

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | 炎症性ミクログリアにより誘導される神経保護的アストロサイトを用いた脳梗塞治療                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Sub Title        | A novel treatment of cerebral infarction with neuroprotective astrocytes induced by inflammatory microglia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Author           | 高橋, 慎一(Takahashi, Shinichi)<br>森本, 悟(Morimoto, Satoru)<br>馬島, 恭子(Mashima, Kyoko)<br>岡野, 栄之(Okano, Hideyuki)<br>伊澤, 良兼(Izawa, Yoshikane)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Publisher        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Publication year | 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Jtitle           | 科学研究費補助金研究成果報告書 (2021. )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| JaLC DOI         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Abstract         | 我々はアストロサイトの代謝に焦点を絞り、神経保護的アストロサイト ( A2 astrocyte ) の代謝プロファイルについて多くの研究成果をあげてきた。A2 astrocyteの治療応用を目指す過程で、その誘導には細胞障害性・炎症性ミクログリア ( M1 microglia ) との相互作用が重要であることを発見した。しかし、これらの研究成果は齧歯類由来の培養細胞を用いた結果である。本研究によりヒトへの応用の次のステップとしてヒト由来iPS細胞から分化誘導したアストロサイト、ミクログリアを用いて代謝動態を世界で初めて実測した。ヒトにおけるA2 astrocyte誘導による脳梗塞急性期治療法の開発に近づいた。<br>We have focused on the metabolism of astrocytes and have made a number of studies on the metabolic profile of neuroprotective astrocytes (A2 astrocyte), and in the process of developing therapeutic applications of A2 astrocyte, we have found that its interaction with cytotoxic and inflammatory microglia (M1 microglia) is important for the A2 astrocyte induction. However, these research results were obtained using cultured cells derived from rodents. As the next step for human application, this study aims to verify metabolic kinetics using astrocytes and microglia differentiated from human-derived iPS cells and to develop a treatment for acute stroke by inducing A2 astrocyte. We have successfully measured glucose metabolic profiles in human astrocytes and microglia in vitro. The results will lead to the novel stroke treatment through the astrocytic neuroprotection. |
| Notes            | 研究種目：基盤研究 (C) (一般)<br>研究期間：2019～2021<br>課題番号：19K08002<br>研究分野：神経内科学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Genre            | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K08002seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K08002seika</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08002

研究課題名（和文）炎症性ミクログリアにより誘導される神経保護的アストロサイトをを用いた脳梗塞治療

研究課題名（英文）A novel treatment of cerebral infarction with neuroprotective astrocytes induced by inflammatory microglia

研究代表者

高橋 慎一（TAKAHASHI, Shinichi）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任教授

研究者番号：20236285

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：我々はアストロサイトの代謝に焦点を絞り、神経保護的アストロサイト（A2 astrocyte）の代謝プロファイルについて多くの研究成果をあげてきた。A2 astrocyteの治療応用を目指す過程で、その誘導には細胞障害性・炎症性ミクログリア（M1 microglia）との相互作用が重要であることを発見した。しかし、これらの研究成果は齧歯類由来の培養細胞を用いた結果である。本研究によりヒトへの応用の次のステップとしてヒト由来iPS細胞から分化誘導したアストロサイト、ミクログリアを用いて代謝動態を世界で初めて実測した。ヒトにおけるA2 astrocyte誘導による脳梗塞急性期治療法の開発に近づいた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経細胞（ニューロン）の機能維持には高度に制御された脳微小循環環境が必要であり、その破綻は急性期脳梗塞のみならず、慢性低灌流による大脳白質病変（脱髄と軸索障害）、βアミロイドの排出障害をトリガーとするアルツハイマー病の原因ともなる。ニューロンと微小循環に介在する細胞はアストロサイトのみであり、その神経機能維持・保護、微小循環制御機構解明は重要な課題である。ヒトiPS細胞由来のアストロサイトの代謝プロファイルを用いてin vitroで詳細に検討した本研究結果は、同様に誘導したニューロン、ミクログリアとの相互作用と併せ、急性期脳梗塞のみならず神経変性疾患、神経免疫疾患の病態解明と治療法開発に資する。

研究成果の概要（英文）：We have focused on the metabolism of astrocytes and have made a number of studies on the metabolic profile of neuroprotective astrocytes (A2 astrocyte), and in the process of developing therapeutic applications of A2 astrocyte, we have found that its interaction with cytotoxic and inflammatory microglia (M1 microglia) is important for the A2 astrocyte induction. However, these research results were obtained using cultured cells derived from rodents. As the next step for human application, this study aims to verify metabolic kinetics using astrocytes and microglia differentiated from human-derived iPS cells and to develop a treatment for acute stroke by inducing A2 astrocyte. We have successfully measured glucose metabolic profiles in human astrocytes and microglia in vitro. The results will lead to the novel stroke treatment through the astrocytic neuroprotection.

研究分野：神経内科学

キーワード：アストロサイト ミクログリア ニューロン ヒトiPS細胞 脳梗塞 代謝コンパートメント

## 1. 研究開始当初の背景

脳機能の中心がニューロンにあることに異論はない。ニューロンは活動電位による情報処理に特化した細胞である。これに伴う高いエネルギー需要 (ATP 消費) は、副産物として活性酸素種 (ROS) を生み細胞障害を惹起する。脳梗塞の本態は、エネルギー代謝破綻による非可逆的なニューロン損傷であり、早期介入による血流再開すなわち再灌流療法が唯一の治療となっている。再灌流療法に伴う問題点は、再供給される酸素とグルコースが障害を受けたニューロンのミトコンドリアにおいて ROS の爆発的産生を惹起し、残存ニューロンのさらなる細胞死を誘導することである。同時に損傷ニューロンから放出される damage-associated molecular patterns (DAMPs) は、ニューロン周囲のグリア細胞 (特にミクログリア) に対する組織障害シグナルとして作用し、連鎖的に機能・構造障害を起こす。主要な受容体となるのが toll-like receptor 4 (TLR4) であり、DAMPs は TLR4 リガンドとして作用する。ニューロンの救済に必要な再灌流が惹起する細胞障害は脳梗塞治療のジレンマであり、二次的な血管構造の破綻から出血性梗塞という致命的な結果を引き起こす。ROS 発生の軽減は再灌流療法に付随する重要な治療ターゲットであり、本邦で rt-PA と併用されるエダラボンはラジカルスカベンジャーとして脳保護作用を有するが、国際的な臨床エビデンスは十分ではない。ROS 以外の障害性シグナルとこれに应答するグリア細胞への介入は手つかずで、2005 年の rt-PA 本邦承認後の新規脳梗塞治療薬の実用化例は皆無である。再灌流療法を超える脳梗塞急性期治療のブレークスルーの創出は急性期脳梗塞治療に残された最後の難問である。その反省に立ちニューロンのみならず、血管とグリア細胞を統合的に捉え、脳梗塞の病態の理解を進めるための neurovascular unit (NVU) という conceptual framework が提唱されていることは周知のとおりである。NVU の中でも、特に血管構造とその周囲のアストロサイトの足突起から構成される glio-vascular unit の理解は最も研究が進んでおり、我々もこの領域の研究に大きく貢献してきた。脳は元来、ATP 消費の高いニューロンにおける ROS 産生に伴う細胞障害を軽減するための効率的なエネルギー産生分担 (Takahashi et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(10):4616-20) と内因性保護システム (Takahashi et al, Rinsho Shinkeigaku. 2012;52(1):41-51) を有しており、その中心がアストロサイトとニューロンのグルコース代謝コンパートメントである。研究代表者はこれまで一貫してアストロサイトとニューロンのグルコース代謝モデルの研究を続け、アストロサイトが解糖系で乳酸を産生し、ニューロンに供与する astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) モデル (Pellerin & Magistretti: PNAS, 1994) と同時期からこのモデルにかかわり (高橋慎一: 脳循環代謝, 9:1-17, 1997)、脳梗塞のみならず神経免疫疾患、神経変性疾患理解の鍵となることを明らかにしている。その過程で、アストロサイトの代謝コンパートメントにはグルコースに加え、さらに脂肪酸 (Takahashi et al, ASN Neuro. 2014;6(5):1759091414550997)、アミノ酸 (Abe et al, J Cereb Blood Flow Metab 2014;34(12):1928-35) にも拡大、適応されることを明らかにしてきた。一方で、脳梗塞急性期にはアストロサイトは神経障害性に作用するとする基礎研究結果もあり、その作用は二面的、controversial である。アストロサイト以外のグリア細胞間では、免疫担当細胞であるミクログリアとの相互連関が特に重要である。ミクログリアは TLR4 を介して DAMPs リガンドに应答し、種々の炎症性サイトカインを放出、神経細胞障害性に作用するが (M1 microglia) 脳梗塞亜急性期には細胞修復性にも作用する (M2 microglia)。近年の報告 (Liddle, et al: Nature, 2017) では、M1 ミクログリアはアストロサイトにニューロンを障害する指令を与え、遂行を促すとされる。一方、我々は脳梗塞急性期に生じるミクログリアの活性化が、グルコース代謝と抗酸化ストレス作用からみた神経保護のアストロサイト (A2 astrocyte) の作用を増強する可能性を発見した (Iizumi et al, J Neuroinflammation. 2016 May 4;13(1):99)。本研究では、ヒト iPS 細胞由来グリア細胞を用いて、M1 ミクログリアを介した A2 アストロサイト誘導のメカニズムを検証し、ヒト A2 アストロサイトによる脳梗塞急性期の脳保護・修復の実現を目指す。

## 2. 研究の目的

脳梗塞新規治療開発は本邦における rt-PA が認可された 2005 年以降進展していない。その反省に立って構築された NVU の概念も十分に役割を果たしていないのが実情である。本研究はこの現状を打破するため、NVU を構成するアストロサイトと NVU 外のグリア細胞であるミクログリアの病態を統合的に解明し、治療戦略開発を開発することが第 1 の特色である。グリア細胞の個々に関する研究は、研究代表者がアストロサイトの研究を開始した 1990 年台初頭から大きく進んでいるが、もはやグリア細胞間の統合的理解なしには大きな成果は望めない。脳梗塞急性期の病態はエネルギー代謝の破綻を中心にし、単一分子ではなく、同時に多数の分子と経路が擾乱され細胞障害に進展するため、1 つの受容体阻害薬の開発では解決せず、また 1 つの細胞腫の病態理解でも十分ではない。このことは 1000 を超える薬剤によるヒトを対象とした脳梗塞治療の臨床研究が全て失敗した事実から明らかである (O'Collins, et al: Ann Neurol, 2006)。研究代表者はアストロサイト研究を NVU の中核と位置づけ、代謝コンパートメント機能からみたニューロンの保護作用を中心に研究を進めてきたが、本研究ではこれをさらに発展させ、脳内のイベント

を最初に検知し、種々の低分子物質やサイトカインを放出し神経細胞障害のトリガーとなる M1 ミクログリアとの相互関係を明らかにする。さらに重要な第 2 の特色は、齧歯類由来の神経系培養細胞ではなく、ヒト（健常者および神経疾患患者）由来の iPS 細胞から分化誘導したアストロサイト、およびミクログリアを用いて *in vitro* 解析を行うことである。このことによって、ヒトの脳内においてアストロサイトの保護作用を誘導・増強し、ニューロンの保護と炎症プロセスの鎮静化、エネルギー代謝コンパートメントの回復を達成するための最短の研究が可能となる。さらに、これまで国内外でも行われていない独創的な研究課題である。

### 3. 研究の方法

成体脳の機能はグルコースを基質とした酸化的代謝に依存するが、グルコースはアストロサイトで代謝され、解糖系最終産物の乳酸をニューロンに供与され、ミトコンドリアの TCA 回路の基質となることで効率的に ATP 産生を行う。この時の副産物である ROS の除去にはグルタチオンによる抗酸化システムが重要な作用を持つ。グルタチオン自体の合成はアストロサイトに局在し、還元型への変換には解糖系分岐路の pentose-phosphate pathway (PPP) が重要な作用をする。PPP 活性制御に関与する Keap1/Nrf2 は重要な抗酸化システムのマスターレギュレータであり転写因子である Nrf2 がアダプタータンパクである Keap1 からの解離後、核移行することで種々の保護的酵素群を誘導する。これらの中には、ROS 除去に関与するグルタチオン合成とともに PPP 活性を制御する律速酵素 G6PDH も含まれる。さらに、Nrf2 と脂質代謝にも連関があり、ミクログリアへの HCA2 受容体を介した作用、第 3 のグリア細胞であるオリゴデンドロサイトによる髄鞘形成に対してはケトン体が生合成に利用される可能性を示してきた。これら一連の神経保護、修復の最初のトリガーとなる Nrf2 解離には Keap1 の構造変化が必要であり、そのシステイン残基のニトロシル化もその一つであると考えられている。我々は先の基盤研究 C（一般）（15K09324：高橋慎一）において、ミクログリアとアストロサイトの共培養系を用い、ミクログリアに由来する一酸化窒素（NO）がアストロサイトの Nrf2 活性を介して種々の神経保護効果を誘導することを明らかにした（Iizumi et al, J Neuroinflammation. 2016 May 4;13(1):99）。これらの結果が、ヒト iPS 細胞由来のアストロサイトにおいて再現できるかどうか検証実験を行う。

生理学教室では研究分担者の岡野栄之（生理学教授）の下、既にヒト iPS 細胞の樹立、効率的なアストロサイトやミクログリアの分化誘導法が確立されており（Zheng W et al, Front Cell Neurosci. 2018）これらのグリア細胞は研究分担者として参加する森本悟（生理学特任助教）から直接提供を受ける。A2 アストロサイトの作用として、神経保護的グルコース代謝経路である PPP flux を <sup>14</sup>C-glucose を用いた定量的解析で行う。グルコース代謝と連動して神経保護的に作用するケトン体産生（Takahashi et al, ASN Neuro. 2014;6(5) 1759091414550997）と D アミノ酸産生（Abe et al, J Cereb Blood Flow Metab 2014;34(12):1928-35）についても、既に開発した定量的解析を行う。これらの上流にある代謝のマスターレギュレータ Keap1/Nrf2 システムの活性化は、代表的遺伝子 HO-1 の qRT-PCR による転写を確認、免疫組織的にも Nrf2 核移行を確認する。ミクログリアとの相互作用については、ヒト iPS 細胞由来のミクログリアを使用し、TLR4 の古典的リガンドである lipopolysaccharide (LPS) を用いた M1 ミクログリア誘導を介した A2 アストロサイトの誘導を想定しているが、M1 ミクログリア由来の既知のサイトカインのうち A2 アストロサイト誘導を起こすものを ELISA でスクリーニングする。これらのアッセイは代表者：高橋とともに研究分担者：伊澤、馬島が実施する。

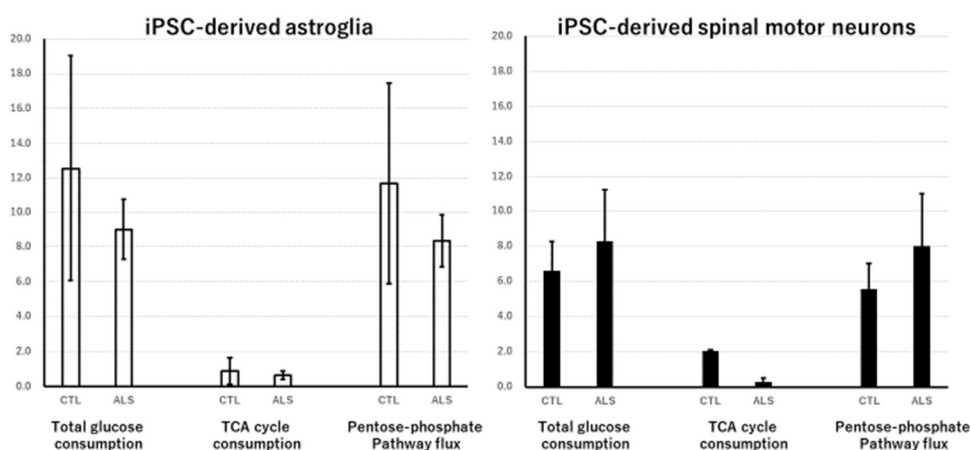
### 4. 研究成果

ニューロンに対するアストロサイトの保護作用の基盤を成すのは、グルコース代謝の特殊性である。すなわち、臓器の重量あたり非常に大量のエネルギー（ATP）を消費する脳は、そのエネルギー基質をグルコースと酸素のみに依存している。ATP 消費はアクションポテンシャル発生後の Na、K イオン濃度勾配の破綻を回復させるための Na,K,ATPase によるが、グルコースの酸化的リン酸化による効率よい ATP 産生がこれを支えている。ニューロンにおけるグルコース代謝が酸化的リン酸化に依存することは、これまでの *in vivo*、*in vitro* の研究から異論ないが、アストロサイトのグルコール代謝についてはこの 30 年間議論が続いている。観察結果と研究報告が一定しない最大の理由は、ヒトにおける正確な測定が困難であることによると考えられる。すなわち、*in vivo* のヒト脳総体においては、ニューロンとアストロサイトの細胞レベルでの代謝を分離して測定することが困難であり、*in vitro* では生理的な条件を維持しながらヒトの脳から細胞を分離、培養することが困難だからである。今回、ヒト iPS 細胞を用い、*in vitro* でヒト由来のアストロサイト、ニューロンを分離培養することが可能となった。一方でミクログリアは脳内における炎症反応の基盤となる細胞であり、活性化されたミクログリアはニューロン傷害性に作動することが知られている。一方でこの炎症反応を担うミクログリアでは、基底状態のグルコース代謝から大きく変化し、解糖系が優位となることが報告されている。本研究ではヒト iPS 細胞から効率的に誘導したミクログリアを用い、初めてその代謝プロファイルを実測した。

さらに LPS 刺激を用いることで炎症性ミクログリアへの転換に伴うグルコース代謝の定量的検討を行った。

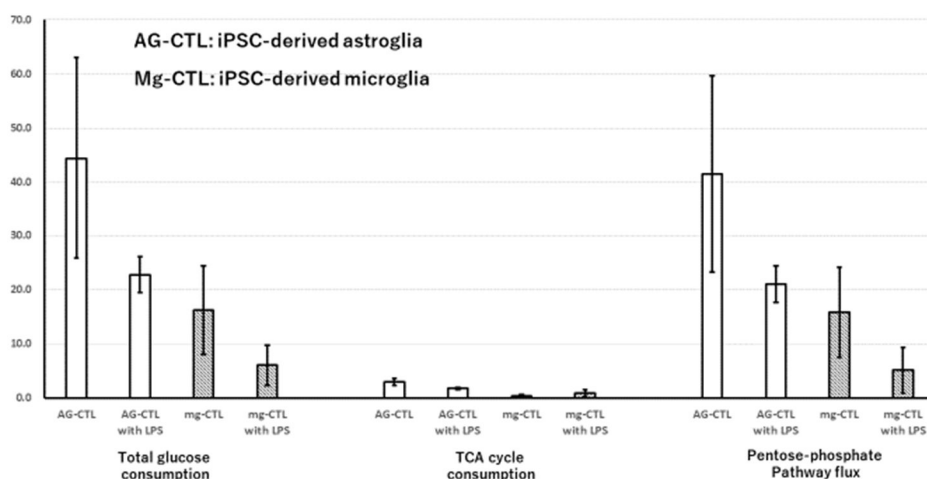
実験結果を示す。ヒト iPS 細胞由来のニューロン（脊髄運動ニューロン）とアストロサイト（大脳皮質）ではこれまでげっ歯類の細胞を用いて、in vitro で実施され報告されてきた各々の代謝特性が再現された（Fig.1）。ミクログリアにおいては、十分検討されていなかった基底状態のグルコース代謝が、アストロサイトに近い解糖系優位であることが初めて明らかになった（Fig. 2）。LPS 刺激後のグルコース代謝の変化については、解糖系代謝の上昇があることが期待されたが、結果はこれに相反するものであった（Fig.2）。LPS 刺激による代謝反応を起こす toll-like receptor4 については発現が確認されており、これまでの知見の相違が生じた理由についてはさらに検討中である。以下のアッセイの実測データを提示する。

**Fig. 1 Characterization of glucose metabolism in human iPSC-derived astroglia and spinal motor neurons (healthy adults vs. ALS patients)**



健常者脊髄運動ニューロンでは高い TCA サイクル活性を伴うグルコース代謝が観察され、アストロサイトではむしろ解糖系優位となっている。これに伴いアストロサイトではニューロン保護的作用を担う PPP 活性が約 2 倍あるが、神経変性疾患ではその低下が観察された。

**Fig. 2 Characterization of glucose metabolism in human iPSC-derived astroglia and microglia (healthy adults) with and without LPS**



ヒト iPS 細胞由来のミクログリア（Sonn I et al, Inflammation and Regeneration 2022 (in press)）のグルコース代謝は解糖系優位でありながらも、相対的にはアストロサイトより低く、PPP 活性も同様であった。LPS 刺激時の解糖系活性は基底状態より抑制されることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

|                                                                                                                                                      |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi Shinichi                                                                                                                         | 4. 巻<br>40              |
| 2. 論文標題<br>Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of the neurovascular unit | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Neuropathology                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>121 ~ 137 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1111/neup.12639                                                                                                        | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）                                                                                                                | 国際共著<br>-               |

|                                                                                                                                                                                          |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Leventoux Nicolas, Morimoto Satoru, Imaizumi Kent, Sato Yuta, Takahashi Shinichi, Mashima Kyoko, Ishikawa Mitsuru, Sonn Iki, Kondo Takahiro, Watanabe Hirotaka, Okano Hideyuki | 4. 巻<br>9                 |
| 2. 論文標題<br>Human Astrocytes Model Derived from Induced Pluripotent Stem Cells                                                                                                            | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Cells                                                                                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>2680 ~ 2680 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3390/cells9122680                                                                                                                                          | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）                                                                                                                                                    | 国際共著<br>-                 |

|                                                  |                       |
|--------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>高橋慎一、森本 悟、岡野英之                         | 4. 巻<br>38(4)         |
| 2. 論文標題<br>ニューロサイエンスの最新情報「ロピニロールの運動ニューロン細胞死抑制効果」 | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Neuroscience                  | 6. 最初と最後の頁<br>507-509 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし                    | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難           | 国際共著<br>-             |

|                                                             |                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>高橋慎一、森本 悟、岡野英之                                    | 4. 巻<br>35(8):        |
| 2. 論文標題<br>iPS細胞を用いた神経難病治療開発 . BIO Clinica「神経難病の治療開発update」 | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>BIO Clinica                                       | 6. 最初と最後の頁<br>702-706 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし                               | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                      | 国際共著<br>-             |

|                                        |                    |
|----------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名<br>森本 悟、高橋慎一、岡野栄之               | 4. 巻<br>69 (1)     |
| 2. 論文標題<br>iPS細胞技術が切り拓く精神・神経疾患創薬の未来    | 5. 発行年<br>2020年    |
| 3. 雑誌名<br>東京都病院薬剤師会雑誌                  | 6. 最初と最後の頁<br>1-15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-          |

|                                                                         |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shinichi Takahashi, Satoru Morimoto, Hideyuki Okanao          | 4. 巻<br>71(9)         |
| 2. 論文標題<br>Ropinirole Hydrochloride, a Candidate Drug for ALS Treatment | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Brain Nerve                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>943-952 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11477/mf.1416201386.                     | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                  | 国際共著<br>-             |

|                                                                                              |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Shinichi Takahashi, Satoru Morimoto, Komei Fukushima, Jin Nakahara, Hideyuki Okano | 4. 巻<br>71(11)          |
| 2. 論文標題<br>Ropinirole Hydrochloride for ALS                                                  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Brain Nerve                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>1279-1288 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.11477/mf.1416201438.                                          | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                                                       | 国際共著<br>-               |

|                                                                                                                                                                                                                                     |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>.Satoru Morimoto, Shinichi Takahashi, Komei Fukushima, Hideyuki Saya, Norihiro Suzuki, Masashi Aoki, Hideyuki Okano, Jin Nakahara                                                                                         | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis - Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I/IIa clinical trial (ROPALS trial) -. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Regen Ther                                                                                                                                                                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>143-166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.j.reth.2019.07.002.                                                                                                                                                                           | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)                                                                                                                                                                                               | 国際共著<br>-             |

|                                                                                              |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名<br>Hideyuki Okano, Daisuke Yasuda, Koki Fujimori, Satoru Morimoto, Shinichi Takahashi | 4. 巻<br>41(2)        |
| 2. 論文標題<br>Ropinirole, a new ALS drug candidate developed using iPSCs.                       | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>Trends Pharmacol Sci                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>99-109 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.tips.2019.12.002.                                      | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)                                                        | 国際共著<br>-            |

|                                                                                                                                                                   |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shinichi Takahashi                                                                                                                                      | 4. 巻<br>40            |
| 2. 論文標題<br>Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of neurovascular unit. Neuropathology. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Neuropathology                                                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>121-137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/neup.12639.                                                                                                                   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)                                                                                                                             | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

|                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Shinichi Takahashi, Satoru Morimoto, Kensuke Okada, Yugaku Dat&eacute;, Daisuke Ito, Jin Nakahara, Hideyuki Okano |
| 2. 発表標題<br>ROPALS trial based on the iPSC drug repositioning for ALS: baseline profiles of trial participants.               |
| 3. 学会等名<br>第61回日本神経学会学術大会                                                                                                    |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                              |

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>高橋慎一, 森本悟, 岡田健佑, 伊達悠岳, 伊東大介, 中原仁, 岡野栄之                                                              |
| 2. 発表標題<br>ROPALS trial based on the iPSC drug repositioning for ALS: baseline profiles of trial participants. |
| 3. 学会等名<br>第63回日本脳循環代謝学会学術集会                                                                                   |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                |

|                                         |
|-----------------------------------------|
| 1．発表者名<br>高橋 慎一                         |
| 2．発表標題<br>がん関連脳卒中の疾患概念．シンポジウム3「がん関連脳卒中」 |
| 3．学会等名<br>第23回日本栓子検出と治療学会               |
| 4．発表年<br>2020年                          |

|                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1．発表者名<br>Shinichi Takahashi, Satoru Morimoto, Hideyuki Saya, Hideyuki Okano, Masashi Aoki, Norihiro Suzuki, Jin Nakahara |
| 2．発表標題<br>Ropinirole Hydrochloride Remedy for Amyotrophic Lateral Sclerosis                                               |
| 3．学会等名<br>AAN 2019 - American Academy of Neurology 71st Annual Meeting                                                    |
| 4．発表年<br>2019年                                                                                                            |

|                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1．発表者名<br>Shinichi Takahashi, Kyoko Mahima, Kazushi Minami, Yoshikane Izawa, Takato Abe, Naoki Tsukada, Takako Hishiki, Mayumi Kajimura, Norihiro Suzuki |
| 2．発表標題<br>Keap1/Nrf2 System-dependent Astroglial Neuroprotection Against Dopamine                                                                        |
| 3．学会等名<br>BRAIN & BRAIN PET 2019                                                                                                                         |
| 4．発表年<br>2019年                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1．発表者名<br>Shinichi Takahashi, Satoru Morimoto, Kensuke Okada, Yûgaku Daté, Daisuke Ito, Jin Nakahara, Hideyuki Okano                                                                               |
| 2．発表標題<br>Phase 1/2a, Double-blind, Placebo-controlled Study with an Open-label Extension of Ropinirole Hydrochloride Extended-Release Tablets (ROPALS trial based on the iPSC drug repositioning) |
| 3．学会等名<br>30th International Symposium on ALS/MND                                                                                                                                                  |
| 4．発表年<br>2019年                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Shinichi Takahashi , Satoru Morimoto , Hideyuki Saya , Hideyuki Okano , Masashi Aoki , Norihiro |
| 2. 発表標題<br>Study protocol for a phase / a, double-blind, placebo-controlled trial of ropinirole for ALS    |
| 3. 学会等名<br>第60回日本神経学会学術大会                                                                                  |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                            |

〔図書〕 計1件

|                                                               |                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Shinichi Takahashi                                  | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>IntechOpen                                          | 5. 総ページ数<br>259 |
| 3. 書名<br>Psychology and paho-physiological outcomes of eating |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-----------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|----|
| 研究<br>分担者 | 森本 悟<br><br>(MORIMOTO Satoru)<br><br>(00816952) | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師<br><br><br>(32612)  |    |
| 研究<br>分担者 | 馬島 恭子<br><br>(MASHIMA Kyoko)<br><br>(30812440)  | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・訪問研究員<br><br><br>(32612) |    |
| 研究<br>分担者 | 岡野 栄之<br><br>(OKANO Hideyuki)<br><br>(60160694) | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授<br><br><br>(32612)    |    |

6．研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>（ローマ字氏名）<br>（研究者番号） | 所属研究機関・部局・職<br>（機関番号） | 備考 |
|-------------------|---------------------------|-----------------------|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 伊澤 良兼                     | 慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師    |    |
|                   | (IZAWA Yoshikane)         |                       |    |
|                   | (90468471)                | (32612)               |    |

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|