15. iPS細胞の治療応用

近藤 孝之^{1) 2)} 井上 治久²⁾ 高橋 良輔¹⁾

要 旨

ヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPS cells) は 2006 年にその樹立が報告されて以来, 患者由来のiPS細胞をもちいた疾患モデル研究が進み, 一方で再生治療の細胞リソースとしてのiPS細胞利用も始まりつつある. 今後も, iPS細胞技術に基づいた創薬研究や安全な臨床治験の実施へ向け, ますますの医学・生物学分野への幅広い貢献が期待されている.

[日内会誌 102 : 2015~2022, 2013]

Key words iPS細胞, 創薬研究, 再生医療

はじめに

2006 年に初めて報告された人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells : iPS細胞)¹⁾の開発は, 大きな衝撃を持って受け止められた. これは体細胞から幹細胞を誘導できるという科学的な重要性もさることながら, 神経系疾患の基礎研究および臨床医学のフィールドにおいても革新的な発見であった. 実際iPS細胞の技術開発からわずか数年で, 疾患特異的iPS細胞を用いた神経疾患研究成果が次々と報告されるようになり, iPS細胞を用いた再生治療研究も始まろうとしているなど, 研究と治療の両者における応用が爆発的に進んでいる. 本稿では, iPS細胞を用いた神経疾患研究と再生医療の現状を, 我々が最近報告した知見とともに紹介しながら, 今後の展望について述べたい.

1. ヒト多能性幹細胞の歴史とiPS細胞の開発

1998 年に, ヒト由来の多能性幹細胞である胚性幹細胞 (embryonic stem cells : ES細胞) は, 初めて樹立された. ヒトES細胞はその未分化状態を保ったまま, ほぼ無限に増殖を繰り返すことが可能であり, 心筋細胞・肝細胞・神経細胞などへの*in vitro*における分化誘導法研究法が進められてきた. 特に神経・精神疾患領域においては, 生検材料などの生きたヒト研究検体を得ることができなかったため, ヒトES細胞から神経細胞への分化誘導法についても精力的に研究されてきた. このような状況の中で山中らは, 2006 年にマウスで¹⁾, 2007 年にはヒトで²⁾, ES細胞に発現している遺伝子を体細胞に導入することによりES細胞に匹敵する多能性をもつ幹細胞

¹⁾ 京都大学医学研究科臨床神経学, ²⁾ 京都大学iPS細胞研究所

New and Future Treatments for Neurological Disorders—Knowledge Essential to Daily Clinics and Future Prospects. Topics : 15. Therapeutic application of iPS cells.

Takayuki Kondo^{1) 2)}, Haruhisa Inoue²⁾ and Ryosuke Takahashi¹⁾ : ¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan and ²⁾Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan.

トピックス

図 1. iPS細胞による神経疾患研究と再生医療

胞を樹立し、iPS細胞と命名した。すなわち皮膚線維芽細胞に、レトロウィルスベクターを用いてES細胞に発現している遺伝子であるOct3/4・Sox2・Klf4・c-Mycの4因子を導入することで、ほぼ無限に増殖し、内・中・外胚葉それぞれへの分化能力を有する細胞株が樹立された(図1)。そしてiPS細胞の樹立もより効率でより安定した方法を目指して開発が進み、皮膚線維芽細胞のみではなくリンパ球・抜歯後の歯髄・臍帯血幹細胞・毛根角化細胞なども樹立材料として使用できるようになった。さらに、先行開発されていたES細胞からの神経細胞分化誘導技術がほぼそのままiPS細胞に応用出来ることもわかり、神経疾患研究および再生医療開発の基盤が整った。

2. 患者iPS細胞を用いた神経・精神疾患モデル開発

2008年、ハーバード大学のグループが遺伝性

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の皮膚線維芽細胞からiPS細胞を作製した。そのiPS細胞は患者の遺伝子変異をそのままひきついでいること、運動神経細胞に分化誘導可能であることが示された。これ以後、非常に多岐にわたる神経疾患のiPS細胞を用いた病態再現が報告されるようになった(表)。iPS細胞をもちいた神経疾患のモデリングは、遺伝子変異を伴う家族性疾患を中心に始まったが、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)・パーキンソン病・統合失調症ではそれぞれ孤発性患者由来のiPS細胞をもちいた病態再現が行われている。そして、2012年には家族性自律神経失調症のiPS細胞を用いて、大規模化合物スクリーニングが報告されるなど創薬研究も始まっている³⁾。

3. 患者iPS細胞を用いたアルツハイマー病モデル開発

ADは進行性の記憶力低下を中心とした臨床症状を呈する神経変性疾患である。ADの脳内では、アミロイドベータ蛋白 (amyloid beta protein : A β) が不溶性の線維状重合構造をとり、細胞外に老人斑として沈着する。A β は、アミロイド前駆蛋白 (amyloid precursor protein : APP) から β セクレターゼ・ γ セクレターゼによる二段階の酵素切断で切り出され、シナプス間隙を含む細胞外に分泌される。剖検脳における老人斑の分布解析、線維状A β を蓄積する遺伝子改変マウスの解析、APP遺伝子過剰発現する培養細胞株の解析などから、細胞外A β を起点として神経細胞死が導かれるとする「アミロイドカスケード仮説」が広く受け入れられてきた。この仮説に基づいたA β のワクチン療法治験が実施され、老人斑の除去には成功したが、認知機能低下の進行を抑制することはできなかった⁴⁾。一方で、不溶性線維状A β ではなく、シナプス機能異常を引き起こし、より強い細胞毒性を持つ可溶性A β 凝集物 (A β オリゴマー) が重要であるという仮説が提唱された。AD患者神経のA β オリゴマー蓄積量は認知機能低下と相関することが示されている。そしてこのオリゴマー仮説を支持する例としてAPP E693delta変異による家族性ADが報告され、老人斑を可視化するPIB-PET検査では線維状A β の蓄積は認められず、この変異APP E693delta過剰発現マウスでは細胞内A β オリゴマーの蓄積が示されていた⁵⁾。

そこで我々は、疾患特異的iPS細胞を用いてA β オリゴマー仮説を検討した⁶⁾。APP E693delta変異を有する家族性AD患者からiPS細胞を樹立し、APP E693delta変異を有する家族性AD患者iPS細胞を樹立し、新たに改変した分化誘導方法を用いて大脳皮質の分子マーカーであるTBR1

やSATB2といった転写因子を発現する、成熟神経細胞へ分化誘導させた (図2)。するとAPP E693delta変異をもつ神経細胞およびアストロサイトでは、細胞外に分泌されるA β 量が著しく少なく、細胞質内にA β オリゴマーの蓄積を認めた。そして、細胞質内A β オリゴマーの蓄積が、小胞体ストレスと酸化ストレスという細胞ストレスを生じさせ、細胞死を誘導することを見出した。そしてこの小胞体ストレスを標的として、複数種の化合物の薬剤評価をしたところ、ドコサヘキサエン酸 5 μ Mを培地に添加すると小胞体ストレスを緩和し、細胞死を抑制した。このドコサヘキサエン酸の添加濃度を 20 μ M以上に上げると逆に小胞体ストレスが増加し、至適濃度の存在が示唆された。さらにわれわれは複数の孤発性AD患者からもiPS細胞を樹立し同様に大脳皮質神経細胞へ分化させた解析を行った結果、一人の孤発性AD患者由来神経細胞において、APP E693delta変異がないにもかかわらず細胞質内A β オリゴマーの蓄積と同様の細胞ストレスが生じていることを見いだした。

以上のことから、臨床症状で規定された孤発性ADの背景にひそむ病態は単一ではなく、個々の患者の病態特性に基づいた治療を行う必要性が示唆された。

4. 患者iPS細胞を用いた神経・精神疾患モデリングの展望

現在までの所、iPS細胞をもちいた神経疾患モデリングの多くが既知の病態再現にとどまっている。この背景として、樹立したiPS細胞のclonal variation (細胞の分化特性などが少しずつクローン毎に異なること) が病態解析のノイズとなってしまうことが原因の一つに挙げられる⁷⁾。しかし、iPS細胞の樹立と評価法の検討がなされ、神経系細胞への分化誘導技術は日進月歩で改善され続けており克服されるであろう。また、単一

トピックス

表. ヒトiPS細胞を用いた疾患モデリング研究

疾患	遺伝子変異	表現形	文献
アルツハイマー病	<i>APP</i> E603Δ homo <i>APP</i> V717L hetero 孤発例	細胞内Aβオリゴマー (E693A, 孤発例) Aβ42/40 ↑ (V717L) 小胞体ストレス・酸化ストレス 神経細胞死	Kondo et al. Cell Stem Cell. 2013 Apr 4; 12(4) : 487-96.
アルツハイマー病	<i>APP</i> duplication	Aβ40 ↑ タウリン酸化 (pT231) ↑ GSK-3β活性化	Israel et al. Nature. 2012 Jan 25; 482(7384) : 216-20.
アルツハイマー病	<i>PS1</i> A246E hetero <i>PS2</i> N141I hetero	Aβ42/40 ↑	Yagi et al. Hum Mol Genet. 2011 Dec 1; 20(23) : 4530-9.
ダウン症候群	Chr.21 trisomy	Aβ40 ↑ 線維状Aβ42 沈着 タウリン酸化 (pT231, pS396) ↑	Shi. Et al. Sci Transl Med. 2012 Mar 7; 4(124) : 124ra29.
筋萎縮性側索硬化症	<i>TARDBP</i> G298S hetero <i>TARDBP</i> M337V hetero <i>TARDBP</i> Q343R hetero	TDP43 ↑, 不溶性TDP43の蓄積 神経突起の短縮	Egawa/Kitaoka et al. Sci Transl Med. 2012 Aug 1; 4(145) : 145ra104.
筋萎縮性側索硬化症	<i>TARDBP</i> M337V hetero	細胞質可溶性TDP43 ↑ 神経細胞死	Billican et al. PNAS. 2012 Apr 10; 109(15) : 5803-8.
筋萎縮性側索硬化症	<i>TARDBP</i> M337V hetero	細胞質可溶性TDP43 ↑ アストロサイト細胞死	Serio et al. PNAS. 2013 Mar 19; 110(12) : 4697-702.
筋萎縮性側索硬化症	<i>VAPB</i> P56S hetero	VAPB ↓ (線維芽細胞・iPS・神経) 過剰発現と異なりVAPB封入体なし MG132 存在下VAPB不安定性 ↑	Mitne-Neto et al. Hum Mol Genet. 2011 Sep 15; 20(18) : 3642-52.
脊髄性筋萎縮症	<i>SMA</i> Exon7 deletion	運動神経細胞誘導効率低下 核内GEM数の低下	Ebert et al. Nature. 2009 Jan 15; 457(7227) : 277-80.
球脊髄性筋萎縮症	<i>AR</i> CAG repeat	アンドロゲン受容体凝集亢進 (Dihydrotestosterone負荷時)	Nihei et al. J Biol Chem. 2013 Mar 22; 288(12) : 8043-52.
パーキンソン病	<i>LRRK2</i> G2019S hetero	ドパミン神経分化 神経突起の短縮 TH陽性細胞 ↓ (H2O2 負荷) 活性型Caspase3 ↑ (6-OHDA負荷)	Nguyen et al. Cell Stem Cell. 2011 Mar 4; 8(3) : 267-80.
パーキンソン病	<i>LRRK2</i> G2019S hetero 孤発例	αシヌクレイン蓄積 神経突起の短縮, オートファジー ↑ 活性型Caspase3 ↑	Sanchez et al. EMBO Mol Med. 2012 May; 4(5) : 380-95.
パーキンソン病	<i>LRRK2</i> G2019S hetero 患者・健常人由来細胞に遺伝子編集	神経突起の短縮 活性型Caspase3 ↑ (6-OHDA負荷) 活性型Caspase3 ↑ (Rotenone負荷) Tau ↑, pTau ↑, αシヌクレイン ↑ ERKリン酸化 ↑	Reinhardt et al. Cell Stem Cell. 2013 Mar 7; 12(3) : 354-67.
パーキンソン病	<i>PINK1</i> V170G homo	PINK1 依存性PARKINのミトコンドリア局在 移動とコピキチン化, Mitophagyの障害 (Valinomycin刺激下)	Rakovic A et al. J Biol Chem. 2013 Jan 25; 288(4) : 2223-37.
パーキンソン病	<i>PINK1</i> Q456X homo <i>PINK1</i> V170G homo	Parkinのミトコンドリア局在変化 ミトコンドリアの数 ↑, PGC-1α ↑	Seibler P et al. J Neurosci. 2011 Apr 20; 31(16) : 5970-6.
パーキンソン病	<i>PINK1</i> Q456X homo <i>LRRK2</i> R1441C hetero <i>LRRK2</i> G2019S hetero	ROS ↑ (Valinomycin負荷) ミトコンドリア呼吸鎖機能異常 軸索内ミトコンドリア輸送ランダム化	Cooper et al. Sci Transl Med. 2012 Jul 4; 4(141) : 141ra90.
パーキンソン病	<i>PARKIN</i> ex2-4 deletion <i>PARKIN</i> ex6,7 deletion	酸化ストレス亢進 αシヌクレイン蓄積	Mol Brain. 2012 Oct 6; 5: 35.
パーキンソン病	<i>SNCA</i> triplication	細胞内・上清中のαシヌクレイン ↑	Devine et al. Nat Commun. 2011 Aug 23; 2: 440.

表. 続き

疾患	遺伝子変異	表現形	文献
パーキンソン病	SNCA triplication	α シヌクレイン↑ 活性型Caspase3 ↑ (H2O2 負荷)	Byers et al. PLoS One. 2011;6(11):e26159.
前頭側頭葉型認知症	PGRN S116X hetero	PGRN ↓ MEK-MAPK経路優位 (>PI3-AKT経路)	Almeida et al. Cell Rep. 2012 Oct 25;2(4):789-98.
家族性自律神経失調	IKBKAP Exon20 skip homo	神経堤細胞でのスプライシング変化 遊走能低下	Nature. 2009 Sep 17;461(7262):402-6.
家族性自律神経失調	IKBKAP Exon20 skip homo	IKBAP発現低下	Nat Biotechnol. 2012 Dec;30(12):1244-8.
Machado-Joseph病	ATXN3 CAG繰り返し配列延長 hetero	ATXN3 不溶性凝集 (グルタミン酸刺激過剰興奮下)	Nature. 2011 Nov 23;480(7378):543-6.
ハンチントン病	Huntingtin CAG繰り返し配列延長 hetero	細胞死 (神経栄養因子除去条件)	PLoS Curr. 2010 Oct 28;2:RRN1193.
ハンチントン病	Huntingtin CAG繰り返し配列延長 hetero	活性型Caspase3 ↑ 細胞死 (神経栄養因子除去条件)	Cell Stem Cell. 2012 Aug 3;11(2):264-78.
ハンチントン病	Huntingtin CAG繰り返し配列延長 hetero	細胞死, Caspase3 活性化↑ (神経栄養因子除去条件)	Cell Stem Cell. 2012 Aug 3;11(2):253-63.
脆弱X症候群	FMR1 CGG繰り返し配列延長 homo	FMR1 遺伝子座メチル化↑ FMR1 発現↓ 神経突起長↓	PLoS One. 2011;6(10):e26203.
Dravet症候群	SCN1A R1645* hetero	GABA神経の発火頻度低下	Mol Brain. 2013 May 2;6:19
Dravet症候群	SCN1A F1415I hetero SCN1A Q1923R hetero	発作性脱分極変位	Hum Mol Genet. 2013 Jun 27
Timothy症候群	CACNA1C G406 hetero	TH発現↑, ノルエピネフリン放出↑, ドパミン放出↑	Nat Med. 2011 Nov 27;17(12):1657-62
Rett症候群	MeCP2 T158M	MeCP2 発現低下 Tuj1 陽性神経細胞減少	Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Aug 23;108(34):14169-74.
Rett症候群	MeCP2 Q244X MeCP2 R308C	神経細胞でMeCP2 発現↓ 軸索上のVGLUT1 陽性puncta ↓ 神経細胞体サイズ↓ 神経自発興奮頻度↓ シナプス後電位発火頻度↓	Cell. 2010 Nov 12;143(4):527-39.
統合失調症	孤発例	シナプス結合能↓ 神経突起↓, シナプス数↓ シナプス発火頻度・興奮頻度→	Nature. 2011 May 12;473(7346):221-5.
ゴーシェ病	Gcase N370S/84GG insertion	α シヌクレイン蓄積↑ 不溶性 α シヌクレイン貯留	Cell. 2011 Jul 8;146(1):37-52.

APP: amyloid precursor protein, PS: presenilin, TARDBP: TAR DNA-binding protein, VAPB: vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C, SMA: spinal muscular atrophy, AR: androgen receptor, LRRK2: leucine-rich repeat kinase 2, PINK1: PTEN-induced putative kinase 1, SNCA: synuclein-alpha, PGRN: progranulin, IKBKAP: inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, ATXN: ataxin, FMR1: fragile X mental retardation 1, SCN1A: sodium channel gene 1A, CACNA1C: calcium channel alpha 1C, MeCP2: methyl CpG binding protein 2, GSK3: glycogen synthase kinase 3, TH: tyrosine hydroxylase, 6-OHDA: 6-hydroxydopamine, PGC-1: PPAR- γ co-activator-1, ROS: reactive oxygen species, VGLUT: vesicular glutamate transport protein, vesicular glutamate transporter

トピックス

図 2. ヒトiPS細胞から大脳皮質神経細胞への分化誘導

		若年性アルツハイマー		高齢発症アルツハイマー	
		APP-E693Δ	APP-V717L	孤発性 1	孤発性 2
細胞外Aβ（42/40 比）		±（→）	＋（↑）	＋（→）	＋（→）
細胞内Aβ オリゴマー	iPS細胞から作製した 神経細胞	＋＋＋	なし	なし	＋＋
	iPS細胞から作製した アストロサイト	＋	なし	なし	±
βセクレターゼ阻害剤の反応		あり	N.D.	N.D.	あり
小胞体ストレス		＋＋	－	－	＋
酸化ストレス		＋＋	－	－	＋
DHAの反応		あり	N.D.	N.D.	あり

図 3. アルツハイマー病患者由来のiPS細胞をもちいた、Aβオリゴマー病態の再現と薬剤評価

遺伝子病については、TALEN (transcription activator-like effectors) やCRISPR (clusters of regularly interspaced short palindromic repeats)/Cas9 による遺伝子改変技術⁸⁾を用いて、clonal variationを克服する試み⁹⁾もなされ日々進歩し続けている。

また、既存のモデル動物や細胞株では孤発性疾患の解析は困難である。しかしiPS細胞の大きな利点として、孤発性疾患患者の一次ゲノム情報をすべて引き継いだ神経系細胞が得られる点がある。そして、孤発例の臨床病型や、外的環境因子に基づいた病態修飾の知見、近年技術革新が著しい次世代シーケンサーをもちいたエク

ソーム解析結果などと融合する形で、iPS細胞の疾患表現形を基盤として孤発性疾患を再分類し、再分類に準じた治療法選択を提案できるようになる可能性がある。

5. iPS細胞を用いた神経疾患の再生医療

ヒト神経系細胞の中でも神経細胞は、一度障害・脱落すると有意な自然再生をすることはないと考えられており、臓器再建をゴールとする再生医療においては何らかの外来細胞を移植する必要がある。この外来細胞のリソースとしては、間葉系幹細胞を始めとした体性幹細胞、胎

児神経細胞，ES細胞が先行してきた。体性幹細胞は自家移植できる点で優れるが，神経系疾患の治療リソースとしては効果が不十分であった。

胎児神経細胞は，パーキンソン病に対する中絶胎児中脳組織を用いた脳内細胞移植治療として1980年に始まり，欧米を中心に現在までに約400例の手術が行われてきた。一部の症例では劇的な効果が認められ，移植後10年以上経っても移植した細胞が脳内で生存し続け臨床的な効果も持続したと報告されている¹⁰⁾。一方で，二重盲検試験における治療効果が60歳以下あるいは中軽症例に限られたこと，移植片による不随意運動の合併症が一部の症例で生じたことなど問題点もあるが，最も有望な対象疾患の一つと考えられる。最近になり，米国ではEmory大学とNeuralstem社が中心となり胎児脊髄由来神経幹細胞をALS患者脊髄に移植する臨床試験が始まっている。既に第一相試験で安全性が確認され，2013年4月に第二相試験が米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration：FDA）により承認された。

ES細胞は，1998年に初めて樹立された後再生医療リソースとして大いに期待されたが，宗教および倫理的側面・安全性の確保・異種動物由来因子除去の問題から臨床試験になかなか進むことができなかった。しかし2010年にFDAが2社3案件の申請を承認，Geron社によるES細胞由来のオリゴデンドログリア前駆細胞を用いた亜急性脊髄損傷治療（2011年11月に経営的問題で中止），ACT社によるES細胞由来の網膜色素上皮細胞を用いたスタガルト病・加齢性黄斑変性治療が（2013年4月に初めての移植施行と公表），それぞれ第一相臨床試験として開始された。また，California Stem Cell社が脊髄性筋萎縮症I型に対してES細胞由来運動神経細胞の移植治療を，FDA申請中だが2013年7月現在保留中である。

iPS細胞は，ES細胞を用いた臨床試験実施への

取り組みをふまえ，本邦でも厚生労働省の審査委員会を中心に法整備が進んでいる。中でも加齢性黄斑変性症を対象として，iPS細胞から分化誘導した網膜細胞移植治療が2014年夏からの開始に向けて認可された。続けて，パーキンソン病や脊髄損傷に対しても，臨床試験を目指した取り組みが進んでおり，数年前には予想し得なかったスピードでiPS細胞の再生医療応用が進んでいる。

一方で克服すべき課題も残されており，iPS細胞の樹立メカニズム自体や，多能性幹細胞から分化誘導した移植グラフトに混じた未分化細胞からの腫瘍形成能について，いまだ未解明の点も多い。そのため慎重な安全性評価も，徹底する必要がある。さらにもう一つの課題として，移植に伴う拒絶反応が挙げられる。iPS細胞の自家移植は，樹立と安全性確認に要する時間・コストの観点から現実的でないため，免疫抑制剤の投与が必要となる。そこで本邦においてはHLA-A, B, DRの3遺伝子座についてホモ型であるドナー由来のiPS細胞株を50株作成しバンク化しておくことで，将来的な移植治療を見据えた時日本人の90.7%をカバーできることが報告されている¹¹⁾。このバンク化されたiPS細胞の安全性をあらかじめ十分確認しておくことで，比較的病状進行の速い疾患においても，安全性が高く拒絶反応の少ない細胞移植治療を速やかに実施できることが，将来的に期待される。

おわりに

iPS細胞を用いた神経疾患研究と再生医療は，iPS細胞技術の開発からわずか数年で創薬や再生医療開発にまで達しようとしている。今後もこのトレンドはますます加速されることが予想される。医療者として冷静に有用性と安全性を念頭におきつつ，最終ゴールである患者の治療につながる展開に期待したい。

トピックス

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 : 663–676, 2006.
- 2) Takahashi K, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131 : 861–872, 2007.
- 3) Lee G, et al: Large-scale screening using familial dysautonomia induced pluripotent stem cells identifies compounds that rescue IKBKAP expression. *Nat Biotechnol* 30 : 1244–1248, 2012.
- 4) Holmes C, et al: Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372 : 216–223, 2008.
- 5) Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, et al: A mouse model of amyloid beta oligomers : their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. *J Neurosci* 30 : 4845–4856, 2010.
- 6) Kondo T, et al: Modeling Alzheimer's Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular Abeta and Differential Drug Responsiveness. *Cell Stem Cell* 2013.
- 7) Onder TT, Daley GQ: New lessons learned from disease modeling with induced pluripotent stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 22 : 500–508, 2012.
- 8) Wei C, et al: TALEN or Cas9 - Rapid, Efficient and Specific Choices for Genome Modifications. *J Genet Genomics* 40 : 281–289, 2013.
- 9) Reinhardt P, et al: Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. *Cell Stem Cell* 12 : 354–367, 2013.
- 10) Kordower JH, et al: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 14 : 504–506, 2008.
- 11) Nakatsuji N, et al: HLA-haplotype banking and iPS cells. *Nat Biotechnol* 26 : 739–740, 2008.