

Title	ヒトiPS細胞と霊長類モデルを用いた治療開発の基盤整備
Sub Title	Establishment of brain protein aging models; human iPS cell model and non-human primate model
Author	岡野, 栄之(Okano, Hideyuki) 塩澤, 誠司(Shiozawa, Seiji) 池内, 健(Ikeuchi, Takeshi)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>脳タンパク質老化に起因する神経変性疾患の治療法を開発する上で、神経細胞の変性及び神経細胞死に至る機構の解明が直近の課題である。本研究では、タウR406W変異患者よりiPS細胞の樹立し、神経細胞への分化誘導を行った。これらの細胞を用いて解析を行ったところ、タウR406W変異患者iPS細胞由来神経細胞タウのリン酸化や局在異常、軸索変性などの異常を認めた。また、治療法の臨床応用を目指す際には、よりヒトに近い霊長類における動物モデルが望まれる。そこで、変異タウを発現するトランスジェニックマーマーモセットの作出を試みたが、個体作出には至らず、内在性遺伝子のゲノム編集など異なるアプローチの必要性が示唆された。</p> <p>For the potential development of novel therapeutic strategies for tauopathies, our group established a tauopathy model bearing tau mutations associated with frontotemporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17) for investigating tau pathology and for usage in drug screening. For this purpose, we generated iPSCs from 2 frontotemporal dementia patients of a Japanese pedigree bearing the tau R406W mutation. To examine the phenotypes in neurons, we developed efficient cortical neural differentiation methods for iPSCs using small molecules. In this neuronal culture, the mutant tau exhibited reduced phosphorylation levels and was increasingly fragmented by calpain. Furthermore, the mutant tau protein was mislocalized and the axons of the patient-derived neurons displayed morphological and functional abnormalities, which were rescued by microtubule stabilization. Collectively, our findings provide new mechanistic insight into tau pathology and a potential for therapeutic intervention.</p>
Notes	研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型) 研究期間：2014～2018 課題番号：26117007 研究分野：神経科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26117007seika

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.

令和元年5月17日現在

機関番号：32612

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26117007

研究課題名（和文）ヒトiPS細胞と霊長類モデルを用いた治療開発の基盤整備

研究課題名（英文）Establishment of brain protein aging models; human iPS cell model and non-human primate model

研究代表者

岡野 栄之（Okano, Hideyuki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：60160694

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 87,100,000円

研究成果の概要（和文）：脳タンパク質老化に起因する神経変性疾患の治療法を開発する上で、神経細胞の変性及び神経細胞死に至る機構の解明が直近の課題である。本研究では、タウR406W変異患者よりiPS細胞の樹立し、神経細胞への分化誘導を行った。これらの細胞を用いて解析を行ったところ、タウR406W変異患者iPS細胞由来神経細胞タウのリン酸化や局在異常、軸索変性などの異常を認めた。

また、治療法の臨床応用を目指す際には、よりヒトに近い霊長類における動物モデルが望まれる。そこで、変異タウを発現するトランスジェニックマウスモデルの作出を試みたが、個体作出には至らず、内在性遺伝子のゲノム編集など異なるアプローチの必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症を始めとする神経変性疾患は人口の高齢化に伴い増加の一途を辿っており、その克服は人類が直面している最も重要な課題の1つと言える。本研究では、様々な神経変性疾患の原因となるタウタンパク質に着目し、このタンパク質をコードする遺伝子の変異によって起こる家族性前頭側頭型認知症患者からiPS細胞を樹立し、神経細胞へと分化させた。この神経細胞を健常なコントロールと比較することで、その病態の一端を明らかにした。本研究によって確立したモデルを用いることで、タウタンパク質を起因とする神経変性疾患の治療薬や発症を抑える化合物のスクリーニングなど、創薬や新たな治療法の開発への発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：For the potential development of novel therapeutic strategies for tauopathies, our group established a tauopathy model bearing tau mutations associated with frontotemporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17) for investigating tau pathology and for usage in drug screening.

For this purpose, we generated iPSCs from 2 frontotemporal dementia patients of a Japanese pedigree bearing the tau R406W mutation. To examine the phenotypes in neurons, we developed efficient cortical neural differentiation methods for iPSCs using small molecules. In this neuronal culture, the mutant tau exhibited reduced phosphorylation levels and was increasingly fragmented by calpain. Furthermore, the mutant tau protein was mislocalized and the axons of the patient-derived neurons displayed morphological and functional abnormalities, which were rescued by microtubule stabilization. Collectively, our findings provide new mechanistic insight into tau pathology and a potential for therapeutic intervention.

研究分野：神経科学

キーワード：iPS細胞 認知症 タウタンパク質 ゲノム編集 マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

世界保健機関 (WHO) の推計では、世界の認知症患者数はおよそ 3560 万人とされ、その治療や介護を含めた社会コストは年間に約 60 兆円とされる。世界的な高齢化に伴い患者数は増加し続けており、2050 年には 1 億人を突破すると予想されている。この認知症の克服は、人類が直面している最も重要な課題の 1 つと言える。

認知症を始めとする神経変性疾患の多くは、脳においてタンパク質が本来の生理機能を失い、毒性を獲得した異常タンパク質によって引き起こされる。このような「脳タンパク質老化」に起因する神経変性疾患の治療法を開発する上で、神経細胞の変性及び神経細胞死に至るメカニズムを解明することが直近の課題である。

これまで、神経変性疾患の病態解明及び治療開発を目的として、様々な疾患モデルマウスが作出されてきた。これらのマウスは、重要な研究資源として広く用いられ、極めて多くの知見を供給してきた。その一方で、マウスとヒトでは中枢神経系における種差があまりに大きく、ヒトの病態を十分に再現できないことも同時に明らかにされてきた。更に、マウスでは行動や認知機能等の解析においても受ける制約が大きく、モデルとして充分とは言いがたい。このことは、高次脳機能が解析対象となる神経変性疾患研究における本質的な問題の 1 つである。

2. 研究の目的

(1) 患者由来 iPS 細胞を用いたモデルは、分化を誘導することで、通常は得られない患者本人の生きた神経細胞を *in vitro* において再現することが可能であるため、神経変性疾患の研究において極めて優れたツールであると言える。事実、我々の研究グループでは家族性パーキンソン病やアルツハイマー病といった神経変性疾患患者の iPS 細胞を樹立、神経系へ分化させることでその病態を再現し、発症メカニズムの一端を明らかにしてきた。本研究では、認知症の一つである家族性前頭側頭型認知症 (FTDP-17) 患者から iPS 細胞を樹立し、神経細胞へと分化することでその病態発症機序を解明することを試みる。

(2) 治療法の臨床応用を目指す際には、よりヒトに近い霊長類における動物モデルが望まれる。我々は、小型の霊長類であるマーモセットにおいて、独自の遺伝子改変技術を開発した。この技術を駆使し、変異型タウを過剰発現するトランスジェニックマーモセットを開発し、タウオパチーを発症するモデルマーモセットの作出を目指す。

3. 研究の方法

(1) 本研究ではタウタンパク質をコードする MAPT 遺伝子に R406W 変異を持つ FTDP-17 患者からの iPS 細胞樹立を試みた。この変異は FTDP-17 の中でも、アルツハイマー病に極めて近い病態及び症状を示す特異な変異である。倫理審査委員会による承認を受けた上で患者血液を入手し、iPS 細胞の樹立を行った。具体的には、T 細胞を増幅し、エレクトロポレーション法によりリプログラミング因子を含むエピソームベクターを導入した。導入後、フィーダー細胞上に播種し、出現した iPS 細胞様コロニーを増幅し実験に用いた。また、コントロールとして、CRISPR-Cas9 によるゲノム編集により、変異部位を野生型に修復した isogenic コントロール株を樹立した。更に、野生型アリルに変異を導入することでホモ型変異株の樹立を行った。

これらの細胞を、脳オルガノイドへと分化させ、得られた神経細胞を用いその表現型の解析を行った。具体的には、ウェスタン解析によりバンドパターンの変化及びリン酸化抗体を用いたリン酸化パターンの変化について解析を行った。また、ハイコンテントイメージアナライザーを用い、タウタンパク質の局在変化と軸索変性の定量評価を行った。加えて、軸索におけるミトコンドリア輸送について、ライブイメージングにより解析を行った。

(2) 我々の研究グループは、マーモセットにおける発生工学技術の開発に取り組み、レンチウイルスベクターを初期胚に感染させる方法で世界初のトランスジェニック霊長類の作出に成功した。この技術を駆使し、本研究では変異型タウを過剰発現するトランスジェニックマーモセットを開発し、タウオパチーを発症するモデルマーモセットの作出を目指す。

4. 研究成果

(1) 本研究により、MAPT 遺伝子 R406W 変異 iPS 細胞の樹立に成功した。加えて、isogenic コントロール細胞及びホモ型変異株を作出した。更に、脳オルガノイドを経由する神経細胞の分化系を確立した。この手法を用いることで、純度の高い神経細胞を効率的に得ることが可能になった。

得られた R406W 変異神経細胞においては、リン酸化状態の有意な低下が認められることが、ウェスタン解析により明らかになった。特に、T181、S404 及び S409 のリン酸化部位における低下が認められた。加えて、変異型の神経細胞においては低分子量の領域に断片化したタウのバンドが有意に増加することが明らかになった。各種のタンパク分解酵素の阻害剤を用いた解析から、これらの断片はカルパインによって切断された断片であることが明らかになった。

また、免疫染色による画像解析から、本来軸索に局在するタウタンパク質が、細胞体及び樹状突起へと移行していることが明らかになり、局在異常が起こっていると考えられた。

加えて、粒状に変性した軸索が有意に増加しており、軸索変性が起こっていると考えられる。

この表現型は微小管の安定化剤である Epothilone D を投与することでレスキューされることから、R406W による微小管不安定化に起因するものと考えられた。更に、Mito-Tracker を用いたライブイメージングによりミトコンドリアの輸送において、逆行性輸送が有意に増加し、軸索上のミトコンドリアが減少していることが明らかになった。この表現型も Epothilone D を接種することで改善することから、微小管の不安定化によるものと考えられた。本研究結果から、MAPT 遺伝子 R406W 変異による神経細胞の病態発症に至るメカニズムの一端を解明したといえ、タウタンパク質を標的とした創薬研究へとつながることが期待される。

(2) 変異型タウの過剰発現による胎生期での毒性を避ける為、当初、本研究ではドキシサイクリン誘導性に変異型タウを発現する構築とし、胎生期の発現を薬剤により抑制、生後の任意の時期からトランスジーンを発現させることを計画した。マーモセット初期胚へ感染させた後、変異型タウと 2A 配列で繋げた Kusabira Orange (K0) の蛍光発現を外来遺伝子導入の指標としたが、このレンチウイルス系では蛍光が確認された初期胚は得られなかった。したがって、発現調節の様式を変更し、変異型タウを恒常的に発現するレンチウイルスベクターを再構築した。このレンチウイルスを産生し、マーモセット初期胚への感染を行ったところ、K0 の蛍光を示す外來遺伝子の導入のみられた初期胚が複数得られた。これらの胚を仮親となるマーモセットの子宮に移植したものの産仔は得られず、過剰発現による毒性が示唆された。そこで、CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集により内在性 MAPT 遺伝子へ変異の導入を行うことで、内在レベルの変異型タウ発現によるモデル作成を検討した。ガイド RNA 及びドナーベクターを複数設計し、培養細胞での検証により有効な組み合わせを見出したものの、個体作出には至らなかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 28 件)

1. Yoshimatsu S, Okahara J, Sone T, Takeda Y, Nakamura M, Sasaki E, Kishi N, Shiozawa S, Okano H. Robust and efficient knock-in in embryonic stem cells and early-stage embryos of the common marmoset using the CRISPR-Cas9 system. *Sci Rep*. 2019 Feb 6;9(1):1528. doi: 10.1038/s41598-018-37990-w. (査読あり)
2. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q10 insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Sci Rep*. 2018 Sep 21;8(1):14215. doi: 10.1038/s41598-018-32573-1. (査読あり)
3. Tabata Y, Imaizumi Y, Sugawara M, Andoh-Noda T, Banno S, Chai M, Sone T, Yamazaki K, Ito M, Tsukahara K, Saya H, Hattori N, Kohyama J, Okano H. T-type Calcium Channels Determine the Vulnerability of Dopaminergic Neurons to Mitochondrial Stress in Familial Parkinson Disease. *Stem Cell Reports*. 2018 Oct 3. pii: S2213-6711(18)30391-6. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.006. (査読あり)
4. Fujimori K, Ishikawa M, Otomo A, Atsuta N, Nakamura R, Akiyama T, Hadano S, Aoki M, Saya H, Sobue G, Okano H. Modeling sporadic ALS in iPSC-derived motor neurons identifies a potential therapeutic agent. *Nat Med*. 2018 Aug 20. doi: 10.1038/s41591-018-0140-5. (査読あり)
5. Imaizumi K, Fujimori K, Ishii S, Otomo A, Hosoi Y, Miyajima H, Warita H, Aoki M, Hadano S, Akamatsu W, Okano H. Rostrocaudal Areal Patterning of Human PSC-Derived Cortical Neurons by FGF8 Signaling. *eNeuro*. 2018 Apr 26;5(2). pii: ENEURO.0368-17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0368-17.2018. eCollection 2018 Mar-Apr. (査読あり)
6. Hata Y, Ma N, Yoneda M, Morimoto S, Okano H, Murayama S, Kawanishi S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Nitroative Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Front Neurosci*. 2018 Jan 22;11:751. doi: 10.3389/fnins.2017.00751. eCollection 2017. (査読あり)
7. Kisa F, Shiozawa S, Oda K, Yoshimatsu S, Nakamura M, Koya I, Kawai K, Suzuki S, Okano H. Naive-like ESRRB+ iPSCs with the Capacity for Rapid Neural Differentiation. *Stem Cell Reports*. 2017 Nov 3. pii: S2213-6711(17)30463-0. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.008. (査読あり)
8. Okano H, Kishi N. Investigation of brain science and neurological/psychiatric disorders using genetically modified non-human primates. *Curr Opin Neurobiol*. 2017 Nov 7;50:1-6. doi: 10.1016/j.conb.2017.10.016. (査読あり)
9. Fujimori K, Matsumoto T, Kisa F, Hattori N, Okano H, Akamatsu W. Escape from Pluripotency via Inhibition of TGF- β /BMP and Activation of Wnt Signaling Accelerates Differentiation and Aging in hPSC Progeny Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Oct 24. pii: S2213-6711(17)30431-9. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.09.024. (査読あり)
10. Ishikawa KI, Yamaguchi A, Okano H, Akamatsu W. Assessment of Mitophagy in iPS

Cell-Derived Neurons. *Methods Mol Biol.* 2017 Mar 22. doi: 10.1007/7651_2017_10. (査読あり)

11. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered Tau Isoform Ratio Caused by Loss of FUS and SFPQ Function Leads to FTLD-like Phenotypes. *Cell Rep.* 2017 Jan 31;18(5):1118-1131. doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.013. (査読あり)
12. Suzuki S, Akamatsu W, Kisa F, Sone T, Ishikawa KI, Kuzumaki N, Katayama H, Miyawaki A, Hattori N, Okano H. Efficient induction of dopaminergic neuron differentiation from induced pluripotent stem cells reveals impaired mitophagy in PARK2 neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Jan 29;483(1):88-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.188. (査読あり)
13. Fujimori K, Tezuka T, Ishiura H, Mitsui J, Doi K, Yoshimura J, Tada H, Matsumoto T, Isoda M, Hashimoto R, Hattori N, Takahashi T, Morishita S, Tsuji S, Akamatsu W, Okano H. Modeling neurological diseases with induced pluripotent cells reprogrammed from immortalized lymphoblastoid cell lines. *Mol Brain.* 2016 Oct 3;9(1):88. (査読あり)
14. Grillner S, Ip N, Koch C, Koroshetz W, Okano H, Polachek M, Poo MM, Sejnowski TJ. Worldwide initiatives to advance brain research. *Nat Neurosci.* 2016 Aug 26;19(9):1118-22. doi: 10.1038/nn.4371. (査読あり)
15. Andoh-Noda T, Akamatsu W, Miyake K, Matsumoto T, Yamaguchi R, Sanosaka T, Okada Y, Kobayashi T, Ohyama M, Nakashima K, Kurosawa H, Kubota T, Okano H. Differentiation of multipotent neural stem cells derived from Rett syndrome patients is biased toward the astrocytic lineage. *Mol Brain.* 2015 May 27;8(1):31. doi: 10.1186/s13041-015-0121-2. (査読あり)
16. Ohta E, Nihira T, Uchino A, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Takahashi K, Hayakawa H, Nagai M, Ohyama M, Ryo M, Ogino M, Murayama S, Takashima A, Nishiyama K, Mizuno Y, Mochizuki H, Obata F, Okano H. I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons in the Sagami-hara family exhibit increased Tau phosphorylation through the AKT/GSK-3 signaling pathway. *Hum Mol Genet.* 2015 Jun 8. pii: ddv212. (査読あり)
17. Kobayashi R, Takahashi-Fujigasaki J, Shiozawa S, Hara-Miyauchi C, Inoue T, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. -synuclein aggregation in the olfactory bulb of middle-aged common marmoset. *Neurosci Res.* 2015 Nov 28. pii: S0168-0102(15)00286-2. doi: 10.1016/j.neures.2015.11.006. (査読あり)
18. Imaizumi K, Sone T, Iyata K, Fujimori K, Yuzaki M, Akamatsu W, Okano H. Controlling the Regional Identity of hPSC-Derived Neurons to Uncover Neuronal Subtype Specificity of Neurological Disease Phenotypes. *Stem Cell Reports.* 2015 Nov 4. pii: S2213-6711(15)00302-1. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.10.005. (査読あり)
19. Hasegawa M, Hara-Miyauchi C, Ohta H, Sakimura K, Okano H, Okano HJ. Analysis of RNA metabolism in peripheral WBCs of TDP-43 KI mice identifies novel biomarkers of ALS. *Neurosci Res.* 2015 Dec 7. pii: S0168-0102(15)00289-8. doi: 10.1016/j.neures.2015.11.009. (査読あり)
20. Shimojo D, Onodera K, Doi-Torii Y, Ishihara Y, Hattori C, Miwa Y, Tanaka S, Okada R, Ohyama M, Shoji M, Nakanishi A, Doyu M, Okano H, Okada Y. Rapid, efficient, and simple motor neuron differentiation from human pluripotent stem cells. *Mol Brain.* 2015 Dec 1;8(1):79. doi: 10.1186/s13041-015-0172-4 (査読あり)
21. Hayashi S, Yano M, Igarashi M, Okano HJ, Okano H. Alternative Role of HuD Splicing Variants in Neuronal Differentiation. *J Neurosci Res.* 2015 Mar; 93(3):399-409. doi: 10.1002/jnr.23496. Epub 2014 Oct 21. (査読あり)
22. Kuwako K, Nishimoto Y, Kawase S, Okano HJ, Okano H. Cadherin-7 Regulates Mossy Fiber Connectivity in the Cerebellum. *Cell Rep.* 2014 Oct 9;9(1):311-23. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.063. Epub 2014 Oct 2. (査読あり)
23. Kondo T, Funayama M, Tsukita K, Hotta A, Yasuda A, Nori S, Kaneko S, Nakamura M, Takahashi R, Okano H, Yamanaka S, Inoue H. Focal Transplantation of Human iPSC-Derived Glial-Rich Neural Progenitors Improves Lifespan of ALS Mice. *Stem Cell Reports.* 2014 Aug 12;3(2):242-9. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.017. Epub 2014 Jun 26. (査読あり)
24. Matsuzaki Y, Mabuchi Y, Okano H. Leptin Receptor Makes Its Mark on MSCs. *Cell Stem Cell.* 2014 Aug 7;15(2):112-4. (査読あり)
25. Murota Y, Ishizu H, Nakagawa S, Iwasaki YW, Shibata S, Kamatani MK, Saito K, Okano H, Siomi H, Siomi MC. Yb Integrates piRNA Intermediates and Processing Factors into Perinuclear Bodies to Enhance piRISC Assembly. *Cell Rep.* 2014 Jul 10;8(1):103-13. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.043. Epub 2014 Jun 19. (査読あり)

26. Numasawa-Kuroiwa Y, Okada Y, Shibata S, Kishi N, Akamatsu W, Shoji M, Nakanishi A, Oyama M, Osaka H, Inoue K, Takahashi K, Yamanaka S, Kosaki K, Takahashi T, Okano H. Involvement of ER Stress in Dysmyelination of Pelizaeus-Merzbacher Disease with PLP1 Missense Mutations Shown by iPSC-Derived Oligodendrocytes. Stem Cell Reports. 2014 Apr 24;2(5):648-61. doi: 10.1016 (査読あり)
27. Yoshida T, Ozawa Y, Suzuki K, Yuki K, Ohyama M, Akamatsu W, Matsuzaki Y, Shimmura S, Mitani K, Tsubota K, Okano H. The use of induced pluripotent stem cells to reveal pathogenic gene mutations and explore treatments for retinitis pigmentosa. Mol Brain. 2014 Jun 16;7(1):45. doi: 10.1186 (査読あり)
28. Hirano T, Iwasaki YW, Lin ZY, Imamura M, Seki NM, Sasaki E, Saito K, Okano H, Siomi MC, Siomi H. Small RNA profiling and characterization of piRNA clusters in the adult testes of the common marmoset, a model primate. RNA. 2014 Aug;20(8):1223-37. doi: 10.1261/rna.045310.114. Epub 2014 Jun 9. (査読あり)

〔学会発表〕(計 115 件)

1. 岡野栄之 iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates, The 28th Adler Symposium (招待講演)(国際学会) 2019 年
2. 岡野栄之 Modeling Human Neurological/Psychiatric Diseases with iPSC technologies and Genetically Modified Non-Human Primates, The Johns Hopkins Schizophrenia Center Special Seminar (招待講演)(国際学会) 2018 年
3. 岡野栄之 Modeling and clustering sporadic ALS pathologies based on neurite retraction phenotypes and the TDP43 and FUS localization pattern in motor neurons prepared from patients-derived iPSCs, The Johns Hopkins Schizophrenia Center Special Seminar (招待講演)(国際学会) 2018 年
4. 岡野栄之 Modeling and clustering sporadic ALS pathologies using iPSCs-based phenotyping, Neuroscience 2018 (招待講演)(国際学会) 2018 年
5. 岡野栄之 Modeling of Human Neurological/Psychiatric Disorders using iPS cells and Transgenic Non-Human Primates. The Buck Institute Seminar (招待講演)(国際学会) 2018 年
6. 岡野栄之 iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases, Gladstone Institutes Neuroscience Seminar Series (招待講演)(国際学会) 2018 年
7. 岡野栄之 iPSCs-based Regenerative Medicine and Drug Development for CNS diseases, 2018 World Alliance Forum in San Francisco The Golden Gate Club (招待講演)(国際学会) 2018 年
8. 岡野栄之 iPSCs-based Modeling sporadic ALS and Screening Therapeutic Drug: Development of a New Clinical Trial, 【Cell Symposia】 Translation of Stem Cells to the Clinic: Challenges and Opportunities (招待講演)(国際学会) 2018 年
9. 岡野栄之 iPSCs-based Regenerative Therapy and Drug Development for CNS-disorders, Sanford Consortium for Regenerative Medicine (招待講演)(国際学会) 2018 年

〔図書〕(計 4 件)

1. 岡野栄之 他, メジカルビュー社, アンチエイジング医学の基礎と臨床 第3版, 2015年, 466ページ
2. 岡野栄之, 岩波書店, 脳をどう蘇らせるか, 2015年, 128ページ
3. 岡野栄之 山中伸弥(編集), 羊土社, 再生医療 幹細胞と疾患 iPS細胞の研究最前線 2015, 2015年, 238ページ
4. 岡野栄之 他, 株式会社メディカルトリビューン, 再生医療 用語ハンドブック, 2015年, 336ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計 9 件)

名称: 筋萎縮性側索硬化症治療剤及び治療用組成物

発明者: 岡野栄之・奥野博庸・藤森康希

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2016-17225

出願年: 2016

国内外の別: 国内

名称: 分化促進型多能性幹細胞及びその使用

発明者: 岡野栄之 赤松和土 藤森康希 松本拓也 葛巻直子 木佐文彦

権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2016-073739
出願年：2016
国内外の別：国内

名称：多能性幹細胞の神経幹細胞への分化用培地及びその利用
発明者：岡野栄之、赤松和土、藤森康希、野田友子、安藤崇之、手塚俊樹 他
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2016 -027324
出願年：2016
国内外の別：国内

名称：ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞/前駆細胞の凍結方法
発明者：岡野栄之、中村雅也、西山雄一郎、大和田哲男
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2015-241421
出願年：2015
国内外の別：国内

名称：内耳性難聴治療薬
発明者：細谷誠 藤岡正人 岡野栄之 小川郁 松永達雄
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2015-007849
出願年：2015
国内外の別：国内

名称：ナイーブ型多能性幹細胞の製造方法
発明者：岡野栄之 塩澤誠司 木佐文彦
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2015-054907
出願年：2015
国内外の別：国内
(他3件)

〔その他〕

岡野研 Weblog
<http://www.okano-lab.com>

6. 研究組織

(1) 連携研究者

連携研究者氏名：塩澤 誠司
ローマ字氏名：SHIOZAWA, Seiji

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：池内 健
ローマ字氏名：IKEUCHI, Takeshi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。