

た iPSC が MDS クローン由来か、残存する正常細胞由来かの判別は遺伝子解析を要する。現在、RCMD で比較的高頻度に検出されるスプライシング関連遺伝子等の変異の有無を患者 DNA 検体についてスクリーニングしている。

#### D. 考察

EF1 $\alpha$  プロモーターは ES 細胞や iPSC で働くことから、内在性の発現と併せて初期化因子の発現レベルが高いことが MDS 由来 iPS 細胞樹立を阻害する可能性を考え、SeV に変更した。しかしながら、臍帯血 CD34+細胞の場合はレンチウイルスでも樹立できたことから、エピゲノムの変化を含む細胞特性の差異が原因と考えられた。今後他の疾患特異的 iPS 細胞の作製には SeV を使用する予定である。

#### E. 結論

SeV ベクターを用いて、MDS-RCMD 患者由来 iPS 細胞株の樹立に成功した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

●Sato A, Nishida C, Sato-Kusubata K, Ishihara M, Tashiro Y, Gritli I, Shimazu H, Munakata S, Yagita H, Okumura K, Tsuda Y, Okada Y, Tojo A, Nakauchi H, Takahashi S, Heissig B, Hattori K. Inhibition of plasmin attenuates murine acute graft-versus-host disease mortality by suppressing the matrix metalloproteinase-9-dependent inflammatory cytokine storm and effector cell trafficking. *Leukemia*. 2014 *in press*

●Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. *CADM1* expression and stepwise down-regulation of

CD7 is closely associated with clonal selection of HTLV-1-infected T cells potentially evolving into adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res. Published OnlineFirst April 11, 2014; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169*

●He H, Nagamura-Inoue T, Tsunoda H, Yuzawa M, Yamamoto Y, Yorozu P, Tojo A. Stage-Specific Embryonic Antigen 4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A*. 20(7-8): 1314-24, 2014

●Yokoyama K, Yokoyama N, Izawa K, Kotani A, Harashima A, Hozumi K, \*Tojo A. *In vivo* leukemogenic potential of an interleukin-7 receptor- $\alpha$  mutant in hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood*. 22(26):4259-63, 2013

●Tomokuni A, Eguchi H, Hoshino H, Dewi DL, Nishikawa S, Kano Y, Miyoshi N, Tojo A, Kobayashi S, Gotoh N, Hinohara K, Fusaki N, Saito T, Suemizu H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Doki Y, Mori M, Ishii H, Nagano H. Effect of *in vivo* administration of reprogramming factors in the mouse liver. *Oncol Lett*. 6(2):323-8, 2013

●Ohno N, Kobayashi S, Ishigaki T, Yuji K, Kobayashi M, Sato K, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol*. 163(5):683-5, 2013

●Okuyama K, Ikawa T, Harnprasopwat R, Lu J, Yamashita R, Ha D, Toyoshima T, Chanda B, Kawamata T, Yokoyama K, Gertner B, Wang S, Ando K, Lodish HF, Tojo A, Kawamoto H, Kotani A. miR-126-mediated control of cell fate in B cell-myeloid progenitors as a potential alternative to transcriptional factors. *Proc Natl*

Acad Sci USA. 110(33):13410-5, 2013

●Chen MH, Soda Y, Izawa K, Kobayashi S, Tani K, Maruyama K, Tojo A, Asano S. A versatile drug delivery system using streptavidin-tagged pegylated liposomes and biotinylated biomaterials. *Int J Pharm.* 454(1):478-85, 2013

●Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I. *PLoS One.* 8(1):e53728, 2013

●Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S; Japan LCH Study Group. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. *Int J Hematol.* 97(1):103-8, 2013

●Ebihara Y, Takedani H, Ishige I, Nagamura-Inoue T, Wakitani S, Tojo A, Tsuji K. Feasibility of autologous bone marrow mesenchymal stem cells cultured with autologous serum for treatment of hemophilic arthropathy. *Hemophilia.* 19:e87-9, 2013

## 2. 学会発表

●Kato S, Yamaguchi T, Ooi J, Tsukada M, Kawakita T, Takahashi S. The impact of severe chronic GVHD on survival after cord blood transplantation. 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Group of Blood and Marrow Transplantation. 2013.4.7-10, London, GB

●He H, Nagamura-Inoue T, Yamamoto Y, Mori Y, Tsunoda H, Tojo A. The immunosuppressive effect of Wharton Jelly-derived mesenchymal stem cells in vitro. The 55<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2013.12.7-10, New Orleans, USA

●Izawa K, Yamamoto M, Tojo A. Long-term ex vivo maintenance of murine iPSC-derived hematopoietic stem/progenitor cells by conditional HoxB4. The 55<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. 2013.12.7-10, New Orleans, USA

●大野伸広、田野崎隆二、福田隆浩、井上明威、藤重夫、伊藤 歩、小林真之、佐藤広太、城 憲秀、川俣豊隆、湯地晃一郎、石垣智寛、小林誠一郎、渡辺信和、内丸 薫、東條有伸. Significance of the allogeneic HSCT in the treatment of the aggressive ATL patients. 第 75 回日本血液学会 学術集会、2013.10.11-13、札幌

●湯地晃一郎、佐藤広太、城 憲秀、小林真之、磯部優理、島田直樹、石橋通宏、小沼貴晶、大野伸広、小林誠一郎、小柳津直樹、内丸 薫、東條有伸. Mantle cell lymphoma with hypersensitivity to mosquito bites in the elderly: a distinct entity. Mantle cell lymphoma with hypersensitivity to mosquito bites in the elderly: a distinct entity. 第 75 回日本血液学会学術集会、2013.10.11-13、札幌

●城 憲秀、大野伸広、小林真之、佐藤広太、川俣豊隆、石垣智寛、小林誠一郎、湯地晃一郎、内丸 薫、東條有伸. Mogamulizumab treatment for ATL patients in IMSUT hospital. 第 75 回日本血液学会学術集会、2013.10.11-13、札幌

●佐藤広太、湯地晃一郎、津田真由子、大野伸広、内丸 薫、東條有伸. Marked Eosinophilia Caused by Interleukin-5-producing Cardiac Myxoma. 第 75 回日本血液学会学術集会、2013.10.11-13、札幌

- 小林真之、佐藤広太、川俣豊隆、湯地晃一郎、大野伸広、高橋 聡、内丸 薫、東條有伸. Clinical profile of adult Langerhans cell histiocytosis: A single-institute experience in Japan 第75回日本血液学会学術集会、2013.10.11-13、札幌
- Haiping He、長村登紀子、角田 肇、湯沢美紀、山本由紀、東條有伸. SSEA4 is not a marker for proliferation and pluripotency in Wharton's Jelly-derived MSCs. 第75回日本血液学会学術集会、2013.10.11-13、札幌

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究」 分担研究報告書

樹立iPS細胞の遺伝子、miRNA、エピジェネティクスなどの分子基盤の解析

研究分担者：渡邊 すみ子

（東京大学医科学研究所・特任教授）

## 研究要旨

樹立された疾患由来 iPS 細胞について遺伝子、miRNA などの分子基盤の解析をおこなうため、miRNA array を用いて既存の iPS, ES について解析した miRNA 発現データベースについて特徴抽出を行った。マウス、ヒト iPS の樹立効率を改善するキナーゼを見いだした。ヒストンメチル化解析の技術確立を行った。

### A. 研究目的

本研究班で樹立される疾患由来 iPS 細胞について、東大医科研ステムセルバンクと協力し、遺伝子、miRNA、エピジェネティクスなどの分子基盤の解析を行う。また、眼科領域の難治性遺伝性疾患について、iPS 細胞の樹立をめざし、創薬研究を行う。

### B. 研究方法

ステムセルバンクより提供された多数のヒト、マウス iPS, ES について miRNA array を用いて検討を終えていた miRNA 発現パターンのデータベースについてバイオインフォマティクスの手法により解析を行い、特徴抽出を行った。また遺伝子発現パターンの解析から、マウス、ヒト iPS の樹立効率を改善するシグナル分子としてあるキナーゼに注目し、この発現による iPS 樹立効率の改善を検討した。エピジェネティクスを検討するため、DNA メチル化, Histone メチル化について技術確立を行った。

（倫理面への配慮）研究対象者に対する人権擁護上の配慮：東京大学の指針にもとづき、研究計画について倫理、ゲノム審査をへて承認ののち、研究

を開始する。研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意は、東大医科研コアラボで確立された方法を統一して利用する。動物実験は指針にもとづき、東大医科研動物実験委員会により承認を得て行っている。

### C. 研究結果

1. ヒト、マウス iPS に共通、特異的な miRNA 発現パターンを把握した。今後これを指標として、疾患由来 iPS の miRNA 発現パターンの相違の検討が可能になると期待される。
2. 現在注目しているキナーゼがマウス iPS の樹立効率を著しくあげることが明らかになった。
3. RNA sequene, ChiP sequence, DNA methylation などが再現よく、解析が可能になった。
4. 眼科領域のある遺伝性疾患について、iPS 樹立をおこなう前段階として、マウス網膜を用いた基礎研究をおこない、遺伝子の役割について検討した。

### D. 考察

miRNA は、正常細胞の様々な組織から作成した iPS において、極めて類似した発現パターンを示し、新たに樹立された iPS の品質管理、および、

疾患特異性を検討する上でよい指標になる。今後 Histone メチル化、DNA メチル化をどのような範囲・手法で検討するか、今後検討が必要となる。

#### E. 結論

miRNA は、正常細胞の様々な組織から作成した iPS において、極めて類似した発現パターンを示し、新たに樹立された iPS の品質管理、および、疾患特異性を検討する上でよい指標になる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Iida, A., Iwagawa, T., Kuribayashi, H., Satoh, S., Mochizuki, Y., Baba, Y., Nakauchi, H., Furukawa, T., Koseki, H., Murakami, A., and Watanabe, S. Jmjd3 is required for the development of subsets of retinal bipolar cells, *Proc.Natl. Acad. Sci., USA*, 2014: 111, 3751-3756
- Koso, H., Tshako, A., Lyons, E., Ward, J. M., Rust, A. G., Adams, D. J., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., and Watanabe, S. Transposon mutagenesis identifies Foxr2 as a putative oncogene in medulloblastoma, *Can Res*, 2014: 74, 2351-2361
- Mochizuki, Y., Iida, A., Lyons, E., Kageyama, R., Nakauchi, H., Murakami, A., Watanabe, S. Use of cell type-specific transcriptome to identify genes specifically involved in Müller glia differentiation during retinal development, *Dev Neurobiol*, 2013: Nov 4, in press
- Usui, A., Mochizuki, Y., Iida, A., Miyauchi, E., Satoh, S., Sock, E., Nakauchi, H., Aburatani, H., Murakami, A., Wegner, M., Watanabe, S. The early retinal

progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development*, 2013: 140, 740-750

- Iwagawa, T, Tanaka, Y, Iida, A., Itoh, T., Watanabe, S. (2013) Enhancer/promoter activities of the long/middle wavelength-sensitive opsins of vertebrates mediated by thyroid hormone receptor  $\alpha 2$  and COUP-TFII, *Plos One*, 2013: 8, e72065
- Siti Razila Abdul Razak, Ueno, K., Takayama, T, Nariai, N, Nagasaki, M, Saito, R., Koso, H., Lai, C.-Y., Murakami, M, Tsuji, K., Michiue, T., Nakauchi, H, Otsu, M, Watanabe, S. Profiling of MicroRNA in Human and Mouse ES and iPS Cells Reveals Overlapping but Distinct MicroRNA Expression Patterns. *Plos One*, 2013: 8(9), e73532

##### 2. 学会発表

- Rika Saito, Makoto Otsu, Hiromitsu Nakauchi, Sumiko Watanabe, Roles of maternal embryonic leucine zipper kinase, Melk, in stem cells, 第8回研究所ネットワーク国際会議、2013年6月、Kyoto
- 渡辺すみ子、ヒストン H3K27 メチル化による網膜分化制御の機構、第17回視覚科学フォーラム、2013年8月、滋賀県草津市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）  
「疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究」 分担研究報告書

課題名：iPS 細胞から機能的な肝臓・膵臓細胞への分化誘導系の開発

研究分担者：宮島篤  
(東京大学分子細胞生物学研究所・教授)

## 研究要旨

疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究を進めるためには、iPS 細胞から機能的な細胞を分化誘導し、それを創薬研究に適したシステムへと応用するための技術開発が必須である。本分担研究では、代謝の中心である肝臓と膵臓の細胞をヒト iPS 細胞から分化誘導し創薬研究に利用可能な系を開発することを試みた。肝細胞は単独での肝機能の発現・維持が難しいことから、肝非実質細胞との共培養系の樹立に向けて肝中皮細胞の肝機能発現に対する効果を検討し、有効性が示された。また、膵臓分化誘導系においては、ヒト iPS 細胞から膵臓系にコミットした細胞を PDX1 の発現を指標として分離することができ、分化誘導系の高効率化が期待された。

### A. 研究目的

肝臓は薬物代謝の中心臓器でもあり、その機能を担う肝細胞は創薬研究においては極めて重要である。しかし、現在利用可能な肝細胞は、初代培養肝細胞や株化した肝細胞で、いずれも生体肝臓中の肝細胞の機能に比べて格段に低い機能しかなく、創薬研究に利用可能な高い機能をもつ肝細胞が求められている。また、インスリンを産生する膵β細胞は糖尿病治療薬の開発にとって鍵となる細胞である。本研究課題の「疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患の創薬研究」には、まず、通常の iPS 細胞からの分化誘導系の確立が必須であり、本研究では iPS 細胞から肝臓・膵臓の細胞を分化誘導するとともに、それを創薬研究に適したシステムへと進化させることを目的とする。

### B. 研究方法

iPS 細胞からの肝細胞分化培養系の報告はすでに多数あるが、問題として、様々なサイトカイン

による多段階かつ長期間の分化誘導を必要とすること、また、全ての iPS 細胞を均一に肝細胞に分化させることは困難であり、さらに成熟した高機能肝細胞が得られないといった問題がある。そこで我々は、ヒト iPS 細胞をまず未分化な肝芽細胞へと分化誘導し、純化・増幅した後に、それを機能的肝細胞へと分化成熟させる 2 段階の分化誘導法を検討している。また、肝非実質細胞が肝細胞の機能の発現と維持に重要である可能性も考慮した培養系の開発を行う。

一方、膵β細胞への分化誘導系も様々なサイトカインによる多段階かつ長期間の分化誘導を必要とするが、インスリン産生細胞の出現頻度は極めて低い。膵内分泌細胞への分化誘導は多段階分化誘導系を用いて行うが、すべての細胞が均一、かつ同時に分化するわけではなく、また各ステップの分化効率に差があることが最終的な効率の低下を招いているものと考えられる。そこで、各誘導ステップにおいて分化した細胞のみを分取してその性状を解析し、β 細胞への再現性のよい分化培養

系の樹立を目指す。本研究では、細胞分離法として特異的な RNA 配列を検出可能な Smartflare 法を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに樹立されたヒト iPS 細胞を入手して培養を行う研究であり、倫理問題は発生しない。一部の実験においてマウスを使う場合もあるが、所定の学内諸手続きを経て行っている。

### C. 研究結果

肝細胞の *in vitro* での機能発現・維持に肝非実質細胞を加えるとよいとの結果を得ており、肝非実質細胞の一つである肝中皮細胞の役割について解析した。トランスパレント社の Cell-able プレート上にフィーダー細胞としてマウス胎児肝臓由来の肝中皮細胞を播種し、接着後、CD13,CD133 の発現を指標に分離したヒト iPS 細胞由来の肝前駆細胞を播種することで三次元共培養系を樹立した。共培養後に、肝前駆細胞は中皮細胞上に均一なスフェロイドを形成した。さらに、肝細胞の成熟マーカーのひとつである CYP3A4 の発現を解析したところ、平面培養系に比較し、この三次元共培養系において高い発現量が認められた。

膵臓系細胞への多段階分化誘導系において、分化した細胞を転写因子の発現を指標にして、分取し培養する系が構築可能かを検討した。膵臓系の前駆細胞である PDX1 陽性細胞を、smartflare を用いて染色、セルソーターで分取し、維持培養系の樹立を試みた。その結果、この方法による細胞分取は可能であるという結果を得た。また、この細胞集団には増殖能があった、しかし、継代培養した後に、従来の分化誘導培地を用いた分化誘導を試みたところ、B 細胞に分化させることは出来なかった。

### D. 考察

マウス肝中皮細胞とヒト iPS 細胞由来の肝前駆細胞を使用した三次元共培養系にて、中皮細胞が肝細胞分化にも作用しうることが示された。今後は、ヒト中皮細胞の効果を検討する。市販の細胞に加えてヒト iPS 細胞からの分化誘導系の開発も視野に入れる必要がある。さらに、その他の肝非実質細胞の肝細胞分化に対する作用の検討も行う。

膵臓系前駆細胞マーカー PDX 1 を発現する細胞を分取し培養することが可能であることを確認したが、継代後の分化能が不十分であることが分かった。したがって、現在の培養系では膵前駆細胞としての分化能を維持することができない可能性があり、前駆細胞として安定的に維持培養する系の確立が必要となる。

### E. 結論

マウス肝臓由来の肝中皮細胞とヒト iPS 細胞由来の肝前駆細胞の三次元共培養系の樹立に成功した。肝細胞の成熟マーカーの発現が誘導されたことから、肝中皮細胞が肝前駆細胞の成熟を促進する可能性が示唆された。

細胞の分離には通常細胞膜タンパク質に対する抗体を使ったセルソーターが使われるが、本研究では転写因子の発現を Smartflare にて検出し、細胞を分離することが可能であることが示された。したがって、今後はさらに分化が進んだ段階で発現する因子を指標に細胞を分離することで分化段階の異なる細胞の解析が可能となることが期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

●Komori T., Tanaka M., Senba E., Miyajima A. and Morikawa Y. Lack of Oncostatin M receptor □ leads to adipose tissue inflammation and

insulin resistance by switching macrophage phenotype. *J. Biol. Chem.* 288, 21861-21875, 2013.

●Miyaoaka Y. and Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division* 8, 8, 2013.

●Taguchi K, Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, Motohashi H, and Yamamoto M. Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. *Mol. Cell Biol.* 34:900-913, 2014.

●Itoh T. and Miyajima A. Cellular Basis of Liver Regeneration. *Hepatology* 59, 1617-1626, 2014.

●渡邊亜美、宮島篤.糖尿病治療を目指したiPS細胞からの膵島形成.再生医療の最新の進歩、最新医学 69巻、630-638、2014。

## 2. 学会発表

●宮島篤、渡邊亜美. iPS 細胞から機能的膵島への分化誘導系の開発. 第56回日本糖尿病学会シンポジウム「糖尿病領域における再生医療の進化」2013年5月17日 熊本市。

●渡邊亜美、小高晃弘、宮島篤  
ヒト iPS 細胞からの機能的膵島分化誘導系の確立と分化誘導メカニズム解析. 第13回日本再生医療学会総会2014年3月4日. 京都

●木戸 丈友、伊藤 利将、厚井 悠太、宮島 篤.  
ヒト iPS 細胞から肝類洞内皮細胞の分化誘導. 第13回日本再生医療学会総会. 2014年3月6日. 京都

●Miyajima A. 23<sup>rd</sup> Asia Pacific Association of Study of Liver Disease. “Liver stem cells in development and regeneration”. June 8, 2013. Singapore.

●Kido T, Tanaka T, Sakai Y and Miyajima A. Enrichment of liver progenitors derived from human iPS cells. 20<sup>th</sup> Annual Meeting of

Japanese Society of Hepatic Cell Research. 2013.9.26. Osaka.

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 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」

### III. 研究成果の刊行に関する一覧

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
脇裕典, 山内敏正, 門脇孝	PPAR $\gamma$ をめぐる基礎研 究の進展ーエピゲノム 解析をはじめとして.	門脇 孝	期待されるチアゾ リジン薬 (改訂版)	フジメディ カル出版	日本	2013	309-321
吉見昭秀 黒川峰夫	骨髄系腫瘍の発症機構	木崎昌弘	カラーテキスト血 液病学	中外医学社	日本	2013	46-57
森田啓行	心筋症	矢崎義雄	内科学第 10 版	朝倉書店	日本	2013	422-424
森田啓行, 永井良三	循環器疾患と遺伝子異 常	小川聡	内科学書改訂第 8 版	中山書店	日本	2013	293-296
森田啓行	遺伝子疾患としての循 環器病	川名正敏他	カラー版 循環器 病学 アップデー	西村書店	日本	2014	34-47
大津 真	ステムセルバンクの希 少疾患・難病への治療応 用	山内 敏正	内分泌・糖尿病・代 謝内科	科学評論社	日本	2013	578-583
石田 隆 大津 真	DCF, APF を用いた細 胞内活性酸素の解析	清田 純	実験医学別冊 最強のステップUP シリーズ	羊土社	日本	2013	84-89
東條有伸	イマチニブ	相羽恵介	抗がん剤の臨床薬 理	南山堂	日本	2013	458-65
東條有伸	造血因子	直江知樹、 小澤敬也、 中尾真二	血液疾患 最新の 治療 2014-2016	南江堂	日本	2013	
東條有伸	序にかえて～G-CSFの 発見から臨床応用へ～	東條有伸	G-CSFの基礎と臨 床	医薬ジャー ナル社	日本	2013	1-6
渡邊亜美、 宮島篤	糖尿病治療を目指した iPS細胞からの膵島形 成	岡野光夫、 松浦勝久	再生医療の最新の 進歩	最新医学社	日本	2014	630-638

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
Kadowaki T, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Iwabu M	Adiponectin and its receptors: implications for obesity-associated diseases and longevity	Lancet Diabetes Endocrinol	2(1)	8-9	2014
Toda G, Fujishiro M, Yamada T, Shojima N, Sakoda H, Suzuki R, Yamauchi T, Ueki K, Kadowaki T	Lung abscess without sepsis in a patient with diabetes with refractory episodes of spontaneous hypoglycemia: a case report and review of the literature	J Med Case Rep	8(1)	51	2014
DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium	Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility	Nat Genet	46(3)	234-44	2014
Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T	Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab	28(1)	15-23	2014
Takamoto I, Kubota N, Nakaya K, Kumagai K, Hashimoto S, Kubota T, Inoue M, Kajiwara E, Katsuyama H, Obata A, Sakurai Y, Iwamoto M, Kitamura T, Ueki K, Kadowaki T	TCF7L2 in mouse pancreatic beta cells plays a crucial role in glucose homeostasis by regulating beta cell mass	Diabetologia	57(3)	542-53	2014
Takase S, Osuga J, Fujita H, Hara K, Sekiya M, Igarashi M, Takanashi M, Takeuchi Y, Izumida Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Kubota M, Masuda Y, Taira Y, Okazaki S, Iizuka Y, Yahagi N, Ohashi K, Yoshida H, Yanai H, Tada N, Gotoda T, Ishibashi S, Kadowaki T, Okazaki H	Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene	J Atheroscler Thromb	20(5)	481-93	2013

Kadowaki T, Kondo K	Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension	Diabetes Obes Metab	16(5)	418-25	2014
Moller JB, Pedersen M, Tanaka H, Ohsugi M, Overgaard RV, Lynge J, Almind K, Vasconcelos NM, Poulsen P, Keller C, Ueki K, Ingwersen SH, Pedersen BK, Kadowaki T	Body composition is the main determinant for the difference in type 2 diabetes pathophysiology between Japanese and Caucasians	Diabetes Care	37(3)	796-804	2014
Hara K, Fujita H, Johnson TA, Yamauchi T, Yasuda K, Horikoshi M, Peng C, Hu C, Ma RC, Imamura M, Iwata M, Tsunoda T, Morizono T, Shojima N, So WY, Leung TF, Kwan P, Zhang R, Wang J, Yu W, Maegawa H, Hirose H; DIAGRAM consortium, Kaku K, Ito C, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kashiwagi A, Kawamori R, Jia W, Chan JC, Teo YY, Shyong TE, Kamatani N, Kubo M, Maeda S, Kadowaki T	Genome-wide association study identifies three novel loci for type 2 diabetes	Hum Mol Genet	23(1)	239-46	2014
Kadowaki T	Ensuring success for J-NIH	Science	342(6159)	670	2013
Goda M, Kadowaki T	Teneligliptin for the treatment of type 2 diabetes	Drugs Today (Barc)	49(10)	615-29	2013

Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, Honma T, Hamagami K, Matsuda K, Yamaguchi M, Tanabe H, Kimura-Someya T, Shirouzu M, Ogata H, Tokuyama K, Ueki K, Nagano T, Tanaka A, Yokoyama S, Kadowaki T	A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity	Nature	503(7477)	493-9	2013
Yamada T, Hara K, Kadowaki T	Chewing betel quid and the risk of metabolic disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis	PLoS One	8(8)	e70679	2013
Nakaya K, Kubota N, Takamoto I, Kubota T, Katsuyama H, Sato H, Tokuyama K, Hashimoto S, Goto M, Jomori T, Ueki K, Kadowaki T	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin ameliorates diabetes in mice with haploinsufficiency of glucokinase on a high-fat diet	Metabolism	62(7)	939-51	2013
Kubota T, Kubota N, Kadowaki T	The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism	Rev Endocr Metab Disord	14(2)	207-16	2013
Yamada T, Hara K, Umematsu H, Kadowaki T	Male pattern baldness and its association with coronary heart disease: a meta-analysis	BMJ Open	3(4)	e002537	2013
Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, Miyaguchi I, Tanaka Y, Ishii S, Kadowaki T	A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidylpeptidase IV inhibitors in the active site	Biochem Biophys Res Commun	434(2)	191-6	2013
Kadowaki T, Kondo K	Efficacy, safety and dose-response relationship of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	Diabetes Obes Metab	15(9)	810-8	2013

Awazawa M, Futami T, Sakada M, Kaneko K, Ohsugi M, Nakaya K, Terai A, Suzuki R, Koike M, Uchiyama Y, Kadowaki T, Ueki K	Deregulation of pancreas-specific oxidoreductin ERO1 $\beta$ in the pathogenesis of diabetes mellitus	Mol Cell Biol	34(7)	1290-9	2014
Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E, Wanner C, Al-Rubeaan K, Aronson R, Barzon I, Bishop L, Bonora E, Bunnag P, Chuang LM, Deerochanawong C, Goldenberg R, Harshfield B, Hernandez C, Herzlinger-Botein S, Itoh H, Jia W, Jiang YD, Kadowaki T, Laranjo N, Leiter L, Miwa T, Odawara M, Ohashi K, Ohno A, Pan C, Pan J, Pedro-Botet J, Reiner Z, Rotella CM, Simo R, Tanaka M, Tedeschi-Reiner E, Twum-Barima D, Zoppini G, Carey VJ	Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries	Circulation	129(9)	999-1008	2014
Nishimura S, Manabe I, Takaki S, Nagasaki M, Otsu M, Yamashita H, Sugita J, Yoshimura K, Eto K, Komuro I, Kadowaki T, Nagai R	Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation	Cell Metab	18(5)	759-766	2013
Ma RC, Hu C, Yamauchi T, et al.; DIAGRAM Consortium, Keildson S; MuTHER Consortium, Hu R, Ji L, Lin X, Cho YS, Kadowaki T, et al.	Genome-wide association study in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4	Diabetologia	56(6)	1291-305	2013
Saxena R, Saleheen D, Yamauchi T, et al.; DIAGRAM; MuTHER; AGEN, Basit A, Barnett AH, Kadowaki T, et al.	Genome-wide association study identifies a novel locus contributing to type 2 diabetes susceptibility in Sikhs of Punjabi origin from India	Diabetes	62(5)	1746-55	2013

Miyawaki S, Imai H, Shimizu M, Yagi S, Ono H, Mukasa A, Nakatomi H, Shimizu T, Saito N	Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion.	Stroke	44	2894-2947	2013
Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N.	H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult.	Neuro Oncol.	16	140-146	2014
Johnson BE, Mazor T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF.	Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma.	Science	343	189-193	2014
Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K	On behalf of the Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (iGCT Consortium). Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas.	Acta Neuropathol	23		2014

Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T.	PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells.	Biochem Biophys Res Commun.	444	13-18	2014
Shinozaki M, Nakamura M, Konomi T, Kobayashi Y, Takano M, Saito N, Toyama Y, Okano H.	Distinct roles of endogenous vascular endothelial factor receptor 1 and 2 in neural protection after spinal cord injury.	Neurosci Res	78	55-64	2014.
Shinozaki M, Yasuda A, Nori S, Saito N, Toyama Y, Okano H, Nakamura M.	Novel method for analyzing locomotor ability after spinal cord injury in rats: technical note.	Neurol Med Chir (Tokyo).	53	907-913	2014
Fujihara Y, Takato T, Hoshi K	Macrophage-inducing fasl on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo regeneration	Stem Cells			In Press
Mori Y, Fujihara Y, Misawa M, Inoue H, Inaki R, Suenaga H, Okubo K, Saijo H, Takato T, Hoshi K.	Fabrication of Stereotyped Beta-Tricalcium-Phosphate Blocks into a Conjugated Structure using Mesenchymal Stem Cell Sheets Prepared in Temperature-Responsive Culture Dishes. J of Hard Tissue Biology	J of Hard Tissue Biology			In Press
Mori Y, Kanazawa S, Asawa Y, Sakamoto T, Inaki R, Okubo K, Nagata S, Komura M, Takato T, Hoshi K	Regenerative Cartilage made by Fusion of Cartilage Elements derived from Chondrocyte Sheets prepared in Temperature-Responsive Culture Dishes	J of Hard Tissue Biology	23(1)	101-110	2014

Matsuyama M, Fujihara Y, Inaki R, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K	Evaluation of in vivo migration of chondrocytes from tissue-engineered cartilage that was subcutaneously transplanted in mouse model	OJRM	2(4)	93-98	2013
Mori Y, Hoshi K, Takato T, Takahashi M, Hirano Y, Kanno Y, Ohkubo K, Saijo H	Submucous cleft palate: variations in bony defects of the hard palate	Br J Oral Maxillofac Surg	51(8)	e220-e223	2013
Uto S, Nishizawa S, Takasawa Y, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K	Bone and cartilage repair by transplantation of induced pluripotent stem cells in murine joint defect model	Biomed Res	34(6)	281-288	2013
Mori Y, Kanazawa S, Watanabe M, Suenaga H, Okubo K, Nagata S, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K	Mold as a Storage Container for Three-Dimensional Tissue-Engineered Cartilage	Materials and Sci Applications	4	72-78	2013
Mori Y, Watanabe M, Nakagawa S, Asawa Y, Nishizawa S, Okubo K, Saijo H, Nagata S, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K	Hollow Fiber Module Applied for Effective Proliferation and Harvest of Cultured Chondrocytes	Materials Sci and Applications	4	62-67	2013
Maeda Y, Suenaga H, Sugiyama M, Saijo H, Hoshi K, Mori Y, Takato T	Clinical presentation of epignathus teratoma with cleft palate; and duplication of cranial base, tongue, mandible, and pituitary gland	J Craniofac Surg	24(4)	1486-1491	2013
Komura M, Komura H, Otani Y, Kanamori Y, Iwanaka T, Hoshi K, Tsuyoshi T, Tabata Y	The junction between hyaline cartilage and engineered cartilage in rabbits	Laryngoscope	123(6)	1547-1551	2013
Suenaga H, Hoang Tran H, Liao H, Masamune K, Dohi T, Hoshi K, Mori Y, Takato T	Real-time in situ three-dimensional integral videography and surgical navigation using augmented reality: a pilot study	Int J Oral Sci	5(2)	98-102	2013

Ogasawara T, Ohba S, Yano F, Kawaguchi H, Chung UI, Saito T, Yonehara Y, Nakatsuka, T, Mori Y, Takato T, Hoshi K	Nanog promotes osteogenic differentiation of the mouse mesenchymal cell line C3H10T1/2 by modulating bone morphogenetic protein (BMP) signaling	J Cell Physiol	228(1)	163-171	2013
Maeda Y, Hojo H, Shimohata N, Choi S, Yamamoto K, Takato T, Chung UI, Ohba S	Bone healing by sterilizable calcium phosphate tetrapods eluting osteogenic molecules	Biomaterials	34(22)	5530-5537	2013
Hojo H, Ohba S, Taniguchi K, Shirai M, Yano F, Saito T, Ikeda T, Nakajima K, Komiyama Y, Nakagata N, Suzuki K, Mishina Y, Yamada M, Konno T, Takato T, Kawaguchi H, Kambara H, Chung UI	Hedgehog-Gli activators direct osteo-chondrogenic function of bone morphogenetic protein toward osteogenesis in the perichondrium	J Biol Chem	288	9924-9932	2013
Yano F, Hojo H, Ohba S, Fukai A, Hosaka Y, Ikeda T, Saito T, Hirata M, Chikuda H, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI	A novel disease-modifying osteoarthritis drug candidate targeting Runx1	Ann Rheum Dis	72(5)	748-753	2013
Yano F, Hojo H, Ohba S, Saito T, Honnami M, Mochizuki M, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI	Cell-sheet technology combined with a thienoindazole derivative small compound TD-198946 for cartilage regeneration	Biomaterials	34	5581-5587	
Komiyama Y, Ohba S, Shimohata N, Nakajima K, Hojo H, Yano F, Takato T, Docheva D, Shukunami C, Hiraki Y, Chung UI	Tenomodulin expression in the periodontal ligament enhances cellular adhesion	PLoS ONE	8(4)	e60203	2013
Kumano K, Arai S, Kurokawa M	Generation of iPS cells from normal and malignant hematopoietic cells.	International Journal of Hematology	98	145-52	2013

Hosoi M, Kumano K, Taoka K, Arai S, Kataoka K, Ueda K, Kamikubo Y, Takayama N, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, Kurokawa M	Generation of induced pluripotent stem cells derived from primary and secondary myelofibrosis patient samples.	Experimental Hematology		In press	
Nukina A, Kagoya Y, Watanabe-Okochi N, Arai S, Ueda K, Yoshimi A, Nannya Y, Kurokawa M	Single-cell gene expression analysis reveals clonal architecture of blast-phase chronic myeloid leukaemia.	British Journal Haematology		In press	
Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M	Positive feedback between NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ promotes leukemia-initiating cell capacity.	Journal of Clinical Investigation	124	528-42	2014
Sato T, Goyama S, Kataoka K, Nasu R, Tsuruta-Kishino T, Kagoya Y, Nukina A, Kumagai K, Kubota N, Nakagawa M, Arai S, Yoshimi A, Honda H, Kadowaki T, Kurokawa M	Evi1 defines leukemia-initiating capacity and tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia.	Oncogene		In press	
Ueda K, Yoshimi A, Kagoya Y, Nishikawa S, Marquez VE, Nakagawa M, Kurokawa M	Inhibition of histone methyltransferase EZH2 depletes leukemia stem cell of mixed lineage leukemia fusion leukemia through upregulation of p16.	Cancer Sci		In press	
Harms MJ, Ishibashi J, Wang W, Lim HW, Goyama S, Sato T, Kurokawa M, Won KJ, Seale P	Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice.	Cell Metabolism	9	593-04	2014
Riccomagno MM, Sun LO, Brady CM, Alexandropoulos K, Seo S, Kurokawa M, Kolodkin AL	Cas adaptor proteins organize the retinal ganglion cell layer downstream of integrin signaling.	Neuron	81	779-86	2014

Kobayashi CI, Takubo K, Kobayashi H, Nakamura-Ishizu A, Honda H, Kataoka K, Kumano K, Akiyama H, Sudo T, Kurokawa M, Suda T	The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells.	Blood	123	2540-9	2014
Kagoya Y, Nannya Y, Nakamura F, Kurokawa M	Gene expression profiles of central nervous system lymphoma predict poor survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma.	British Journal of Haematology		In press	
Nannya Y, Shinohara A, Ichikawa M, Kurokawa M	Serial Profile of Vitamins and Trace Elements during the Acute Phase of Allogeneic Stem Cell Transplantation.	Biol Blood Marrow Transplant		In press	
Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, Kurokawa M	Intracellular reactive oxygen species mark and influence the megakaryocyte-erythrocyte progenitor fate of common myeloid progenitors.	Stem Cells	32	548-57	2014
Goyama S, Schibler J, Cunningham L, Zhang Y, Rao Y, Nishimoto N, Nakagawa M, Olsson A, Wunderlich M, Link KA, Mizukawa B, Grimes HL, Kurokawa M, Liu PP, Huang G, Mulloy JC	Transcription factor RUNX1 promotes survival of acute myeloid leukemia cells.	Journal of Clinical Investigation	123	3876-88	2013
Watanabe-Okochi N, Yoshimi A, Sato T, Ikeda T, Kumano K, Taoka K, Satoh Y, Shinohara A, Tsuruta T, Masuda A, Yokota H, Yatomi Y, Takahashi K, Kitaura J, Kitamura T, Kurokawa M	The shortest isoform of C/EBP $\beta$ , liver inhibitory protein (LIP), collaborates with Evi1 to induce AML in a mouse BMT model.	Blood	121	4142-55	2013