San Francisco, USA , 2010.6.16-19
11. Ji B, Sawada M, Hattori S, Maruyama M, Maeda J, Ono M, Okauchi T, Suzuki H, Zhang M-R, Higuchi M, Suhara T. Significance of 18-kDa translocator protein in monitoring and regulating microglial response to A β amyloidosis: An in vivo PET study of microglia-implanted mouse models. Alzheimer's Association 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD2010), Honolulu, USA, 2010.7.12
12. Kitaoka S, Inoue H, Tsukita K, Kawada M, Naitoh M, Takahashi K, Yoshikawa K, Kondo T, Yamawaki S, Watanabe D, Suzuki S, Nakahata T, Takahashi R, Yamanaka S. Differentiation of induced pluripotent stem cells from ALS patients generates motor neurons The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan, 2010.9.2
13. Komatsu K, Inoue H, Kondo T, Kitaoka S, Ichisaka T, Takahashi K, Yamanaka S, Takahashi R. Establishment of iPS cells from amyotrophic lateral sclerosis model mice The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan, 2010.9.2
14. Yahata N, Inoue H, Kitaoka S, Tsukita K, Kondo T, Naohiro E, Asaka I, Takahashi K, Nakahata T, Kawakatsu S, Takahashi R, Asada T, Yamanaka S. Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from Alzheimer's disease patients

- The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kobe, Japan, 2010.9.3
15. Yahata N, Inoue H, Kitaoka S, Tsukita K, Kondo T, Egawa N, Asaka I, Takahashi K, Nakahata T, Kawakatsu S, Takahashi R, Asada T, Yamanaka S. Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from Alzheimer's disease patients The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010.11.14
 16. Kitaoka S, Inoue H, Tsukita K, Kawada M, Naitoh M, Takahashi K, Yoshikawa, K, Kondo T, Yamawaki S, Watanabe D, Suzuki S, Takahashi R, Yamanaka S. "Analysis of motor neurons derived from induced pluripotent stem cells from ALS patients" The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010.11.17
 17. 小林千浩、古川真理、游智傑、敷島千鶴、瀬々潤、菅原裕子、岩本和也、加藤忠史、安藤寿康、戸田達史. Genome-wide gene expression and DNA methylation analyses of significantly discordant monozygotic twins for cognitive ability. 60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 11月 ワシントン DC アメリカ
 18. Kano H, Toda T. A search for the silencing gene of mouse dactylaplasia, 60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics 11月 ワシントン D.C. アメリカ
 19. 小林千浩、古川真理、游智傑、敷島千鶴、瀬々潤、菅原裕子、岩本和也、加藤忠史、安藤寿康、戸田達史. 認知能力の差が顕著な一卵性双生児の DNA メチル化解析. 第 33 回日本分子生物学会年会第 83 回日本生化学会大会合同大会 12 月 神戸
 20. 浅井将、八幡直樹、北岡志保、高橋和利、浅香勲、日置寛之、金子武嗣、丸山敬、西道隆臣、中畑龍俊、朝田隆、山中伸弥、岩田修永、井上治久. iPS 細胞由来神経細胞における Aβ 産生とセクレターゼ阻害剤に対する応答、第 17 回 日本病態プロテアーゼ学会学術集会 2012、大阪、2011.8.26
 21. Yahata N, Tsukita K, Karatsu Y, Adachi F, Asaka I, Okita K, Izumi Y, Kaji R, Kawakatsu S, Asada T, Yamanaka S, Inoue H. Generation of induced pluripotent stem cells from a familial Alzheimer's disease patient, The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society -Neuroscience of the Mind-, Yokohama, Japan, 2011.9.15
 22. 浅井将、八幡直樹、北岡志保、高橋和利、浅香勲、日置寛之、金子武嗣、丸山敬、西道隆臣、中畑龍俊、朝田隆、山中伸弥、岩田修永、井上治久. iPS 細胞由来神経細胞における Aβ 産生とセクレターゼ阻害剤に対する応答、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011.9.22
 23. 浅井 将、八幡直樹、北岡志保、高橋和利、浅香勲、日置寛之、金子武嗣、丸山 敬、西道隆臣、中畑龍俊、山中伸弥、岩田修永、井上治久. iPS 細胞由来神経細胞における Aβ 産生とセクレターゼ阻害剤に対する応答、第 30 回日本認知症学会学術集会、東京、2011.11.11-13
 24. Chihchieh Yu, 古川真理、小林千浩、敷島千鶴、Pei-Chieng Cha、瀬々潤、菅原裕子、岩本和也、加藤忠史、安藤寿康、戸田達史. Genome-Wide DNA Methylation and Gene Expression Analyses of Monozygotic Twins Discordant for Intelligence Levels、第 34 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2011.12.13
 25. 浅井 将、八幡直樹、丸山 敬、西道隆臣、岩田修永、井上治久. ヒト iPS 細胞を用いたアルツハイマー病治療薬探索基盤の開発、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012.3.14-16
 26. 近藤孝之、池田昭夫、松本理器、池田仁、井上有史、高橋良輔、井上治久. ウンフェルリヒト・ルトボルグ病患者由来 iPS 細胞の樹立. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京、2012.5.24
 27. 小松研一、井上治久、山下博史、近藤孝之、高橋良輔. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウス iPS 細胞の樹立および運動ニューロンへの分化. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京. 2012.5.25
 28. 菊地哲広、森実飛鳥、土井大輔、井上治久、沖田圭介、高橋淳. パーキンソン病患者由来 iPSC からのドーパミン神経誘導. 第 11 回日本再生医療学会総会. 横浜、2012.6.13
 29. Komatsu K, Inoue H, Yamashita H, Kondo T, Kitaoka S, Takahashi R. Establishment of iPS cells from amyotrophic lateral sclerosis model mice and motor neuronal differentiation. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012.6.14

30. Kitaoka S, Tsukita K, Takahashi K, Okita K, Yamada Y, Izumi Y, Kaji R, Nakahata T, Takahashi R, Yamanaka S, Inoue H. Generation of patient-specific induced pluripotent stem cells carrying mutation in sod1. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012.6.14
31. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Inoue H, Takahashi J. induced pluripotent stem cells derived from idiopathic parkinson's disease patients differentiate into midbrain dopaminergic neurons. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012.6.14
32. Satake W, Yamamoto K, Ando Y, Takeda A, Tomiyama H, Kawakami H, Hasegawa K, Obata F, Watanabe M, Tamaoka A, Nakashima K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Japanese 2nd GWAS identifies strong association at a novel risk locus and MCCC1 for Parkinson's disease. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, Ireland, 2012.6.21
33. Yahata N, Asai M, Iwata N, Inoue H. Anti-A β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, 2012.9.18
34. Kondo T, Kitaoka S, Tsukita K, Takahashi K, Okita K, Yoshikawa K, Yamawaki S, Naitoh M, Suzuki S, Izumi Y, Kaji R, Takuma Hiroshi, Tamaoka Akira, Morita M, Nakano I, Kawata A, Nakahata T, Takahashi R, Yamanaka S, Inoue H. Generation of disease-specific induced pluripotent stem cells from familial amyotrophic lateral sclerosis. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, 2012.9.19
35. Tashiro Y, Ito H, Inoue H, Yamazaki M, Abe M, Misawa H, Sakimura K, Takahashi R. The analysis of 26S proteasome conditional knockout mice for the mechanisms of neurodegenerative diseases. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, 2012.9.19
36. Kowa H, Yamamoto K, Seki T, Kanda F, Toda T. Treatment of Primary Progressive Aphasia with Rivastigmine. American Neurological Association 2012 Annual Meeting. Boston, MA., U.S.A., 2012.10.8
37. Egawa N, Tsukita K, Takahashi K, Okita K, Yoshikawa K, Yamawaki S, Naitoh M, Suzuki S, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Nakahata T, Takahashi R, Yamanaka S, Inoue H. Generation motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. The 42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.15
38. Yahata N, Asai M, Iwata N, Inoue H. Anti-Amyloid β drug validation using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. The 42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, USA, 2012.10.17
39. Egawa N, Inoue H. Generation motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. Cold Spring Harbor Laboratory: Neurodegenerative Diseases, New York, USA, 2012.11.28-12.1
40. Egawa N, Tsukita K, Takahashi K, Okita K, Yoshikawa K, Yamawaki S, Naitoh M, Suzuki S, Okamoto K, Takuma H, Tamaoka A, Nakahata T, Takahashi R, Yamanaka S, Inoue H. Generation Motor Neurons Through Patient-specific Ipscs With Mutant Tdp-43. The 23rd International Symposium on ALS/MND, Chicago, USA, 2012.12.5
41. Asai M, Yahata N, Iwata N, and Inoue H. Anti-A β drug validation using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. The 11th International Conference On Alzheimer's & Parkinson's Diseases (AD/PD 2013) Florence, 2013.3.6-10
42. Hirata N, Nakagawa M, Fujibayashi Y, Yamauchi K, Murata A, Minami I, Tomioka M, Kondo T, Kuo T-F, Endo H, Inoue H, Sato S, Ando S, Kawazoe Y, Aiba K, Nagata K, Kawase K, Chang Y-T, Suemori H, Eto K, Nakauchi H, Yamanaka S, Nakatsuji N, Ueda K, Uesugi K. Fluorescent Chemical Probes for Human Stem Cells. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2013.3.11
43. Egawa N, Tsukita K, Takahashi K, Okita K, Nakahata T, Yamanaka S, Inoue H.

- Generation of Motor Neurons through Patient-Specific iPSCs with Mutant TDP-43. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2013.3.11
44. Yoshida M, Kitaoka S, Yamane M, Tsukita K, Nakahata T, Inoue H, Saito M. Spinal Motor Neurons Generated from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Spinal Muscular Atrophy Patients Failed To Cluster Acetylcholine Receptors at the Neuromuscular Junction. The American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2013.3.19
 45. 門谷千恵、浅井将、近藤孝之、渡邊かおり、中野梨絵、井上治久、岩田修永. 疾患 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析～一括りにされていた孤発性アルツハイマー病のサブタイプの同定～、平成 25 年度日本生化学会九州支部例会、佐賀、2013.5.19
 46. Ji B, Zhang MR, Kaneko H, Kumata K, Seki C, Ono M, Tokunaga M, Minamihisamatsu T, Higuchi M, Suhara T. “The induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression responding to ischemic neuronal injury and PET imaging with two radio-labeled first-generation COX-2 selective inhibitors”, BRAIN'13 and BRAINPET'13, Shanghai, China, 2013.5.20-23
 47. Ono M, Ji B, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M. “Pivotal roles of p62 and selective autophagy in tau deposition and consequent neurodegeneration revealed with tauopathy mouse models”, BRAIN'13, Shanghai, China, 2013.5.23
 48. 近藤孝之、八幡直樹、舟山美里、月田香代子、浅井将、岩田修永、川勝忍、和泉唯信、梶龍兒、朝田隆、高橋良輔、井上治久. 家族性アルツハイマー病患者由来 iPS 細胞の樹立と解析、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.5.30
 49. 小松研一、井上治久、山下博史、近藤孝之、植村健吾、高橋良輔. 筋萎縮性側索硬化症モデルマウス由来 iPS 細胞は、運動ニューロン死を再現する、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.6.1
 50. 小芝泰、森實飛鳥、山門穂高、菊地哲宏、皆川栄子、土井大輔、西村周泰、江川斉宏、井上治久、高橋淳、高橋良輔. 疾患特異的 iPS 細胞モデルによる遺伝性パーキンソン病の研究、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.6.1
 51. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Inoue H, Takahashi, J. Induced Pluripotent Stem Cells Derived From Idiopathic Parkinson's Disease Patients Differentiate into Midbrain Dopaminergic Neurons. ISSCR 11th Annual Meeting Boston, MA, USA, 2013.6.13
 52. Yoshida M, Kitaoka S, Yamane M, Tsukita K, Inoue H, Saito M, Nakahata T. Spinal Motor Neurons Generated from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from Spinal Muscular Atrophy Patients Failed to Cluster Acetylcholine Receptors at The Neuromuscular Junctions. ISSCR 11th Annual Meeting Boston, MA, USA, 2013.6.13
 53. Koshihara Y, Morizane A, Yamakado H, Kikuchi T, Doi D, Nishimura K, Minakawa E, Egawa N, Kondo T, Inoue H, Takahashi J, Takahashi R. iPSC Cell Modeling of Genetic Parkinson's Disease. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, Japan, 2013.6.20
 54. Kondo T, Takahashi R, Inoue H. Efficient derivation of functional astrocytes from human induced pluripotent stem cells. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, Japan, 2013.6.20
 55. Satake W, Ando Y, Tomiyama H, Takeda A, Hasegawa K, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Toda T. Search for rare-variant risks of Parkinson's disease by sequencing of candidate genes and exome sequencing. The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney Australia, 2013.6.20
 56. Egawa N, Takahashi R, Inoue H. Generation of motor neurons through patient-specific iPSCs with mutant TDP-43. The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Kyoto, Japan, 2013.6.21
 57. 今村恵子、月田香代子、江川斉宏、近藤孝之、井上治久. 上位運動ニューロン解析に向けたヒト iPS 細胞由来投射ニューロンの作製、第 54 回日本神経学会学術大会、東京、2013.6.1
 58. 今村恵子、井上治久. iPS 細胞作成法とトピックス、第 35 回神経組織培養研究会、大阪、2013.6.29

59. Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, Shinoto H, Hirano S, Furukawa S, Moriguchi S, Eguchi Y, Nogami T, Nagashima T, Suzuki M, Takahata K, Sasaki T, Kodaka F, Fujiwara H, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Takano H, Zhang MR, Kuwabara S, Ito H, Suhara T. In vivo visualization of tau pathology, Alzheimer's Imaging Consortium 2013, Boston, USA, 2013.7.8
60. Asai M, Kondo T, Shirotani K, Tsukita K, Watanabe K, Maruyama K, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Inoue H, and Iwata N. Modeling Alzheimer's disease using iPS cells reveals stress phenotypes associated with intracellular β -amyloid oligomer and differential drug responsiveness. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2013) Vermont, MA, USA, 2013.7.13-18
61. Shirotani K, Kondo T, Asai M, Tsukita K, Watanabe K, Maruyama K, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Inoue H, and Iwata N. Modeling Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells from familial and sporadic Alzheimer's disease patients Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2013) Vermont, MA, USA, 2013.7.13-18
62. Shirotani K, Kondo T, Asai M, Tsukita K, Watanabe K, Maruyama K, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asadam T, Inoue H, Iwata N. Modeling Alzheimer's disease using induced pluripotent stem cells from familial and sporadic Alzheimer's disease patients. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2013), Boston, USA, 2013.7.14
63. 浅井将、中野梨絵、荒木希、渡邊かおり、八幡直樹、関恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. 神経分化過程における A β 40 と A β 42 の産生比の変化とその責任遺伝子の解析、第 86 回日本生化学会大会 シンポジウム「iPS 細胞技術を用いた神経疾患研究の進歩と今後の展望」、横浜、2013.9.13
64. 岩田修永、池原健太、近藤孝之、浅井将、月田香代子、渡邊かおり、門谷千恵、村上一馬、入江一浩、Klein L. William、森啓、丸山敬、朝田隆、井上治久. 患者由来 iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析、第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013.9.11-13
65. Hirano S, Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, Shinoto H, Furukawa S, Moriguchi S, Eguchi Y, Nogami T, Nagashima T, Suzuki S, Takahata K, Kodaka F, Fujiwara H, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Takano H, Zhang MR, Ito H, Suhara T. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [11C]PBB3-PET, XXI World Congress of Neurology, Vienna, Austria, 2013.9.21
66. Satake W, Suzuki Y, Ando Y, Tomiyama H, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Tsuji S, Sugano S, Toda T. Exome sequencing of Parkinson's disease in order to identify genetic variants with high disease-risk. American Society of Human Genetics Annual meeting 2013. Boston, U.S.A., 2013.10.23
67. 岩田修永、近藤孝之、浅井将、月田香代子、渡邊かおり、門谷千恵、村上一馬、入江一浩、Klein L. William、森啓、丸山敬、朝田隆、井上治久. 患者由来 iPS 細胞を用いた孤発性アルツハイマー病のサブタイプ化と個別化医療を目指した創薬研究、第 23 回日本臨床神経精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会 合同年会、沖縄、2013.10.24~26
68. 中野梨絵、浅井将、近藤孝之、月田香代子、渡邊かおり、門谷千恵、村上一馬、入江一浩、Klein L. William、森啓、丸山敬、朝田隆、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経系細胞における A β オリゴマーの細胞毒性第 32 回日本認知症学会学術集会、松本、2013.11.8-10
69. 浅井将、中野梨絵、小出恵理子、森田知樹、荒木希、渡邊かおり、八幡直樹、関恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. iPS 細胞の神経分化過程における A β 42/A β 40 産生比の変化とその責任遺伝子の解析、iPS 細胞研究の今「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014、東京、2014.1.14~15
70. 島田斉、篠遠仁、平野成樹、江口洋子、木村泰之、高野晴成、伊藤浩、樋口真人、須原哲也. [11C]PBB3 PET によるタウイメージング、第 32 回日本認知症学会学術集会、長野県松本市、2013.11.10
71. 小野麻衣子、季 斌、徳永正希、須原哲也、樋口真人. タウの蓄積と神経変性における選択的オートファジー関連因子 p62 の中心的役割、第 32 回日本認知症学会学術集会、長野県松

本市、2013.11.10

72. Suhara T. Tau PET imaging of neurocognitive disorders using newly developed tau ligand [11C]PBB3, 52nd ACNP Annual Meeting, Hollywood, Florida, USA, 2013.12.9
73. 浅井 将、中野梨絵、小出恵理子、森田知樹、荒木 希、渡邊かおり、八幡直樹、関 恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. iPS 細胞の神経分化過程における A842/A840 産生比の変化とその責任遺伝子の解析、iPS 細胞研究の今「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014、東京、2014.1.14-15.
74. 今村恵子、和泉唯信、月田香代子、古谷博和、江良沢実、中畑龍俊、梶龍兒山中伸弥、井上治久. 家族性筋萎縮性側索硬化症患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデルの作製、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014.5.22
75. 近藤孝之、舟山美里、月田香代子、堀田秋津、安田明正、海苔聡、金子慎二郎、中村雅也、高橋良輔、岡野栄之、山中伸弥、井上治久、ヒト iPS 細胞由来のアストロサイトを用いた ALS モデルマウスの脊髄移植治療、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014.5.22
76. 関恒慶、小林千浩、八幡直樹、浅井将、岩田修永、井上治久、戸田達史. 神経系細胞分化過程の遺伝子解析によるアルツハイマー病病態制御遺伝子の検索、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014.5.23
77. 小芝泰、森實飛鳥、菊地哲広、山門穂高、陣上直人、土井大輔、西村周泰、皆川栄子、江川齐宏、井上治久、高橋淳、高橋良輔. iPS 細胞モデルによる LRRK2 I2020T 変異パーキンソン病の研究、第 55 回日本神経学会学術大会、福岡、2014.5.23
78. 小出恵理子、森田知樹、渡辺かおり、近藤孝之、浅井 将、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞におけるオートファジーの機能破綻、第 19 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、豊中、2014.8.8-9.
79. Egawa N, Goto K, Yoshida M, Enami T, Tsukita K, Imamura K, Nakahara T, Takahashi R, Saito M, Inoue H. Specific phenotypes of motor neurons derived from spinal muscular atrophy. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
80. Imamura K, Tsukita K, Inoue H. Generation of subcerebral projection neurons derived from human iPS cells. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」東京、2015.2.23
81. Tsuge I, Tsukita K, Naito M, Suzuki S, Sakuma T, Yamamoto T, Yamanaka S, Inoue H. Establishment of genome-edited ALS iPSCs for examination of TDP-43 contribution. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
82. 村上永尚、津下到、森井英貴子、月田香代子、和泉唯信、梶龍兒、井上治久、運動ニューロン疾患患者 iPS 細胞の遺伝子修復. シンポジウムシンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
83. Goto K, Imamura K, Mitani K, Aiba Kazuhiro, Nakatsuji N, Takahashi R, Inoue H. Chemical library screening to identify a small compound that promotes motor neurons differentiation from human iPSCs/ESCs. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
84. Ohara R, Morii F, Egawa N, Okita K, Mizuno T, Nakagawa M, Yamanaka S, Inoue H. Modeling Charcot-Marie-Tooth disease using patient iPSCs. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
85. 森井英貴子、大原亮、今村恵子、柴田光章、関口和也、池谷真、戸口田淳也、水野敏樹、中川正法、井上治久、患者 iPS 細胞を用いた遺伝性末梢神経障害モデルの作製. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
86. 三嶋崇晴、石川泰三、小芝泰、後藤和也、近藤孝之、今村恵子、高橋良輔、高橋淳、坪井義夫、井上治久、ヒト iPS 細胞におけるドパミン神経分化. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
87. 石川泰三、三嶋崇晴、小芝泰、後藤和也、近藤孝之、今村恵子、山下拓史、長谷川一子、澤田秀幸、高橋良輔、高橋淳、坪井義夫、井上治久、遺伝性パーキンソン病患者由来 iPS 細胞

- の樹立. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
88. Koshiba Y, Morizane A, Yamakado H, Kikuchi T, Doi D, Hasegawa K, Inoue H, Takahashi J, Takahashi R. iPS Cell Modeling of Parkinson's Disease with LRRK2 I2020T Mutation. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
 89. 近藤孝之、月田香代子、木下真幸子、松本理器、池田昭夫、高橋良輔、井上治久、遺伝性てんかん患者由来の iPS 細胞樹立. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
 90. 位田雅俊、関根信一郎、栗田尚佳、保住功、村上永尚、井上治久、特発性基底核石灰症 (IBGC「ファール病」)の疾患特異的 iPS 細胞の作製と創薬. シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」、東京、2015.2.23
 91. 浅井 将、中野梨絵、小出恵理子、森田知樹、荒木 希、渡邊かおり、八幡直樹、関 恒慶、小林千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永、iPS 細胞の神経分化過程における AB42/AB40 産生比の変化とその責任遺伝子の解析、iPS 細胞研究の今 「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014、東京、2014.1.14~15.
 92. 小出恵理子、森田知樹、渡辺かおり、近藤孝之、浅井 将、城谷圭朗、井上治久、岩田修永、アルツハイマー病患者 iPS 細胞由来神経細胞におけるオートファジーの機能破綻、第 19 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会、豊中、2014.8.8~9.
 93. Morita T, Koide E, Watanabe K, Kondo T, Asai M, Shirotani K, Inoue H, Iwata N. Autophagy dysfunction in the neuronal cells derived from Alzheimer's disease patients. The 18th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Osaka, Japan, 2015.1.15-17.
 94. 岩田修永、森田知樹、小出恵理子、渡辺かおり、近藤孝之、井上治久、浅井将、城谷圭朗、患者 iPS 細胞由来神経細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析 -AB 蓄積とオートファジーの機能破綻-JST再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域]合同シンポジウム、東京、2015.2.23.
 95. Satake W, Shigemizu D, Suzuki Y, Yamamoto K, Tomiyama H, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Tsunoda T, Kubo M, Tsuji S, Nakamura Y, Sugano S, Toda T. Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease. American Society of Human Genetics Annual meeting 2014. (San Diego, U.S.A.) Oct 20, 2014.
 96. Toda T. Satake W, Yamamoto M, Murata M, Hattori N, Sugano S. Exome sequencing and 2nd SNP-GWAS of Japanese Parkinson's disease. 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress. (Pattaya, Thailand) Nov 30, 2014.
 97. Toda T. EXOME SEQUENCING AND 2ND SNP-GWAS OF PD. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. (Nice, France) Mar 19, 2015.
 98. Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Ito H, Higuchi M, "In vivo tau PET imaging using [11C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies", Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014, St. Louis, USA, 2014.6.10
 99. Ji B, Chen CJ, Bando K, Ashino H, Shima K, Uchida K, Fujimoto O, Kitamura C, Nakahara Y, Shiraishi H, Matsushima S, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Minamihisamatsu T, Suhara T, Higuchi H, Yamada K. "SPECT imaging for amyloid plaques with a novel radioiodinated ligand in Alzheimer's disease model", Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, 2014.7.13
 100. Ono M, Ji B, Sahara N, Tokunaga M, Komatsu M, Tanaka K, Ichikawa M, Warabi E, Suhara T, Higuchi M. Pivotal roles of p62 and selective autophagy in neurodegeneration revealed with tauopathy mouse models, Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, 2014.7.15
 101. 永井裕司、菊池瑛理佳、Walter Lerchner、井上謙一、大西新、金子博之、加藤陽子、堀由紀子、季 斌、熊田勝志、張明榮、青木伊知男、須原哲也、高田昌彦、樋口真人、Barry J

- Richmond. DREADD を用いたサル¹の行動制御と PET 生体内イメージング、第 37 回日本神経科学大会、神奈川県横浜市、2014.9.13
- 102.橋本裕輝、河村和紀、山崎照、古塚賢士、伊藤岳人、樋口真人、張明榮、脳内タウイメージング用 PET プローブ[¹¹C]PBB3 の安定性の検討. 第 54 回日本核医学会学術総会、大阪府大阪、2014.11.6
- 103.季斌、陳忠正、坂東和則、芦野広樹、北村千枝美、内田圭祐、中原勇人、笠原裕之、樋口真人、須原哲也、山田一孝、”SPECT 用新規アミロイドリガンドの開発”、第 54 回日本核医学会学術総会、大阪府大阪市、2014.11.6
- 104.石川愛、佐原成彦、徳永正希、南久松丈晴、内田翔子、松本いづみ、平野成樹、桑原聡、須原哲也、樋口真人、”rTg4510 タウオパチーマウスによるタウリガンド PBB3 フッ素誘導体の特性評価”、第 33 回日本認知症学会学術集会、神奈川県横浜市、2014.11.30

(4)知財出願

①国内出願 (6 件)

1. 発明の名称:アルツハイマー病の検査方法および治療薬のスクリーニング方法
 発明者:井上治久、高橋良輔、近藤孝之、岩田修永、浅井将
 出願人:国立大学法人京都大学、国立大学法人長崎大学
 出願日:2012/3/21
 出願番号:特願 2012-064094
2. 発明の名称:脳内遺伝子発現レポーターの In Vivo イメージング方法→遺伝子発現をインビ
 ボでイメージングするための組成物
 発明者:南本敬史、樋口真人、季斌、永井裕司、須原哲也
 出願人:独立行政法人放射線医学総合研究所
 出願日:2013/10/2
 出願番号:特願 2013-207598
3. 発明の名称:神経分化誘導用の多能性幹細胞
 出願人:国立大学法人京都大学
 発明者:井上治久、今村恵子
 出願日:2013/3/21
 出願番号:特願 2013-58922
4. 発明の名称:神経分化誘導用の多能性幹細胞
 発明者:井上治久、近藤孝之
 出願人:国立大学法人京都大学
 出願日:2013/7/31
 出願番号:特願 2013-159375
5. 発明の名称:脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物
 発明者:樋口真人、須原哲也、丸山将浩、張明榮、島田斉
 出願人:独立行政法人放射線医学総合研究所
 出願日:2012/12/21
 出願番号:2013-530441
 登録日:2013/11/29
 登録番号:特許第 5422782 号
6. 発明の名称:神経分化誘導用の多能性幹細胞
 発明者:井上治久、今村恵子、近藤孝之
 出願人:国立大学法人京都大学
 出願日:2014/1/15
 出願番号:特願 2014-005507

②海外出願 (6件)

1. 発明の名称:iPS 細胞由来の神経細胞を用いた蛋白質ミスフォールディング病の診断方法
 発明者:井上治久、北岡志保、西道隆臣、岩田修永

出願人:国立大学法人京都大学、独立行政法人理化学研究所

出願日:2010/3/3

出願番号:US61/309,927

2. 発明の名称:Method for diagnosing a protein misfolding disease using nerve cells derived from iPS cell.

発明者:井上治久、北岡志保、八幡直樹、西道隆臣、岩田修永

出願人:国立大学法人京都大学、独立行政法人理化学研究所

出願日:2011/3/3

出願番号:PCT/JP2011/055570

3. 発明の名称:筋萎縮性側索硬化症の予防および治療用医薬組成物ならびにそのスクリーニング方法

発明者:井上治久、江川齊宏、北岡志保、月田香代子

出願人:国立大学法人京都大学

出願日:2012/1/17

出願番号:US61/587,323

4. 発明の名称:脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物

発明者:樋口真人、須原哲也、丸山将浩、張明榮、島田齊

出願人:放射線医学総合研究所

出願日:2012/12/21

出願番号:PCT/JP2012/83286

5. 発明の名称:アストロサイトの誘導方法

発明者:井上治久、近藤孝之

出願人:国立大学法人京都大学

出願日:2012/12/28

出願番号:US61/746,788

6. 発明の名称:Novel compound for imaging tau protein accumulated in the brain

発明者:樋口真人、須原哲也、丸山将浩、張明榮、島田齊

出願人:独立行政法人放射線医学総合研究所

出願日:2012/12/21

出願番号:PCT/JP2012/083286

公開日:2014/6/26

公開番号:WO2014/097474 A1

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 戸田達史、平成 24 年度 時實利彦記念賞「パーキンソン病および福山型筋ジストロフィー遺伝子の同定と病態解析」
2. 中野梨絵、日本認知症学会、学会奨励賞、2013.11.9
3. 近藤孝之、CiRA リトリート、Outstanding Poster Prize、“Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness.”、2014.4.18-19
4. 小出恵理子、日本病態プロテオーム学会・Young Investigator's Award of JSPP 2014、2014.8.9
5. 丸山将浩、島田齊、アルツハイマー病協会 de Leon ニューロイメージング最優秀論文賞、2014.7.12
6. Kondo T, International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), Junior Investigator Award, “Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness”, 2014.10.1
7. 樋口真人、平成 26 年度日本認知症学会 学会賞、2014.12.1
8. 井上治久、平成 27 年 第 21 回読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞受賞、2015.3.20

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 朝日新聞、「iPS 細胞の臨床応用を支える基礎研究」内で紹介・パーキンソン病 関連4遺伝子突き止め、2009.11.24
2. 日本経済新聞、孤発性パーキンソン病関連遺伝子を発見、2009.11.16
3. 産経新聞、パーキンソン病発症関係遺伝子4種特定、2009.11.16
4. 毎日新聞、「孤発性」パーキンソン病 関与の4遺伝子特定、2009.11.16
5. 神戸新聞、パーキンソン病原因遺伝子4種を解明、2009.11.16
6. 朝日新聞、「iPS 細胞 応用に拍車」科学面で紹介、2010.3.13
7. 日本せきずい基金ニュース No.44 page9、iPS 細胞の臨床応用を支える基礎研究、2010.3.29 発行
8. テレビ報道 NHK クローズアップ現代、「目指すは“世界最高” iPS 細胞・山中教授に聞く」、2010.7.15 19:30-20:00
9. 日本経済新聞 朝刊、iPS で薬の効き方評価 創薬に応用へ、2011.12.26
10. 京都新聞 朝刊、京大研、ALS 患者から iPS 細胞作製 神経細胞誘導に成功、2012.2.24
11. 中日新聞 朝刊、幹細胞研究を紹介、2012.3.3
12. EurekAlert!, (Internet news) A drug-screening platform for ALS, 2012.8.1
13. Science Daily, (Internet news) Anacardic Acid Found to Rescue Certain ALS Abnormalities in Experimental Drug Screening Assay Using Motor Neurons from ALS Patient-Specific iPSCs, 2012.8.1
14. 日本経済新聞 朝刊、難病 ALS 治療に道 京大、iPS で薬候補発見、2012.8.2
15. 日本経済新聞 朝刊、応用の本命分野で成果 iPS 細胞で難病克服へ 再生医療、早期実用化カギ、2012.8.2
16. 日経産業新聞、京大 ALS 患者から iPS 細胞 運動神経作り異常解明、2012.8.2
17. 日刊工業新聞、京大 ALS の病態解明へ 患者由来 iPS でモデル、2012.8.2
18. 毎日新聞 朝刊、神経異常の改善 iPS 細胞で確認 ALS 治療に光 京大准教授ら発表、2012.8.2
19. 産経新聞 朝刊、京大研など ALS 治療薬の候補物質 患者 iPS 細胞から発見、2012.8.2
20. 産経新聞 東京朝刊、難病「ALS」に有効物質 患者の iPS 細胞使い発見 京大、新薬開発へ一歩、2012.8.2
21. 読売新聞、iPS 使い ALS 新薬 京大グループ 有効な物質特定 難病研究進化を発見、2012.8.2
22. 読売新聞 朝刊、京大グループ iPS 使い ALS 抑制 新薬候補物質を発見、2012.8.2
23. 朝日新聞 朝刊、iPS 細胞から ALS 薬の候補 京大チームが発見、2012.8.2
24. 京都新聞 朝刊、京大など iPS 細胞応用 ALS に治療薬候補 神経修復 物質を発見、2012.8.2
25. 京都新聞 朝刊、ALS 治療薬候補物質発見 iPS 利点生かす、2012.8.2
26. 東京新聞、京大チーム ALS 治療薬の素材発見 患者の iPS 細胞使う、2012.8.2
27. 中日新聞、患者の iPS 細胞活用 ALS に効く物質発見 京大など難病治療へ前進、2012.8.2
28. 京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)、科学技術振興機構(JST)共同発表、患者さん由来 iPS 細胞で ALS 病態解明・治療薬シーズを発見、2012.8.2
29. NHK NEWS, (Internet news) ALS メカニズム iPS で一部解明、2012.8.2
30. 日経バイオテック ONLINE, (Internet news) 京都大学、iPS 細胞で ALS 治療薬をスクリーニング、細胞株の個性に注意、2012.8.2
31. 時事ドットコム、(Internet news) ALS の病態一端解明=患者の iPS 細胞で-京大、2012.8.2
32. 京都新聞、(Internet news) ALS に治療薬候補 京大など iPS 細胞応用印刷用画面を開く、2012.8.2
33. 47NEWS、(Internet news) ALS 治療に有効物質 iPS 細胞使い発見、2012.8.2
34. マイナビニュース、(Internet news) 京大と JST、ALS 患者からの iPS 細胞を用いて ALS 用新規治療薬のシーズを発見、2012.8.2

35. マイナビニュース、(Internet news) ALS 患者から iPS 細胞、新薬候補を発見、2012.8.2
36. 毎日 jp、(Internet news) iPS 細胞:ALS 治療に道 京大研究所が発表、2012.8.2
37. YOMIURI ONLINE Yomi Dr., (Internet news) iPS 使い ALS 抑制 新薬候補物質発見 ...京大、2012.8.2
38. 日刊工業新聞 Business Line, (Internet news) 京大、ALS の病態解明へ-患者由来 iPS でモデル、2012.8.2
39. WORD BOX THE NISHINIPPON WEB, (Internet news) ALS 治療に有効物質 iPS 細胞使い 京大チーム発見 新薬開発へ一歩、2012.8.2
40. Medical Xpress, (Internet news) A drug-screening platform for ALS, 2012.8.2
41. Science Codex, (Internet news) A drug-screening platform for ALS, 2012.8.2
42. Rosario3, (Internet news) Científicos japoneses logran avance en tratamiento la esclerosis lateral amiotrófica, 2012.8.2
43. KYODO NEWS, (Internet news) 日 研究チーム、 근육병 치료약 물질 발견, 2012.8.2
44. 中日新聞 朝刊、中日春秋、2012.8.3
45. The Asahi Shinbun, (Internet news) Scientists use iPS cells to pave way for finding ALS therapy, 2012.8.3
46. NEWS MEDICAL, (Internet news) Anacardic acid can rescue some ALS phenotypes *in vitro*, 2012.8.3
47. emol, (Internet news) Científicos japoneses logran avance en tratamiento del ELA con células madre, 2012.8.4
48. Hayadan, (Internet news) ?ALS-בשרות המדעי המחקר בתרופה – ל פוטנציאלית תרופה (iPS) מושרים גזע תאי, 2012.8.12
49. Alzforum Print News ALZHEIMER RESEARCH FORUM NETWORKING FOR A CURE, iPSC Disease Models Up and Coming for AD, Down's, ALS, 2012.8.15
50. Nature.com, Distillery: Techniques-DiseasemodelsSciBX 5(33);doi:10.1038/scibx.2012.881 Induced pluripotent stem (iPS) cell-derived motor neurons from patients with familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) for *in vitro* therapeutic screening, 2012.8.23
51. 日刊工業新聞、経営ひと言/京大 iPS 細胞研究所・井上治久准教授「なお課題山積」、2012.8.24
52. 産経新聞 朝刊、特許ウォーズIV チーム山中の奮闘 係争どう回避する「圧倒的な技術力」武器に、2012.8.29
53. ALS Therapy Development Institute, (Internet news) iPS: ready, set, screen? 2012.8.31
54. 日本経済新聞 朝刊、特集--ニュース解剖、本日のテーマ、iPS が変える医療(日経の読み方)、2012.9.3
55. 徳洲新聞ニュースダイジェスト NO.842、徳田理事長が山中・京大 iPS 細胞研究所長と面談 再生医療の実現化へ向けて 徳洲会グループが全面協力、2012.9.10
56. NATURE GENETICS RESEARCH HIGHLIGHTS Volume 44 Number 9 page967, Disease-specific iPS cells, 2012.9
57. JST NEWS, 患者由来の iPS 細胞により ALS の病態を明らかに ALS 治療薬開発のためのシーズ発見も、2012.10.1
58. JST 2012~2013 概要 科学技術イノベーション創出に向けて、患者由来 iPS 細胞で ALS 病態解明・治療薬シーズを発見、2012.10
59. CiRA Newsletter October 2012 vol. 11, iPS 細胞を使って難病 ALS に対する治療薬シーズ(種)を発見、2012.10
60. ガスメディケーナ vol.17 4-6、発症の仕組みや治療法が全くわからなかった不治の病に一筋の光。iPS 細胞が貢献し始める！ 2012.10.31
61. 日本経済新聞、科学技術 さらなる地平 チャンスがあるならダメと決めつけない iPS 細胞で難病の挑む 井上治久さん、2013.1.1
62. 文部科学省 iPS 細胞等研究ネットワーク iPS Trend, (Internet news) 第 10 回 iPS 細胞による創薬研究-iPS 細胞物語 Season 2、2013.2.12

- 63.Scicasts Bioresearch, (Internet news) Researchers Model Alzheimer's Disease using iPSCs. 2013.2.21
- 64.電話出演、ニュース探求ラジオ Dig(ディグ)ピックアップニュース、2013.2.22
- 65.Science 2.0 NEWS ARTICLES ,(Internet news) Alzheimer's Disease Modeled Using iPSCs. 2013.2.22
- 66.神戸新聞、孤発性アルツハイマー病 脳神経細胞に毒性物質 iPSC で確認早期診断に道 2013.2.22
- 67.京都新聞、iPSC 細胞で病態再現 京大など アルツハイマー病患者から作製 神経細胞内に凝集物蓄積、2013.2.22
- 68.京都新聞、アルツハイマー病 DHA に抑制効果 京大グループ iPSC 細胞で解明、2013.2.22
- 69.京都新聞、非遺伝性でも手がかり アルツハイマー病体一部再現 原因解明の糸口、2013.2.22
- 70.京都新聞、(Internet news) iPSCで病態再現 京大などアルツハイマー患者から作製、2013.2.22
- 71.化学工業日報、京大/長崎大 アルツハイマーの病態解明 Aβ凝集体が細胞死誘因 患者由来の iPSC から、2013.2.22
- 72.毎日新聞、iPSC 細胞を使いアルツハイマー分類、2013.2.22
- 73.毎日新聞(大阪)、アルツハイマー iPSC でタイプ特定 高齢者も細胞内に原因物質 京大研 長崎大、2013.2.22
- 74.毎日新聞、iPSC 細胞 アルツハイマー治療に光、新聞、2013. 2.22
- 75.毎日新聞オンライン、(Internet news) アルツハイマー:若年性タイプ、高齢者でも確認、2013.2.22
- 76.信濃毎日新聞、脳細胞に毒性物質 iPSC 細胞使い京大・長崎大チーム実証、2013. 2.22
- 77.日本経済新聞、アルツハイマー病を分類 iPSC 細胞で治療に道、2013. 2.22
- 78.日本経済新聞オンライン、(Internet news) iPSC細胞でアルツハイマー病患者分類 京大と長崎大、2012.2.22
- 79.日経産業、アルツハイマーの神経変化 iPSC 細胞で再現 京大など、2013.2.22
- 80.日経バイオテック、(Internet news) 京大 iPSC 研、長崎大学、アルツハイマー病患者由来の iPSC 細胞を解析、個の医療の可能性を示す、2013.2.22
- 81.日刊工業新聞、アルツハイマー病の病態 iPSC で患者別に把握 京大など、2013.2.22
- 82.日刊工業新聞、(Internet news) 京大など、アルツハイマー病の病態をiPSCで患者別に把握、2013.2.22
- 83.東京新聞、アルツハイマー 脳神経細胞内に毒性物質が蓄積 孤発性患者で確認、2013.2.22
- 84.長崎国際テレビ、(Internet news) iPSC 細胞 アルツハイマー病治療に光、2013.2.22
- 85.関西テレビ、(Internet news) iPSC 細胞使った研究でアルツハイマー病を発症する原因の一部解明、2013.2.22
- 86.共同通信、(Internet news) 脳神経細胞内に毒性物質 孤発性アルツハイマー、2013.2.22
- 87.Ytv 読売テレビニュース&ウェザー、(Internet news) DHAがアルツハイマー予防の可能性～京大、2013.2.22
- 88.FNN ニュース、(Internet news) iPSC 細胞使った研究でアルツハイマー病を発症する原因の一部解明、2013.2.22
- 89.京都大学ニュース、(Internet news) 患者さん由来 iPSC 細胞でアルツハイマー病の病態を解明－iPSC 細胞技術を用いた先制医療開発へ道筋－、2013.2.22
- 90.中国新聞 ONLINE、(Internet news) 脳神経細胞内に毒性物質 孤発性アルツハイマー、iPSCで実証、2013.2.22
- 91.Stem Cells Freak、(Internet news) Modeling Alzheimer's using induced pluripotent stem cells、2013.2.22
- 92.JST 共同発表、(Internet news) 患者さん由来 iPSC 細胞でアルツハイマー病の病態を解明 iPSC細胞技術を用いた先制医療開発へ道筋、2013.2.22
- 93.Kyodo news Korean、(Internet news) 日 연구팀、"iPS 세포로 알츠하이머 조기진단 가능성 기대" 2013.2.22

- 94.J-Net21、(Internet news) 科学技術振興機構(JST)、京都大学、他 患者さん由来 iPS 細胞でアルツハイマー病の病態を解明－iPS 細胞技術を用いた先制医療開発へ道筋－、2013.2.22
- 95.Yahoo!ニュース、京大など、アルツハイマー病には複数の病態があることを確認、2013.2.22
- 96.大阪日日新聞 朝刊、孤発性アルツハイマー iPS で実証、早期診断に 脳神経細胞内に毒性物質 京大など、2013.2.22
- 97.ナショナルジオグラフィック ニュース、(Internet news) iPS 細胞でアルツハイマーの病態解明、2013.2.22
- 98.薬事日報、(Internet news) iPS 創薬、国家事業として推進を、2013.3.8
- 99.長崎国際テレビ(NIB) News every.、患者さん由来 iPS 細胞でアルツハイマー病の病態を解明 (NIB) 、2013. 2.22
- 100.長崎文化放送 スーパーJ チャンネルながさき、患者さん由来 iPS 細胞でアルツハイマー病の病態を解明 (NCC) 、2013. 2.22
- 101.西日本新聞、アルツハイマー新症例 iPS 細胞使い体外で再現、2013.2.22
- 102.西日本新聞オンライン、(Internet news) アルツハイマー新症例 長崎大、京大 研究グループ iPS細胞使い体外で再現 新治療法に期待、2013.2.22
- 103.読売新聞、アルツハイマーDHA で予防？ 細胞死抑制 iPS 細胞で確認、2013. 2.22
- 104.読売新聞オンライン、(Internet news) DHAがアルツハイマー抑制...京大iPS研究所、2012.2.22
- 105.朝日新聞、アルツハイマー予防 DHA はほどほどに、2013. 2.22
- 106.朝日新聞デジタル、(Internet news) アルツハイマー予防 DHA はほどほどに、2013.2.22.
- 107.長崎新聞、脳神経細胞に毒性物質 長崎大・京大チーム iPS 細胞で実証、2013. 2.22
- 108.長崎新聞オンライン、長崎大などがiPSで実証、2013.2.22
- 109.47NEWS、(Internet news) 脳神経細胞内に毒性物質 孤発性アルツハイマー、2013.2.22
- 110.NHK ニュースオンライン、(Internet news) アルツハイマー iPSで病態の一部解明、、2013.2.22
- 111.NHK WORLD Daily News、(Internet news) Researchers discover Alzheimer's mechanism、2013.2.22
- 112.NHK長崎(みんと！長崎)および全国版、患者さん由来 iPS 細胞でアルツハイマー病の病態を解明 (NHK)、2013. 2.22
- 113.日本テレビ系(NNN) NEWS24、(Internet news) DHAがアルツハイマー予防の可能性～京大、2013.2.22
- 114.TBS News i、(Internet news) DHAがアルツハイマー病に有効、京大iPS研究所、2013.2.22
- 115.Alzheimer Research Forum: New Search,Aβ Oligomers Linked to ER Stress in Patient-Derived Neurons、2013.2.22
- 116.FNN ニュース、iPS 細胞使った研究でアルツハイマー病を発症する原因の一部解明、2013.2.22
- 117.マイナビニュース、(Internet news) アルツハイマー病、患者の iPS 細胞で病態解明、2013.2.22
- 118.マイナビニュース、(Internet news) 京大など、アルツハイマー病には複数の病態があることを確認、2013.2.25
- 119.生物通、(Internet news) Cell 子刊: 诺奖得主参与, iPS 构建阿尔茨海默症模型、2013.2.25
- 120.Medical News Today、(Internet news) Advances In iPSC Technology Lead To Improved Modeling Of Alzheimer's Disease. 2013.2.25
- 121.Asian Scientist Magazine、(Internet news) Researchers Model Alzheimer's Disease From Patients' Skin Cells. 2013.2.25
- 122.Nature、Stem cells guide Alzheimer's drugs, 494,404 (doi:10.1038/494404c), 2013.2.28
- 123.「ぼ～れぼ～れ」393号、iPS 細胞を使った認知症の治療、2013.4.25

124. STEM CELLS PORTAL ,New iPSC Alzheimer's model offers clue to why patients respond differently to drug treatment. (net) 2013
125. Forbes Tech ,Scientists Test A Potential Treatment Of Alzheimer's In Vitro,2013.5.14
126. 平成 25 年度版 科学技術白書、創薬・疾患研究における研究成果. 特集 2 ヒト iPS 細胞等を活用した再生医療・創薬の新たな展開. Page 27、2013.6
127. Press Briefing (Panelist, Moderator). Press Session 2 The Evolution of Pluripotent Stem Cell Research. ISSCR 11th Annual Meeting, MA, USA ,2013.6.14
128. 友の会ニュース、Page 17-24、iPS 細胞作製技術を用いた神経疾患の研究、近畿 SCD・MSA、7630 号、2013.7.11
129. YOMIURI ONLINE Yomi Dr. (net) 、iPS細胞使い 難病治療研究...病気再現 新薬開発促す、2013.7.11
130. 日経新聞 朝刊 page 2 、迫真 号砲 iPS 医療 3 時計とタイマー、2013.7.18
131. 文藝春秋 10 月号 310-314、iPS 細胞でアルツハイマーに挑む 井上治久、2013.9.10
132. 芝蘭会報 179 号 page 4、iPS 細胞・再生医学研究会 取り組みを報告、2013.10.1
133. 読売新聞 朝刊 page13 、症状再現 難病根治へ 新薬の候補物質試す 井上治久・京大准教授、2013.10.21
134. 京都新聞 朝刊 page24 、研究発展へ「サイラ賞」貢献の 8 人表彰 京大 iPS 細胞研究所(CiRA) 、2014.1.9、
135. 朝日新聞 DIGITAL (net)、iPS細胞で認知症新薬の開発加速 京大と富士フイルム、2014.3.27
136. apital 朝日新聞の医療サイト(net) 、iPS細胞で認知症新薬の開発加速 京大と富士フイルム、2014.3.27
137. 日本経済新聞(net)、京大iPS研、富士フイルムと研究 アルツハイマー薬、2014.3.27
138. Gihyo.Jp(net)、富士フイルムと京都大学 iPS 細胞研究所患者由来 iPS 細胞を用いてアルツハイマー型認知症治療薬「T-817MA」に関する共同研究を開始、2014.3.27
139. 北日本新聞 (net) 、富士フイルム、iPS細胞で開発加速 富山化学の認知症薬、2014.3.27
140. 京都新聞 page 23、アルツハイマー 治療薬を開発へ 京大 iPS 研など、2014.3.28
141. 朝日新聞 page 5、iPS 細胞で 新薬共同開発 アルツハイマー向け、2014.3.28
142. 日刊工業新聞Newsウェブ21 page 33、京大・富士フイルム、iPS細胞でアルツハイマー治療薬の研究開始、2014.3.28
143. 日経産業新聞 page 12、iPS使い京大と研究、富士フイルム、アルツハイマー治療薬で、2014.3.28
144. 化学工業日報ヘッドライン ニュース(net)、富士フイルム/CiRA AD治療薬で共同研究、2014.3.28
145. マイナビ ニュース (net)、富士フイルム、京大と iPS 細胞を用いたアルツハイマー病治療薬の開発を開始、2014.3.28
146. 日刊工業新聞 Bussiness Line(net)、京大・富士フイルム、iPS細胞でアルツハイマー治療薬の研究開始、2014.3.28
147. 読売新聞(net)、アルツハイマー iPS使い研究...京大など、2014.3.28
148. 読売新聞 page 34 、アルツハイマー iPS 使い研究 京大と富士フイルム、2014.3.28
149. 介護ニュース(net)、富士フイルムと京都大学 iPS 細胞研究所が、新薬の共同研究を開始、2014.3.30
150. 日刊工業新聞、“放医研、タウたんぱくを検出できる PET 造影剤開発”、2013.9.19 プレス実施
151. 毎日新聞、“アルツハイマー型認知症:原因物質?集積見えた 発症前発見に期待—放医研チーム—”、2013.9.19 プレス実施
152. 読売新聞、“認知症の原因物質、見えた!...海馬に「タウ」”、2013.9.19 プレス実施
153. 朝日新聞、“認知症の進行に関係? 異常たんぱく質の撮影に成功”、2013.9.19 プレス実施

154. 化学工業日報、“放医研 認知症に関連するタウ蓄積をPET画像化 根治の可能性も” プレス実施、2013.9.19
155. 原子力産業新聞、“認知症診断の進展に成果 放医研がPETの画像化技術 治療薬の開発促進に期待”、2013.9.26
156. 日経BPNET、“認知症の原因はここまで“見える”ようになった”、2014.4
157. AERA、“タンパク質のゴミを排除しろ ここまで進んでいる認知症研究・開発の最前線”、2014.10
158. iPS技術でメカニズム解明 認知症 夢の新薬 7年後にも実用化. 週間朝日 2014.10.17
159. 週刊朝日、“認知症治療 未来への希望”、2014.12
160. 日経産業新聞、“「見える化」で早期治療 放医研が撮影用薬剤”、2015.2.17
161. iPS技術でメカニズム解明 認知症 夢の新薬 7年後にも実用化. 週間朝日 2014.10.17
162. 原因は謎 iPSに活路. page 4 東京新聞、2015.2.23
163. SCDの遺伝性の患者からiPS細胞を作製するための研究協力. 近畿SCD・MSA友の会ニュース. Page 2. 193号 2015.3.7
164. ゴールド・メダル賞に井上、小林、野地氏、井上治久・京都大学教授「iPS細胞の神経難病医学への応用」. 日経産業新聞、2015.3.20
165. 顔 ゴールド・メダル賞を受賞する京都大iPS細胞研究所教授 井上治久さん. 読売新聞、2015.3.24

③その他

1. 岩田修永:人工多能性幹細胞(iPS細胞)技術を用いた創薬研究. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻博士前期課程大学院講義「生命薬科学トピックスI」、長崎 2012.6.21
2. 岩田修永:人工多能性幹細胞(iPS細胞)の分子生物学(出前講義)長崎県立中五島高等学校. 長崎 2012.9.13
3. 岩田修永:iPS細胞技術を応用したアルツハイマー病病態解析と創薬および診断法の開発研究. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程大学院講義「先端臨床薬学特論I」、長崎 2013.2.17
4. 岩田修永:人工多能性幹細胞(iPS細胞)技術を用いた創薬研究. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻博士前期課程大学院講義「生命薬科学トピックスI」、長崎 2013.6.3
5. 岩田修永:家族性アルツハイマー病の原因遺伝子と表現型. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程・博士後期課程大学院講義「Genome Sciences」、長崎 2013.12.8
6. 井上治久:Translational Neuroscience based on iPS cell Technology iPS細胞技術を用いた神経科学研究. 京都大学医学研究科 平成25年度医科学専攻修士課程「医科学研究」、京都 2013.5.13
7. 井上治久:iPS細胞技術を用いた神経変性疾患の研究. 京都府立医科大学 大学院特別講義、京都 2013.6.6
8. Inoue H: Unraveling neurodegenerative-disease mechanisms using patient-specific induced pluripotent stem cells. Meet the Experts'lunches Boston, MA, USA 2013.6.14
9. 井上治久: iPS細胞で神経変性疾患の患者さんの分身を創る. 平成25年度学部向け集中講義 名古屋大学大学院 理学研究科 生命理学専攻 情報機構学講座 細胞制御学グループ(分子生物第1) 2013.6.26-27
10. 井上治久:iPS細胞技術を用いた神経変性疾患の研究. 2013年神経科学ミニコース、京都 2013.11.27
11. 岩田修永:人工多能性幹細胞(iPS細胞)技術を用いた創薬研究. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻博士前期課程大学院講義「生命薬科学トピックスI」、長崎 2014.5.26

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

<公開可能なもの>

- [11C]CNO による DREADD の可視化は、2013 年に特許出願。
- タウ病変を可視化する PET 薬剤は、2013 年に日本国特許登録となり、欧米特許登録に向けた手続きも進んでいる。
- [11C]PBB3 の標識前駆体と標品に関しては、株式会社ナード研究所と製造販売実施許諾契約を締結された。
- PBB3 誘導体化合物の一部は、試薬メーカーとのノウハウ供与契約により、タウ病変の蛍光染色剤として販売される予定。
- [11C]PBB3 は認知症診断薬としての価値も有するので、薬事承認を見据えて医薬品医療機器総合機構に相談を実施。
18F 標識 PBB3 誘導体は、診断薬としてさらに高い潜在的価値を有することから、製薬企業との連携により治験を実施し、薬事承認を得ることが目標

②社会還元的な展開活動

- 得られた成果は、我が国の平成 25 年度版 科学技術白書、創薬・疾患研究における研究成果. 特集 2 ヒト iPS 細胞等を活用した再生医療・創薬の新たな展開. Page 27、2013.6、に掲載されている。
- 本研究成果をインターネットで公開し、一般に情報提供している。
(URL: <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/news/120801-183739.html>)

§5 研究期間中の活動

(1) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2010年 5月22日	第51回日本神経学会 学術大会 シンポジウム (オーガナイザー・座長)	東京国際フ ォーラム	200人程 度	疾患 iPS 細胞シンポジウム 主催発表
2011年 7月15日	熊本県難病相談・支援 センター6周年記念医 療講演会 (アウトリーチ活動)	熊本県総合 保健センタ ー	100人程 度	『iPS 細胞技術を用いた神 経難病の研究』の演題で講 演
2011年 10月30日	日本 ALS 協会徳島支 部 第12回定例会 (アウトリーチ活動)	徳島県立障 害プラザ3 階	50人程度	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年1月 27日	公開シンポジウム「再生 医学研究の最前線」(ア ウトリーチ活動)	神戸芸術セ ンター 芸 術劇場	780人	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年1月 27日	出張 CiRA カフェ・ FIRST in 神戸(アウト リーチ活動)	神戸市役所	23人	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年3月 27日	京都大学医学研究科グ ローバル COE プログラ ム 高校生のための医学 教室 (アウトリーチ活動)	京都	150人程 度	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年5月 18日	第33回近畿 SCD・ MSA 友の会総会(アウト リーチ活動)	堺市ビッグ アイ	200人程 度	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年5月 29日	第54回日本神経学会 学術大会 シンポジウム (オーガナイザー・座長)	東京国際フ ォーラム	100人程 度	疾患 iPS 細胞シンポジウム 主催発表
2013年6月 1日	灘中学校・高等学校 2013年度・前期 土曜講座(アウトリーチ 活動)	神戸 灘中 学校・高等 学校	50人程度	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演
2013年6月 22日	第36回日本神経科学 学会 Neuro2013 シン ポジウム(オーガナイザ ー・座長)	国立京都国 際会館	200人程 度	疾患 iPS 細胞シンポジウム 主催発表
2013年9月 13日	第86回日本生化学会 大会 CREST 共催シン ポジウム	パシフィコ 横浜	100人程 度	異分野研究者との意見交換 など
2014年1月 16日～18日	第7回武田科学振興財 団薬科学シンポジウム /CiRA国際シンポジウム 2014	武田薬品工 業株式会社 研修所	606人	iPS 細胞創薬研究者との意 見交換、学術交流等
2014年1月 26日	日本神経学会市民公開 講座	徳島県立障 害者交流プ ラザ	150人程 度	『iPS 細胞技術を用いた神 経変性疾患の研究』の演題 で講演

2014年3月5日	第13回日本再生医療学会総会シンポジウム	国立京都国際会館	200人程度	疾患 iPS 細胞シンポジウム主催発表
2014年3月16日	International symposium“New Frontier of Molecular Neuropathology 2014”	東京医科歯科大学・鈴木章夫記念講堂	30人程度	『iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究』の演題で講演
2014年8月8日	高校生のための iPS 細胞講座(アウトリーチ活動)	京都	10人程度	『iPS 細胞技術を用いた神経変性疾患の研究』の演題で講演
2014年10月15日	第87回日本生化学大会 シンポジウム 疾患 iPS 細胞	京都	100人程度	iPS 細胞を用いた疾患研究者によるシンポジウムにて講演
2015年2月23日	シンポジウム「科学者達による難病への挑戦 iPS 細胞を用いた疾患研究」JST-再生医療実現拠点ネットワーク[疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域]合同シンポジウム	東京	100人程度	iPS 細胞を用いた疾患研究者によるシンポジウム。本CRESTメンバーも招待講演を行った。

§6 最後に

研究総括 須田年生先生の研究領域「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」の中で、5.5年間の研究をさせていただきました。本研究領域は、iPS細胞を基軸とした細胞リプログラミング技術の開発に基づき、当該技術の高度化・簡便化を始めとして、モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明、新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築を目指す研究を対象とするもの、とされています。

我々は、歴史上なかった新たなマテリアルである iPS 細胞を用いて神経難病病因機構を解明すること、iPS 細胞の最大の特徴の一つであるすべてのヒトから作製可能であることを用いた個別化医療の基盤開発、の2つのテーマに取り組ませていただきました。前者に関しては筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の病態の一端を明らかにすることができました。後者に関しては、アルツハイマー病の個々の患者の多様性の一端を明らかにすることができました。さらに、それぞれ、治療薬シーズの同定や、病態を診断・モニタリングする技術の開発を行なわせていただくことができました。

本研究は、京都大学の iPS 細胞研究者とともに、長崎大学(元理化学研究所脳科学総合研究センター) 岩田修永博士、神戸大学 戸田達史博士、放射線総合医学研究所 須原哲也博士・樋口真人博士ら、多くの共同研究者の皆様のお力を合わせて、行なわせていただきました。研究代表者として、この場をお借りいたしまして、心より感謝申し上げます。