

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 再生医療実用化研究事業
(英語) Research Project for Practical Application of Regenerative medicine
- 研究開発課題名 : (日本語) 外来因子フリー難病由来 iPS 細胞のライブラリー構築とそれを使った疾患モデルと薬剤開発
(英語) Library construction of exogenous factor-free iPS cells derived intractable diseases and developing disease model and new drugs
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人 熊本大学発生医学研究所幹細胞誘導分野・教授・江良柾実
(英語) Department of Cell Modulation, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University・Professor・Takumi Era
- 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 : (日本語) 膵臓への分化誘導、疾患モデル開発
(英語) Differentiation of human iPS into pancreatic lineages and its application for disease modeling
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 東京工業大学 生命理工学院 教授 桑 昭苑
(英語) School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, Professor, Shoen Kume
- 分担研究 開発課題名 : (日本語) 遺伝性腎疾患由来 iPS 細胞の樹立と解析
(英語) Analysis of iPS cells derived from congenital kidney diseases
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人 熊本大学 発生医学研究所 教授 西中村 隆一
(英語) Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University Professor, Ryuichi Nishinakamura

分担研究 (日本語) 疾患由来 iPS 細胞のエピゲノム解析
 開発課題名 : (英語) Epigenomic and morphological analyses of human iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学発生医学研究所細胞医学分野・教授・中尾光善
 所属 役職 氏名 : (英語) Mitsuyoshi Nakao, Professor, Department of Medical Cell Biology, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

分担研究 (日本語) 細胞複合糖質の網羅的解析
 開発課題名 : (英語) Comprehensive glycomics of cellular glycoconjugates

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院医学研究院 特任准教授 古川潤一
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Advanced clinical glycobiology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Associate Professor, Jun-ichi Furukawa

分担研究 (日本語) リソゾーム病由来 iPS 細胞を使った薬剤開発
 開発課題名 : (英語) Drug development using iPS cells derived from lysosomal storage diseases

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部
 薬剤情報分析学分野 入江 徹美
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Chemistry and informatics, Graduate school of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Professor, Tetsumi Irie

分担研究 (日本語) iPS 細胞を使用したライソゾーム病治療薬の開発
 開発課題名 : (英語) Development of novel therapeutic drugs for lysosomal diseases using iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部製剤設計学分野・教授・有馬英俊
 所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Prof. Dr. Hidetoshi Arima

分担研究 (日本語) 外来因子フリー難病由来 iPS 細胞の作成研究
 開発課題名 : (英語) Research of the generation of transgene-free disease specific iPS cells

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部眼科学 特任准教授 房木 ノエミ
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine Associate Professor, Noemi Fusaki.

分担研究 (日本語) 難病患者サンプルの収集・情報管理と疾患由来 iPS 細胞を使った疾患解析、薬剤開発
 開発課題名 : (英語) Sampling and Management of information for drug development with

patients' specific iPS cells derived from rare disease.

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学医学部附属病院 小児科 松本 志郎
所属 役職 氏名: (英語) Shirou Matsumoto, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kumamoto University Hospital, Kumamoto University.

分担研究 (日本語) 血液疾患由来難病患者サンプルの収集と iPS 細胞を使った疾患解析、
薬剤開発
開発課題名: (英語) Development of novel therapies through the generation and analysis of
iPS cells derived from patients suffering from intractable
hematological disorders

研究開発分担者 (日本語) 九州大学医学研究院次世代医療研究開発講座 教授 杉山 大介
所属 役職 氏名: (英語) Department of Research and Development of Next Generation Medicine
Faculty of Medical Sciences Kyushu University, Professor,
Daisuke Sugiyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

疾患由来 iPS 細胞を作製する線維芽細胞と血液細胞とそれからの iPS 細胞作製については、目標を 3 年で達成した。ヒト iPS 細胞からの分化誘導では、中胚葉系細胞、内胚葉系細胞を効率よく誘導する条件をさらに改善し、分化能力の高い前駆細胞を得る技術を確立した。血管内皮細胞については、チューブフォーメーションアッセイ等の方法の確立し、論文にして報告した。ライソゾーム病でも表現型を使って治療薬の候補化合物を同定した。また確立した血管内皮細胞のアッセイ系を使ったモヤモヤ病由来 iPS 細胞の解析を進めてチューブフォーメーションでの異常を発見した。

研究分担者の糸らはヒト iPS 細胞から糖濃度に応答してインスリンを分泌する機能を持った成熟した膵臓 β 細胞 5-step の分化誘導に成功した(Shahjalal et al., J Mol Cel Biol 2014)。H27 年度には、分化誘導系を用いて、膵臓分化促進活性を示す化合物のスクリーニングを行い、ヒット化合物を見出した (Nakashima R et al., Genes Cells, 2015)。さらに、上記分化誘導系で作成したヒト iPS 細胞由来膵臓 β 細胞の増殖促進効果がある化合物のスクリーニングを実施し、候補化合物を同定した。今年度は、より簡便な評価系としてヒト iPS 細胞由来 β 細胞を凍結保存して利用するスクリーニング系を構築して、関連化合物の効果および機能に対する影響を評価した。

研究分担者である西中村らは、ヒト iPS 細胞のクローン毎に誘導法を微修正することによって、安定的に腎臓細胞が誘導できるようになった。誘導したネフロン前駆細胞及び糸球体ポドサイトは、遺伝子発現の面でも妥当な結果を示した。また江良グループとの共同により、遺伝性腎疾患患者の血液から iPS 細胞を樹立した。

研究分担者の中尾らは、iPS 細胞の形態診断法およびエピゲノム解析を用いて、先天性貧血症の分子病態を解析した。

ニーマンピック病 C 型 (NPC) は先天性代謝異常症であり、多くの症例は NPC1 遺伝子の変異によって引き起こされる。研究分担者である古川らは、NPC1 遺伝子を欠損している CHO 細胞 (Npc1 KO CHO 細胞) の統合グライコームの発現解析により、NPC1 遺伝子の変異が細胞のグライコームにどのように影響するかを明らかにした。その結果、NPC1 遺伝子を欠損している細胞において、多くの糖鎖で発現の増加が認められた。さらにコレステロールおよびスフィンゴ糖脂質 (GSL) の蓄積を低下させることができる 2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン(HPBCD)を添加した場合、野生型 CHO 細胞の発現レベルまで戻る糖鎖を見出した。

研究分担者の入江らは、ライソゾーム病の 1 種であるニーマンピック病 C 型 (NPC) の新規治療薬候補化合物の探索を企図して、Npc1 遺伝子欠損細胞を用いて、治療薬候補化合物の有効性評価を行った。また、Npc1 遺伝子欠損細胞における候補化合物の細胞内挙動について調べた。

研究分担者の有馬らは、GM1-ガングリオシドーシス治療薬として、シクロデキストリン (CyD) 誘導体の可能性を検討した。その結果、GM1-ガングリオシドーシス患者由来線維芽細胞 (EA1 細胞) および GM1-ガに対し、CyDs が過剰な GM1 ガングリオシド蓄積を減少させることが確認された。

研究分担者の房木らは、非組込型 RNA ウイルスベクターであるセンダイウイルスベクターに初期化 4 因子 KLF4, OCT4, SOX2 および c-MYC を搭載し、これらを用いて、ヒト線維芽細胞や血球細胞から効率よく外来遺伝子フリー iPS 細胞を樹立する方法を開発し、その改良型温度感受性新型ベクターを通じ、より高効率かつ省力化した難治性疾患患者由来 iPS 細胞が樹立可能となった。本年度は、本ベクターの研究者への提供及び、Fuchs 角膜内皮変性症(FCD)患者 6 例から樹立した iPS 細胞を用いて、詳細不明なこの遺伝性疾患の解析を試みた。多くの FCD は中高年で発症する late-onset FCD であるため、後期発症疾患の再現を目的として、早老症の原因遺伝子(progerin)搭載センダイウイルスベクターを作製した。さらに、血球系細胞の遺伝子治療を目的として、血球系細胞への導入効率の高いゲノム編集ツールのセンダイウイルスベクター搭載を行った。これらの研究技術は国内疾患研究を加速するものである。

研究分担者の松本らは、日本先天代謝異常学会により運営されている患者情報登録バンク (JaSMIn and MC-Bank) の協力を得て、研究代表者 (江良) と協力しつつ、難病由来 iPS 細胞作製を実施した。メチルマロン酸血症の iPS 細胞を用いたハイスループットスクリーニングから 6 つの候補薬剤を見出した。さらに、高次スクリーニングから臓器特異的に効果を示す薬剤 2 種類を同定した。

研究分担者の杉山らは、海外からサラセミア患者の血液を受領し、iPS 細胞樹立を開始した。また、赤血球分化誘導系構築のため、フィーダー細胞(OP9 細胞)を使用して、正常 iPS 細胞の分化誘導を行い、最適な培養条件を検討した。

Dr. Era and his colleague have achieved our goal in three years on fibroblasts, blood cells and disease-derived iPS cell production from intractable diseases. We further improved the conditions for efficiently inducing mesodermal and endodermal cells from the iPS cells and established a technique to obtain the progenitor cells with high differentiation potential. For vascular endothelial cells, methods such as tube formation assay were established and reported as a paper. Using the phenotypes in the lysosomal disease-derived iPSCs, we identified the candidates for therapeutic agents. In addition, vascular endothelial cell assay system using Moyamoya disease-derived iPS cells provided us to find the abnormalities in tube formation.

Kume's group has succeeded in establishing a 5-step induction procedure to derive pancreatic beta cells from human pluripotent stem cells (Shahjalal et al., J Mol Cel Biol 2014). Using this induction procedure, screening for

drugs that potentiate pancreatic differentiation was performed and identified hit drugs. We then utilized this induction procedure to screen for chemicals that potentiated beta proliferation and identified several chemicals (Nakashima R et al., Genes Cells, 2015). In H28, we succeeded in preserving the human iPS-derived differentiated cells and make frozen cell stocks. The use of frozen hiPS-derived differentiated cells enabled us to perform screening of drugs, identification of its effects rapidly.

Nishinakamura and his colleague have been able to stably induce kidney cells by slightly modifying the induction method for human iPS cells. The nephron progenitor cells and glomerular podocytes derived from the iPS cells showed the reasonable results in terms of gene expressions. In cooperation with the Era's Group, iPS cells were also established from the blood of the patients with hereditary renal disease.

Nakao's group investigated molecular basis of congenital anemia using epigenomic and morphological analyses of human iPS cells and related cells.

Niemann–Pick disease type C (NPC) is an autosomal recessive lipid storage disorder, and the majority of cases are caused by mutations in the *NPC1* gene. Furukawa's Group clarified how a single gene mutation in the *NPC1* gene impacts the cellular glycome by analyzing the total glycomic expression profile of Chinese hamster ovary cell mutants defective in the *Npc1* gene (*Npc1* KO CHO cells). Lack of *Npc1* gene in CHO cells caused the increasing the expression of various glycans. Treatment of *Npc1* KO CHO cells with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD), which can reduce cholesterol and glycosphingolipid (GSL) storage, corrected the glycomic alterations observed in glycans to levels observed in wild-type cells.

Irie's group evaluated the effects of candidate compounds on pathophysiological changes in *Npc1* gene deficient cells. In addition, we examined the intracellular kinetics of a candidate compound in *Npc1* gene deficient cells.

Dr. Arima and his colleague investigated the effect of cyclodextrin (CyD) derivatives on the patient fibroblasts as a therapeutic agent for GM1-gangliosidosis. As a result, it was confirmed that CyDs reduces accumulation of GM1 ganglioside in the patient-derived fibroblasts.

Dr. Fusaki and her colleague have developed the methods of efficient generation of patient-specific iPS cells using non-integrating Sendai virus (SeV) RNA vectors carrying reprogramming factors genes. The improved version of SeV vectors has been contributing the acceleration of the research of intractable diseases. In this year, we distributed the SeV vectors and performed the analysis of the iPS cells of Fuchs corneal dystrophy (FCD). To analyze the late-onset FCDs, SeV vector with progerin, a causative gene of Progeria, was developed to facilitate aging. Moreover, we have developed the SeV vectors for CRISPR/Cas9 mediated gene editing. These technologies will accelerate the research of domestic intractable diseases.

Dr. Matsumoto isolated rare patient's specific iPSCs collaborated with JaSMIn and MC-bank, which is a clinical information bank for inherited metabolic disease managed by Japanese Society for Inherited Metabolic Diseases. High throughput screening was underwent and we detected candidates of 6 components. In addition, we established high level screening system and 2 components of 6 was determined.

Dr. Sugiyama and colleagues received the blood of thalassemia patients from overseas and started to establish the iPS cells. To generate red blood cells from human iPS cells, normal iPS cells were induced to differentiate using feeder cells (OP 9 cells), and optimal culture conditions were examined.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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 件、国際誌 件）

1. Hamauchi S, Shichinohe H, Uchino H, Yamaguchi S, Nakayama N, Kazumata K, Osanai T, Abumiya T, Houkin K, Era T. Cellular Functions and Gene and Protein Expression Profiles in Endothelial Cells Derived from Moyamoya Disease-Specific iPSC Cells. *PLoS One*. 2016, 11 :e0163561.
2. Wang Z, Nakamura K, Jinnin M, Kudo H, Goto M, Era T, Kira T, Nakashima T, Fukushima S, Ihn H. Establishment and gene expression analysis of disease-derived induced pluripotent stem cells of scleroderma. *J Dermatol Sci*. 2016 Aug 2. pii: S0923-1811(16)30176-1.
3. 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 astrocytes. *Acta Neuropathol Commun*. 2016, 4:69.
4. Koga T, Shiraki N, Yano S, Suico MA, Morino-Koga S, Sato T, Shuto T, Kume S, Kai H. Mild electrical stimulation with heat shock guides differentiation of embryonic stem cells into Pdx1-expressing cells within the definitive endoderm. *BMC Biotechnology* 17(1), 14. Doi:10.1186/s12896-017-0331-z
5. Sakano D., Choi S, Kataoka M, Shiraki N, Uesugi M, Kume K, Kume S. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of beta cell mass. *Stem Cell Report* 7, 95-109, 2016.
6. 坂野大介 糸昭苑 「膵β細胞の再生」 *Bio Clinic* 31(3), 28-32, 2016 北隆館
7. Sharmin S, Taguchi A, Kaku Y, Yoshimura Y, Ohmori T, Sakuma T, Mukoyama M, Yamamoto T, Kurihara H, and Nishinakamura R. Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. *J Am Soc Nephrol* 27: 1778-1791, 2016.
8. Y. Xi, W. Shen, L. Ma, M. Zhao, J. Zheng, S. Bu, S. Hino, and M. Nakao. HMGA2 promotes adipogenesis by activating C/EBPβ-mediated expression of PPARγ. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 472: 617-623, 2016.
9. S. Hino, K. Kohroggi, and M. Nakao. Histone demethylase LSD1 controls the phenotypic plasticity of cancer cells. *Cancer Sci.* (Reviews) 107: 1187-1192, 2016.
10. K. Ishihara, M. Nakamoto, and M. Nakao. DNA methylation-independent removable insulator controls chromatin remodeling at the HOXA gene locus via retinoic acid signaling. *Hum. Mol. Genet.* 25: 5383-5394, 2016.
11. S. Tomita, M.O. Abdalla, S. Fujiwara, T. Yamamoto, H. Iwase, M. Nakao, and N. Saitoh. Roles of long non-coding RNAs in chromosome domains. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, 8: 2017.
12. M. Nakamoto, K. Ishihara, T. Watanabe, A. Hirotsue, S. Hino, M. Shinohara, H. Nakayama, and M. Nakao. The glucocorticoid receptor regulates the *ANGPTL4* gene in a CTCF-mediated chromatin context in human hepatic cells. *PLoS One* 12: e0169225, 2017.
13. H. Tanaka, S. Takebayashi, A. Sakamoto, T. Igata, Y. Nakatsu, N. Saitoh, S. Hino, and M. Nakao. The SETD8/PR-Set7 methyltransferase functions as a barrier to prevent senescence-associated metabolic remodeling. *Cell Rep.* 18: 2148-2161, 2017.
14. Motoyama K, Nishiyama R, Maeda Y, Higashi T, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H, Synthesis of multi-lactose-appended β-cyclodextrin and its cholesterol lowering effects in Niemann-Pick Type C disease-like HepG2 cells. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015, 13, 10-8.

15. Motoyama K, Nishiyama R, Maeda Y, Higashi T, Kawaguchi Y, Futaki S, Ishitsuka Y, Kondo Y, Irie T, Era T, Arima H, Cholesterol-lowering effect of octaarginine-appended β -cyclodextrin in Npc1-trap-CHO cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016, 39, 1823-29.
16. Maeda Y, Motoyama K, Higashi T, Horikoshi Y, Takeo T, Nakagata N, Kurauchi Y, Katsuki H, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Era T, Arima H, Feasibility study of cyclodextrins as active pharmaceutical ingredients for the treatment of GM1-gangliosidosis. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016, 11, 183-4.
17. Saito H, Iwabuchi K, Fusaki N, Ito F. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Human Melanoma Tumor-infiltrating Lymphocytes. *J Vis Exp*. 2016 Nov 11;(117).
18. Saito H, Okita K, Fusaki N, Sabel MS, Chang AE, Ito F. Reprogramming of Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes to Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:8394960.
19. El Khatib MM, Ohmine S, Jacobus EJ, Tonne JM, Morsy SG, Holditch SJ, Schreiber CA, Uetsuka K, Fusaki N, Wigle DA, Terzic A, Kudva YC, Ikeda Y. Tumor-Free Transplantation of Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Progeny for Customized Islet Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2016 May;5(5):694-702.
20. Kido J, Kawasaki T, Mitsubuchi H, Kamohara H, Ohba T, Matsumoto S, Endo F, Nakamura K. Hyperammonemia crisis following parturition in a female patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *World J Hepatol*. 2017 Feb 28;9(6):343-348.
21. Kido J, Mitsubuchi H, Sakanashi M, Matsubara J, Matsumoto S, Sakamoto R, Endo F, Nakamura K. Pulmonary artery hypertension in methylmalonic acidemia. *Hemodial Int*. 2017 Apr;21(2):E25-E29.
22. Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F. Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatr Transplant*. 2016 Dec;20(8):1081-1086.
23. Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, Kido J, Mitsubuchi H, Ohura T, Endo F. Citrulline for urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int*. 2017 Apr;59(4):422-426.
24. Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Sakamoto R, Mitsubuchi H, Inomata Y, Endo F, Nakamura K. Plasma exchange and chelator therapy rescues acute liver failure in Wilson disease without liver transplantation. *Hepatol Res*. 2017 Mar;47(4):359-363.
25. Mine Y, Munir H, Nakanishi Y, Sugiyama D. Biomimetic Peptides for the Treatment of Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Jul;36(7):3565-70.
26. Sugiyama D, Tanaka Y, Yumine A, Kojima N. Embryonic regulation of the mouse erythropoietic niche and its clinical application. *Rinsho Ketsueki*. 2016 Jul;57(7):944-50.
27. Koide R, Kulkeaw K, Tanaka Y, Swain A, Nakanishi Y, Sugiyama D. Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonist StemRegenin 1 Promotes the Expansion of Human Promyelocytic Leukemia Cell Line, NB4. *Anticancer Res*. 2016 Jul;36(7):3635-43.
28. Swain A, Kulkeaw K, Tanaka Y, Nakanishi Y, Shirasawa S, Sugiyama D. DBA Lectin Binds to Highly Proliferative Mouse Erythroleukemia Cells. *Anticancer Res*. 2016 Jul;36(7):3625-33.
29. Sugiyama D, Joshi A, Kulkeaw K, Tan KS, Yokoo-Inoue T, Mizuochi-Yanagi C, Yasuda K, Doi A, Iino T, Itoh M, Nagao-Sato S, Tani K, Akashi K, Hayashizaki Y, Suzuki H, Kawaji H, Carninci P, Forrest AR. A Transcriptional Switch Point During Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Ontogeny. *Stem Cells Dev*. 2017 Mar 1;26(5):314-327.

30. Yumine A, Fraser ST, Sugiyama D. Regulation of the embryonic erythropoietic niche: a future perspective. *Blood Res.* 2017 Mar;52(1):10-17.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 難治性疾患由来 iPS 細胞を用いた疾患研究 口頭 江良択実 第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム “iPS 細胞を用いた疾患研究” 2016/11/30 国内
2. ニーマンピック病 C 型新規治療薬候補物質を用いた神経障害に効果的な投薬法の開発 口頭 曾我美南、城戸淳、江良択実 第 58 回日本先天代謝異常学会総会 第 14 回アジア先天代謝異常症シンポジウム 2016/10/27 国内
3. THE NEW BMP DOWN-STREAM MOLECULE ANKS1B IS CONTROLLING HISTONE H3 METHYLATION WITH ABNORMAL BMP SIGNALING. ポスター Hamasaki M, Kiboku T, Soga M, Shinojima N, Furuya H and Era T. International Society For Stem Cell Research (ISSCR) 2016 Annual Meeting 2016/6/22, (SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA) 国外
4. The new BMP down-stream molecule ANKS1B is controlling Histone H3 methylation with abnormal BMP signaling in reprogramming and diseases. ポスター Hamasaki M, Kiboku T, Soga M, Shinojima N, Furuya H and Era T. 第 14 回幹細胞シンポジウム 2016/5/21 国内
5. Disease specific iPSCs mimic their disease specific phenotypes in teratomas. ポスター Kiboku T, Hamasaki M, Ikeda S, Sekimata K, Furuya H, Hashizume Y and Era T. 第 14 回幹細胞シンポジウム 2016/5/21 国内
6. 「多能性幹細胞を用いた膵の発生再生研究」について口頭 糸 昭苑 『先端的な再生医学研究と発生学の展望』シンポジウム日本解剖学会総会・全国学術集 長崎市 2017 年 3 月 30 日(国内)
7. 「多能性幹細胞から膵 β 細胞への分化誘導の技術開発」について口頭 糸 昭苑 第 5 回 Islet E-quality Meeting 東京 2017 年 3 月 15 日 国内
8. 「多能性幹細胞を用いた膵 β 細胞への分化誘導研究～再生医療と創薬への展望～」について口頭 糸 昭苑 第 13 回山口糖尿病フォーラム 山口市 2017 年 2 月 20 日 国内
9. ‘Generation of insulin-producing β-like cells from human iPS cells’ 口頭 糸 昭苑、‘Stem cell therapy’ 11th IDF WPR & 8th AASD meeting, Oct 29, 2016, Taipei. 国外
10. “Monoamine signaling controls cell proliferation and differentiation state of pancreatic beta cell” Daisuke Sakano, Choi Sungik, Masateru Kataoka, Nobuaki Shiraki, Shoen Kume. ポスター 日本生化学会仙台市 9 月 25-27 日 国内
11. 「多能性幹細胞を用いた膵 β 細胞の分化制御研究」口頭 糸 昭苑、信州セミナー 松本市 H28.8.27 国内
12. 「多能性幹細胞から膵 β 細胞への分化誘導」口頭、糸 昭苑 バイオインダストリー協会勉強会 東京 2016 年 5 月 25 日 国内
13. 「多能性幹細胞を応用した糖尿病の再生治療」口頭、糸 昭苑 第 10 回桜山糖尿病と網膜症研究会 名古屋市 平成 28 年 4 月 14 日 国内
14. Recreating the kidney, 口頭、Nishinakamura R. Santa Cruz Developmental Biology Meeting, 2016/8/15 Santa Cruz (米国), 国外

15. Creating the kidney based on its developmental origin, 口頭, Nishinakamura R. EMBO/EMBL symposium: Organoids: Modeling organ development and disease in 3D culture, 2016/10/14, Heidelberg (ドイツ), 国外
16. Complex 3D Kidney Structures from Pluripotent Stem Cells, 口頭, Nishinakamura R. Kidney Week 2016 (American Society of Nephrology), 2016/11/18, Chicago (米国), 国外
17. エピジェネティクスとエネルギー代謝. 口頭 中尾光善. 第10回日本エピジェネティクス研究会年会、平成28年5月19日(大阪市) 国内
18. エピジェネティクスとエネルギー代謝 口頭 中尾光善. 第11回臨床アミノ酸研究会(特別講演)平成28年6月18日(東京) 国内
19. エピジェネティクス機構による細胞制御と病態、口頭 中尾光善. 第23回肝細胞研究会(特別講演)平成28年7月7日(大阪市) 国内
20. エピジェネティクスと現代人の体質学、口頭 中尾光善. 第35回分子病理学研究会(特別講演)平成28年7月16日(東京) 国内
21. エピジェネティクスと代謝メモリー、口頭 中尾光善. 第23回アミノ酸セミナー(特別講演)平成28年11月18日(東京) 国内
22. エピジェネティクス(生命のプログラム)の基礎、口頭 中尾光善. 第119回日本小児科学会学術集会(シンポジウム: エピジェネティクスと子供の成長)平成28年5月14日(札幌市) 国内
23. エネルギー代謝とエピジェネティクス、口頭 中尾光善. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会(会長特別企画: 先制医療の実現に向けて)平成28年5月14日(京都市) 国内
24. 細胞老化に関わるエピゲノム因子の探索と解析、口頭 中尾光善. 第43回日本毒性学会学術年会(シンポジウム: エピジェネティック毒性評価に向けたバイオマーカー探索とその関連研究の動向)平成28年6月30日(名古屋市) 国内
25. 代謝メモリー(DOHaD説)を科学する、口頭 中尾光善. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会(教育講演)、平成28年7月17日(富山市) 国内
26. エピジェネティクスと現代人の体質学、口頭 中尾光善. 第56回リンパ網内系学会総会・第26回日本樹状細胞研究会(合同特別講演)、平成28年9月2日(熊本市) 国内
27. エピジェネティクスとエネルギー代謝. 口頭 中尾光善.、日野信次朗. 第39回日本分子生物学会年会(シンポジウム: エピゲノム制御: 疾患発症における意義)平成28年12月1日(横浜市) 国内
28. ライソゾーム病治療薬としてのシクロデキストリン類の可能性評価, 口頭, 前田有紀, 西山怜奈, 本山敬一, 東 大志, 中瀬直己, 香月博志, 入江徹美., 二木史郎, 江良択実., 有馬英俊., 第137年会日本薬学会, 2017/3/25-27, 国内.
29. ニーマンピック病 C 型治療薬としての新規膜透過性シクロデキストリンの可能性評価, ポスター, 西山怜奈, 本山敬一, 前田有紀, 東 大志, 川口祥正, 二木史郎, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美., 江良択実., 有馬英俊., 第137年会日本薬学会, 2017/3/25-27, 国内.
30. ニーマンピック病 C 型様肝細胞内のコレステロール蓄積に及ぼす多置換型ラクトシル化 β -シクロデキストリンの影響, 口頭, 西山怜奈, 本山敬一, 前田有紀, 東 大志, 川口祥正, 二木史郎, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美., 江良択実., 有馬英俊., 第33回日本薬学会九州支部大会, 2016/12/3-4, 国内.

31. ニーマンピック病 C 型様細胞内コレステロール量に及ぼす膜透過性ペプチド修飾シクロデキストリンの影響, ポスター, 西山怜奈, 本山敬一, 東 大志, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 江良択実, 川口祥正, 二木史朗, 有馬英俊, 第 6 回日本バイオマテリアル学会九州講演会, 2016/9/23, 国内.
32. GM1 ガングリオシドーシス患者由来線維芽細胞の脂質蓄積に対するメチル化シクロデキストリン類の減少効果, ポスター, 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 竹尾 透, 中瀧直己, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 6 回日本バイオマテリアル学会九州講演会, 2016/9/23, 国内.
33. ニーマンピック病 C 型治療薬としての膜透過性ペプチド修飾シクロデキストリンの *in vitro* 評価, ポスター, 西山怜奈, 本山敬一, 前田有紀, 東 大志, 川口祥正, 二木史朗, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 7 回シクロデキストリンワークショップ, 2016/9/18, 国内.
34. GM1 ガングリオシドーシス治療薬としてのメチル化シクロデキストリン類の可能性評価, ポスター, 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 中瀧直己, 香月博志, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 7 回シクロデキストリンワークショップ, 2016/9/18, 国内.
35. ニーマンピック病 C 型様細胞の細胞内コレステロール量に及ぼすオクタアルギニン修飾シクロデキストリンの影響, 口頭, 西山怜奈, 本山敬一, 東 大志, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 江良択実, 川口祥正, 二木史朗, 有馬英俊, 遺伝子・デリバリー研究会第 16 回夏期セミナー, 2016/9/12-13, 国内.
36. GM1 ガングリオシドーシス患者由来細胞の脂質蓄積に及ぼすシクロデキストリン誘導体の影響, ポスター, 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 中瀧直己, 香月博志, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 33 回シクロデキストリンシンポジウム, 2016/9/8-9, 国内.
37. ニーマンピック病 C 型治療薬としてのオクタアルギニン修飾シクロデキストリンの可能性評価, ポスター, 本山敬一, 西山怜奈, 東 大志, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 川口祥正, 二木史朗, 有馬英俊, 第 33 回シクロデキストリンシンポジウム, 2016/9/8-9, 国内.
38. GM1 ガングリオシドーシス治療薬としてのシクロデキストリン/ビタミン E 結合ポリロタキサンの可能性評価, ポスター, 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 竹尾 透, 中瀧直己, 香月博志, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 41 回製剤・創剤セミナー, 2016/8/25-26, 国内.
39. ニーマンピック病 C 型様細胞の細胞内コレステロール量に及ぼすオクタアルギニン修飾シクロデキストリンの影響, ポスター, 西山怜奈, 本山敬一, 東 大志, 石塚洋一, 近藤悠希, 入江徹美, 江良択実, 川口祥正, 二木史朗, 有馬英俊, 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 2016/6/30-7/1, 国内.
40. GM1 ガングリオシドーシスの脂質蓄積に対するメチル化シクロデキストリン類の減少効果, 口頭, 前田有紀, 本山敬一, 東 大志, 中瀧直己, 香月博志, 入江徹美, 江良択実, 有馬英俊, 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 2016/6/30-7/1, 国内.
41. Effects of Methylated Cyclodextrins on GM1-ganglioside Level in both Fibroblasts driven from a GM1-gangliosidosis Patient and Brains of GM1-gangliosidosis Model Mice, ポスター, Maeda Y, Motoyama K, Higashi T, Horikoshi Y, Takeo T, Nakagata N, Kurauchi Y, Katsuki H, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Era T, Arima H, 18th International Cyclodextrin Symposium,

2016/5/18-21, 国外 (USA).

42. Fuchs 角膜内皮変性症患者由来 iPS 細胞を用いた小胞体ストレスの病態関与の検討. ポスター、山崎梨沙、房木ノエミ、羽藤晋、稲垣絵海、宮下英之、吉田悟、坪田一男、榛村重人。角膜カンファレンス 2017/2/16、アクロス福岡 国内
43. メチルマロン酸血症の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明、口頭、松本志郎、江良択実、遠藤文夫、日本先天代謝異常学会、2016/10/28、国内 (東京)
44. メチルマロン酸血症に対する疾患特異的 iPS 細胞を用いた新規治療薬開発、口演、松本 志郎、沼川 忠広、江良 択実、第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム、2016/11/30、国内 (横浜)
45. Embryonic regulation of the mouse hematopoietic niche and implications for hemotherapy, 招待講演(口頭), Sugiyama D, The 35th Congress of the Korean Society of Blood Transfusion, 2016/5/20, Korea.
46. Embryonic Regulation of the Mouse Erythropoietic Niche and Implication for Hemotherapy, 招待講演 (口頭), Sugiyama D, The 5th TSH International Symposium, 2016/5/22, Thailand.
47. Embryonic regulation of the mouse erythropoietic niche and implications for haematotherapy, 口頭, 杉山大介, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.
48. 再生医療のトレンドを考える-造血細胞の増幅-, 招待講演(口頭) Sugiyama D, 第 69 回東北小児白血病研究会 2016/10/1, 国内.
49. グロビンタイピングペプチドの同定, ポスター, Kulkeaw K, Inoue T, Tanaka Y, Yumine A, Nakanishi Y, Matsumoto M, Sugiyama D, 第 4 回 TR 推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会, 2016/10/31, 国内.
50. Embryonic regulation of the mouse hematopoietic niche and implications for hematology, 招待講演(口頭), Sugiyama D, 6th MTERMS. 2016/11/17, Malaysia.
51. International cooperation of the Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University, ポスター, Sugiyama D, Nakanishi Y, The 3rd IRDiRC Conference. 2017/2/8, France.
52. International cooperation of the Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University, Keystone Symposia on Rare and Undiagnosed Diseases Japan, ポスター, Sugiyama D, Discovery and Models of Precision Therapy, 2017/3/8, America.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 糸 昭苑 「多能性幹細胞を用いた糖尿病の再生医学の展望～ライフワークバランスで人生も研究も楽しく！～」口頭 第 50 回日本小児内分泌学会学術集会ランチョンセミナー 東京都 平成 28 年 11 月 17 日 国内
2. 「iPS 細胞と再生医療」口頭 糸昭苑 地元自治会と懇談会 横浜市 平成 28 年 8 月 25 日 国内
3. 中尾光善. あなたと私はどうして違う？ 体質と遺伝子のサイエンス、日本成人病予防協会主催 第 42 回健康学習セミナー in 熊本 (復興支援セミナー) 平成 29 年 2 月 12 日 (熊本市) 国内
4. 臨床の現場から「iPS 細胞を用いた創薬研究」、松本志郎、江良択実、遠藤文夫、先天代謝異常症患者交流会「くまもと交流会」、2017/3/11、国内
5. 杉山大介, 未来医療セミナー ARO 協議会第 4 回学術集会「To the Next Stage」 座長 2016/8/31, 国

内.

6. 杉山大介, 「イノベーションの原点：コアカスタマーを絞り、共感してもらえる価値について考える」「オープンイノベーションは日本に定着できるのか?」, パネリスト, 国産医療機器創出促進基盤整備等事業シンポジウム, 2016/11/5, 国内.
7. Sugiyama D, What is the best background for the CEO of an academic spin-off, パネリスト, BIOFit, 2016/11/30, France
8. 杉山大介, 第1回 国際臨床医学会 学術集会, 座長, 2016/12/17, 国内.

(4) 特許出願

特になし。