

iPS 細胞の標準化

研究分担者 高橋和利（京都大学 iPS 細胞研究所 講師）

研究要旨

難治性疾患の診断法および治療法を開発するためのツールとして、疾患特異的 iPS 細胞は有用であると期待される。しかし一方で、多能性幹細胞の性質にはクローン間差や個人差などいくつか乗り越えなければならない課題が残っている。本分担では、iPS 細胞の培養法の改善や遺伝子解析を通して、標準的な iPS 細胞の開発に取り組んだ。

A. 研究目的

本研究ではヒト iPS 細胞の標準化を目的としている。

B. 研究方法

これまでに、ヒト iPS 細胞の培養に適した培地、フィーダー細胞の選定を行ってきた。これらの高品質な培養系の下で、樹立維持された iPS 細胞と ES 細胞を直接比較することで、ヒト多能性幹細胞の標準化を試みた。具体的には、皮膚線維芽細胞、歯髄幹細胞、臍帯血由来細胞、末梢血由来単核細胞に対して、レトロウイルス、センダイウイルス、エピソーマルベクターを用いて初期化因子を導入し iPS 細胞株を樹立した。これら 50 株の iPS 細胞株と 10 株の ES 細胞株について、遺伝子発現、メチル化 DNA および神経系への分化能を調べた。

C. 研究結果

上記株における遺伝子発現をマイクロアレイで比較した結果、既報の ES 細胞と iPS 細胞で明確に異なるとされている遺伝子については有意差のあるものも存在するが、明確に区別しうるマーカーではない

ことがわかった。これについては DNA のメチル化状態も同様であった。次に、各細胞株の神経系への分化能を調べた結果、5 株の iPS 細胞において分化抵抗性が再現よく観察された。そこで、正常に分化する細胞株群と分化抵抗性株群に分けて、遺伝子発現を比較した結果、分化抵抗性株すべてにおいて正常株と比べて有意に高く発現する遺伝子が複数存在した。

D. 考察

上記株における遺伝子発現をマイクロアレイで比較した結果、既報の ES 細胞と iPS 細胞で明確に異なるとされている遺伝子については有意差のあるものも存在するが、明確に区別しうるマーカーではないことがわかった。これについては DNA のメチル化状態も同様であった。次に、各細胞株の神経系への分化能を調べた結果、5 株の iPS 細胞において分化抵抗性が再現よく観察された。そこで、正常に分化する細胞株群と分化抵抗性株群に分けて、遺伝子発現を比較した結果、分化抵抗性株すべてにおいて正常株と比べて有意に高く発現する遺伝子が複数存在した。

E. 結論

iPS 細胞はその分化能力において、ES 細胞と比較して劣ることはない。このことは疾患研究ツールと

しての iPS 細胞、また iPS 細胞を利用した疾患研究の信頼性をサポートするものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Fujiwara, M., Yan, P., Otsuji, T.G., Narazaki, G., Uosaki, H., Fukushima, H., Kuwahara, K., Harada, M., Matsuda, H., Matsuoka, S., Okita, K., Takahashi, K., Nakagawa, M., Ikeda, T., Sakata, R., Mummery, C.L., Nakatsuji, N., Yamanaka, S., Nakao, K., Yamashita, J.K.. “Induction and enhancement of cardiac cell differentiation from mouse and human induced pluripotent stem cells with cyclosporin-a.” *PLoS ONE* 6, e16734, 2011.

2. 学会発表

- Kazutoshi Takahashi, Koji Tabnabe, Aki Okada and Shinya Yamanaka. AKT relates to c-MYC in the promotion of reprogramming. 9th International society of stem cell research. 2011 年 6 月、カナダ・トロント

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

難治性疾患患者由来線維芽細胞株の作成・収集・保管管理および疾患特異的 iPS 細胞の品質に関する研究

研究分担者 浅香 勲（京都大学 iPS 細胞研究所 特定准教授）

研究要旨

本年度は難治性疾患克服研究事業の対象となる疾患のうち 12 疾患を対象に、新たな患者 21 例以上から、皮膚を採取しアウトグロース法により線維芽細胞を作成し、各検体十数本以上の凍結細胞ストックを作成した。これまで収集した線維芽細胞の内 15 例分については、他の分担研究者と共同で、レトロウィルスベクター法および Episomal vector 法により Oct3/4, Sox2, Klf4 他の初期化因子を導入して疾患特異的 iPS 細胞をそれぞれ数～十数クローンずつ樹立した。

A. 研究目的

本研究は、難治性疾患の病因、病態の解明、新たな治療法の開発に供する疾患特異的 iPS 細胞を作成するため、難治性疾患患者の組織より線維芽細胞を樹立して感染試験等の品質確認を行った後凍結保存し、難治性疾患の線維芽細胞株を収集するとともに、当該疾患特異的 iPS 細胞が樹立された後、長期間比較解析を可能とするための保管管理システムを確立することを目的としており、これによって我が国における難治性疾患研究基盤の確立を図るものである。

B. 研究方法

難治性疾患患者から書面で同意を得た後皮膚を採取し、10%の FBS を添加した DMEM 培地を用いたアウトグロース法により線維芽細胞を作成し、難治性疾患患者の線維芽細胞株を収集した。得られた線維芽細胞株は、マイコプラズマ等の感染試験を実施し、陰性を確認した株のみを疾患特異的 iPS 細胞の材料として登録し、生存率を安定に維持するため、完全気相型液体窒素タンクに保管した。

他の分担研究者と共同して、樹立された一部の難

治性疾患患者由来の線維芽細胞材料として、レトロウィルスベクター法または Episomal vector 法により、iPS 細胞株の樹立を行った。

また、線維芽細胞誘導法の違いによる iPS 作製効率の影響を確認するため、手術検体より high-glucose DMEM、low-glucose DMEM および alpha-MEM を基本培地として線維芽細胞の誘導を行い、iPS 細胞のコロニー形成率を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は、疾患を有する患者さんから検体を頂き iPS 細胞を作成して行う研究であるため、患者さんの同意・協力を必要とする研究である。また、作成する iPS 細胞を用いた疾患解析においては、遺伝子解析が必須であり、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究である。この 2 点に対して、京都大学医学部医の倫理委員会に、ヒトを対象とした医学の研究および臨床応用実施申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」およびヒト遺伝子解析申請書として「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の 2 申請を行った。その後、京都大学医学部医の倫理委員

会での審査を頂き、平成 20 年 6 月 4 日付けで、実施に関して承認を頂いた。本研究においては、その内容を忠実に順守して行う。

C. 研究結果

前年度から収集を続けている脊髄性進行性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症、多発性硬化症、パーキンソン病、後縦靭帯骨化症、多発性嚢胞腎、遺伝性 QT 延長症候群、ミトコンドリア病、進行性骨化性線維異形成症、中条-西村症候群、高安動脈炎、突発性難聴に加えて、モヤモヤ病、脊髄小脳変性症、再生不良性貧血等の新規 6 疾患を対象に、新たな患者 20 例以上から、皮膚を採取しアウトグロース法により線維芽細胞を作成し、各検体十数本以上の凍結細胞ストックを作成した。

うち約 15 例分については、他の分担研究者と共同で、レトロウィルスベクター法および Episomal vector 法により疾患特異的 iPS 細胞をそれぞれ数～十数クローンずつ樹立した。

また、線維芽細胞誘導法の違いによる iPS 作製効率の影響を確認するため、手術検体より high-glucose DMEM、low-glucose DMEM および alpha-MEM を基本培地として線維芽細胞の誘導を行い、iPS 細胞のコロニー形成率を調べたところ、low-glucose DMEM を基本培地として用いた場合、通常線維芽細胞株の樹立に使用している high-glucose DMEM よりも成長が早く、iPS 細胞コロニーの形成は同等以上の結果が得られた。

D. 考察

樹立した難治性疾患患者由来の線維芽細胞株においてはいずれもマイコプラズマ感染は確認されず、他の微生物の発生も見られなかった。また、一部の線維芽細胞株から iPS 細胞も樹立できていることから、皮膚の採取方法および線維芽細胞株の樹立方法

は、アウトグロース法で問題ないと考えられるが、基本培地については low-glucose DMEM を使用した方が、線維芽細胞株の作製期間を短縮できる可能性が示唆された。

E. 結論

難治性疾患克服研究事業の対象となる疾患のうち、新たに 20 例以上から線維芽細胞株を樹立し、疾患特異的 iPS 細胞のソースとして確保した。

F. 研究発表

1. 論文発表

● 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*. 2011; 6(9): e25788.

● Fujikura J, Nakao K, Sone M, Noguchi M, Mori M, Naito M, Taura D, Harada-Shiba M, Kishimoto I, Watanabe A, Asaka I, Hosoda K, Nakao K: Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Diabetologia*, 2012; in press.

2. 学会発表

● Ameku T, Araoka T, Taura D, Sone M, Niwa A, Sugamata R, Saito M, Asaka I, Muso E, Fukatsu A, Nakahata T, Nakao K, Suzuki K, Osafune K: Modeling microscopic polyangiitis using patient-specific iPSCs.: The Asia Pacific Meeting of Vasculitis and ANCA Workshop 2012, March 28-31, (Tokyo)

● 人見 敏明, 小林 果, 奥田 裕子, 劉 万洋, 原田 浩二, 長船 健二, 浅香 勲, 曾根 正勝, 田浦 大輔, 小泉 昭夫: もやもや病疾患特異的 iPS 細胞の樹立

と内皮細胞への分化；第 82 回日本衛生学会学術総
会 2012 年 3 月 25-26 日，京都

● 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 A β 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 2011 年 11 月 11 日，東京。

● 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 A β 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，2011 年 9 月 22 日，京都。

● Matsumoto, Y., Ikeya, M., Nasu, A., Asaka, I., Otsuka,
T., Hsiao, E., Toguchida, J.: Application of iPS Cells to
the Research of Fibrodysplasia Ossificance
Progressiva.: ASBMR 2011, September 18, (San Diego)

● 八幡 直樹，月田 香代子，唐津 歆子，足立 史彦，
浅香 勲，沖田 圭介，和泉 唯信，梶 龍兒，川勝 忍，
朝田 隆，山中 伸弥，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；第 34 回日本神
経科学大会，2011 年 9 月 15 日，横浜

● Shiota, F., Osafune, K., Taura, D., Sone, M., Toyoda,
T., Yasuno, T., Yamamoto, T., Asaka, I., Muso, E.,
Fukatsu, A., Koizumi, A., Nakao, K., Yamanaka, S.:
Modeling Vascular Lesions Associated with Autosomal
Dominant Polycystic Kidney Disease Using
Patient-specific iPSCs.: ISSCR 9th Annual Meeting,
2011, June 15-18 (Toront)

● 浅香 勲：疾患特異的 iPS 細胞の樹立とその応
用；日本組織培養学会・日本動物実験代替法学会 合
同シンポジウム「ES・iPS 細胞の培養技術と代替法
への利用スキーム」，日本組織培養学会第 84 回大会，
2011 年 5 月 27 日，東京。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

呼吸器疾患特異的 iPS 細胞作製(若年性肺気腫、特発性肺線維症、肺、リンパ脈管筋腫症、原発性肺高血圧症)

研究分担者 三嶋理晃（医学研究科呼吸器内科学 教授）

研究要旨

若年性肺気腫、特発性肺線維症、肺リンパ脈管筋腫症、原発性肺高血圧症など難治性呼吸器疾患の病態解明と新規治療法の開発を目的とし、呼吸器疾患 iPS をバンク化し、疾患 iPS 由来の肺細胞が、疾患特有のフェノタイプを呈しうるかを検討する。

これまでに 35 症例より検体を採取し、うち 5 例の疾患 iPS 細胞を樹立した。またマウス及びヒト iPS 細胞から気道及び肺胞上皮細胞への分化法を検討した。

A. 研究目的

疾患 iPS 細胞を用い、若年性肺気腫、特発性肺線維症、肺リンパ脈管筋腫症、原発性肺高血圧症など難治性呼吸器疾患の病態解明と新規治療法の開発を行う。その実現のために、

- (1) 難治性呼吸器疾患症例由来の iPS 細胞をバンク化し、
- (2) 疾患由来 iPS 細胞から分化した肺細胞が、疾患としてのフェノタイプを呈しうるかを検討する。

B. 研究方法

- (1) 京大病院受診中の特発性肺線維症等の症例において、同意取得の上、外科的肺生検若しくは肺切除の際に、皮膚及び肺組織の検体を採取し、線維芽細胞を培養～保存、iPS 化を行った。リンパ脈管筋腫症(LAM)、Birt-Hogg-Dube 症候群(BHD)など、当院での患者集積が少ない疾患に関しては、適宜他院との連携の上検体採取の準備を行った。
- (2) 非疾患の iPS 細胞を用い、肺細胞、特に肺胞上皮細胞への分化誘導法を検討した。分化誘導法が確

立した時点で、疾患 iPS 細胞から肺細胞を分化誘導し、非疾患群との細胞フェノタイプの比較検討を行う。

（倫理面への配慮）

本検討は、京都大学医学部医の倫理委員会で承認された「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作成とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」の一環として、その内容を忠実に遵守して行う。またヒト ES 細胞で規定された使用に関する規則を遵守して行う。

C. 研究結果

- (1) 本助成研究期間に、びまん性肺疾患 26 症例（うち LAM 1 例、BHD 1 例）、肺癌 10 症例（うち COPD 合併 2 例、気管支喘息合併 2 例）より同意を得て、肺及び皮膚検体を採取、線維芽細胞株を樹立～凍結保存した。そのうち間質性肺炎 3 例、肺癌 2 例において iPS 細胞株を樹立（いずれも肺及び皮膚の 2 検体より、計 10 検体）した。樹立した iPS 細胞株は transgene silencing の評価等で品質管理を行った。

LAM, BHD 症候群に関しては、症例集積のある順天堂大学において倫理委員会の承認を得ており、現在同意取得待ちの段階である。

(2) ES 細胞の既報に基づき、マウス及びヒト iPS 細胞より、SP-C (サーファクタント) 産生性の肺胞上皮細胞の誘導を確認した。また SP-C プロモータへの薬剤耐性遺伝子の導入により、ヒト iPS 細胞から SP-C 産生性細胞を選択的に誘導する方法を確立した。気道上皮細胞に関しても、気液界面法などを用い、iPS 細胞から誘導可能であることを確認した。

D. 考察

難治性呼吸器疾患の病態解明のため、疾患 iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞から肺細胞への分化誘導法を開発を行った。

稀少疾患が対象であるため、研究期間内に想定したすべての疾患に関して十分な検体を得ることは不可能であったが、特定の疾患に関しては、研究遂行に足る疾患 iPS 細胞樹立まで達成することができた。肺細胞への分化法は、ES 細胞の手法を参考に進め、内胚葉系共通の低い分化効率の問題は残るが、予定した肺胞上皮・気道上皮への分化を確認し得た。

E. 結論

難治性肺疾患の iPS バンク化を検討した。同時に iPS 細胞から肺細胞の分化誘導法を確立し、今後の疾患フェノタイプの検討に応用する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Aihara K, Handa T, Nagai S, Tanizawa K, Watanabe K, Harada Y, Chihara Y, Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Chin K, Mishima M: Efficacy of blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax in interstitial lung disease. 2011 : 50(11): 1157-62

・ Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M. : A NOD2 gene polymorphism associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population : 2011 Sep 22 : 17(1) : 164-71

・ Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Ito I, Kubo T, Ito Y, Watanabe K, Aihara K, Mishima M, Izumi T. : A CD40 single-nucleotide polymorphism affects the lymphocyte profiles in the bronchoalveolar lavage of Japanese patients with sarcoidosis. : 2011 Dec : 78(6) : 442-5

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆	Annual Review 神経2012	中外医学 社	日本	2012	92-96
Kitaoka S., Kondoh H., Inoue H.	Capter V: Induced Pluripoten Stem Cell Technology for the Study of Neurodegenerative Diseases.	Patrick J. Sullivan Elena K. Mortensen	Induced Stem Cells	Nova Science Publishers, Inc.	USA		in press
近藤孝之, 井上治久, 高橋良輔	第V章 iPS細胞 を用いた神経疾患 研究		再生医療叢書	朝倉書店	日本		印刷中
長船健二 山中伸弥	人工多能性幹(iPS)細胞の樹立とそ の臨床応用		最新内科学	西村書店	日本		印刷中
長船健二	iPS細胞を用いた 糖尿病性腎症の 最新治療	河盛隆造	日本臨床・ 最新臨床糖 尿病学(下)	日本臨床 社	日本		印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morishima T., Watanabe K., Niwa A., Fujino H., Matsubara H., Adachi S., Suemori H., <u>Nakahata T.</u> , <u>Heike T.</u>	Neutrophil differentiation from human-induced pluripotent stem cells.	J. Cell. Physiol.	226(5)	1283-1291	2011
<u>Heike T.</u> , <u>Saito M.</u> , Nishikomori R., Yasumi T., <u>Nakahata T.</u>	Autoinflammatory diseases-a new entity of inflammation.	Inflammation and Regeneration	31	125-136	2011
Yamanaka Y., Kitano A., Takao K., Prasansuklab A., Mushiroda T., Yamazaki K., Kumada T., Shibata M., Takaoka Y., Awaya T., Kato T., <u>Nakahata T.</u> , <u>Heike T.</u>	Inactivation of fibroblast growth factor binding protein 3 causes anxiety- related behaviors.	Mol. Cell. Neurosci.	46	200-212	2011
Kamio T., Ito E., Ohara A., Kosaka Y., Tsuchida M., Yagasaki H., Mugishima H., Yabe H., Morimoto A., Ohga S., Muramatsu H., Hama A., Kaneko T., Nagasawa M., Kikuta A., Osugi Y., Bessho F., <u>Nakahata T.</u> , Tsukimoto I., Kojima S.	Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group.	Haematologica	96	814-819	2011
Wakao S., Kitada M., Kuroda Y., Shigemoto T., Matsuse D., Akashi H., Tanimura Y., Tsuchiyama K., Kikuchi T., Goda M., <u>Nakahata T.</u> , Fujiyoshi Y., Dezawa M.	Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells are a primary source of iPS cells in human fibroblasts.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	108	9875-9880	2011

Yoshida N., Yagasaki H., Hama A., Takahashi Y., Kosaka Y., Kobayashi R., Yabe H., Kaneko T., Tsuchida M., Ohara A., <u>Nakahata T.</u> , Kojima S.	Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia.	Haematologica	96	771-774	2011
Kawagoe S., Higuchi T., Xing- Li M., Shimada Y., Dhimizu H., Fukuda T., Chang H., <u>Nakahata T.</u> , Fukada S., Ida H., Ohashi T., Eto Y.	Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells.	Mol. Genet. Metab.	104	123-128	2011
Niwa A., <u>Heike</u> <u>T.</u> , Umeda K., Os hima K., Kato I., Sakai H., Suemo ri H., <u>Nakahata T</u> <u>.</u> , <u>Saito M.</u>	A novel serum-free mono layer culture for orderly hematopoietic differentiati on of human pluripotent cells via mesodermal pro genitors.	PLoS ONE	6(7)	e22261	2011
Murata Y., Yasumi T., Shirakawa R., Izawa K., Sakai H., Abe J., Tanaka N., Kawai T., Oshima K., <u>Saito M.</u> Nishikomori R., Ohara O., Ishii E., <u>Nakahata T.</u> , Horiuchi H., <u>Heike</u> <u>T.</u>	Rapid diagnosis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) by flow cytometric detection of intraplatelet Munc 13-4 protein.	Blood	118	1225-1230	2011
Yahata N., Asai M., Kitaoka S., <u>Takahashi K.</u> , <u>Asaka I.</u> , Hioki H., Kaneko T., Maruyama K., Saido T.C., <u>Nakahata T.</u> , Asada T., Yamanaka S., Iwata N., <u>Inoue H.</u>	Anti-A β Drug Screening Platform Using Human iP S Cell-Derived Neurons f or the Treatment of Alzh eimer's Disease.	PLoS ONE	6(9)	e25788	2011

<p>Kato I, Niwa A, <u>Heike T</u>, Fujino H, Saito MK, Umeda K., Hiramatsu H., Ito M., Morita M., Nishinaka Y., Adachi S., Ishikawa F., <u>Nakahata T.</u></p>	<p>Identification of Hepatic Niche Harboring Human Acute Lymphoblastic Leu kemic Cells via the SDF- 1/CXCR4 Axis.</p>	<p>PLoS ONE</p>	<p>6(11)</p>	<p>e27042</p>	<p>2011</p>
<p>Tanaka N., Nishikomori R., <u>Saito M.</u>, Izawa K., Sakuma M., Morimoto T., Kambe N., Watanabe S., Oshima K., Ohara O., Goldbach-Mansky R., Aksentijevich I., Arostegui J.I., Yague Jm Joost F., van Gijn M.E., SaintBasile G., Pontillo A., Kawai T., Yasumi T., <u>Nakahata T.</u>, Horiuchi H., <u>Heike T.</u></p>	<p>High incidence of NLRP 3 somatic mosaicism in c hronic infantile neurologic al cutaneous and articular syndrome patients; the r esults of an international multicenter collaborative s tudy.</p>	<p>Arthritis Rheum.</p>	<p>63</p>	<p>3625-3632</p>	<p>2011</p>
<p>Mitsui H, Aoyama T, Furu M, Ito K, Jin Y, Maruyama T, Kanaji T, Sugihara H, Nishiura A, Otsuka T, Nakamura T, <u>Toguchida J.</u></p>	<p>EP2 receptor-selective agonist prevents the degeneration of articular cartilage in rabbit knees with traumatic instability.</p>	<p>Arthritis Res Ther</p>	<p>13</p>	<p>R146</p>	<p>2011</p>

Ito H, Nakamura M, Komure O, Ayaki T, Wate R, Maruyama H, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Okamoto Y, Ihara M, Konishi T, Ogasawara K, Hirano A, Kusaka H, Kaji R, Takahashi R, Kawakami H	Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation.	Acta Neuropathol.	122	223-9	2011
Fujiwara M., Yan P., Otsuji T.G., Narazaki G., Uosaki H., Fukushima H., Kuwahara K., Harada M., Matsuda H., Matsuoka S., Okita K., <u>Takahashi K.</u> , Nakagawa M., Ikeda T., Sakata R., Mummery C.L., Nakatsuji N., Yamanaka S., Nakao K., Yamashita J.K..	Induction and enhancement of cardiac cell differentiation from mouse and human induced pluripotent stem cells with cyclosporin-a.	PLoS ONE	6	E16374	2011
<u>Inoue H.</u>	Neurogenerative disease-specific induced pluripotent stem cell research	Journal of Pharmacological Sciences	-	115(1)	2011
<u>Inoue H.</u> , Yamanaka S.	The Use of Induced Pluripotent Stem Cell in Drug Development	Clinical Pharmacology & Therapeutics	89(5)	655-661	2011
Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, <u>Mishima M.</u> Tanaka K, Uemoto S, Chin K	Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation	Liver Transpl	17(2)	144-8	2011

Harada Y, Oga T, Chin K, Takegami M, Takahashi KI, Sumi K, Nakamura T, Nakayama- Ashida Y, Minami I, Horita S, Oka Y, Wakamura T, Fukuhara S, <u>Mishima M</u> , Kadotani H	Effects of the presence of hypertension on the relationship between obstructive sleep apnoea and sleepiness	J Sleep Res	20(4)	538-543	2011
Reddel HK, Lim TK, <u>Mishima M</u> , Wainwright CE, Knight DA	Year-in-review 2010: asthma, COPD, cystic fibrosis and airway biology	Respirology	16(3)	540-52	2011
Kiyokawa H, Matsumoto H, Nakaji H, Niimi A, Ito I, Ono K, Takeda T, Oguma T, Otsuka K, <u>Mishima M</u>	Centrilobular opacities in the asthmatic lung successfully treated with inhaled ciclesonide and tiotropium: with assessment of alveolar nitric oxide levels	Allergol Int	60(3)	381-5	2011
Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Hirai T, <u>Mishima M</u> ; Respiratory Failure Research Group; Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare	Criteria for designation of lymphangiomyomatosis in the Specified Disease Treatment Research Program	Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi	49(2)	67-74	2011
Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Tsuboi T, Hitomi T, <u>Mishima M</u> , Chin K	Comparison of biomarkers of subclinical lung injury in obstructive sleep apnea	Respir Med	105(6)	939-45	2011
Tsuboi T, Oga T, Machida K, Sumi K, Oguri S, Sato A, Kurasawa T, Ohi M, <u>Mishima M</u> , Chin K	PaCO ₂ six months after the initiation of long-term noninvasive ventilation in patients with COPD	Intern Med	50(6)	563-70	2011

Hamada S, Ito Y, Imai S, Oguma T, Niimi A, <u>Mishima M</u>	Effect of inhaled corticosteroid therapy on C T scan-estimated airway dimensions in a patient with chronic bronchitis related to ulcerative colitis	Chest	139(4)	930-2	2011
Tanabe N, Muro S, Hirai T, Oguma T, Terada K, Marumo S, Kinose D, Ogawa E, Hoshino Y, <u>Mishima M</u>	Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease	Am J Respir Crit Care Med	183(12)	1653-9	2011
<u>Mishima M</u>	The 38th Scientific Meeting: Perspectives of internal medicine. Summary	Nihon Naika Gakkai Zasshi	100(3)	692-3	2011
Aihara K, Handa T, Nagai S, T anizawa K, Watanabe K, Harada Y, Chihara Y, Hitomi T, Oga T, Tsuboi T, Chin K, <u>Mishima M</u>	Efficacy of blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax in interstitial lung disease	Intern Med	50(11)	1157-62	2011
Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, <u>Mishima M</u>	A NOD2 gene polymorphism associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population	Respirology	17(1)	164-71	2011
Hoshino Y, Muro S, <u>Mishima M</u>	Novel therapeutics for COPD	Nihon Rinsho	69(10)	1826-30	2011
Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Ito I, Kubo T, Ito Y, Watanabe K, Aihara K, <u>Mishima M</u> , Izumi T	A CD40 single-nucleotide polymorphism affects the lymphocyte profiles in the bronchoalveolar lavage of Japanese patients with sarcoidosis.	Tissue Antigens	78(6)	442-5	2011
Bogdan MA, Aizawa H, Fukuchi Y, <u>Mishima M</u> , Nishimura M, Ichinose M	Efficacy and safety of inhaled formoterol 4.5 and 9 microg twice daily in Japanese and European COPD patients: Phase III study results	BMC Pulm Med	11(1)	51	2011

Hiejima E., Komatsu H., Takeda Y., Sogo T., Inui A., Okafuji I., Nishikomori R., <u>Nakahata T.</u> , Fujisawa T.	Acut liver failure in you ng children with systemi c-onset juvenile idiopathic arthritis without macroph age activation syndrome: Report of two cases.	J. Pediatr. Child Hea lth			in press
Sakai H., Okafuji I., Nishikomori R., Abe J., Izawa K., Kambe N., Yasumi T., <u>Nakahata T.</u> , <u>Heike T.</u>	The CD40-CD40L axis a nd INF-g play critical rol es in Langerhans giant ce ll formation.	Int. Immunol.			in press
Liu S, Sawada T, Lee S, Yu W, Silverio G, Alapatt P, Millan I, Shen A, William M. S, Kanao T, <u>Takahashi R.</u> Hattori N, Imai Y, Lu B.	Parkinson's Disease- Associated Kinase PINK1 Regulates Miro Protein Level and Axonal Transport of Mitochondria.	PLoS Genetics			in press
Kondo T, <u>Takahashi R.</u> , <u>Inoue H.</u>	Celluer replacement in neurodegenerative diseases using induced pluripotent stem cells	Stem Cells and Stem Cells	2(25)		in press
Imamura K, <u>Inoue H.</u>	Research on neurodegenerative diseases using induced pluripotent cells	Psychogeriatrics			in press
<u>Osafune K</u>	iPS cell technology-based research for the treatment of diabetic nephropathy.	Seminers in Nephrology			in press
Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, K awai T, <u>Saito M</u> <u>K.</u> , Goldbach-Man sky R, Aksentijev ich I, Yasumi T, <u>Nakahata T.</u> , <u>Heik e T.</u> , Nishikomori R, Ohara O.	Detection of Base Substitution-Type Somatic Mosaicism of the NLRP3 Gene with >99.9% Statistical Confidence by Massively Parallel Sequencing.	DNA Res			in press
Hamada S, Chin K, Hitomi T, Oga T, Handa T, Tuboi T, Niimi A, <u>Mishima M</u>	Impact of nasal continuous positive airway pressure for congenital adrenal hyperplasia with obstructive sleep apnea and bruxism	Sleep Breath			in press

Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, <u>Mishima M</u> , Takahashi K, Seyama K	Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis: Quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females	Eur J Radiol			in press
Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, <u>Mishima M</u> , Chin K	Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea	Sleep Breath			in press
Otsuka K, Matsumoto H, Niimi A, Muro S, Ito I, Takeda T, Terada K, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Chin K, <u>Mishima M</u>	Sputum YKL-40 Levels and Pathophysiology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Respiration			in press
Fujikura J, Nakao K, Sone M, Noguchi M, Mori M, Naito M, Taura D, Harada-Shiba M, Kishimoto I, Watanabe A, <u>Asaka I</u> , Hosoda K, Nakao K	Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation.	Diabetologia			in press
<u>中畑龍俊</u>	対談「血液および血液疾患を語る(22) 造血幹細胞の体外増幅— i P S 細胞の応用も含めて—」	最新医学	66(1)	123-132	2011
大封智雄、渡邊健一郎、加藤格、瓜生久美子、徳舂麻友、梅田雄嗣、松原央、足立壮一、岡本晋弥、上本伸二、 <u>中畑龍俊</u>	治療前に胸水を伴ったWilms腫瘍の一女兒例	小児がん	48(1)	28-31	2011

中畑龍俊	iPS細胞は長寿へ導く夢のタイムマシンである (特集02 カラダを再生する画期的な細胞の誕生)	Back Up	30	8-12	2011
中畑龍俊	小児医療をめぐる最先端医学iPS細胞を用いた今後の医療。(特集 小児医療の最先端-これからの新たな展望-)	東京小児科医会報	29 (3)	26-33	2011
中畑龍俊	幹細胞に魅せられて (リレー随想)	小児科臨床	64(7)	1638-1645	2011
加藤元博、真田昌、加藤格、佐藤康晴、滝田順子、竹内賢吾、丹羽明、陳玉彦、中崎久美、野本順子、朝倉義崇、赤塚美紀、林泰秀、森啓、五十嵐隆、黒川峰夫、千葉滋、森茂郎、石川雄一、岡本康司、飛内賢正、中釜齊、中畑龍俊、吉野正、小林幸夫、小川誠司	B細胞性悪性リンパ腫におけるA20の遺伝子変異による不活性化	臨床血液	52 (6)	313-319	2011
中畑龍俊	iPS細胞の臨床応用の展望	BIO Clinica	26 (9)	16-17	2011
中畑龍俊	疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝子治療・個別化医療	小児科	52 (12)	1743-1749	2011
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
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	41(6)	72	2011
江川齊宏、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	26(8)	23-26	2011
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	14(3)	20-24	2011
近藤孝之、高橋良輔、井上治久	再生医療とiPS細胞	Clinical Neuroscience	29(9)	1055-1057	2011
江川齊宏、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	Demetia Japan	25(2)	137-144	2011

八幡直樹, 井上治久	人工多能性幹細胞 (iPS細胞)	認知症学 (上)	-	282-285	2011
長船健二	iPS細胞を用いた腎臓再生と新規腎疾患モデルの作製	医学のあゆみ	236	1191-1192	2011
長船健二、荒岡利和、天久朝延、武曾恵理、深津敦司	血管炎症候群の患者由来iPS細胞を用いた新規バイオマーカー探索	腎臓	34	107-111	2011
長船健二	iPS細胞技術を用いた腎再生と臨床応用	医学のあゆみ	239	1379-1384	2011
森嶋達也、平家俊男	ヒトiPS細胞からの好中球分化誘導	血液内科	63	332-338	2011
齋藤潤、平家俊男	iPS細胞を用いた再生医療	小児科診療	75巻1号	102-106	2011
齋藤潤	【iPS細胞の臨床応用の展望】疾患特異的iPS細胞の臨床応用	BIO clinica.	26巻9号	796-800	2011
齋藤潤	CAPS：クライオパイリン関連周期熱症候群	日本臨床免疫学会会誌	34巻5号	369-377	2011
齋藤潤	インフラマソームとその関連疾患の最近の知見	日本臨床免疫学会会誌	34巻1号	20-28	2011
中畑龍俊	再生医療の進歩 (II 再生医療の進歩)	小児科診療	75(1)	57-63	2012
江川齊宏, 井上治久	眼科領域とiPS細胞	神経眼科	28(4)	-	印刷中
長船健二	iPS細胞：腎臓への分化誘導	腎と透析			印刷中

V. 研究成果の刊行物・別刷