

## ファクトシート（科学的知見に基づく概要書）

### 幹細胞を用いた神経障害性疼痛モデル作製の厳格な方法: 研究者のための指針

- Pascal Röderer, PhD, Institute of Neurophysiology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; Scientific Center for Neuropathic Pain Aachen SCN<sup>AACHEN</sup>, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany.
- Hajira Elahi, PhD, Department of Pain Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.
- Patrick Dougherty, PhD, Department of Pain Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.
- Angelika Lampert, MD, Institute of Neurophysiology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; Scientific Center for Neuropathic Pain Aachen SCN<sup>AACHEN</sup>, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany.
- Franziska Denk, DPhil, Wolfson Sensory, Pain and Regeneration Centre (SPaRC), Guy's Campus, King's College London.
- Margarita Calvo, PhD, Faculty of Biological Sciences, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; Anesthesiology Division, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Neil O'Connell, PhD, Centre for Health and Wellbeing Across the Lifecourse, Department of Health Sciences, Brunel University London, London, UK.

#### はじめに

このファクトシートは、ヒト幹細胞由来の *in vitro* モデルを用いた神経障害性疼痛のモデル化に関する主要な情報源と推奨事項をまとめ、疼痛研究と幹細胞研究の橋渡しを目的としています。従来の神経障害性疼痛の前臨床モデルの臨床への外挿には限界があるため、人を基盤とした堅牢な実験系構築に関心が高まっています。その結果、人工多能性幹細胞（iPS細胞）由来の感覚神経（iSNs）が、臨床応用への高い可能性を秘めた主要な実験系プラットフォームとして注目されています。これらのモデルは、既存の多くのアプローチに比べて拡張性が高く、ヒトの遺伝的多様性を再現できるという重要な利点を備えており、ヒト感覚神経における機能評価や薬物スクリーニングを直接行うことが可能となります。

現在、同技術を用いて多様な神経障害性疼痛をモデル化した報告がますます増えています。このような急速な拡大は、実験結果の厳密性や再現性、臨床的妥当性を担保するために、標準化され

た方法論的枠組みの整備が必要とされています。重要な点として、iPS細胞を用いた神経疾患のモデル化は確立された研究分野です。この分野における数多くの報告 [13,15,26]は強固な学術的基盤を成しており、そこで確立された最良の手法を感覚および疼痛の神経生物学へと応用することができます。

### **iPS細胞を用いた神経障害性疼痛モデルの例**

遺伝的疼痛疾患の *in vitro*モデルは、患者特有の特徴をiSNsにおいて再現することに成功しています。Nav1.7の機能獲得型変異による遺伝性肢端紅痛症のモデルでは、患者由来のiSNsにおいて、対照群と比較して自発活動、発火頻度およびバースト頻度の増加に加え、熱感受性の亢進が認められました[1, 6, 37]。小径線維ニューロパチー患者由来のモデルにおいても同様の結果が得られています。薬物介入によりiSNsの発火活動を正常化させた事例では、後に臨床応用にも成功しています[41]。また、Nav1.7の機能喪失型変異が原因の先天性無痛症では[36]、同患者由来のiSNsにおいて予想通り興奮性の低下が観察されています[36]。

遺伝性感覚ニューロパチーのiSNモデルにおいて、電気生理学的な性質の変化や神経突起伸長の障害に加えて、ニューロトロフィンシグナルの障害や傍絞輪部の構造異常が報告されています [9]。同様に、ファブリー病のiSNモデルでは、軸索誘導の障害が報告されています [17]。がん化学療法誘発性末梢神経障害における神経毒性に関する研究では、細胞毒性や神経障害、細胞内ストレスおよびアポトーシス関連遺伝子発現の増加に加えて、神経突起伸長障害や突起退縮および軸索の断片化などの形態変化が投与量依存的に観察されます[5,20,38,50]。

単に神経障害性疼痛の病態をモデル化するためだけではなく、動物モデルでの発見をヒト *in vitro*システムへ応用するためのツールとしてもiSNsが利用されており、炭疽毒素を介したPKAシグナル伝達の調節や過活動状態の侵害受容器の化学遺伝学的サイレンシングなどがその例として挙げられます[45,60]。

### **被験者の募集および幹細胞リポジトリ**

iPS細胞を用いた研究プロジェクトのためにドナーを募集する際には、各機関の倫理承認の必要性を明確にし、ドナーに対しインフォームドコンセントを得るために包括的な情報を提示することが不可欠です。同意説明資料に記載すべき情報については、Orzechowskiら[44]によって提案・要約されており、研究の背景情報、将来の（商業的な）研究に細胞を使用する可能性、患者由来の材料および細胞株の保存方法、ならびに偶発的な発見に至った際の対応などが含まれる必要があります。可能であれば人口統計、病院、医療、診断および遺伝学的な詳細データが収集され、作成された細胞株に紐づけられることが推奨されます[13]。iPS細胞を用いた研究の対象集団は、その研究目的に合わせて選定されるべきであり、適切な代表例や多様性に富むサンプルとなるように努める必要があります。

新たな研究に向けたiPS細胞株の初期化に加えて、既に初期化されたiPS細胞株や対照群あるいは疾患を背景に持つ品質管理されたiPS細胞株は、様々な細胞バンクやリポジトリ、あるいは最初に作製し論文発表した研究室から直接入手することができます。以下に、世界の主要な多能性幹細胞バンクのリストを示します：

African iPSC Initiative, CellBank Australia, Coriell, European Bank for Induced Pluripotent Stem Cells, HipSci, Indian Stem Cell Repository, National Stem Cell Bank Korea, New York Stem Cell Foundation Repository, NINDS Human Cell and Data Repository, RIKEN BRC Japan, the Human Pluripotent Stem Cell Registry, UK Stem Cell Bank, WiCell.

### 細胞の初期化および幹細胞の品質管理

2006年にエピジェネティックな細胞の初期化が発見されて以来、再現性、ゲノムの完全性、および生物学的関連性を確保するために確立されたプロトコールおよび品質管理基準に支えられることで、iPS細胞技術は堅牢で広く用いられるプラットフォームとなりました。このため、神経障害性疼痛のメカニズムをモデル化するにあたりiPS細胞株を樹立し使用する場合には、いくつか重要な検討事項があります。

体細胞は初期化後も継続して、後天性の遺伝子変異およびエピジェネティックな変異を保持する可能性があるため、初期化に使用した組織の供給源を注意深く選択し、明確に報告する必要があります[43]。例えば、皮膚線維芽細胞は紫外線および加齢に伴う変異を蓄積している可能性があり、それらから樹立されたiPS細胞株にも引き継がれる場合があります [40,56]。可能であれば、採取が容易であり、環境要因による変異のリスクが低いことなどの利点があるため、末梢血単核細胞（PBMCs）を使用することが望ましいです。挿入突然変異を最小限に抑えるため、センダイウイルスやエピソーマルプラスミド、mRNAベースの手法などのゲノムに組み込まれない方法で初期化されるのが望ましいとされています。iPS細胞株は染色体分析、コピー数解析によりゲノム安定性を評価するべきであり、また特に遺伝的な原因に基づく疼痛研究の場合は、女性ドナー由来の細胞株ではX染色体の不活性化状態を評価することが望ましいです[10]。多能性幹細胞は培養条件に影響を受けやすいため、実験の信頼性を確保するために、iPS細胞培養はマイコプラズマなどの微生物汚染について定期検査を行い、ロット間でのばらつきを減らし、研究室間での再現性を改善するため、ヒト以外の異種動物由来成分を含まない合成培地や培養器材を用いる必要があります。最近、国際幹細胞学会（ISSCR）ではヒト幹細胞を研究に用いる際の推奨基準や、ヒト多能性幹細胞を用いた研究結果を論文化する際の推奨記載事項について公開しています[47]。

### 分化誘導戦略、品質管理および細胞種の確認

多能性幹細胞からヒト感覚神経を誘導する *in vitro* モデルは、ここ15年間で数多くのプロトコールが報告されています[27]。多くのプロトコールは次の3つの中のいずれかの方法に分類されます：

1. 低分子化合物を用いたiPS細胞からの感覚神経への分化を誘導する方法

2. 運命決定を担う転写因子の過剰発現によるiPS細胞から感覚神経への分化を誘導する方法
3. iPS細胞から安定した中間段階の神経前駆細胞または神経堤細胞集団を樹立し、そこからさらに感覚神経あるいは他の神経堤由来細胞へと分化させる方法

論文化された多くのプロトコールでは、一般的あるいは混合型の感覚神経細胞群を作製することができます[2,4,14,19,22,31,39]。一方、侵害受容性感覚神経[3,7,11,46,51]、機械受容性感覚神経[21,42,52]、あるいは固有受容性感覚神経[12,21]を豊富に含む培養が可能なプロトコールや、分化後に混合型の感覚神経細胞群の中から特定のサブタイプを選別するプロトコールも報告されています<sup>[49]</sup>。

分化誘導プロトコールを実施する場合、作製した細胞種について検証および特性を明らかにすることは非常に重要です。iSNsの細胞種同定には、一般的な感覚神経のマーカー（例えばperipherin, ISLET1, BRN3A）およびサブタイプ特異的マーカー（例えばTRPV1, TRKA, Nav1.7, Nav1.8）の共発現を確認して検証する必要があります[28]。さらに、特定の薬理学的アゴニストあるいは阻害剤を組み合わせ、パッチクランプ法や多電極アレイ記録（MEA）により、電気生理学的な機能を評価することもできます[23,28]。注意すべき点として、幹細胞由来の*in vitro*モデルはヒトの発達過程を模倣するため、成熟度や機能が培養期間とともに変化します。オピオイド受容体はiSNsの初期段階から発現するのに対し、細胞内シグナル伝達が機能的になるのは長期培養後であること[48]、また、Nav1.7については培養期間を経てはじめて細胞膜に局在すること[32]が示されています。そのため、iSNsモデル系を用いて新規標的を研究する場合、長期間にわたって、その発現や局在性および機能を解析するのが推奨されています。既知の一般的なプロトコールを用いて作成したiSNsの網羅的遺伝子発現データは、モデル選定の初期段階において有益な情報となります[e.g., 33]。

### 統計的な検討事項および実験計画について

*in vivo*研究と同様に、iPS細胞を用いたモデルから得られた知見を臨床へと橋渡しするには、堅牢な実験計画、適切な統計解析手法が必要であり、いくつかの点を考慮する必要があります。主要評価項目は事前に定義すべきであり、選択した手法を用いて研究対象とする生物学的な事象が直接検証される必要があります[5,58]。重要なのは、特にモデル開発の段階において、新たな発見を検証するためには複数の補完的な検討がしばしば必要となるということです。感覚神経へと分化誘導するプロトコールは多岐に及ぶため、神経細胞の成熟度については慎重に評価し報告する必要があります。機能的な成熟度を定義するにはマーカー発現のみでは不十分であり、発達段階におけるばらつきが意図しない変動となることを避けるために、可能であればパッチクランプ法や多電極アレイ記録（MEA）を用いた電気生理学的解析により、イオンチャネルの機能や興奮性について評価する必要があります[23]。多段階の工程を経て分化誘導を行うため、試行ごとにばらつきが生じることもあります。これらに対処するため、可能であればそれぞれ独立した分化

誘導プロトコールや複数のクローンを用いてデータを採取し、解析時には分化誘導のロット間での違いについて考慮する必要があります。

iPS細胞を用いた他分野での研究結果より、初期化されたiPS細胞株間での遺伝的な背景の違いがばらつきの主要な要因となることが明らかとなっています[24,53]。これはがん化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）など、特発性あるいは環境素因が原因で生じる疼痛をモデル化する場合に特に考慮すべき重要事項になります。そのような場合、1つの株化細胞を用いて反復実験を行うのではなく、多様なドナー由来のiPS細胞株を用いて実験を行うのが望ましいです。モデル特異的な検出力分析に基づいて、適切なサンプルサイズは決められるべきですが、網羅的遺伝子発現解析では4から6つ程度の異なる株化細胞を用いることが求められます[13,18,29]。Nav1.7のチャネロパチーのように、単一遺伝子に由来する疼痛疾患の場合、遺伝的背景を考慮するためアイソジェニックコントロール細胞（疾患原因遺伝子を正常遺伝子に置換）の使用が効果的であり、堅牢な品質管理によりゲノム編集のオフターゲット効果を排除することができます。

実験デザインのみならず、実験パラメーターの正確かつ一貫性のある報告は、方法論的な厳密さを保つために必要です。RIVER Recommendations [57], the FAIR guidelines [59], and the ENTRUST PE framework [16] などの標準化された報告フレームワークは、透明性のある書類作成の実務指針となり、研究室間での神経障害性疼痛モデルの再現性向上のため強く推奨されています。

## 結論と展望

本ファクトシートでは、現在利用可能な幹細胞を用いた神経障害性疼痛モデルの作製方法及び概念を要約し、疼痛研究者が幹細胞研究コミュニティ内で利用できるリソースを知る橋渡しとなることを目的としています。

ここ10年間でiSNモデルは最適化され、病態メカニズムや患者特有の表現型の再現に成功しています。一方で、培養系は感覚神経の自然な生育環境とは異なり、成熟には長期間必要であり、またTRPV1やNav1.9など一部の分子については初代培養ヒト一次求心性神経に比べると機能低下が起こるなど、一部制限や課題が残っています。最適化した培養条件や分化誘導パラダイムはこれら障壁を乗り越えるのに役立つ可能性があります。最近では、初代培養あるいはiPS細胞由来のシュワン細胞やサテライトグリア細胞とヒトiSNの共培養[4,8,22,30,54]、iPS細胞由来の一次求心性神経オルガノイド [34,35]、また体性感覚路を構成する種々の神経オルガノイドからなるアセンブロイド[25] など、より複雑な培養系の報告数が増加しています。堅牢な方法および研究コミュニティ内での情報開示や分化誘導および培養プロトコールの共有は、モデルシステムや研究の改善に役立ち、末梢神経の発達、機能および病態の理解につながることを期待されます。

## リソース

<https://youtu.be/iFfjQ5k7hgo?si=5b0y2wiiWNHGoV6g>

人工多能性幹細胞（iPSC）を用いた神経障害性疼痛モデルを利用した研究のための主要な情報、分化誘導戦略、および実践的なヒントを解説したPascal Röderer博士による8分間の動画です。

## References

1. Alich TC, Röderer P, Szalontai B, Golcuk K, Tariq S, Peitz M, Brüstle O, Mody I. Bringing to light the physiological and pathological firing patterns of human induced pluripotent stem cell-derived neurons using optical recordings. *Front Cell Neurosci* 2023;16:676. doi:10.3389/FNCEL.2022.1039957.
2. Alshawaf AJ, Viventi S, Qiu W, D'Abaco G, Nayagam B, Erlichster M, Chana G, Everall I, Ivanusic J, Skafidas E, Dottori M. Phenotypic and functional characterization of peripheral sensory neurons derived from human embryonic stem cells. *Sci Rep* 2018;8:603. doi:10.1038/s41598-017-19093-0.
3. Boisvert EM, Engle SJ, Hallowell SE, Liu P, Wang Z-W, Li X-J. The specification and maturation of nociceptive neurons from human embryonic stem cells. *Sci Rep* 2015;5:16821. doi:10.1038/srep16821.
4. Cai S, Han L, Ao Q, Chan Y-S, Shum DK-Y. Human Induced Pluripotent Cell-Derived Sensory Neurons for Fate Commitment of Bone Marrow-Derived Schwann Cells: Implications for Remyelination Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2016;6:1–13. doi:10.5966/sctm.2015-0424.
5. Cantor EL, Shen F, Jiang G, Philips S, Schneider BP. Optimization of a human induced pluripotent stem cell-derived sensory neuron model for the in vitro evaluation of taxane-induced neurotoxicity. *Scientific Reports* 2024 14:1 2024;14:19075-. doi:10.1038/s41598-024-69280-z.
6. Cao L, McDonne A, Nitzsche A, Alexandrou A, Saintot PP, Loucif AJC, Brown AR, Young G, Mis M, Randal A, Waxman SG, Stanley P, Kirby S, Tarabar S, Gutteridge A, Butt R, McKernan RM, Whiting P, Ali Z, Bilslund J, Stevens EB. Pharmacological reversal of a pain phenotype in iPSC-derived sensory neurons and patients with inherited erythromelalgia. *Sci Transl Med* 2016;8.
7. Chambers SM, Qi Y, Mica Y, Lee G, Zhang XJ, Niu L, Bilslund J, Cao L, Stevens E, Whiting P, Shi SH, Studer L. Combined small-molecule inhibition accelerates developmental timing and converts human pluripotent stem cells into nociceptors. *Nat Biotechnol* 2012;30:715–720. doi:10.1038/nbt.2249.
8. Clark AJ, Kaller MS, Galino J, Willison HJ, Rinaldi S, Bennett DLH. Co-cultures with stem cell-derived human sensory neurons reveal regulators of peripheral myelination. *Brain* 2017;140:898–913. doi:10.1093/brain/awx012.
9. Clark AJ, Kugathasan U, Baskozos G, Priestman DA, Fugger N, Lone MA, Othman A, Chu KH, Blesneac I, Wilson ER, Laurà M, Kalmar B, Greensmith L, Hornemann T, Platt FM, Reilly MM, Bennett DL. An iPSC model of hereditary sensory neuropathy-1 reveals L-serine-responsive deficits in neuronal ganglioside composition and axoglial interactions. *Cell Rep Med* 2021;2:100345.
10. DeBoever C, Li H, Jakubosky D, Benaglio P, Reyna J, Olson KM, Huang H, Biggs W, Sandoval E, D'Antonio M, Jepsen K, Matsui H, Arias A, Ren B, Nariai N, Smith EN, D'Antonio-Chronowska A, Farley EK, Frazer KA. Large-Scale Profiling Reveals the Influence of Genetic Variation on Gene Expression in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2017;20:533-546.e7. doi:10.1016/j.stem.2017.03.009.
11. Desiderio S, Vermeiren S, Van Campenhout C, Kricha S, Malki E, Richts S, Fletcher E V., Vanwelden T, Schmidt BZ, Henningfeld KA, Pieler T, Woods CG, Nagy V, Verfaillie C, Bellefroid EJ. Prdm12 directs nociceptive sensory neuron development by regulating the expression of the NGF Receptor TrkA. *Cell Rep* 2019;26:3522-3536.e5.

12. Dionisi C, Rai M, Chazalon M, Schiffmann SN, Pandolfo M. Primary proprioceptive neurons from human induced pluripotent stem cells: a cell model for afferent ataxias. *Sci Rep* 2020;10:1–12.
13. Dutan Polit L, Eidhof I, McNeill R V., Warre-Cornish KM, Yde Ohki CM, Walter NM, Sala C, Verpelli C, Radtke F, Galderisi S, Mucci A, Collo G, Edenhofer F, Castrén ML, Réthelyi JM, Ejlersen M, Hohmann SS, Ilieva MS, Lukjanska R, Matuleviciute R, Michel TM, de Vrij FMS, Kushner SA, Lendemeijer B, Kittel-Schneider S, Ziegler GC, Gruber-Schoffnegger D, Pasterkamp RJ, Kasri A, Potier MC, Knoblich JA, Brüstle O, Peitz M, Pich EM, Harwood AJ, Abranches E, Falk A, Vernon AC, Grünblatt E, Srivastava DP. Recommendations, guidelines, and best practice for the use of human induced pluripotent stem cells for neuropharmacological studies of neuropsychiatric disorders. *Neuroscience Applied* 2023;2:101125. doi:10.1016/J.NSA.2023.101125.
14. Eberhardt E, Namer B, Neureiter A, Körner J, Jørum E, Kurth I, Winner B, Lampert A. Spontaneous activity in pain patient stem cell–derived sensory neurons arises from one functional subclass. *Pain* 2025. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000003865.
15. Engle SJ, Blaha L, Kleiman RJ. Best Practices for Translational Disease Modeling Using Human iPSC-Derived Neurons. *Neuron* 2018;100:783–797. doi:10.1016/J.NEURON.2018.10.033.
16. ENTRUST-PE Framework. n.d. Available: <https://entrust-pe.org/>. Accessed 12 Feb 2026.
17. Erbacher C, Andrews A, Sauerwein T, Breyer M, Arampatzi P, Koch M, Lamer S, Gräfenhan T, Schlosser A, Üçeyler N. Axon guidance deficits in a human sensory-like neuron model of Fabry disease. *Exp Neurol* 2026;397:115564. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2025.115564.
18. Germain PL, Testa G. Taming Human Genetic Variability: Transcriptomic Meta-Analysis Guides the Experimental Design and Interpretation of iPSC-Based Disease Modeling. *Stem Cell Reports* 2017;8:1784–1796. doi:10.1016/J.STEMCR.2017.05.012.
19. Guimarães MZP, De Vecchi R, Vitória G, Sochacki JK, Paulsen BS, Lima I, Rodrigues da Silva F, da Costa RFM, Castro NG, Breton L, Rehen SK. Generation of iPSC-Derived Human Peripheral Sensory Neurons Releasing Substance P Elicited by TRPV1 Agonists. *Front Mol Neurosci* 2018;11:277. doi:10.3389/fnmol.2018.00277.
20. Hew L, Maierhof SK, Ivanov A, Beule D, Fernandez Vallone V, Stachelscheid H, Frahm S, Telugu NS, Endres M, Boehmerle W, Huehnchen P, Schinke C. c-Jun inhibition mitigates chemotherapy-induced neurotoxicity in iPSC-derived sensory neurons. *Cell Death Discovery* 2025 11:1 2025;11:529-. doi:10.1038/s41420-025-02847-5.
21. Hulme AJ, Finol-Urdaneta RK, McArthur JR, Marzano NR, Maksour S, Thind A, Guo Y, Kaul D, Maddock M, Friedrich O, Martinac B, Adams DJ, Dottori M. Induced Proprioceptor and Low-Threshold Mechanoreceptor Neurons Derived from Human Pluripotent Stem Cells Exhibit Distinct Functional Mechanosensory Properties. *Advanced Science* 2025:e12413. doi:10.1002/ADVS.202512413;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:21983844;WGROU:STRING:PUBLICATION.
22. Jones I, Yelhekar TD, Wiberg R, Kingham PJ, Johansson S, Wiberg M, Carlsson L. Development and validation of an in vitro model system to study peripheral sensory neuron development and injury. *Sci Rep* 2018;8:1–15. doi:10.1038/s41598-018-34280-3.
23. Kalia AK, Rösseler C, Granja-Vazquez R, Ahmad A, Pancrazio JJ, Neureiter A, Zhang M, Sauter D, Vetter I, Andersson A, Dussor G, Price TJ, Kolber BJ, Truong V, Walsh P, Lampert A. How to differentiate induced pluripotent stem cells into sensory neurons for disease modelling: a functional assessment. *Stem Cell Research & Therapy* 2024 15:1 2024;15:99-. doi:10.1186/S13287-024-03696-2.
24. Kilpinen H, Goncalves A, Leha A, Afzal V, Alasoo K, Ashford S, Bala S, Bensaddek D, Casale FP, Culley OJ, Danecek P, Faulconbridge A, Harrison PW, Kathuria A, McCarthy D, McCarthy SA, Meleckyte R, Memari Y, Moens N, Soares F, Mann A, Streeter I, Agu CA, Alderton A, Nelson R, Harper S, Patel M, White A, Patel SR, Clarke L, Halai R, Kirton CM, Kolb-Kokocinski A, Beales P, Birney E, Danovi D, Lamond AI, Ouwehand WH, Vallier L, Watt FM, Durbin R,

- Stegle O, Gaffney DJ. Common genetic variation drives molecular heterogeneity in human iPSCs. *Nature* 2017 546:7658 2017;546:370–375. doi:10.1038/nature22403.
25. Kim J, Imaizumi K, Jurjuț O, Kelley KW, Wang D, Thete MV, Hudacova Z, Amin ND, Levy RJ, Scherrer G, Paşca SP. Human assembloid model of the ascending neural sensory pathway. *Nature* 2025 2025:1–11. doi:10.1038/s41586-025-08808-3.
  26. Kolsters N, Vernon AC, Kasri NN, Latour BL. Establishing validity standards for iPSC modeling of neuropsychiatric disorders. *Genomic Psychiatry* 2025;1:27–23. doi:10.61373/GP025P.0074.
  27. Labau JIR, Andelic M, Faber CG, Waxman SG, Lauria G, Dib-Hajj SD. Recent advances for using human induced-pluripotent stem cells as pain-in-a-dish models of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2022;358:114223.
  28. Lampert A, Bennett DL, McDermott LA, Neureiter A, Eberhardt E, Winner B, Zenke M. Human sensory neurons derived from pluripotent stem cells for disease modelling and personalized medicine. *Neurobiology of Pain* 2020:100055.
  29. Lazic SE, Clarke-Williams CJ, Munafò MR. What exactly is 'N' in cell culture and animal experiments? *PLoS Biol* 2018;16:e2005282. doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.2005282.
  30. LeBlang CJ, Pazyra-Murphy MF, Silagi ES, Dasgupta S, Tsolias M, Miller T, Petrova V, Zhen S, Jovanovic VM, Castellano D, Gerrish K, Ormanoglu P, Tristan CA, Singeç I, Woolf CJ, Tasdemiir-Yilmaz O, Segal RA. Satellite glial contact enhances differentiation and maturation of human iPSC-derived sensory neurons. *Stem Cell Reports* 2025;0:102639. doi:10.1016/J.STEMCR.2025.102639.
  31. Lee G, Chambers SM, Tomishima MJ, Studer L. Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc* 2010;5:688–701. doi:10.1038/nprot.2010.35.
  32. Liu Y, Balaji R, de Toledo MAS, Ernst S, Hautvast P, Kesdoğan AB, Körner J, Zenke M, Neureiter A, Lampert A. The pain target Nav1.7 is expressed late during human iPS cell differentiation into sensory neurons as determined in high-resolution imaging. *Pflugers Arch* 2024;476:975–992. doi:10.1007/S00424-024-02945-W/FIGURES/7.
  33. Li Y, Lock A, Fedele L, Zebochin I, Sabate A, Siddle M, Cainarca S, Röderer P, Montag K, Tarroni P, Brüstle O, Shaw T, Taams L, Denk F. Modelling inflammation-induced peripheral sensitization in a dish—more complex than expected? *Pain* 2025. doi:10.1097/J.PAIN.00000000000003512.
  34. Lu T, Wang M, Zhou W, Ni Q, Yue Y, Wang W, Shi Y, Liu Z, Li C, Hong B, Zhou X, Zhong S, Wang K, Zeng B, Zhang J, Wang W, Zhang X, Wu Q, Wang X. Decoding transcriptional identity in developing human sensory neurons and organoid modeling. *Cell* 2024;187:7374–7393.e28. doi:10.1016/J.CELL.2024.10.023.
  35. Mazzara PG, Muggeo S, Luoni M, Massimino L, Zaghi M, Valverde PTT, Brusco S, Marzi MJ, Palma C, Colasante G, Iannielli A, Paulis M, Cordiglieri C, Giannelli SG, Podini P, Gellera C, Taroni F, Nicassio F, Rasponi M, Broccoli V. Frataxin gene editing rescues Friedreich's ataxia pathology in dorsal root ganglia organoid-derived sensory neurons. *Nat Commun* 2020;11:1–18.
  36. McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra J, Bennett DL. Defining the functional role of Nav1.7 in human nociception. *Neuron* 2019;101:905–919.e8. doi:10.1016/J.NEURON.2019.01.047.
  37. Meents JE, Bressan E, Sontag S, Foerster A, Hautvast P, Rösseler C, Hampl M, Schüler H, Goetzke R, Chi Le TK, Kleggetveit IP, Le Cann K, Kerth C, Rush AM, Rogers M, Kohl Z, Schmelz M, Wagner W, Jørum E, Namer B, Winner B, Zenke M, Lampert A. The role of Nav1.7 in human nociceptors. *Pain* 2019.
  38. Mortensen C, Thomsen MT, Chua KC, Hammer HS, Nielsen F, Pötz O, Svenningsen AF, Kroetz DL, Stage TB. Modeling mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and chemotherapy transport using induced pluripotent stem cell-derived sensory neurons. *Neuropharmacology* 2024;258:110062. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2024.110062.

39. Müntst S, Koch P, Kesavan J, Alexander-Mays M, Müntst B, Blaess S, Brüstle O. In vitro segregation and isolation of human pluripotent stem cell-derived neural crest cells. *Methods* 2018;133:65–80. doi:10.1016/J.YMETH.2017.09.012.
40. Musunuru K, Sheikh F, Gupta RM, Houser SR, Maher KO, Milan DJ, Terzic A, Wu JC. Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiovascular Disease Modeling and Precision Medicine: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:E000043. doi:10.1161/HCG.0000000000000043;PAGE:STRING :ARTICLE/CHAPTER.
41. Namer B, Schmidt D, Eberhardt E, Maroni M, Dorfmeister E, Kleggetveit IP, Kaluza L, Meents J, Gerlach A, Lin Z, Winterpacht A, Dragicevic E, Kohl Z, Schüttler J, Kurth I, Warncke T, Jorum E, Winner B, Lampert A. Pain relief in a neuropathy patient by lacosamide: Proof of principle of clinical translation from patient-specific iPSC cell-derived nociceptors. *EBioMedicine* 2019;39. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503201>. Accessed 28 Jan 2019.
42. Nickolls AR, Lee MM, Espinoza DF, Szczot M, Lam RM, Wang Q, Beers J, Zou J, Nguyen MQ, Solinski HJ, AlJanahi AA, Johnson KR, Ward ME, Chesler AT, Bönnemann CG. Transcriptional programming of human mechanosensory neuron subtypes from pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2020;30:932-946.e7. doi:10.1016/j.celrep.2019.12.062.
43. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A. DNA Methylation Dynamics in Human Induced Pluripotent Stem Cells over Time. *PLoS Genet* 2011;7:e1002085. doi:10.1371/JOURNAL.PGEN.1002085.
44. Orzechowski M, Schochow M, Kühl M, Steger F. Donor information in research and drug evaluation with induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Stem Cell Res Ther* 2020;11:126. doi:10.1186/S13287-020-01644-4.
45. Perez-Sanchez J, Middleton SJ, Pattison LA, Hilton H, Ali Awadelkareem M, Zuberi SR, Renke MB, Hu H, Yang X, Clark AJ, St John Smith E, Bennett DL. A humanized chemogenetic system inhibits murine pain-related behavior and hyperactivity in human sensory neurons. *Sci Transl Med* 2023;15:eadh3839. doi:10.1126/SCITRANSLMED.ADH3839.
46. Plumbly W, Patikas N, Field SF, Foskolou S, Metzakopian E. Derivation of nociceptive sensory neurons from hiPSCs with early patterning and temporally controlled NEUROG2 overexpression. *Cell Reports Methods* 2022;0:100341. doi:10.1016/J.CRMETH.2022.100341.
47. Reporting Practices for Publishing Results with Human Pluripotent and Tissue Stem Cells. n.d. Available: <https://www.isscr.org/basic-research-standards>. Accessed 15 Jan 2026.
48. Röderer P, Belu A, Heidrich L, Siobal M, Isensee J, Prolingheuer J, Janocha E, Valdor M, Hagedorf S, Bahrenberg G, Opitz T, Segschneider M, Haupt S, Nitzsche A, Brüstle O, Hucho T. Emergence of nociceptive functionality and opioid signaling in human induced pluripotent stem cell–derived sensory neurons. *Pain* 2023. Available: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/9900/Emergence\\_of\\_nociceptive\\_functionality\\_and\\_opioid.249.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/9900/Emergence_of_nociceptive_functionality_and_opioid.249.aspx).
49. Saito-Diaz K, Street JR, Ulrichs H, Zeltner N. Derivation of peripheral nociceptive, mechanoreceptive, and proprioceptive sensory neurons from the same culture of human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2021;0. doi:10.1016/j.stemcr.2021.01.001.
50. Schinke C, Vallone VF, Ivanov A, Peng Y, Körtvelyessy P, Nolte L, Huehnchen P, Beule D, Stachelscheid H, Boehmerle W, Endres M. Modeling chemotherapy induced neurotoxicity with human induced pluripotent stem cell (iPSC) -derived sensory neurons. *Neurobiol Dis* 2021;155:105391.
51. Schrenk-Siemens K, Pohle J, Rostock C, Abd El Hay M, Lam RM, Szczot M, Lu S, Chesler AT, Siemens J. Human Stem Cell-Derived TRPV1-Positive Sensory Neurons: A New Tool to Study Mechanisms of Sensitization. *Cells* 2022, Vol 11, Page 2905 2022;11:2905. doi:10.3390/CELLS11182905.
52. Schrenk-Siemens K, Wende H, Prato V, Song K, Rostock C, Loewer A, Utikal J, Lewin GR, Lechner SG, Siemens J. PIEZO2 is required for mechanotransduction in human stem cell–derived touch receptors. *Nat Neurosci* 2015;18:10–16. doi:10.1038/nn.3894.

53. Schwartzenuber J, Foskolou S, Kilpinen H, Rodrigues J, Alasoo K, Knights AJ, Patel M, Goncalves A, Ferreira R, Benn CL, Wilbrey A, Bictash M, Impey E, Cao L, Lainez S, Loucif AJ, Whiting PJ, Gutteridge A, Gaffney DJ, HIPSCI Consortium DJ. Molecular and functional variation in iPSC-derived sensory neurons. 2018;50:54–61. doi:10.1038/s41588-017-0005-8.
54. Shi L, Huang L, He R, Huang W, Wang H, Lai X, Zou Z, Sun J, Ke Q, Zheng M, Lu X, Pei Z, Su H, Xiang AP, Li W, Yao X. Modeling the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A Using Patient-Specific iPSCs. Stem Cell Reports 2018;10:120–133.
55. Standards for Human Stem Cell Use in Research. n.d. Available: <https://www.isscr.org/basic-research-standards>. Accessed 15 Jan 2026.
56. Strässler ET, Aalto-Setälä K, Kiamehr M, Landmesser U, Kränkel N. Age Is Relative— Impact of Donor Age on Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cell Functionality. Front Cardiovasc Med 2018;5:325922. doi:10.3389/FCVM.2018.00004/BIBTEX.
57. The RIVER working group. Reporting In Vitro Experiments Responsibly – the RIVER Recommendations. 2023. doi:10.31222/OSF.IO/X6AUT.
58. Volpato V, Webber C. Addressing variability in iPSC-derived models of human disease: Guidelines to promote reproducibility. DMM Disease Models and Mechanisms 2020;13. doi:10.1242/DMM.042317/223104.
59. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, Blomberg N, Boiten JW, da Silva Santos LB, Bourne PE, Bouwman J, Brookes AJ, Clark T, Crosas M, Dillo I, Dumon O, Edmunds S, Evelo CT, Finkers R, Gonzalez-Beltran A, Gray AJG, Groth P, Goble C, Grethe JS, Heringa J, t Hoen PAC, Hooft R, Kuhn T, Kok R, Kok J, Lusher SJ, Martone ME, Mons A, Packer AL, Persson B, Rocca-Serra P, Roos M, van Schaik R, Sansone SA, Schultes E, Sengstag T, Slater T, Strawn G, Swertz MA, Thompson M, Van Der Lei J, Van Mulligen E, Velterop J, Waagmeester A, Wittenburg P, Wolstencroft K, Zhao J, Mons B. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. Scientific Data 2016 3:1 2016;3:160018-. doi:10.1038/sdata.2016.18.
60. Yang NJ, Isensee J, Neel D V., Quadros AU, Zhang H-XB, Lauzadis J, Liu SM, Shiers S, Belu A, Palan S, Marlin S, Maignel J, Kennedy-Curran A, Tong VS, Moayeri M, Röderer P, Nitzsche A, Lu M, Pentelute BL, Brüstle O, Tripathi V, Foster KA, Price TJ, Collier RJ, Leppla SH, Puopolo M, Bean BP, Cunha TM, Hucho T, Chiu IM. Anthrax toxins regulate pain signaling and can deliver molecular cargoes into ANTXR2+ DRG sensory neurons. Nature Neuroscience 2022 2021:1–12. doi:10.1038/s41593-021- 00973-8.

## 開示

Angelika Lampert はGrünenthal and Orion よりコンサルタント料を受給しています。

---

## 翻訳担当：日本疼痛学会 翻訳チーム

高露雄太 九州大学大学院薬学研究院病態生理学分野 准教授  
丸田豊明 熊本大学大学院生命科学研究部麻酔科学分野 講師  
山田彬博 兵庫医科大医学部生理学神経生理部門 助教

---