

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム：疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究
Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine: The Program
for Intractable Diseases Research utilizing Disease-specific iPS cells.

研究開発課題名：高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の in vitro モデル化と治療の開発
Development of in vitro models with high-quality differentiated cells and tissues aiming at the pathogenesis and therapy for refractory diseases of the nervous and visual systems.

研究開発担当者 所属 役職 氏名：(日本語)京都大学 教授 井上治久
(英語) Kyoto University, Professor, Haruhisa Inoue

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究開発課題名：疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経系・視覚系難病の病態解明と創薬研究の支援
Pathological investigation and drug discovery for neural and visual intractable diseases with disease-specific iPS cells.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：(日本語)理化学研究所 専門職研究員 六車恵子
(英語) RIKEN Center for Developmental Biology, Research Specialist, Keiko Muguruma

II. 成果の概要（総括研究報告）

本事業では、代表機関京都大学と分担機関理化学研究所が協力して、高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の *in vitro* モデル化と治療法の開発の事業のために、疾患特異的 iPS 細胞を用いた難病の病態解明と創薬研究の支援を行った。

我々は、これまで再生医療などの開発を通して蓄積してきたヒト iPS 細胞の樹立技術、分化技術、純化技術などを応用して、神経系・視覚系難病・神経内分泌系難病の疾患モデル細胞・組織を形成し、それらを臨床系難病研究者に技術提供することで、未だ病因・病態に不明な点が多い難病に対する研究の推進と画期的な治療法の開発への貢献を目指した。臨床系難病研究者の参加により、双方向的で実質的な研究連携により高い国際競争力のある「質」と「成功例」の創出を行うこととともに、さらに、このプラットフォームを国内の創薬系の企業での開発研究にも広げ、難病・希少疾患に対する治療薬の開発を大幅に加速することを目指した。

対象疾患は、神経系難病（筋萎縮性側索硬化症（ALS）と類縁疾患（遺伝性・孤発性・シャルコー・マリー・トゥース病（CMT））、パーキンソン病（PD）と関連疾患（遺伝性・孤発性）、大脳・小脳の希少難病（てんかん、遺伝性脊髄小脳変性症）、視覚系難病（黄斑変性、難治性視神経症など）、神経内分泌系難病（家族性中枢性尿崩症など）、とした。目的達成のために、疾患特異的 iPS 細胞の利用技術の開発・改良・最適化（Kadoshima et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2013; Sakaguchi et al., Nature Commun. 2015; Goto et al. Mol Ther-Methods & Clinical Development. 2017; Shiraishi et al., Development. 2017; Muguruma, Methods Molecular Biology. Springer Nature, 2017; Maekawa et al., Curr Eye Res. 2015; Ozone et al., Nature Commun. 2016）、疾患モデル研究を行う臨床系難病研究者のために、細胞樹立と技術支援・技術移転を行った（Morino et al., Mol Brain. 2015; Ishida et al., Cell Rep. 2016; Yoshida et al., Stem Cell Rep. 2015; Shimojima et al., Genomics. 2015; Mishima et al., Parkinsonism Relat Disord. 2016; Kondo et al., Acta Neuropathol Commun. 2016; Ohara et al., Clin Phar Ther. 2016; Murakami et al., Mol Brain. 2017）。一部の疾患では化合物評価系を構築し、治療薬シーズを同定（Muguruma et al., Cell Rep. 2015; Imamura et al., Sci Rep. 2016; Ishikawa et al., Hum Mol Genet. 2016）、製薬企業の化合物スクリーニングに利用した。結果として、高品質な疾患特異的 iPS 細胞と分化誘導技術を確立し、難病研究者および企業研究者に対する活用の機会を提供した。分化誘導技術・解析技術を提供することにより、疾患研究や創薬研究を実施する基盤を構築するとともに、疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患解析・創薬研究を促進した。

樹立した疾患特異的 iPS 細胞の品質確認を進め、細胞バンクへの寄託を行った。多岐に渡る iPS 細胞を細胞バンクに寄託することにより、リソース事業の充実に寄与した。

両機関は本事業の推進のために難病研究班および参加企業などとの円滑な共同研究プラットフォームの構築を行った。拠点内運営会議の開催など、関係研究者・担当者との個別調整会合などを実施し、適宜制度の最適化を行った。疾患研究の成果を還元することにより、社会の理解を深め、疾患特異的 iPS 細胞研究の重要性を発信した。

In the current project, based on the collaboration of Kyoto University and RIKEN, we supported physician-scientists and corporate researchers to develop in vitro models and therapies for refractory diseases of the nervous and visual systems for the exploration of pathomechanisms and therapy development using high-quality cells and tissues differentiated from disease-specific iPS cells.

We have developed iPS cell technology based on iPS cell generation or differentiation of disease-target cells. In this project, we aimed to model neurological, ophthalmologic, and neuroendocrine diseases in order to provide physician-scientists with disease models in anticipation of internationally competitive outcomes and best practices, and to extend the platform to pharmaceutical scientists to accelerate therapy development for refractory diseases.

To achieve this goal, we developed or optimized differentiation methods of disease target cells from human iPS cells (Kadoshima et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2013; Sakaguchi et al., Nature Commun. 2015; Goto et al. Mol Ther-Methods & Clinical Development, 2017; Shiraishi et al., Development. 2017; Muguruma, Methods Molecular Biology, Springer Nature, 2017; Maekawa et al., Curr Eye Res. 2015; Ozone et al., Nature Commun. 2016) , and generated disease-specific iPS cells and exploited technical support and transfer (Morino et al., Mol Brain. 2015 ; Ishida et al., Cell Rep. 2016; Yoshida et al., Stem Cell Rep. 2015; Shimojima et al., Genomics. 2015; Mishima et al., Parkinsonism Relat Disord. 2016; Kondo et al., Acta Neuropathol Commun. 2016; Ohara et al., Clin Phar Ther. 2016; Murakami et al., Mol Brain. 2017). In addition, we established a compound-evaluation assay for certain diseases, and identified a seed compound (Muguruma et al., Cell Rep. 2015; Imamura et al., Sci Rep. 2016; Ishikawa et al., Hum Mol Genet. 2016). Further, the assay was used for compound screening by pharmaceutical companies. As a result, we established high-quality disease-specific iPS cells and differentiation methods, and provided an opportunity for applying disease-specific iPS cells. By providing differentiation induction technology and analytical technology, we established a foundation for conducting disease research and therapy development using disease-specific iPS cells. We confirmed the quality of established disease-specific iPS cells, provided them to the Cell Bank, and contributed to the national resource project by depositing a wide variety of iPS cells.

The collaboration of Kyoto University and RIKEN has been very efficient on the basis of the alliance of physician-scientists and corporate researchers in successful working meetings. As outreach activities, we also presented our data and findings of this project to society.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 2 件、国際誌 12 件）

（国内誌）

1. 近藤孝之, 井上治久. iPS 細胞を用いた神経疾患研究. 生体の科学. 2016, 67(4): 314-318.
2. 今村恵子, 井上治久. iPS 細胞を用いた認知症の解明と治療への応用. 最新医学. 2016, 71(11):126(2146)-129(2149).

（国際誌）

1. Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshihara T, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H. Cytoplasmic aggregates of dynactin in iPSC-derived tyrosine hydroxylase-positive neurons from a patient with Perry syndrome. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016, 30: 67-72.
2. Kondo T, Funayama M, Miyake M, Tsukita K, Era T, Osaka H, Ayaki T, Takahashi R, Inoue H. Modeling Alexander disease with patient iPSCs reveals cellular and molecular pathology of astrocyte. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016, 4(1):69-80.
3. Imamura K, Sahara N, Kanaan KM, Tsukita K, Kondo T, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski J, Q Lee, V MY, Suhara T, Higuchi M, Inoue H. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTLD patient iPSC-derived neurons. *Scientific Reports*. 2016, 6:34904.
4. Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshihara Y, Hara S, Ichinose H, Furujo M, Kinoshita M, Oeda T, Takahashi J, Takahashi R, Inoue H. Genetic and pharmacological correction of aberrant dopamine synthesis using patient iPSCs with BH4 metabolism disorders. *Human Molecular Genetics*. 2016, 25 (23): 5188-5197.
5. Ishida Y, Kawakami H, Kitajima H, Nishiyama A, Sasai Y, Inoue H, Muguruma K. Vulnerability of Purkinje Cells Generated from Spinocerebellar Ataxia Type 6 Patient-Derived iPSCs. *Cell Reports*. 2016, 17:1482-1490.
6. Ohara R, Imamura K, Morii F, Egawa N, Tsukita K, Enami T, Shibukawa R, Mizuno T, Nakagawa M, Inoue H. Modeling drug-induced neuropathy using human iPSCs for predictive toxicology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016.
7. Ji B, Kaneko H, Minamimoto T, Inoue H, Takeuchi H, Kumata K, Zhang M, Aoki I, Seki C, Ono M, Tokunaga M, Tsukamoto S, Tanabe K, Shin R, Minamihisamatsu T, Kito S, Richmond B, Suhara T, Higuchi M. Multimodal Imaging for DREADD-expressing Neurons in Living Brain and Their Application to Implantation of iPSC-derived Neuroprogenitors. *Journal of Neuroscience* 36. 2016, (45) 11544-11558.
8. Shi Y, Inoue H, Wu J, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017, 16, 115-130.

9. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Okita K, Nakagawa M, Yamakado H, Inoue H, Takahashi R, Takahashi J. Idiopathic Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells function as midbrain dopaminergic neurons in rodent brains. *Journal of Neuroscience Research*. 2017.
10. Goto K, Imamura K, Komatsu K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, Inoue M, Kawata A, Yamashita H, Takahashi R, Inoue H. Simple derivation of spinal motor neurons from ESCs/iPSCs using Sendai virus vectors. *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*. 2017, 10; 4:115-125.
11. Murakami N, Imamura K, Izumi Y, Egawa N, Tsukita K, Enami T, Yamamoto T, Kawarai T, Kaji R, Inoue H. Proteasome impairment in neural cells derived from HMSN-P patient iPSCs. *Molecular Brain*. 2017, 15;10(1):7.
12. Yamamizu K, Iwasaki M, Takakubo H, Sakamoto T, Ikuno T, Miyoshi M, Kondo T, Nakao Y, Nakagawa M, Inoue H, Yamashita JK. In vitro modeling of blood-brain barrier with human iPS cell-derived endothelial cells, pericytes, neurons, and astrocytes via Notch signaling. *Stem Cell Reports*. 2017, 14;8(3):634-647.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. CHCHD2 is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly, 口頭, Shimojima K, Okamura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. The 13th International Congress of Human Genetics (ICHG2016), 2016/4/4, 国内.
2. Modeling spinocerebellar ataxia type 36 using patient induced pluripotent stem cells, ポスター, Matsuzono K, Murakami N, Imamura K, Kondo T, Tsukita K, Enami T, Izumi Y, Kaji R, Abe K, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
3. Modeling Charcot-Marie-Tooth disease using patient-induced pluripotent stem cells, ポスター, Morii F, Imamura K, Ohara R, Shibata M, Sekiguchi K, Ikeya M, Toguchida J, Mizuno T, Nakagawa M, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
4. Modeling idiopathic basal ganglia calcification using patient iPSCs, ポスター, Sekine S, Kondo T, Miki K, Yoshida Y, Kurita H, Inden M, Hozumi I, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
5. A cellular model for Perry syndrome using patient iPSCs, ポスター, Mishima T, Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshihara Y, Takahashi R, Takahashi J, Watanabe A, Fujii N, Tsuboi Y, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
6. Library screening to identify compounds that promote MNs generation from iPSCs, ポスター, Goto K, Imamura K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, Takahashi R, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
7. An iPS cell model of CADASIL: insights into the pathogenesis of a hereditary small vessel disease, ポスター, Yamamoto Y, Kojima K, Taura D, Sone M, Washida K, Egawa N, Kondo T,

- Minakawa N E, Tsukita K, Enami T, Tomimoto H, Mizuno T, Takahashi R, Ihara M, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016.5.18, 国内.
8. Modeling HMSN-P motor neurons using patient iPSCs with mutant TFG, ポスター, Murakami N, Imamura K, Kondo T, Izumi Y, Kaji R, Inoue H, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/18, 国内.
 9. 病理所見と iPS 細胞から分化した運動ニューロンの対比, 口頭, 井上治久, 第 57 回日本神経学会学術大会 Neuro CPC, 2016/5/19, 国内.
 10. 幹細胞技術を用いた神経疾患研究, 口頭, 井上治久, 第 57 回日本神経学会学術大会 イブニングセミナー9 ALS 研究・臨床・ケアのアップデート 一新規治療法の開発に向けて一, 2016/5/20, 国内.
 11. 幹細胞を用いた神経疾患研究, 口頭, 井上治久, シンポジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」, 2016/5/27, 国内.
 12. iPS 細胞と神経疾患治療, 口頭, 井上治久, ALS Experts Meeting in Sapporo, 2016/6/3, 国内.
 13. Vulnerability of Purkinje Cells Generated from Spinocerebellar Ataxia Type 6 Patient-Derived iPSCs, 口頭, Ishida Y, Kawakami H, Kitajima H, Nishiyama A, Sasai Y, Inoue H, Muguruma K, The 15th The ISSCR annual meeting (ISSCR2017), 2017/6/14-17, 国外.
 14. 幹細胞を用いた神経疾患研究: “From bedside to dish” and “from dish to bedside”, 口頭, 井上治久, 第 51 回 亀山正邦記念神経懇話会, 2016/6/25, 国内.
 15. Modeling Asidan/SCA36 using patient iPSCs for herapy development, 口頭, 松菌構佑, 今村恵子, 村上永尚, 近藤孝之, 和泉唯信, 梶龍兒, 阿部康二, 井上治久, 国際 Asidan シンポジウム, 2016/7/2, 国内.
 16. 幹細胞を用いた神経疾患研究, 口頭, 井上治久, 日本薬学会第 32 回 創薬セミナー, 2016/7/14, 国内.
 17. Chemical library screening to identify a small compound that promotes motor neurons differentiation from iPSCs/ESCs, ポスター, 後藤和也, 今村恵子, 三谷幸之介, 饗庭一博, 中辻憲夫, 高橋良輔, 井上治久, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/21, 国内.
 18. Modeling HMSN-P motor neurons using patient iPSCs with mutant TFG, ポスター, Murakami N, Imamura K, Egawa N, Kondo T, Izumi Y, Kaji R, Inoue H, CiRA Retreat 2016, 2016/7/29, 国内.
 19. Chemical library screening to identify a small compound that promotes motor neurons differentiation from human iPSCs/ESCs, ポスター, Goto K, Imamura K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, Takahashi R, Inoue H, CiRA Retreat 2016, 2017/7/29, 国内.
 20. Modeling spinocerebellar ataxia type 36 using patient induced pluripotent stem cells, ポスター, Matsuzono K, Imamura K, Murakami N, Kondo T, Izumi Y, Kaji R, Yamashita T, Abe K, Inoue H, CiRA Retreat 2016, 2016/7/29, 国内.
 21. Modeling Familial Epilepsy Using Patient-induced Pluripotent Stem Cells, ポスター, Tan, G. W, Kondo T, Inoue H, CiRA Retreat 2016, 2016/7/29, 国内.
 22. Regenerative Medicine for Cardiac and Neural Diseases, 口頭, Kondo T, Inoue H, 第二回京都—スイスシンポジウム 2016, 2016/10/31, 国内.

23. iPS 細胞を用いた神経疾患研究, 口頭, 井上治久, 新薬理学セミナー2016 iPS 細胞と創薬, 2016/11/19, 国内.
24. iPS 細胞を用いた認知症モデルの可能性: iPS 細胞モデルとマウスモデルについて, 口頭, 今村恵子, 井上治久, 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016/12/3, 国内.
25. ヒト iPS 細胞による認知症研究, 口頭, 井上治久, 北陸認知症プロフェッショナル医養成プログラム (認プロ) 難病克服! 次世代スーパードクターの育成 (NGSD) 合同シンポジウム, 2016/12/18, 国内.
26. バイオリソースとしての iPS 細胞とその利活用~神経細胞の立場から~, 口頭, 井上治久, 京都次世代ものづくり産業雇用創出プロジェクト 第 1 回 iPS ネットセミナー iPS 細胞を用いた最先端研究とそれらを支える周辺産業への参入, 2017/2/15, 国内.
27. In vitro modeling of blood-brain barrier with human iPS cell-derived endothelial cells, pericytes, neurons, and astrocytes via Notch signaling, 口頭, Yamamizu K, Inoue H, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017/3/17-19, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. シャーレの中の病気モデル(<https://www.youtube.com/watch?v=oZ4nz5BzC6k>), 井上治久, 第 39 回日本神経科学大会【市民公開講座】脳科学の達人 2016, 2016/8/6, 国内.
2. New iPS cell models to study two neurodegenerative diseases, Inoue H, CiRA Reporter Vol.8. page8, 2016/10, 国内・国外.
3. アレキサンダー病患者さん iPS 細胞由来のアストロサイトをを用いて脳病理を初めて再現, 井上治久, CiRA Newsletter Vol.27 Page 8, 2016/10, 国内.
4. Calcium dysregulation contributes to neurodegeneration in FTL D patient iPSC-derived neurons (患者さん由来 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いて、認知症・パーキンソン病を来す前頭側頭葉変性症のメカニズムの一端を解明), Imamura K, Sahara N, Kanaan KM, Tsukita K, Kondo T, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Kawakami K, Hotta A, Yawata S, Watanabe D, Hasegawa M, Trojanowski J, Q Lee, V MY, Suhara T, Higuchi M, Inoue H, iPS 細胞研究所プレスリリース, 2016/10/10, 国内・国外.
5. Genetic and pharmacological correction of aberrant dopamine synthesis using patient iPSCs with BH4 metabolism disorders (患者さん由来 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いて、BH4 代謝病のドパミン合成異常の疾患モデル系構築に成功), Ishikawa T, Imamura K, Kondo T, Koshiba Y, Hara S, Ichinose H, Furujo M, Kinoshita M, Oeda T, Takahashi J, Takahashi R, Inoue H, iPS 細胞研究所プレスリリース, 2016/10/24, 国内・国外.
6. 京都大学 iPS 細胞研究所と武田薬品の共同開発プログラム: T-CiRA「iPS 細胞を使った ALS の研究」(主任研究者: 井上治久) 訪問インタビュー, 井上治久, JALSA 創刊 100 号 Page 18-20, 2016/12/30, 国内.
7. Calcium contributes to neurodegeneration in cognitive disorders, Inoue H, CiRA Reporter Vol.9. page7, 2017/1, 国内・国外.

8. 前頭側頭葉変性症のしくみを解明, 井上治久, CiRA Newsletter 2017年1月号 Vol.28. Page 4, 2017/1, 国内.
9. 患者さん由来 iPS 細胞を用いた薬の神経毒性評価モデル, 井上治久, CiRA Newsletter 2017年1月号 Vol.28. Page 7, 2017/1, 国内.
10. 患者さん由来 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いた BH4 代謝病の研究, 井上治久, CiRA Newsletter 2017年1月号 Vol.28. Page 8, 2017/1, 国内.
11. 神経難病のメカニズム解明と新しい薬の開発を目指して。ー京都大学医学部附属病院神経内科教授 高橋 良輔×京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 増殖分化機構研究部門 教授 井上 治久ー, 井上治久, 京大病院広報 111号 iPS スペシャル対談 vol.12, 2017/1, 国内.
12. Simple derivation of spinal motor neurons from ESCs/iPSCs using Sendai virus vectors (センドライウイルスベクターを用いて ES 細胞/iPS 細胞から脊髄運動ニューロンを簡便に作製する技術開発), Goto K, Imamura K, Komatsu K, Mitani K, Aiba K, Nakatsuji N, Inoue M, Kawata A, Yamashita H, Takahashi R, Inoue H, iPS 細胞研究所プレスリリース, 2017/2/2, 国内・国外.
13. Proteasome impairment in neural cells derived from HMSN-P patient iPSCs (患者さん由来 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いて日本で見出された遺伝性ニューロパチーのメカニズムの一端を解明), Murakami N, Imamura K, Izumi Y, Egawa N, Tsukita K, Enami T, Yamamoto T, Kawarai T, Kaji R, Inoue H, iPS 細胞研究所プレスリリース, 2017/2/15, 国内・国外.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム：疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究
Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine: The Program
for Intractable Diseases Research utilizing Disease-specific iPS cells.

研究開発課題名：高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の in vitro モデル化と治療法の開発
Development of in vitro models with high-quality differentiated cells and tissues aiming at the pathogenesis and therapy for refractory diseases of the nervous and visual systems.

研究開発担当者 所属 役職 氏名：
国立大学法人京都大学 教授 井上治久
Kyoto University, Professor, Haruhisa Inoue

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名：疾患特異的 iPS 細胞を用いた神経系・視覚系難病の病態解明と創薬研究の支援
Pathological investigation and drug discovery for neural and visual intractable diseases with disease-specific iPS cells.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：
国立研究開発法人理化学研究所 専門職研究員 六車恵子
RIKEN Center for Developmental Biology, Research Specialist, Keiko Muguruma

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人京都大学 井上治久 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 5 件）

1. Ozone C, Suga H, Eiraku M, Kadoshima T, Yonemura S, Takata N, Oiso Y, Tsuji T, Sasai Y. Functional anterior pituitary generated in self-organizing culture of human embryonic stem cells. *Nature Commun.* 2016, 7, 10351.
2. Ishida Y, Kawakami H, Kitajima H, Nishiyama A, Sasai Y, Inoue H, Muguruma K. Vulnerability of Purkinje cells generated from spinocerebellar ataxia type 6 patient-derived iPSCs. *Cell Reports.* 2016, 17(6), 1482-90.
3. Shiraishi A, Muguruma K, Sasai Y. Generation of thalamic neurons from mouse embryonic stem cells. *Development.* 2017, 144(7), 1211-20.
4. Muguruma K. 3D culture for self-formation of the cerebellum from human pluripotent stem cells through induction of the isthmic organizer. In: Ed. Tsuji T, *Organ Regeneration. Methods in Molecular Biology*, Springer Nature. 2017, 1597, 31-41.
5. Muguruma K. Self-organized cerebellar tissue from human pluripotent stem cells and its application to clinical medicine. In: Ed. Tsuji T, *Organ regeneration based on developmental biology*, Springer Nature. 2017, 25-40.
6. 六車恵子. iPS 細胞から立体脳組織への分化誘導と疾患研究. *実験医学.* 2016, 34(4), 551-56.
7. 六車恵子. 医薬品評価への応用を目指した in vitro モデルの作製. *iPS 細胞の安全・高品質な作成技術.* 2016, 110-14.
8. 六車恵子. プルキンエ細胞を作る. *Annual Review 神経 2017.* 2017, 94-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた先天性下垂体低形成の疾患解明, ポスター, 松本隆作, 須賀英隆, 福岡秀規, 井口元三, 小武由紀子, 吉田健一, 坂東弘教, 隅田健太郎, 西沢衡, 長谷川奉延, 六車恵子, 青井貴之, 小川渉, 高橋裕, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/23, 国内.
2. Extracellular matrices preferable to neurite outgrowth from retinal organoids differentiated from mouse embryonic stem cells, ポスター, Maekawa Y, Onishi A, Koide N, Suzuma K, Mandai M, Kitaoka T, Takahashi M. Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2016/5/1-5, 国外.
3. Culture of retinal ganglion cells (RGCs) purified from 3D retinal organoids differentiated from human induced pluripotent stem (iPS) cells, ポスター, Kobayashi W, Onishi A, Takihara Y, Inatani M, Nakazawa T, Takahashi M, Annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2016/5/1-5, 国外.
4. 患者由来 iPS 細胞を活用した脊髄小脳変性症の疾患モデル開発, 口頭, 六車恵子, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/5/20, 国内.

5. A mutation in *CACNA1G* causes autosomal dominant spinocerebellar ataxia, 口頭, Morino H, Matsuda Y, Muguruma K, Miyamoto R, Ohsawa R, Ohtake T, Otobe R, Watanabe M, Maruyama H, Hashimoto K, Kawakami H, The 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 2016/5/21, 国内.
6. ヒト ES/iPS 細胞の自己組織の自己組織化による小脳形成-神経発生学の疾患研究への応用, 口頭, 六車恵子, 岐阜大・岐阜薬大連携 第 13 回岐阜脳神経研究会, 2016/6/15, 国内.
7. iPS 細胞による神経変性疾患研究-神経発生学の疾患研究への応用, 口頭, 六車恵子, 広島大学大学院平成 28 年度第 1 回フェニックスリーダー育成プログラム放射線災害医療コースセミナー, 2016/6/30, 国内.
8. A mutation in *CACNA1G* causes autosomal dominant spinocerebellar ataxia, 口頭, Morino H, Matsuda Y, Muguruma K, Miyamoto R, Ohsawa R, Ohtake T, Otobe R, Watanabe M, Maruyama H, Hashimoto K, Kawakami H, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016/7/20, 国内.
9. Generation of cerebellar neurons from human pluripotent stem cells, 口頭, Muguruma K, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016/7/22, 国内.
10. Disease modeling with patient derived iPSCs, ポスター, Muguruma K, Cell Symposium 10 Years of iPSCs, 2016/9/27, 国外.
11. 試験管内で小脳を作る：iPS 細胞を活用した疾患研究, 口頭, 六車恵子, 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 2016/10/7, 国内.
12. 患者由来 iPS 細胞を活用した神経変性疾患研究, 口頭, 六車恵子, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
13. 難治性疾患由来 iPS 細胞を用いた神経疾患研究, 口頭, 六車恵子, 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費 医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試系の開発と国際標準化に関する研究」研究班/第 4 回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2017 合同公開シンポジウム, 2016/2/9, 国内.
14. Investigation of neurodegenerative disease utilizing patient-specific iPSC cells, Muguruma K, 口頭, SELECT BIO Advances in Drug Discovery 2017, 2017/3/7, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Generating 3D cerebellar structure and functional cerebellar neurons, Muguruma K, 2015 Annual Report RIKEN CDB Research Highlights, 2016/4, 国内・国外.
2. iPS 細胞技術を用いて何が出来るのか？難治性神経疾患研究への取り組み, 六車恵子, 理化学研究所リサーチコンプレックス再生医療技術系セミナー, 2016/6/24, 国内.
3. ES/iPS 細胞から小脳への分化誘導と疾患研究, 六車恵子, 理研-連携大学院 発生・再生科学集中レクチャープログラム 2016, 2016/8/4, 国内.
4. 脊髄小脳変性症患者由来 iPS 細胞からの病態再現, 六車恵子, 全国脊髄小脳変性症 (SCD)・多系統萎縮症 (MSA) 友の会 座談会, 2016/12/1, 国内.
5. 高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の in vitro モデル化と治療法開発, 六車恵子, AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 平成 28 年度公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.

6. 報告 理研六車先生を訪ねて, 六車恵子, 全国脊髄小脳変性症 (SCD)・多系統萎縮症(MSA)友の会ニュース, 2017/2/23, 国内.
7. 報告 理研六車先生を訪ねて iPS 細胞の得意技で、創薬へつなぐ, 六車恵子, 近畿 SCD・MSA 友の会ニュース, 2017/3/4, 国内.
8. New iPS-cell model system helps develop treatments for spinocerebellar ataxia, Muguruma K, RIKEN Press Release, 2016/11/2, 国内・国外.
9. 患者由来 iPS 細胞による脊髄小脳変性症の病態再現 小脳プルキンエ細胞変性から病態を理解し、創薬への道を開く, 六車恵子, 理化学研究所プレスリリース, 2016/11/2, 国内.

(4) 特許出願

なし