

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) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Technology of Medical Transplantation)

研究開発課題名： (日本語) 疾患特異的単球株を用いた横断的な免疫疾患創薬スクリーニング系構築と新規候補化合物探索
(英語) Construction of a cross-cutting screening system and search for new candidate compounds for immunological diseases using disease-specific monocytic cell lines

研究開発担当者 (日本語) 京都大学・准教授・齋藤潤

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, associate professor, Megumu Saito

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

研究開発分担者 (日本語) 京都大学・特定拠点教授・中畑龍俊

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, professor, Tatsutoshi Nakahata

研究開発分担者 (日本語) 京都大学・特任教授・太田章

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, professor, Akira Ohta

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

研究開発代表者らは、中畑龍俊教授(京都大学・iPS細胞研究所)、太田章特任教授(京都大学・iPS細胞研究所)らのグループとともに、免疫疾患のiPS細胞由来単球株を用いた新たな創薬探索・病態解析系を構築した。

免疫疾患は、免疫システムの異常によって発症する疾患群で、その種類は多岐にわたる。そのうち、先天性免疫疾患では多くの場合遺伝子異常が背景にあり、特異的治療法が存在しないことが多い。患

者由来サンプルを用いた免疫疾患の研究では、得られる細胞数が限られることや、生体内のサイトカイン環境などに影響されることもあり、治療薬候補をスクリーニングする試みはあまり行われていない。ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立が解決策となり得るが、分化細胞の安定供給やコストなどに問題がある。

そこで、研究開発代表者らは、疾患 iPS 細胞より分化誘導した単球を株化することにより汎用性の高い化合物スクリーニングプラットフォームを確立し、複数の免疫疾患に対する横断的探索を行って新規創薬シーズを得ることを目標として研究を行った。結果、4 種類の先天性免疫疾患患者さんより iPS 細胞を樹立し、単球に分化させて株化することに成功した。

このうち、自己炎症性疾患である CINCA 症候群については、約 10%を占める NLRP3 変異陰性 CINCA 症候群患者より iPS 細胞を樹立して単球へ分化誘導した。すると、クローン依存性に IL-1 β 産生の亢進を認めた。iPS 細胞クローンの全エクソン解析により、異常表現型を呈したクローン特異的に NLRC4 遺伝子の変異を同定した。iPS 細胞由来単球及び単球株を用いた詳細な機能解析を実施し、NLRC4 変異株における IL-1 β 産生が Caspase-1 依存性であること、IL-18 産生も亢進することを示した。さらに NLRC4 変異 iPS 細胞クローンの NLRC4 遺伝子を CRISPR/Cas9 システムによってノックアウトし、IL-1 β 過剰産生がキャンセルされることを確認した。以上により CINCA 症候群の新しい病因として、NLRC4 遺伝子の高頻度体細胞モザイクが存在することが明らかになった(Kawasaki, Arthritis Rheum, 2016)。

また、若年性サルコイドーシス(EOS)について、原因遺伝子である NOD2 が変異した iPS 細胞由来マクロファージでは、IFN- γ 刺激によって、炎症性サイトカイン IL-6, TNF, IL-8 がリガンド非依存性に産生されることを見出した。この刺激により、変異単球株において NF- κ B p65 の核内移行と、IL-6、IL-8 のプロモータ領域への結合を促進することが見いだされた。また、網羅的遺伝子解析によって、変異単球株では炎症に関連した遺伝子群の発現が亢進していることが明らかになった。したがって、EOS の自己炎症の一端は、リガンド非依存性の NF- κ B 経路の活性化とサイトカイン過剰産生にあることが明らかとなり、このような刺激を抑制する治療法の開発が選択肢となりうることが示された。

We established a novel drug-screening and disease-modeling system using induced pluripotent stem cell (iPSC)- derived monocytic cell lines obtained from patients with immunological diseases. This is a collaborative work with Professor Tatsutoshi Nakahata (Center for iPS cell research and application, Kyoto University, Kyoto, Japan) and Professor Akira Ohta (Center for iPS cell research and application, Kyoto University, Kyoto, Japan).

Immune disorders are caused by dysregulation of immunological system, and there are number of the diseases. Among them, congenital immunological disorders are caused by genetic aberration, and most of them lack specific treatment. In the study of immune diseases using patient-derived samples, screening of therapeutic drug candidates have not been attempted so much, due to limited number of cells obtained and perturbation of in vitro phenotypes by in vivo conditions. Establishment of human iPSCs can be an alternative choice, but there is an issues for obtaining differentiated cells stably with reduced financial cost.

Here, we established a highly versatile compound screening platform by using monocytic cell lines differentiated from disease iPSCs, which enabled us to perform cross-searching of therapeutic target

compounds for immune diseases. iPSCs were established from four types of congenital immunological disorders. These iPSCs were successfully differentiated into monocytes and immortalized.

For an autoinflammatory disease CINCA syndrome, iPSCs were established from a NLRP3 mutation-negative CINCA syndrome patient. Monocytes differentiated from several iPSC clones showed increased IL-1 β production while the others did not. Whole exome sequencing of iPSC clones identified a mutation in the NLRC4 gene specifically in clones exhibiting proinflammatory phenotypes. Detailed functional analysis using iPSC-derived monocytic cell lines revealed that IL-1 β production in NLRC4 mutant was Caspase-1-dependent and IL-18 production was also enhanced. Knocking out of the NLRC4 gene in a NLRC4-mutant iPSC clone by CRISPR/Cas9 system canceled IL-1 β overproduction. Thus, somatic mosaicism of a NLRC4 mutation was identified as a new genetic cause of CINCA syndrome (Kawasaki, Arthritis Rheum, 2016).

We also established iPSCs from early onset sarcoidosis (EOS, also known as Blau syndrome) patients. We found that iPSC-derived macrophages with NOD2 mutation produced inflammatory cytokines IL-6, TNF and IL-8 in a ligand-independent and IFN- γ -dependent manner. IFN- γ -stimulation promotes the nuclear localization of NF- κ B p65 subunit and binding of p65 to the promoter regions of IL-6 and IL-8. In addition, RNA-seq analysis revealed that expression inflammation-associated genes were upregulated in the mutant monocytic cell lines. Therefore, a part of auto-inflammation in EOS patients is due to activation of ligand-independent NF- κ B pathway and cytokine overproduction.

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. Takada S, Kambe N, Kawasaki Y, Niwa A, Honda-Ozaki F, Kobayashi K, Osawa M, Nagahashi A, Semi K, Hotta A, Asaka I, Yamada Y, Nishikomori R, Heike T, Matsue H, Nakahata T, Saito MK*. Pluripotent stem cell models of Blau syndrome reveal an IFN- γ -dependent inflammatory response in macrophages. **J Allergy Clin Immunol**. *In press*
2. Kato I, Nishinaka Y, Nakamura M, Akarca AU, Niwa A, Ozawa H, Yoshida K, Mori M, Wang D, Morita M, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Miyano M, Gupta R, Umeda K, Watanabe K, Koh K, Adachi S, Heike T, Saito MK, Sanada M, Ogawa S, Marafioti T, Watanabe A, Nakahata T, Enver T. Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGF. **Blood** 2017 Apr 19. pii: blood-2016-06-721712. doi: 10.1182/blood-2016-06-721712. [Epub ahead of print]
3. Kawasaki Y, Oda H, Ito J, Niwa A, Tanaka T, Hijikata A, Seki R, Nagahashi A, Osawa M, Asaka I, Watanabe A, Nishimata S, Shirai T, Kawashima H, Ohara O, Nakahata T, Nishikomori R, Heike T, Saito MK*. Identification of a High-Frequency Somatic NLRC4 Mutation as a Cause of Autoinflammation by Pluripotent Cell-Based Phenotype Dissection. **Arthritis Rheumatol**. 2017 Feb;69(2):447-459. doi: 10.1002/art.39960.

4. Morita M., Nishinaka Y., Kato I., Saida S., Hiramatsu H., Kamikubo Y., Heike T., Nakahata T., Adachi S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. **Int. J. Hematol.** 105(3): 335-340, 2017.
5. Saito MK*, Niwa A. Hematological disorders. In: Fukuda K (ed), **Human iPSC cells in disease modeling**, New York : Springer; 2016. P.69-81
6. Ohta R, Niwa A, Taniguchi Y, Suzuki N, Toga J, Yagi E, Saiki N, Nishinaka-Arai Y, Okada C, Watanabe A, Nakahata T., Sekiguchi K, Saito MK*. Laminin-guided highly efficient endothelial commitment from human pluripotent stem cells. **Scientific Reports**, 2016 Nov 2;6:35680. doi: 10.1038/srep35680.
7. Sugimine Y, Niwa A, Matsubara H, Kobayashi K, Tabata Y, Heike T, Nakahata T., Saito MK*. A portable platform for stepwise hematopoiesis from human pluripotent stem cells within PET-reinforced collagen sponges. **Int J Hematol.** 2016 Dec;104(6):647-660. Epub 2016 Sep 6.
8. Yamashita S, Chiyonobu T, Yoshida M, Maeda H, Zuiki M, Kidowaki S, Isoda K, Morimoto M, Kato M, Saito H, Matsumoto N, Nakahata T., Saito MK, Hosoi H. Mislocalization of syntaxin-1 and impaired neurite growth observed in a human iPSC model for STXBP1-related epileptic encephalopathy. **Epilepsia.** 2016 Apr;57(4):e81-6. doi: 10.1111/epi.13338. Epub 2016 Feb 25.
9. Maeda H, Chiyonobu T, Yoshida M, Yamashita S, Zuiki M, Kidowaki S, Isoda K, Yamakawa K, Morimoto M, Nakahata T., Saito MK, Hosoi H. Establishment of isogenic iPSCs from an individual with SCN1A mutation mosaicism as a model for investigating neurocognitive impairment in Dravet syndrome. **J Hum Genet.** 2016 Jun;61(6):565-9. doi: 10.1038/jhg.2016.5. Epub 2016 Feb 4.
10. Kitajima K, Nakajima M, Kanokoda M, Kyba M, Dandapat A, Tolar J, Saito MK, Toyoda M, Umezawa A, Hara T. GSK3 β inhibition activates the CDX/HOX pathway and promotes hemogenic endothelial progenitor differentiation from human pluripotent stem cells. **Exp Hematol.** 2016 Jan;44(1):68-74.e1-10. doi: 10.1016/j.exphem.2015.09.007. Epub 2015 Oct 23.
11. Mao B., Huang S., Lu X., Sun W., Zhou Y., Pan X., Yu J., Lai M., Chen B., Zhou Q., Mao S., Bian G., Zhou J., Nakahata T., Ma F.: Early development of definitive erythroblasts from human pluripotent stem cells defined by expression of glycoprotein A (CD235a), CD34 and CD36. **Stem Cell Reports** 7:1-15,2016.
12. Morita M., Nishinaka Y., Kato I., Saida S., Hiramatsu H., Kamikubo Y., Heike T., Nakahata T., Adachi S.: Dasatinib induces autophagy in mice with Bcr-Abl-positive leukemia. **Int. J. Hematol.** DOI 10.1007/s12185-016-2137-5.
13. Ameku T., Taura D., Sone M., Numata T., Nakamura M., Shiota F., Toyoda T., Matsui S., Araoka T., Yasuno T., Mae S., Kobayashi H., Kondo N., Kitaoka F., Amano N., Arai S., Ichisaka T., Matsuura N., Inoue S., Yamamoto T., Takahashi K., Asaka I., Yamada Y., Ubara Y., Muso E., Fukatsu A., Watanabe A., Sato Y., Nakahata T., Mori Y., Koizumi A., Nakao K., Yamanaka S., Osahune K.: Identification of MMP1 as a novel risk factor for intracranial aneurysms in ADPKD using iPSC models. **Scientific Reports** 6:30013,2016.

14. Nodomi S., Umeda K., Saida S., Kinehara T., Hamabata T., Daifu T., Kato I., Hiramatsu H., Watanabe K., Kuwahara Y., Iehara T., Adachi S., Konishi E., Nakahata T., Hosoi H., Heike T.: CD146 is a novel marker for highly tumorigenic cells and a potential therapeutic target in malignant rhabdoid tumor. **Oncogene**.35: 5317-5327, 2016.
15. Nemoto A., Saida S., Kato I., Kikuchi J., Furukawa Y., Maeda Y., Akahane K., Honna-Oshiro H., Goi H., Kagami K., Kimura S., Sato Y., Okabe S., Niwa A., Watanabe K., Nakahata T., Heike T., Sugita K. and Inukai T.: Specific anti-leukemic activity of PD0332991, a CDK4/6 inhibitor, against Philadelphia-chromosome positive lymphoid leukemia. **Molecular Cancer Therapeutics**. 15(1):94-105,2016.
16. Taga T., Watanabe T., Tomizawa D., Kudo K., Terui K., Moritake H., Kinoshita A., Iwamoto S., Nakayama H., Takahashi H., Shimada A., Taki T., Ito E., Hiroaki Goto H., Koh K., Saito AM., Horibe K., Nakahata T., Tawa A., Adachi S.: Preserved high probability of overall survival with significant reduction of chemotherapy for myeloid leukemia of Down syndrome: A nationwide prospective study in Japan. **Pediatr. Blood Cancer** 63:248-254,2016.
17. Takahashi H., Watanabe T., Kinoshita A., Yuza Y., Moritake H., Terui K., Iwamoto S., Nakayama H., Shimada A., Kudo K., Taki T., Yabe M., Matsushita H., Yamashita Y., Koike K., Ogawa A., Kosaka Y., Tomizawa D., Taga T., Saito A.M., Horibe K., Nakahata T., Miyachi H., Tawa A., Adachi S.: High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukemia: A nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). **Br J Haematol**. 174(3):437-43,2016.
18. Yoshida M, Kitaoka S, Egawa N, Yamane M, Ikeda R, Tsukita K, Amano N, Watanabe A, Morimoto M, Takahashi J, Hosoi H, Nakahata T, Inoue H, Saito MK*, Modeling the early phenotype at the neuromuscular junction of spinal muscular atrophy using patient-derived iPSCs. **Stem Cell Reports**. 2015 Apr 14;4(4):561-8 doi: 10.1016/j.stemcr.2015.02.010
19. Suzuki NM, Niwa A, Yabe M, Hira A, Okada C, Amano N, Watanabe A, Watanabe K, Heike T, Takata M, Nakahata T, Saito MK*, Pluripotent cell models of Fanconi anemia identify the early pathological defect in human hemoangiogenic progenitors. **Stem Cells Transl Med**. 2015 Apr;4(4):333-8. doi: 10.5966/sctm.2013-0172. Epub 2015 Mar 11.
20. Yokoyama K, Ikeya M, Umeda K, Oda H, Nodomi S, Nasu A, Matsumoto Y, Izawa K, Horigome K, Kusaka T, Tanaka T, Saito MK, Yasumi T, Nishikomori R, Ohara O, Nakayama N, Nakahata T, Heike T, Toguchida J. Enhanced chondrogenesis of iPS cells from neonatal-onset multisystem inflammatory disease occurs via the caspase-1-independent cAMP/PKA/CREB pathway. **Arthritis Rheumatol**. 2015 Jan;67(1):302-14. doi: 10.1002/art.38912.
21. Shoji E., Sakurai H., Nishino T., Nakahata T., Heike T., Awaya T., Fujii N., Manabe Y., Matsuo M., Sehara-Fujisawa A.: Early pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy modelled in patient-derived human induced pluripotent stem cells. **Scientific Reports** 5:12831 DOI:10.1038/srep12831,2015.

22. Sakashita K, Kato I, Daifu T, Saida S, Hiramatsu H, Nishinaka Y, Ebihara Y, Ma F, Matsuda K, Saito S, Hirabayashi K, Kurata T, Uyen LT, Nakazawa Y, Tsuji K, Heike T, Nakahata T, Koike K.: In vitro expansion of CD34+CD38-cells under stimulation with hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia. **Leukemia**. 2015 Mar;29(3):606-14. doi: 10.1038/leu.2014.239.
23. Fukuta M, Nakai Y, Kirino K, Nakagawa M, Sekiguchi K, Nagata S, Matsumoto Y, Yamamoto T, Umeda K, Heike T, Okumura N, Koizumi N, Sato T, Nakahata T, Saito M, Otsuka T, Kinoshita S, Ueno M, Ikeya M, Toguchida J. Derivation of Mesenchymal Stromal Cells from Pluripotent Stem Cells through a Neural Crest Lineage using Small Molecule Compounds with Defined Media. **PLoS One**. 2014 Dec 2;9(12):e112291. doi: 10.1371/journal.pone.0112291. eCollection 2014.
24. Daifu T., Kato I., Kozuki K., Umeda K., Hiramatsu H., Watanabe K., Kamiya I., Taki T., Nakahata T., Heike T., Adachi S.: The clinical utility of genetic testing for t(8;16)(p11;p13) in congenital acute myeloid leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol**. 36(5):e325-7. 2014.
25. Honda Y., Tsuchida M., Zaike Y., Masunaga A., Yoshimi A., Kojima S., Ito M., Kikuchi A., Nakahata T., Manabe A.: Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic 1 leukemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). **Br J Haematol**.165(5):682-7. 2014.
26. Hasegawa D, Chen X, Hirabayashi S, Ishida Y, Watanabe S, Zaike Y, Tsuchida M, Masunaga A, Yoshimi A, Hama A, Kojima S, Ito M, Nakahata T, Manabe A. Clinical characteristics and treatment outcome in 65 cases with refractory cytopenia of childhood defined according to the WHO 2008 classification. **Br J Haematol**. 166(5):758-66. 2014.
27. Ochi K, Takayama N, Hirose S, Nakahata T, Nakauchi H., Eto K.: Multicolor staining of globin subtypes reveals impaired globin switching during erythropoiesis in human pluripotent stem cells. **Stem Cells Transl Med**. 3(7):792-800. 2014.
28. Moriwaki K., Manabe A., Taketani T., Kikuchi A., Nakahata T., Hayashi Y.: Cytogetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int. J. Hematol*. 100:478-484,2014.
29. Saito MK*, Matsunaga A, Takasu N, Yamanaka S. Donor recruitment and eligibility criteria for HLA-homozygous iPS cell bank in Japan. In: Ilic D (ed), **Stem cell banking**, Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, New York : Springer; 2014. p.67-76
30. 齋藤潤 再生医療-iPS細胞の応用. 日本呼吸器学会雑誌. 2014, 3(5), 625-629
31. 齋藤潤 患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデル作成研究 : 血液免疫疾患. 医学のあゆみ. 2015, 252(8), 899-903
32. 吉田路子、齋藤潤 脊髄性筋萎縮症. 遺伝子医学 MOOK. 2015, 27(0), 66-70
33. 鈴木直也、齋藤潤 Fanconi 貧血患者特異的 iPS 細胞研究の現状と展望. 遺伝子医学 MOOK. 2015, 27(0), 120-125
34. 齋藤潤、鈴木直也 疾患 iPS 細胞を用いた Fanconi 貧血の病態解明. 血液内科. 2015, 70(3), 362-367

35. 齋藤潤 臨床応用を目指した基礎研究 疾患モデル細胞、iPS 細胞を用いた毒性評価と創薬研究 難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解析. 日本臨床. 2015, 73(増刊 5), 423-428
36. 齋藤潤、中畑龍俊 iPS 細胞を使った血液疾患研究. 病理と臨床. 2015, 33(6), 582-586
37. 齋藤潤 再生医療用同種 iPS 細胞ストックのドナーリクルートについて. Organ biology. 2015, 22(2), 34-39
38. 中畑龍俊: II. 臨床応用を目指した基礎研究 疾患モデル細胞、iPS 細胞を用いた毒性評価と創薬研究「iPS 細胞を用いた疾患モデル研究(総論)」(増刊号 再生医療—新たな医療を求めて—) 日本臨床 37 巻増刊号 5 (通巻第 1080 号): 374-380, 2015.
39. 齋藤潤、中畑龍俊 血液・免疫疾患の iPS 細胞研究. 細胞. 2016, 48(2), 65-68
40. 中畑龍俊: iPS 細胞を用いた今後の医療. 長野県医学会雑誌 第 46 巻: 75-76 2016 年 3 月 26 日
41. 中畑龍俊、北村幸彦、神戸直智: 鼎談「肥満細胞の研究を通じて」. 皮膚アレルギーフロンティア 14(2):34-42, 2016 年 7 月.

(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 免疫疾患の解析について,口頭, 齋藤潤, 大阪リウマチカンファレンス, 2014/04/19, 国内
2. iPS 細胞が変えるリハビリテーションの未来—臨床応用の可能性—,口頭, 中畑龍俊, 第 49 回日本理学療法学会 2014/6/1, 国内
3. 疾患 i P S 細胞を用いた血液・免疫疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 第 5 回小児炎症研究会, 2014/06/21, 国内
4. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた 免疫疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 第 6 回炎症性腸疾患と免疫を語る会, 2014/06/26, 国内
5. iPS 細胞を用いた小児医療の将来,口頭, 中畑龍俊, 第 12 回小児白血病カンファレンス in OKAYAMA, 2014/8/2, 国内
6. iPS 細胞を用いた小児医療の将来,口頭, 中畑龍俊, 第 50 回中部日本小児科学会, 2014/8/10, 国内
7. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた 免疫疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 横浜小児先端セミナー, 2014/09/12, 国内
8. iPS 細胞時代: 医療はどうかわるか,口頭, 中畑龍俊, 日本早期認知症学会 (JSED) 第 15 回学術大会 in 佐倉, 2014/9/14, 国内
9. 臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近の iPS 細胞研究,口頭, 中畑龍俊, 第 38 回日本血液事業学会総会 2014/10/29, 国内
10. 再生医療用 iPS 細胞ストックの ドナーリクルートについて,口頭, 齋藤潤, 日本臓器保存生物医学学会, 2014/11/28, 国内
11. 疾患 i P S 細胞を用いた血液疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 京大病院 iPS 細胞・再生医療研究会, 2015/01/30, 国内

12. iPS 細胞研究の現状について,口頭, 齋藤潤, 徳洲会グループ平成 27 年 1 月度医療経営戦略セミナー, 2015/01/31, 国内
13. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた 血液疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 第 14 回日本再生医療学会総会, 2015/03/19, 国内
14. Modeling Human Neurological Disorders with Induced Pluripotent Stem Cells,口頭, Megumu K. Saito, 13th Asian and Oceania Congress of Child Neurology, 2015/05/16, 国外
15. CAPS の臨床と疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態研究,口頭, 齋藤潤, 第 114 回日本皮膚科学会総会, 2015/05/29, 国内
16. iPS 細胞を用いた難治性血液疾患の病態解析と新規治療法の開発,口頭, 中畑龍俊, 第 7 回信州血液疾患フォーラム, 2015/6/6, 国内
17. 疾患特異的 iPS 細胞を用いたドラッグスクリーニング,口頭,太田章, Gibco®@FORUM 2015 2015/7/9,国内
18. CAPS の iPS 研究について,口頭, 齋藤潤, 第 3 回 CAPS 勉強会, 2015/07/25, 国内
19. iPS 細胞を用いた今後の医療,口頭, 中畑龍俊, 第 66 回長野県医学会, 2016/7/26, 国内
20. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療ー,口頭, 中畑龍俊, 第 39 回阿蘇シンポジウム , 2015/8/1 国内
21. iPS 細胞を用いた血液疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 第 26 回長崎障害者支援再生医療研究会, 2015/09/01, 国内
22. 再生医療用 iPS 細胞ストックの ドナー選択基準について,口頭, 齋藤潤, レギュラトリーサイエンス学会, 2015/09/05, 国内
23. iPSC-derived monocytic cell lines use as a platform for phenotype-screening , 口頭,Akira Ohta,6th Symposium HTRF in Drug Discovery, 2015/9/14,国外
24. iPS 細胞研究の現状と今後の臨床展開ーいよいよ本格化する再生医療の創薬の世界ー,口頭, 中畑龍俊, 第 39 回日本血液事業学会総会, 2015/10/4 国内
25. iPS 細胞を用いた病態解析の試み,口頭, 齋藤潤, 小児リウマチ学会, 2015/10/10, 国内
26. iPS 細胞による小児免疫疾患の病態解析,口頭, 齋藤潤, 臨床免疫学会, 2015/10/22, 国内
27. iPS 細胞を用いた今後の医療. ,口頭, 中畑龍俊, ,第 29 回日本臨床内科医学会, 2015/11/12, 国内
28. iPS 細胞を用いた 血液疾患の創薬に向けた研究,口頭, 齋藤潤, 創薬シンポジウム, 2015/12/14, 国内
29. 疾患 iPS 細胞の創薬への応用,口頭,太田章, iPS 細胞を用いた疾患創薬研究 2015/12/14,国内
30. iPS 細胞を用いた血液疾患の疾患モデリング,口頭, 齋藤潤, 細胞アッセイ研究会, 2016/01/19, 国内
31. iPS 細胞を用いた 自己炎症疾患研究の現状と展望,口頭, 齋藤潤, 第 9 回自己炎症疾患研究会, 2016/02/06, 国内
32. 血液疾患 iPS 細胞モデルと創薬,口頭, 齋藤潤, 第 15 回日本再生医療学会総会, 2016/03/17, 国内
33. iPS 細胞を用いた研究の現状について,口頭, 齋藤潤, 国立病院機構治験・臨床研究推進連絡会議, 2016/03/25, 国内

34. iPS 細胞の小児難治性疾患への応用, 口頭, 中畑龍俊, 岡山県小児科医会総会・講演会, 2016/4/10, 国内
35. iPS 細胞をもちいた自己炎症性疾患の病態解析, 口頭, 齋藤潤, 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016/04/21, 国内
36. Defined laminin matrices を用いた 多能性幹細胞からの血管内皮細胞分化, 口頭, 齋藤潤, マトリクソーム科学 (ニッピ) 寄附研究部門 開設記念シンポジウム, 2016/06/02, 国内
37. Monocytic cell lines established from patient specific iPS cells serve a versatile platform for phenotype-based compound screening, 口頭, Megumu Saito, ヨーロッパリウマチ学会, 2016/06/10, 国外
38. 疾患 iPS 細胞を用いた血液・免疫難病の病態解析と創薬へ向けた研究, 口頭, 齋藤潤, 日本炎症・再生医学会, 2016/06/16, 国内
39. 自己炎症性疾患の iPS 細胞を用いた解析, 口頭, 齋藤潤, 日本炎症・再生医学会, 2016/06/17, 国内
40. iPS 細胞を用いた 先天性免疫疾患の解析について, 口頭, 齋藤潤, 第 14 回 iPS 細胞・再生医学研究会, 2016/07/01, 国内
41. iPS 細胞研究の最前線, 口頭, 中畑龍俊, 第 40 回日本小児皮膚科学会 2016/7/2, 国内
42. 臍帯血中の造血幹細胞発見秘話と最近の iPS 細胞研究, 口頭, 中畑龍俊, 第 4 回臍帯血による再生医療研究会学術集会, 2016/7/24, 国内
43. 第 2 期科学委員会報告書について、CPC(Cell Precessing Center)専門部会. 口頭, 中畑龍俊, PMDA 科学委員会シンポジウム, 2016/8/4, 国内
44. iPS 細胞研究の最前線 (造血器腫瘍への応用を含めて), 口頭, 中畑龍俊, 第 2 回新宿血液疾患懇話会, 2016//9/2, 国内
45. New Medicinal Development Brought by iPS Cells, 口頭, 中畑龍俊, 第 13 回 DIA 日本年会, 2016/11/13, 国内
46. Decoding the pathophysiology of immunological disorders using human iPS cells, 口頭, Megumu K. Saito, JAPAN-SPAIN JOINT WORKSHOP ON NANOMEDICINE RESEARCH, 2016/12/01, 国外
47. iPS 細胞を用いた今後の医療, 口頭, 中畑龍俊, 平成 28 年度秋季群馬医学会, 2016/12/10, 国内
48. 疾患特異的 iPS 細胞樹立のための 基盤形成事業について, 口頭, 齋藤潤, 東京女子医科大学公開シンポジウム「自閉症・発達障害の成因解明と将来の治療に向けて」, 2017/01/07, 国内
49. iPS 細胞の医学応用へ向けた研究の現状について, 口頭, 齋藤潤, 京都私立病院協会講演会, 2017/01/24, 国内
50. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた自己炎症性疾患の病態解析と創薬に向けたアプローチ, 口頭, 齋藤潤, 愛媛大学プロテオサイエンスセンターシンポジウム, 2017/02/11, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. iPS 細胞が切り開く今後の医療, 中畑龍俊, 大阪ロータリークラブ例会 2014/4/11, 国内
2. iPS と小児疾患、どこまで来たの?, 齋藤潤, ラジオ Nikkei 小児診療 Up-to-DATE, 2014/10/08, 国内

3. iPS 細胞の小児がん治療への様々な応用, 中畑龍俊, 東京都福祉保健局委託事業小児がん早期診断推進研修会 公開シンポジウム「小児がん治療の現在, 2015/2/11, 国内
4. 迫る再生医療革命, 齋藤潤, NHK 今日の健康, 2015/04/27, 国内
5. 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発, 中畑龍俊, 平成 28 年度再生医療プログラム間連携のための情報交換会, 2016/5/31, 国内
6. iPS 細胞を用いた今後の医療, 中畑龍俊, 再生つばさの会名古屋医療講演会, 2016/9/24, 国内
7. 患者さんの細胞で病気を調べる, 齋藤潤, NHK文化センター京都教室 特別講座, 2016/12/28, 国内
8. iPS 細胞の実用化、将来性と産業化, 太田章, メディック・ハイデック 10 周年記念シンポジウム, 2017/2/3, 国内

(4) 特許出願