

## **Solicitud aprobación *Doctorado Honoris causa* Institucional**

**Candidato: Dr. Shinya Yamanaka**

### **Presentación y Justificación**

La Universidad de Salamanca mantiene una relación privilegiada con Japón y sus instituciones académicas, prueba de ello es la existencia del Centro Cultural Hispano Japonés de la USAL y su correspondiente Asociación de la USAL en Japón, desde hace 25 años.

Las relaciones bilaterales se han mantenido de manera continuada en diferentes campos, que van desde las lenguas, humanidades, economía, bellas artes y ciencias en general, con un intercambio de profesionales y estudiantes destacado, así como con la realización de eventos y actividades.

Destaca una fluida interacción con la Embajada de Japón en España y de España en Japón, así como con la Fundación Japón, Fundación Consejo de España Japón, Casa Asia y una treintena de universidades con las que existe convenio activo.

La visita de los Emperadores a la USAL, así como las repetidas ocasiones en las que las autoridades académicas han sido recibidas por SS.MM., particularmente la última audiencia del Emperador Naruhito al Rector Ricardo Rivero, certifican esa sinergia e interés mutuo.

El presente año, 2023, ha sido declarado como Año Japón en la USAL. En el mismo se han programado una serie de actividades que servirán para consolidar esa cercanía y cooperación. Estas actividades van a cubrir un amplio espectro, en las que tendrán cabida todas las ramas del conocimiento y académicas, sin olvidar otras de carácter social y económico.

Entre las líneas prioritarias definidas estatutariamente en el CCHJ se define la colaboración en aspectos científicos que permitan acercar y generar mutuo conocimiento.

Sobre esa premisa, tras consulta a las autoridades académicas, la propuesta para reconocimiento como *Doctor honoris causa* a un científico japonés de prestigio internacional con una línea de incuestionable interés en generación de conocimiento y para la propia USAL, añadiendo su marcado carácter social, se plantea como un proyecto que favorecería y consolidaría esa interacción académica.

El Dr. Yamanaka, galardonado con los más prestigiosos premios, que incluyen el Nobel de Fisiología o Medicina, y con vinculaciones con España, con reconocimientos como el Premio Fronteras del Conocimiento o el de Académico de Honor Real Academia Nacional de Medicina (España), precursor de líneas decisivas en la investigación celular, reúne las características para ser propuesto como candidato institucional por la USAL.

Detalles acerca de su trayectoria pueden el cv resumido que se anexa.

Dada la vinculación de su línea docente e investigadora con la facultad que preside, como Director del CCHJ solicito la presentación de esta propuesta en su Facultad para que sea considerada, y en su caso, obtener el respaldo para elevar la misma a los sucesivos estamentos que la norma requiere.

Quedo a su disposición para cuantas aclaraciones precise, así como para responder públicamente a la Junta de Facultad de su centro.

Cordialmente

José-Abel Flores

Director del Centro cultural Hispano Japonés de la USAL

## Dr. Shinya Yamanaka



Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

**GLADSTONE**  
INSTITUTES Cardiovascular Disease Institute

Shinya Yamanaka (Osaka, Japón, 4 de septiembre de 1962)

### Contribución

*Demostrar que es posible reprogramar células ya diferenciadas y devolverlas así a un estado propio de las células pluripotentes.*

### Resumen (de la Fundación Nobel)

*Shinya Yamanaka nació en Higashiosaka, Japón. Obtuvo su título de médico en la Universidad de Kobe y su doctorado en la Universidad de la ciudad de Osaka en 1993. Después de pasar varios años en el Instituto Gladstone en la Universidad de California, San Francisco, regresó a Osaka, para continuar en el Instituto Nara de Ciencia y Tecnología, donde comenzó su investigación recompensada con Premio Nobel. Yamanaka está afiliado a la Universidad de Kyoto desde 2004.*

### Información divulgativa de su línea de trabajo y logros (extraída de las actas de los Premios Frontera del Conocimiento II)

*Nuestras vidas comienzan cuando un óvulo fecundado se divide y forma nuevas células que, a su vez, también se dividen. Estas células son idénticas al principio, pero se vuelven cada vez más variadas con el tiempo. Durante mucho tiempo se pensó que una célula madura o*

*especializada no podía volver a un estado inmaduro, pero ahora se ha demostrado que esto es incorrecto. En 2006, Shinya Yamanaka logró identificar un pequeño número de genes dentro del genoma de ratones que resultaron decisivos en este proceso. Cuando se activan, las células de la piel de los ratones podrían reprogramarse para convertirse en células madre inmaduras que, a su vez, pueden convertirse en diferentes tipos de células dentro del cuerpo.*

## **Mención del acta**

*El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento 2010 en Biomedicina se ha otorgado a Shinya Yamanaka, por sus investigaciones, que demuestran que es posible, con una serie limitada de factores definidos, reprogramar células diferenciadas y revertirlas a un estado típico de las células pluripotentes.*

*El desarrollo de células iPS plantea numerosas cuestiones de Biología básica relacionadas con la pluripotencia y la naturaleza del estado diferenciado y de los programas epigenéticos que confieren a las células sus características específicas. La capacidad de obtener células iPS de los pacientes abre perspectivas insospechadas para descubrimientos médicos con potencial para encontrar nuevas y numerosas estrategias diagnósticas y terapéuticas.*

*El estudio de las células iPS podría permitir una nueva concepción de las enfermedades genéticas humanas, empleando células y placas de Petri en lugar de tratar a los pacientes como cobayas. Permitirá que se utilicen nuevos métodos de screening celular para buscar fármacos compuestos por moléculas pequeñas que puedan tratar una gran variedad de enfermedades. Y, en última instancia, también permitiría crear tratamientos celulares innovadores, incluso específicos para pacientes, en particular para las enfermedades degenerativas.*

*Su trabajo supone un cambio de paradigma que ha modificado de manera radical el panorama de la Biología del desarrollo básica. Impulsando el campo de las células madre dentro de la investigación biomédica, el desarrollo de las células iPS ha acelerado la posibilidad de trasladar la medicina regenerativa celular del laboratorio a la clínica.*

## **Perfil**

(detalles complementarios en Addenda 5)

Investigador sénior y L.K. Investigador de la Fundación Whittier en Biología de Células Madre en el Instituto Gladstone para Enfermedades Cardiovasculares (GICD) y profesor de anatomía en la Universidad de California, San Francisco, así como director del Centro de Investigación y Aplicación de Células iPS (CiRA) e investigador principal en el Instituto de Ciencias Integradas de Material Celular, ambos en la Universidad de Kioto.

La investigación del Dr. Yamanaka se centra en formas de generar células que se asemejan a las células madre embrionarias mediante la reprogramación de células somáticas o de la piel. Busca comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la pluripotencia y la rápida proliferación de las células madre embrionarias —pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo— e identificar los factores que inducen la reprogramación.

El descubrimiento del Dr. Yamanaka de que las células somáticas adultas se pueden reprogramar en células pluripotentes ha tenido un profundo efecto en la biología de las células madre y del desarrollo. Al introducir los genes de cuatro factores que activan y desactivan los genes, indujo que las células de la piel de ratones adultos se convirtieran en células madre embrionarias, a las que llamó células madre pluripotentes inducidas (iPS). Esta tecnología de células iPS representa una plataforma completamente nueva para los estudios fundamentales de la biología del desarrollo. En lugar de usar modelos de enfermedades hechos en levaduras, moscas, ratones u otros animales, las células iPS pueden tomarse de pacientes con una enfermedad específica. Como resultado, contienen un conjunto completo de genes que dieron como resultado esa enfermedad, lo que representa el potencial de un modelo de enfermedad casi perfecto para estudiar el desarrollo de enfermedades, nuevos medicamentos y tratamientos.

En 1996, el Dr. Yamanaka se convirtió en profesor asistente en la Facultad de Medicina de la Universidad de la Ciudad de Osaka. En 1999, fue nombrado Profesor Asociado en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Nara, donde se convirtió en profesor titular en 2003. Ocupó su puesto actual como profesor en la Universidad de Kyoto en 2004 y fue nombrado Investigador Principal en los Institutos Gladstone en 2007. Desde 2008 dirige CiRA.

El Dr. Yamanaka obtuvo un doctorado de la Universidad de Kobe en 1987 y un doctorado de la Universidad de la ciudad de Osaka en 1993. De 1987 a 1989, fue residente del Hospital Nacional de Osaka. De 1993 a 1996, fue becario postdoctoral en GICD.

(Información complementaria en *Addendas 1-5*)

## **Resumen divulgativo sobre su línea (extraído de CIRA)**

Las células madre pluripotentes inducidas (células iPS) son células generadas mediante la introducción de algunos factores en células somáticas como las células de la piel. Las células iPS pueden proliferar indefinidamente y diferenciarse en cualquier tipo de célula del cuerpo

humano. En la última década se están promoviendo investigaciones básicas y aplicadas en todo el mundo enfocadas a la medicina regenerativa basada en células iPS y el descubrimiento de fármacos de potencial aplicación. Por otro lado, algunos genes cruciales para los embriones tempranos y las células iPS también se expresan en células diferenciadas, aunque existen muchas incógnitas sobre sus funciones y mecanismos de regulación.

(Información complementaria en *Selección de publicaciones y Addenda 1-3*)

### **Líneas de investigación**

- Regulación postranscripcional del ARN y los mecanismos reguladores de la traducción de proteínas en células madre pluripotentes, células madre/progenitoras somáticas y células diferenciadas
- Utilización de células diferenciadas generadas a partir de células madre pluripotentes para contribuir a la medicina regenerativa
- Investigación para comprender el envejecimiento a nivel celular, de órganos e a través de análisis multiómicos y controlar el envejecimiento celular y extender la esperanza de vida saludable

### **Puestos y educación**

1987 Kobe University, School of Medicine, Kobe, Japan  
1987 Resident, National Osaka Hospital, Osaka, Japan  
1993 Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan  
1993 Postdoctoral Fellow, Gladstone Institutes,  
University of California, San Francisco  
1996 Research Associate, Osaka City University, Medical School, Osaka, Japan  
1999 Associate Professor, Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japan  
2003 Professor, Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japan  
2004 Professor, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan  
2007 Senior Investigator, Gladstone Institutes  
2007 Professor, Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto  
University, Kyoto, Japan  
2008 Director, Center for iPS cell Research and Application (CiRA), iCeMS Kyoto  
University, Kyoto, Japan  
2010 Director, Center for iPS cell Research and Application (CiRA), Kyoto University,  
Kyoto, Japan  
2020 Representative Director, CiRA Foundation  
2022 Director Emeritus, Center for iPS cell Research and Application (CiRA), Kyoto  
University, Kyoto, Japan

## Reconocimientos destacados

2022	<u>Académico de Honor Real Academia Nacional de Medicina</u>
2013	<b>Breakthrough Prize in Life Sciences</b>
2012	<b><u>Nobel Prize in Physiology or Medicine</u></b>
2012	Millennium Technology Award
2011	Wolf Prize in Medicine
2010	<u>Premios Frontera del Conocimiento</u>
2010	March of Dimes Prize in Developmental Biology
2010	Kyoto Prize for Advanced Technology
2009	Lasker Basic Medical Research Award
2008	Shaw Prize in Life Science and Medicine

## Publicaciones relevantes

(resumen de indicadores en Addenda 3)

2022

Corales LG, Inada H, Hiraoka K, Araki S, Yamanaka S, Kikkawa T, Osumi N. The subcommissural organ maintains features of neuroepithelial cells in the adult mouse. *J Anat.* 2022 09; 241(3):820-830. PMID: 35638289; PMCID: PMC9358730.

Iwasaki M, Kawahara Y, Okubo C, Yamakawa T, Nakamura M, Tabata T, Nishi Y, Narita M, Ohta A, Saito H, Yamamoto T, Nakagawa M, Yamanaka S, Takahashi K. . Multi-omics approach reveals posttranscriptionally regulated genes are essential for human pluripotent stem cells. *iScience.* 2022 May 20; 25(5):104289. PMID: 35573189; PMCID: PMC9097716.

Takahashi K, Okubo C, Nakamura M, Iwasaki M, Kawahara Y, Tabata T, Miyamoto Y, Woltjen K, Yamanaka S. . A stress-reduced passaging technique improves the viability of human pluripotent cells. *Cell Rep Methods.* 2022 Feb 28; 2(2):100155. PMID: 35474962; PMCID: PMC9017214.

2021

Takahashi K, Okubo C, Nakamura M, Iwasaki M, Kawahara Y, Tabata T, Miyamoto Y, Woltjen K, Yamanaka S  
A stress-reduced passaging technique improves the viability of human pluripotent cells. *Cell Reports Methods.* 2(2):100155

Hashimoto R, Sakamoto A, Deguchi S, Yi R, Sano E, Hotta A, Takahashi K, Yamanaka S, Takayama K

Dual inhibition of TMPRSS2 and Cathepsin B prevents SARS-CoV-2 infection in iPS cells. *Molecular Therapy Nucleic Acids.* 26:1107-1114

Takahashi K, Nakamura M, Narita M, Ueda M, Takashima Y, Watanabe A, Yamanaka S  
The pluripotent stem cell-specific transcript ESRG is dispensable for human pluripotency.

*PLoS Genetics.* 17(5):e1009587

Karagiannis, P., and Yamanaka, S.

Konnichiwa: Japanese scientists and their struggle to speak English: More research careers in Japan need less English.

*EMBO Reports.* 22:e52558

2020

Shinya Yamanaka.

Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy-Promise and Challenges.

*Cell Stem Cell* 27(4), 523-531



Takahashi, K., Jeong, D., Wang, S., Narita, M., Jin X., Iwasaki, M., Perli, S.D., Conklin, B.R., and Yamanaka, S. Critical Roles of Translation Initiation and RNA Uridylation in Endogenous Retroviral Expression and Neural Differentiation in Pluripotent Stem Cells. *Cell Reports* 31(9), 107715

2019

Araki, H., Miura, F., Watanabe, A., Morinaga, C., Kitaoka, F., Kitano, Y., Sakai, N., Shibata, Y., Terada, M., Goto, S., Yamanaka, S., Takahashi, M., Ito, T.

Base-Resolution Methylome of Retinal Pigment Epithelial Cells Used in the First Trial of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Based Autologous Transplantation.

*Stem Cell Reports* 13(4), 761-774

Kime, C., Kiyonari, H., Ohtsuka, S., Kohbayashi, E., Asahi, M., Yamanaka, S., Takahashi, M., Tomoda, K.

Induced 2C Expression and Implantation-Competent Blastocyst-like Cysts from Primed Pluripotent Stem Cells.

*Stem Cell Reports* 13(3), 485-498

Wu, J.C., Garg, P., Yoshida, Y., Yamanaka, S., Gepstein, L., Hulot, J.-S., Knollmann, B.C., Schwartz, P.J.

Towards Precision Medicine With Human iPSCs for Cardiac Channelopathies.

*Circulation research* 125(6), 653-658

Suga, M., Kondo, T., Imamura, K., Shibukawa, R., Okanishi, Y., Sagara, Y., Tsukita, K., Enami, T., Furujo, M., Saijo, K., Nakamura, Y., Osawa, M., Saito, M.K., Yamanaka, S., Inoue, H.

Generation of a human induced pluripotent stem cell line, BRCi001-A, derived from a patient with mucopolysaccharidosis type I.

*Stem Cell Research* 36: 101406

Karagiannis, P., Yamanaka, S., Saito, M. K.

Application of induced pluripotent stem cells to primary immunodeficiency diseases.

*Experimental Hematology* 71, 43-50

Tsuji, O., Sugai, K., Yamaguchi, R., Tashiro, S., Nagoshi, N., Kohyama, J., Iida, T., Ohkubo, T., Itakura, G., Isoda, M., Shinozaki, M., Fujiyoshi, K., Kanemura, Y., Yamanaka, S., Nakamura, M., Okano, H.

Laying the Groundwork for a First-In-Human Study of an induced Pluripotent Stem Cell-Based Intervention for Spinal Cord Injury.

*STEM CELLS* 37(1): 6-13

2018

Karagiannis, P., Takahashi, K., Saito, M., Yoshida, Y., Okita, K., Watanabe, A., Inoue, H., Yamashita, J., Todani, M., Nakagawa, M., Osawa, M., Yashiro, Y., Yamanaka, S., and Osafune, K.

Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development.

Physiological Reviews 99(1): 79-114

Allison, TF., Andrews, PW., Avior, Y., Barbaric, I., Benvenisty, N., Bock, C., Brehm, J., Brüstle, O., Damjanov, I., Elefanty, A., Felkner, D., Gokhale, PJ., Halbritter, F., Healy, LE., Hu, TX., Knowles, BB., Loring, JF., Ludwig, TE., Mayberry, R., Micallef, S., Mohamed, JS., Müller, FJ., Mummery, CL., Nakatsuji, N., Ng, ES., Oh, SKW., O'Shea, O., Pera, MF., Reubinoff, B., Robson, P., Rossant, J., Schuldt, BM., Solter, D., Sourris, K., Stacey, G., Stanley, EG., Suemori, H., Takahashi, K., and Yamanaka, S.  
Assessment of established techniques to determine developmental and malignant potential of human pluripotent stem cells.  
Nature Communications 9(1): 1925

Rand, TA., Sutou, K., Tanabe, K., Jeong, D., Nomura, M., Kitaoka, F., Tomoda, E., Narita, M., Nakamura, M., Nakamura, M., Watanabe, A., Rulifson, E., Yamanaka, S., and Takahashi, K.  
MYC Releases Early Reprogrammed Human Cells from Proliferation Pause via Retinoblastoma Protein Inhibition.  
Cell Reports 23(2): 361-375

2017

Ikeda, H., Sone, M., Yamanaka, S., and Yamamoto, T.  
Structural and spatial chromatin features at developmental gene loci in human pluripotent stem cells.  
Nature Communications 8(1): 1616

Morizane, A., Kikuchi, T., Hayashi, T., Mizuma, H., Takara, S., Doi, H., Mawatari, A., Glasser, M.F., Shiina, T., Ishigaki, H., Itoh, Y., Okita, K., Yamasaki, E., Doi, D., Ono, H., Ogasawara, K., Yamanaka, S., and Takahashi, J.  
MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates.  
Nature Communications 8(1): 385

Kawamura, M., Miyagawa, S., Fukushima, S., Saito, A., Miki, K., Funakoshi, S., Yoshida, Y., Yamanaka, S., Shimizu, T., Okano, T., Daimon, T., Toda, K., and Sawa, Y.  
Enhanced Therapeutic Effects of Human iPSC Cell Derived-Cardiomyocyte by Combined Cell-Sheets with Omental Flap Technique in Porcine Ischemic Cardiomyopathy Model.  
Scientific Reports 7: 8824

Imamura, K., Izumi, Y., Watanabe, A., Tsukita, K., Woltjen, K., Yamamoto, T., Hotta, A., Kondo, T., Kitaoka, S., Ohta, A., Tanaka, A., Watanabe, D., Morita, M., Takuma, H., Tamaoka, A., Kunath, T., Wray, S., Furuya, H., Era, T., Makioka, K., Okamoto, K., Fujisawa, T., Nishitoh, H., Homma, K., Ichijo, H., Julien, J.P., Obata, N., Hosokawa, M., Akiyama, H., Kaneko, S., Ayaki, T., Ito, H., Kaji, R., Takahashi, R., Yamanaka, S., and Inoue, H.  
The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis.  
Science Translational Medicine 9(391): eaaf3962

Sone, M., Morone, N., Nakamura, T., Tanaka, A., Okita, K., Woltjen, K., Nakagawa, M., Heuser, J.E., Yamada, Y., Yamanaka, S., and Yamamoto, T.

Hybrid Cellular Metabolism Coordinated by Zic3 and Esrrb Synergistically Enhances Induction of Naive Pluripotency.  
Cell Metabolism 25(5): 1103-1111

Yagi, M., Yamanaka, S., Yamada, Y.  
Epigenetic foundations of pluripotent stem cells that recapitulate in vivo pluripotency.  
Laboratory Investigation 97, 1133-1141

Yoshida, Y., and Yamanaka, S.  
Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later: For Cardiac Applications.  
Circulation Research 120: 1958-1968  
Parr, C.J., Yamanaka, S., and Saito, H.  
An update on stem cell biology and engineering for brain development.  
Molecular Psychiatry 6: 808-819

Mandai, M., Watanabe, A., Kurimoto, Y., Hiram, Y., Morinaga, C., Daimon, T., Fujihara, M., Akimaru, H., Sakai, N., Shibata, Y., Terada, M., Nomiya, Y., Tanishima, S., Nakamura, M., Kamao, H., Sugita, S., Onishi, A., Ito, T., Fujita, K., Kawamata, S., Go, M.J., Shinohara, C., Hata, K., Sawada, M., Yamamoto, M., Ohta, S., Ohara, Y., Yoshida, K., Kuwahara, J., Kitano, Y., Amano, N., Umekage, M., Kitaoka, F., Tanaka, A., Okada, C., Takasu, N., Ogawa, S., Yamanaka, S., and Takahashi, M.  
First-in-human Clinical Study of Transplantation of Autologous iPSC-Retinal Pigment Epithelial Cell Sheet for Wet Age Related Macular Degeneration.  
The New England Journal of Medicine 376(11): 1038-1046  
Karagiannis, P., Onodera, A., and Yamanaka, S.  
New Models for Therapeutic Innovation from Japan.  
EBioMedicine 18: 3-4

Shi, Y., Inoue, H., Wu, J.C., and Yamanaka, S.  
Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress.  
Nature Reviews Drug Discovery 16(2):115-130

Sugiyama, H., Takahashi, K., Yamamoto, T., Iwasaki, M., Narita, M., Nakamura, M., Rand, T.A., Nakagawa, M., Watanabe, A., and Yamanaka, S.  
Nat1 promotes translation of specific proteins that induce differentiation of mouse embryonic stem cells.  
Proc Natl Acad Sci U S A 114(2), 340-345.

2016

Hayashi, Y., Hsiao, E.C., Sami, S., Lancero, M., Schlieve, C.R., Nguyen, T., Yano, K., Nagahashi, A., Ikeya, M., Matsumoto, Y., Nishimura, K., Fukuda, A., Hisatake, K., Tomoda, K., Asaka, I., Toguchida, J., Conklin, B.R., and Yamanaka, S.  
BMP-SMAD-ID promotes reprogramming to pluripotency by inhibiting p16/INK4A-dependent senescence.  
Proc Natl Acad Sci U S A 113, 13057-13062.

Kime, C., Sakaki-Yumoto, M., Goodrich, L., Hayashi, Y., Sami, S., Derynck, R., Asahi, M., Panning, B., Yamanaka, S., and Tomoda, K.  
Autotaxin-mediated lipid signaling intersects with LIF and BMP signaling to promote the naive pluripotency transcription factor program.  
Proc Natl Acad Sci U S A 113, 12478-12483.

Funakoshi, S., Miki, K., Takaki, T., Okubo, C., Hatani, T., Chonabayashi, K., Nishikawa, M., Takei, I., Oishi, A., Narita, M., Hoshijima, M., Kimura, T., Yamanaka, S., and Yoshida, Y.  
Enhanced engraftment, proliferation, and therapeutic potential in heart using optimized human iPSC-derived cardiomyocytes.  
Scientific Reports 6, 19111.

2015

Kim, SI., Ocegüera-Yanez, F., Hirohata, R., Linker, S., Okita, K., Yamada, Y., Yamamoto, T., Yamanaka, S., and Woltjen, K.  
KLF4 N-Terminal Variance Modulates Induced Reprogramming to Pluripotency.  
Stem Cell Reports 4, 727-743.

Hayashi, Y., Caboni, L., Das, D., Yumoto, F., Clayton, T., Deller, MC., Nguyen, P., Farr, CL., Chiu, HJ., Miller, MD., Elsliger, MA., Deacon, AM., Godzik, A., Lesley, SA., Tomoda, K., Conklin, BR., Wilson, IA., Yamanaka, S., and Fletterick, RJ.  
Structure-based discovery of NANOG variant with enhanced properties to promote self-renewal and reprogramming of pluripotent stem cells.  
Proc Natl Acad Sci U S A 112, 4666-4671.

Miki, K., Endo, K., Takahashi, S., Funakoshi, S., Takei, I., Katayama, S., Toyoda, T., Kotaka, M., Takaki, T., Umeda, M., Okubo, C., Nishikawa, M., Oishi, A., Narita, M., Miyashita, I., Asano, K., Hayashi, K., Osafune, K., Yamanaka, S., Saito, H., and Yoshida, Y.  
Efficient Detection and Purification of Cell Populations Using Synthetic MicroRNA Switches.  
Cell Stem Cell 16, 699-711.

Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohta, H., Moritoki, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Nakamura, S., Sekiguchi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Mori, T., Woltjen, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Saitou, M.  
Robust In Vitro Induction of Human Germ Cell Fate from Pluripotent Stem Cells.  
Cell Stem Cell 17, 178-194.

Toyohara, T., Mae, SI., Sueta, SI., Inoue, T., Yamagishi, Y., Kawamoto, T., Kasahara, T., Hoshina, A., Toyoda, T., Tanaka, H., Araoka, T., Sato-Otsubo, A., Takahashi, K., Sato, Y., Yamaji, N., Ogawa, S., Yamanaka, S., and Osafune, K.  
Cell Therapy Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Renal Progenitors Ameliorates Acute Kidney Injury in Mice.  
Stem Cells Translational Medicine 4, 980-992.

2014

Ohnuki, M., Tanabe, K., Sutou, K., Teramoto, I., Sawamura, Y., Narita, M., Nakamura, M., Tokunaga, Y., Nakamura, M., Watanabe, A., Yamanaka, S., and Takahashi, K.

Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential.

Proc Natl Acad Sci U S A 111, 12426-12431.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Sasaki, A., Yamamoto, M., Nakamura, M.,

Sutou, K., Osafune, K., and Yamanaka, S.

Induction of pluripotency in human somatic cells via a transient state resembling primitive streak-like mesendoderm.

Nature Communications 5, 3678.

Shimamoto, R., Amano, N., Ichisaka, T., Watanabe, A., Yamanaka, S., and Okita, K.

Generation and Characterization of Induced Pluripotent Stem Cells from Aid-Deficient Mice.

PLoS ONE 9, e94735.

N

akagawa, M., Taniguchi, Y., Senda, S., Takizawa, N., Ichisaka, T., Asano, K., Morizane, A., Doi, D., Takahashi, J., Nishizawa, M., Yoshida, Y., Toyoda, T., Osafune, K., Sekiguchi, K., and Yamanaka, S.

A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells.

Scientific Reports 4, 3594.

2013

Koyanagi-Aoi, M., Ohnuki, M., Takahashi, K., Okita, K., Noma, H., Sawamura, Y., Teramoto, I., Narita, M., Sato, Y., Ichisaka, T., Amano, N., Watanabe, A., Morizane, A., Yamada, Y., Sato, T., Takahashi, J., and Yamanaka, S.

Differentiation defective phenotypes revealed by large scale analysis of human pluripotent stem cells.

Proc Natl Acad Sci U S A 110, 20569-20574.

Tanabe, K., Nakamura, M., Narita, M., Takahashi, K., and Yamanaka, S.

Maturation, not initiation, is the major roadblock during reprogramming toward pluripotency from human fibroblasts.

Proc Natl Acad Sci U S A 110, 12172-12179.

Okita, K., Yamakawa, T., Matsumura, Y., Sato, Y., Amano, N., Watanabe, A., Goshima, N., and Yamanaka, S.

An Efficient Non-viral Method to Generate Integration-Free Human iPS Cells from Cord Blood and Peripheral Blood Cells.

Stem Cells 31, 458-466.

2012

Tomoda, K., Takahashi, K., Leung, K., Okada, A., Narita, M., Yamada, N.A., Eilertson, K.E., Tsang, P., Baba, S., White, M.P., Sami, S., Srivastava, D., Conklin, B.R., Panning, B., and Yamanaka, S.

Derivation conditions impact x-inactivation status in female human induced pluripotent stem cells.

Cell Stem Cell 11, 91-99.

Kajiwara, M., Aoi, T., Okita, K., Takahashi, R., Inoue, H., Takayama, N., Endo, H., Eto, K., Toguchida, J., Uemoto, S., and Yamanaka, S.

Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells.

Proc Natl Acad Sci U S A 109, 12538-12543.

Miki, K., Uenaka, H., Saito, A., Miyagawa, S., Sakaguchi, T., Higuchi, T., Shimizu, T., Okano, T., Yamanaka, S., and Sawa, Y.

Bioengineered myocardium derived from induced pluripotent stem cells improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling following chronic myocardial infarction in rats.

Stem Cells Transl Med 1, 430-437.

2011

Nakamura, T., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Shiota, A., and Yamanaka, S.

Essential roles of ECAT15-2/Dppa2 in functional lung development.

Mol Cell Biol 31, 4366-4378.

Maekawa, M., Yamaguchi, K., Nakamura, T., Shibukawa, R., Kodanaka, I., Ichisaka, T., Kawamura, Y., Mochizuki, H., Goshima, N., and Yamanaka, S.

Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1.

Nature 474, 225-229.

Iwabuchi, K., Yamakawa, T., Sato, Y., Ichisaka, T., Takahashi, K., Okita, K., and Yamanaka, S.

ECAT11/L1td1 is enriched in ESCs and rapidly activated during iPSC generation, but it is dispensable for the pluripotency.

PLoS ONE 6, e20461.

Okita, K., Matsumura, Y., Sato, Y., Okada, A., Morizane, A., Okamoto, S., Hong, H., Nakagawa, M., Tanabe, K., Tezuka, K., Shibata, T., Kunisada, T., Takahashi, M., Takahashi, J., Saji, H., and Yamanaka, S.

A more efficient method to generate integration-free human iPS cells.

Nature Methods 8, 409-412.

2010

Egusa, H., Okita, K., Kayashima, H., Yu, G., Fukuyasu, S., Saeki, M., Matsumoto, T.,

Yamanaka, S., and Yatani, H.

Gingival fibroblasts as a promising source of induced pluripotent stem cells.  
PLoS One 5, e12743.

Nakagawa, M., Takizawa, N., Narita, M., Ichisaka, T., and Yamanaka, S.  
Promotion of direct reprogramming by transformation-deficient Myc.  
Proc Natl Acad Sci U S A 107, 14152-14157.

Tsuji, O., Miura, K., Okada, Y., Fujiyoshi, K., Mukaino, M., Nagoshi, N., Kitamura, K.,  
Kumagai, G., Nishino, M., Tomisato, S., Higashi, H., Nagai, T., Katoh, H., Kohda, K.,  
Matsuzaki, Y., Yuzaki, M., Ikeda, E., Toyama, Y., Nakamura, M., Yamanaka, S., and Okano,  
H. (2010).  
Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for  
spinal cord injury.  
Proc Natl Acad Sci U S A 107, 12704-12709.

Saunders, L.R., Sharma, A.D., Tawney, J., Nakagawa, M., Okita, K., Yamanaka, S.,  
Willenbring, H., and Verdin, E. (2010).  
miRNAs regulate SIRT1 expression during mouse embryonic stem cell differentiation  
and in adult mouse tissues.  
Aging (Albany NY).

Tamaoki, N., Takahashi, K., Tanaka, T., Ichisaka, T., Aoki, H., Takeda-Kawaguchi, T., Iida,  
K., Kunisada, T., Shibata, T., Yamanaka, S., and Tezuka, K. (2010).  
Dental Pulp Cells for Induced Pluripotent Stem Cell Banking.  
J Dent Res.

Kaichi, S., Hasegawa, K., Takaya, T., Yokoo, N., Mima, T., Kawamura, T., Morimoto, T., Ono,  
K., Baba, S., Doi, H., Yamanaka, S., Nakahata, T., and Heike, T. (2010).  
Cell line-dependent differentiation of induced pluripotent stem cells into  
cardiomyocytes in mice.  
Cardiovasc Res.

Yamanaka, S., and Blau, H.M. (2010).  
Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches.  
Nature 465, 704-712.

Okita, K., and Yamanaka, S. (2010).  
Induction of pluripotency by defined factors.  
Exp Cell Res.

Sato, S., Yagi, S., Arai, Y., Hirabayashi, K., Hattori, N., Iwatani, M., Okita, K., Ohgane, J.,  
Tanaka, S., Wakayama, T., Yamanaka, S. & Shiota, K.  
Genome-wide DNA methylation profile of tissue-dependent and differentially  
methylated regions (T-DMRs) residing in mouse pluripotent stem cells.  
Genes Cells (2010).

Kazuki, Y., Hiratsuka, M., Takiguchi, M., Osaki, M., Kajitani, N., Hoshiya, H., Hiramatsu, K.,  
Yoshino, T., Kazuki, K., Ishihara, C., Takehara, S., Higaki, K., Nakagawa, M., Takahashi, K.,  
Yamanaka, S., and Oshimura, M.  
Complete genetic correction of ips cells from Duchenne muscular dystrophy.

Mol Ther 18, 386-393. (2010)

Mizuno, Y., Chang, H., Umeda, K., Niwa, A., Iwasa, T., Awaya, T., Fukada, S.I., Yamamoto, H., Yamanaka, S., Nakahata, T., and Heike, T  
Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells.  
FASEB J. (2010)

Okita, K., Hong, H., Takahashi, K., and Yamanaka, S.  
Generation of mouse-induced pluripotent stem cells with plasmid vectors.  
Nat Protoc 5, 418-428. (2010)

2009

Takahashi, K., Narita, M., Yokura, M., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. (2009).  
Human induced pluripotent stem cells on autologous feeders.  
PLoS One 4, e8067.

Nagata, S., Toyoda, M., Yamaguchi, S., Hirano, K., Makino, H., Nishino, K., Miyagawa, Y., Okita, H., Kiyokawa, N., Nakagawa, M., Yamanaka, S., Akutsu, H., Umezawa, A., and Tada, T. (2009)  
Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells.  
Genes Cells 14, 1395-1404.

Kazuki, Y., Hiratsuka, M., Takiguchi, M., Osaki, M., Kajitani, N., Hoshiya, H., Hiramatsu, K., Yoshino, T., Kazuki, K., Ishihara, C., Takehara, S., Higaki, K., Nakagawa, M., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Oshimura, M. (2009).  
Complete Genetic Correction of iPS Cells From Duchenne Muscular Dystrophy.  
Mol Ther.

Nagata, S., Toyoda, M., Yamaguchi, S., Hirano, K., Makino, H., Nishino, K., Miyagawa, Y., Okita, H., Kiyokawa, N., Nakagawa, M., Yamanaka, S., Akutsu, H., Umezawa, A., and Tada, T. (2009)  
Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells.  
Genes Cells.

Yoshida, Y., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. (2009).  
Hypoxia enhances the generation of induced pluripotent stem cells.  
Cell Stem Cell 5, 237-241.

Hong, H., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Kanagawa, O., Nakagawa, M., Okita, K., and Yamanaka, S. (2009)  
Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway.  
Nature 460, 1132-1135.

Nishimura, K., Nakagawa, T., Ono, K., Ogita, H., Sakamoto, T., Yamamoto, N., Okita, K., Yamanaka, S., and Ito, J. (2009).



Transplantation of mouse induced pluripotent stem cells into the cochlea.  
Neuroreport.

Miura, K., Okada, Y., Aoi, T., Okada, A., Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., Koyanagi, M., Tanabe, K., Ohnuki, M., Ogawa, D., Ikeda, E., Okano, H., Yamanaka, S. (2009).  
Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines.  
Nat Biotechnol 27, 743-745.

Niwa, A., Umeda, K., Chang, H., Saito, M., Okita, K., Takahashi, K., Nakagawa, M., Yamanaka, S., Nakahata, T., Heike, T. (2009).  
Orderly hematopoietic development of induced pluripotent stem cells via Flk-1+ hemoangiogenic progenitors.  
J Cell Phys, Epub ahead of print.

Ohnuki, M., Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2009).  
Generation and characterization of human induced pluripotent stem cells.  
Curr Protoc Stem Cell Biol Chapter 4, Unit 4A 2.

Yamanaka, S. (2009).  
A fresh look at iPS cells.  
Cell 137, 13-17.

Tsubooka, N., Ichisaka, T., Okita, K., Takahashi, K., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. (2009).  
Roles of Sall4 in the generation of pluripotent stem cells from blastocysts and fibroblasts.  
Genes Cells.

Taura, D., Sone, M., Homma, K., Oyamada, N., Takahashi, K., Tamura, N., Yamanaka, S., and Nakao, K. (2009a)  
Induction and Isolation of Vascular Cells From Human-Induced Pluripotent Stem Cells.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol.

Taura, D., Noguchi, M., Sone, M., Hosoda, K., Mori, E., Okada, Y., Takahashi, K., Homma, K., Oyamada, N., Inuzuka, M., Sonoyama, T., Ebihara, K., Tamura, N., Itoh, H., Suemori, H., Nakatsuji, N., Okano, H., Yamanaka, S., and Nakao, K. (2009b).  
Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: comparison with that of human embryonic stem cells.  
FEBS Lett 583, 1029-1033.

Tanaka, T., Tohyama, S., Murata, M., Nomura, F., Kaneko, T., Chen, H., Hattori, F., Egashira, T., Seki, T., Ohno, Y., Koshimizu, U., Yuasa, S., Ogawa, S., Yamanaka, S., Yasuda, K., and Fukuda, K. (2009).  
In vitro pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.  
Biochem Biophys Res Commun.

Senju, S., Haruta, M., Matsunaga, Y., Fukushima, S., Ikeda, T., Takahashi, K., Okita, K., Yamanaka, S., and Nishimura, Y. (2009)

Characterization of Dendritic Cells and Macrophages Generated by Directed Differentiation from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells.  
Stem Cells 27, 1021-1031.

Hirami, Y., Osakada, F., Takahashi, K., Okita, K., Yamanaka, S., Ikeda, H., Yoshimura, N., and Takahashi, M. (2009).  
Generation of retinal cells from mouse and human induced pluripotent stem cells.  
Neurosci Lett.

Daley, G.Q., Lensch, M.W., Jaenisch, R., Meissner, A., Plath, K., and Yamanaka, S. (2009).  
Broader implications of defining standards for the pluripotency of iPSCs.  
Cell Stem Cell 4, 200-201; author reply 202.

Aoyama, Y., Nomura, M., Yamanaka, S., Ogawa, Y., and Kitajima, Y. (2009).  
Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Exophiala xenobiotica* in a non-Hodgkin lymphoma patient.  
Med Mycol 47, 95-99.

Aiba, K., Nedorezov, T., Piao, Y., Nishiyama, A., Matoba, R., Sharova, L.V., Sharov, A.A., Yamanaka, S., Niwa, H., and Ko, M.S. (2009).  
Defining developmental potency and cell lineage trajectories by expression profiling of differentiating mouse embryonic stem cells.  
DNA Res 16, 73-80.

2008

Aoi, T., Yae, K., Nakagawa, M., Ichisaka, T., Okita, K., Takahashi, K., Chiba, T., and Yamanaka, S. (2008).  
Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells.  
Science 321, 699-702.

Nakagawa, M., Koyanagi, M., Tanabe, K., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Okita, K., Mochiduki, Y., Takizawa, N., and Yamanaka, S. (2008).  
Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts.  
Nat Biotechnol 26, 101-106.

Narazaki, G., Uosaki, H., Teranishi, M., Okita, K., Kim, B., Matsuoka, S., Yamanaka, S., and Yamashita, J.K. (2008).  
Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells.  
Circulation 118, 498-506.

Okita, K., Nakagawa, M., Hyenjong, H., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. (2008).  
Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors.  
Science 322, 949-953.  
Yamanaka, S. (2008).  
Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblasts by four transcription factors.  
Cell Prolif 41 Suppl 1, 51-56.

2007

Hyun, I., Hochedlinger, K., Jaenisch, R., and Yamanaka, S. (2007).  
New advances in iPS cell research do not obviate the need for human embryonic stem cells.  
Cell Stem Cell 1, 367-368.

Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. (2007).  
Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells.  
Nature 448, 313-317.

Takahashi, K., Okita, K., Nakagawa, M., and Yamanaka, S. (2007a).  
Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures.  
Nat Protoc 2, 3081-3089.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007b)  
Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors.  
Cell 131, 861-872.  
Yamanaka, S. (2007).  
Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells.  
Cell Stem Cell 1, 39-49.

Lewitzky M, Yamanaka S.  
Reprogramming somatic cells towards pluripotency by defined factors.  
Curr Opin Biotechnol. 2007 Oct;18(5):467-73.  
Yoshikane N, Nakamura N, Ueda R, Ueno N, Yamanaka S, Nakamura M.  
Drosophila NAT1, a homolog of the vertebrate translational regulator NAT1/DAP5/p97, is required for embryonic germband extension and metamorphosis.  
Dev Growth Differ. 2007 Sep;49(7):623-34.

Uemoto, Y., Suzuki, S., Terada, N., Ohno, N., Ohno, S., Yamanaka S., and Komada, M.  
Specific role of the truncated betaIV-spectrin Sigma6 in sodium channel clustering at axon initial segments and nodes of Ranvier.  
J Biol Chem 282:6548-6555, 2007

2006

Nimura, K., Ishida, C., Koriyama, H., Hata, K., Yamanaka S., Li, E., Ura, K., and Kaneda, Y.  
Dnmt3a2 targets endogenous Dnmt3L to ES cell chromatin and induces regional DNA methylation.  
Genes Cells 11:1225-1237, 2006.

Takahashi K, Yamanaka S.  
Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors

Cell, 126:663-676, 2006.

Tanaka TS, Lopez de Silanes I, Sharova LV, Akutsu H, Yoshikawa T, Amano H, Yamanaka S, Gorospe M, Ko MS.

Esg1, expressed exclusively in preimplantation embryos, germline, and embryonic stem cells, is a putative RNA-binding protein with broad RNA targets.

Dev Growth Differ. 48: 381-90, 2006.

Imamura M, Miura K, Iwabuchi K, Ichisaka T, Nakagawa M, Lee J, Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T, Yamanaka S.

Transcriptional repression and DNA hypermethylation of a small set of ES cell marker genes in male germline stem cells.

BMC Dev Biol. 6: 34, 2006

Takahashi K, Ichisaka T, Yamanaka S.

Identification of genes involved in tumor-like properties of embryonic stem cells.

Methods Mol Biol. 329: 449-58, 2006.

Amano H., Itakura K., Maruyama M., Ichisaka T., Nakagawa M. and Yamanaka S Tokuzawa Y, Maruyama M, Yamanaka S.

Utilization of digital differential display to identify novel targets of Oct3/4.

Methods Mol Biol. 329: 223-31, 2006.

Identification and targeted disruption of the mouse gene encoding ESG1 (PH34/ECAT2/DPPA5).

BMC Developmental Biology, 6: 11 , 2006.

Okita K. and Yamanaka S.

Intracellular signaling pathways regulating pluripotency of embryonic stem cells.

Cur. Stem Cell Res. Ther., 1: 103-11, 2006

2005

Takahashi K., Murakami M. and Yamanaka S.

Role of the phosphoinositide 3-kinase pathway in mouse embryonic stem (ES) cells.

Biochem Soc Trans. 33: 1522-5, 2005

Takahashi K., Nakagawa M., Young S.G. and Yamanaka S.

Differential membrane localization of ERas and Rheb, Two Ras-related proteins involved in the PI3 kinase / mTOR pathway.

J. Biol. Chem. 280: 32768-74, 2005

Maruyama M., Ichisaka T., Nakagawa M. and Yamanaka S.

Differential roles for Sox15 and Sox2 in transcriptional control in mouse embryonic stem cells.

J. Biol. Chem. 280: 24371-9, 2005

Wang X, Beugnet A., Murakami M., Yamanaka S. and Proud C.G.

Distinct signaling events downstream of mTOR co-operate to mediate the effects of amino acids and insulin on initiation factor 4E-binding proteins.

Mol. Cell. Biol. 25: 2558-72, 2005

Takahashi K., Maruyama M., Tokuzawa Y, Murakami M, Oda Y, Yoshikane N, Makabe KW, Ichisaka T, Yamanaka S. (The first two authors equally contributed)  
Evolutionarily Conserved Non-AUG Translation Initiation in NAT1/p97/DAP5 (EIF4G2),  
Genomics 85:360-71, 2005

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Tanaka M, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y & Shimomura I.  
Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat that Mimics the Effects of Insulin.  
Science 307: 426-430, 2005

2004

Hamazaki T., Oka M., Yamanaka S. & Terada N.  
Aggregation of Embryonic Stem Cells Induces Nanog Repression and Primitive  
Endoderm Differentiation.  
J. Cell Sci. 117: 5681-5686, 2004

Tomoda K., Kato-Yoneda N., Fukumoto A., Yamanaka S. & Kato J.Y.  
Multiple Functions of Jab1 Are Required for Early Embryonic Development and Growth  
Potential in Mice.  
J. Biol. Chem. 279: 43013-8, 2004

Murakami M., Ichisaka T., Maeda M., Oshiro N., Hara K., Edenhofer F., Kiyama H.,  
Yonezawa K. & Yamanaka S.  
mTOR is essential for Growth and Proliferation in Early Mouse Embryos and Embryonic  
Stem Cells.  
Mol. Cell. Biol. 24: 6710-6718, 2004

Matsuda E., Shigeoka, Iida R., Tocharus C., Yamanaka S., Kawaichi M. & Ishida Y.  
Expression Profiling with Arrays of Randomly Disrupted Genes in Mouse ES Cells Leads  
to in Vivo Functional Analysis.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 101:4170-4, 2004

Mak W., Nesterova TB., de Napoles M., Appanah R., Yamanaka S., Otte AP, and Neil  
Brockdorff N.  
Reactivation of the Paternal X Chromosome in Early Mouse Embryos.  
Science 303: 666-669, 2004

2003

Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H., Segawa K, Murakami M, Takahashi K, Maruyama M,  
Maeda M and Yamanaka S.  
The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast  
and ES cell.

Cell 113: 631-642, 2003

Takahashi K, Mitusi K. and Yamanaka S.

Role of ERas in promoting tumor-like properties in mouse embryonic stem cells.

Nature 423: 541-545, 2003

Tokuzawa Y., Kaiho E., Maruyama M., Takahashi K., Mitsui K., Maeda M., Niwa H., and Yamanaka S.

Fbx15 is a novel target of Oct3/4 but is dispensable for ES cell self-renewal and mouse development.

Mol. Cell. Biol. 23: 2699-2708, 2003

~2002

Taniguchi, M., Miura, K., Iwao, H., and Yamanaka S.

Quantitative Assessment of DNA Microarrays – Comparison with Northern Blot Analyses.

Genomics 71: 34-39, 2001

Yamanaka S., Zhang, X. Y., Maeda, M., Miura, K., Wang, S., Farese, R. V. Jr., Iwao, H., and Innerarity, T. L.

Essential role of NAT1/p97/DAP5 in embryonic differentiation and retinoic acid pathway.

EMBO 19: 5533-5541, 2000

Nakamura, Y., Miura, K., Fujino, Y., Iwao, H., Ogita S. and Yamanaka S.

Evolution, Structure, and Expression of GNPI/Oscillin Orthologous Genes.

Genomics 68: 179-186, 2000

~1999

Yamanaka S., Zhang, X. Y., Miura, K., Kim, S. and Iwao, H.

The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (OLR1) is a novel member of the natural killer gene complex with a unique expression profile.

Genomics 54: 191-199, 1998.

Qian, X., Balestra, M. E., Yamanaka S., Boren, J., Lee, I. and Innerarity, T. L.

Low expression of the apolipoprotein B mRNA-editing transgene in mice reduces LDL levels but does not cause liver dysplasia or tumors.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:1013-1020, 1998.

Yamanaka S., Poksay, K.S., Arnold, K.S., and Innerarity, T.L.

A novel translational repressor mRNA is extensively edited in livers containing tumors caused by the transgene expression of an apoB mRNA editing enzyme.

Genes Dev.11: 321-333, 1997.

Yamanaka S., Poksay, K.S., Driscoll, D.M., and Innerarity, T.L.

Hyperediting of multiple cytidines of apolipoprotein B mRNA by APOBEC-1 requires auxiliary protein(s) but not a mooring sequence motif.  
J. Biol.Chem. 271: 11506-11510, 1996.

Yamanaka S., Balestra, M.E., Ferrell, L.D., Fan, J., Arnold, K.S., Taylor, S., Taylor, J.M., and Innerarity, T.L.  
Apolipoprotein B mRNA-editing protein induces hepatocellular carcinoma and dysplasia in transgenic animals.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 92:8483-8487, 1995.

Yamanaka S., Poksay, K.S., Balestra, M.E., Zeng, G.-Q., and Innerarity, T.L.  
Cloning and mutagenesis of the rabbit apoB mRNA editing protein: A zinc motif is essential for catalytic activity, and non-catalytic auxiliary factor(s) of the editing complex are widely distributed.  
J. Biol. Chem. 269:21725-21734, 1994.

Yamanaka S., K. Miura, T. Yukimura, and K. Yamamoto.  
11-Dehydro thromboxane B2: a reliable parameter of thromboxane A2 production in dogs.  
Prostaglandins 45: 221-8, 1993.

Yamanaka S., H. Iwao, T. Yukimura, S. Kim, and K. Miura.  
Effect of NG-nitro-L-arginine on effective vascular stiffness in dogs.  
Jpn J Pharmacol 63: 41-5, 1993.

Yamanaka S., H. Iwao, T. Yukimura, S. Kim, and K. Miura.  
Effect of the platelet-activating factor antagonist, TCV-309, and the cyclo-oxygenase inhibitor, ibuprofen, on the haemodynamic changes in canine experimental endotoxic shock.  
Br J Pharmacol 110: 1501-7, 1993.

Yamanaka S., K. Miura, T. Yukimura, M. Okumura, and K. Yamamoto.  
Putative mechanism of hypotensive action of platelet-activating factor in dogs.  
Circ Res 70: 893-901, 1992.

#### Otras publicaciones

Tamada S., Nakatani T., Asai T., Tashiro T., Komiya T., Sumi T., Okamura M., Kim S., Iwao H., Kishimoto T., Yamanaka S., and Miura K.  
Inhibition of NF- $\kappa$ B activation by pyrrolidine dithiocarbamate prevents chronic FK506 nephropathy.  
Kidney International. 63: 306-314, 2003

Asai, T., Nakatani T., Yamanaka S., Tamada S., Kishimoto T., Tashiro K., Nakao N., Okamura M., Kim S., Iwao H. & Miura K.  
Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism.  
Transplantation 74:784-791, 2002

Miura,K, Nakatani,T, Asai,T, Yamanaka S., Tamada,S, Tashiro,K, Kim,S, Okamura, M. & Iwao, H.

Role of hypomagnesemia in chronic cyclosporine A nephropathy.  
Transplantation 73: 340-7, 2002

Miura, K., Yamanaka S., Ebara T., Okumura, M., Imanishi M., Kim, S., Nakatani T. & Iwao, H.

Effects of Nitric Oxide Scavenger, Carboxy-PTIO on endotoxin-induced alterations in systemic hemodynamics in rats.  
Jpn J Pharmacol 82: 261-4, 2000

Miura, K., Yamanaka S., Ebara T., Okumura, M., Imanishi M., Kim, S., Nakatani T. & Iwao, H.

Effects of Nitric Oxide Scavenger, Carboxy-PTIO on endotoxin-induced alterations in systemic hemodynamics in rats.  
Jpn J Pharmacol 82: 261-4, 2000

Miura, K., Okumura, M., Yamanaka S., Kim, S. & Iwao, H.

No participation of Adenosine A1 receptor in acute nephrotoxicity by 4-pentenoic acid administration in dogs.  
Jpn J Pharmacol 80: 223-8, 1999

Miura, K., Okumura, M., Yamanaka S., Kim, S. and Iwao, H.

Effects of activation of renal adenosine A2 receptor on renal function and renin release in dogs.  
Jpn J Pharmacol 80: 173-176, 1999.

Hamaguchi A, Kim S, Izumi Y, Zhan Y, Yamanaka S, and Iwao H.

Contribution of extracellular signal-regulated kinase to angiotensin II-induced transforming growth factor-beta1 expression in vascular smooth muscle cells.  
Hypertension 34:126-31, 1999.

Yano, M., Kim, S., Izumi, Y., Yamanaka S. and Iwao, H.

Differential activation of cardiac c-jun amino-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase in angiotensin II-mediated hypertension.  
Circ Res 83: 752-760, 1998.

Seto, M., Kim, S., Yoshifusa, H., Nakamura, Y., Masuda, T., Hamaguchi, A., Yamanaka S. and Iwao, H.

Effects of prednisolone on glomerular signal transduction cascades in experimental glomerulonephritis.  
J Am Soc Nephrol 9: 1367-1376, 1998.

Izumi, Y., S. Kim, T. Murakami, S. Yamanaka, and H. Iwao.

Cardiac mitogen-activated protein kinase activities are chronically increased in stroke-prone hypertensive rats.  
Hypertension 31: 50-6, 1998.



Kim, S., Y. Izumi, M. Yano, A. Hamaguchi, K. Miura, S. Yamanaka, H. Miyazaki, and H. Iwao.  
Angiotensin blockade inhibits activation of mitogen-activated protein kinases in rat  
balloon-injured artery.  
*Circulation* 97: 1731-7, 1998.

Hamaguchi, A., S. Kim, M. Yano, S. Yamanaka, and H. Iwao.  
Activation of glomerular mitogen-activated protein kinases in angiotensin II-mediated  
hypertension.  
*J Am Soc Nephrol* 9: 372-80, 1998.

Uchida, J., K. Miura, S. Yamanaka, S. Kim, H. Iwao, T. Nakatani, and T. Kishimoto.  
Renal endothelin in FK506-induced nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats.  
*Jpn J Pharmacol* 76: 39-49, 1998.

Kim, S., H. Wanibuchi, A. Hamaguchi, K. Miura, S. Yamanaka, and H. Iwao.  
Angiotensin blockade improves cardiac and renal complications of type II diabetic rats.  
*Hypertension* 30: 1054-61, 1997.

Matsuura, T., K. Miura, T. Ebara, T. Yukimura, S. Yamanaka, S. Kim, and H. Iwao.  
Renal vascular effects of the selective endothelin receptor antagonists in anaesthetized  
rats.  
*Br J Pharmacol* 122: 81-6, 1997.

Kim, S., T. Murakami, Y. Izumi, M. Yano, K. Miura, S. Yamanaka, and H. Iwao.  
Extracellular signal-regulated kinase and c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase activities are  
continuously and differentially increased in aorta of hypertensive rats.  
*Biochem Biophys Res Commun* 236: 199-204, 1997.

Kim, S., T. Sada, M. Mizuno, M. Ikeda, M. Yano, K. Miura, S. Yamanaka, H. Koike, and H.  
Iwao.  
Effects of angiotensin AT<sub>1</sub> receptor antagonist on volume overload- induced cardiac  
gene expression in rats.  
*Hypertens Res* 20: 133-42, 1997.

Yukimura, T., Y. Yamashita, K. Miura, M. Okumura, S. Yamanaka, and K. Yamamoto.  
Renal effects of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NG- nitroarginine, in dogs.  
*Am J Hypertens* 5: 484-7, 1992.

Yukimura, T., K. Miura, Y. Yamashita, T. Shimmen, M. Okumura, S. Yamanaka, M. Saito,  
and K. Yamamoto.  
Effects of the calcium channel antagonist nifedipine on renal action of endothelin in  
dogs.  
*Contrib Nephrol* 90: 105-10, 1991.

Yamashita, Y., T. Yukimura, K. Miura, M. Okumura, S. Yamanaka, and K. Yamamoto.  
Effects of NG-nitro-L-arginine on renal hemodynamic responses to endothelin-3 in  
anesthetized dogs.  
*J Cardiovasc Pharmacol* 17: S332-4, 1991.

Miura, K., T. Yukimura, Y. Yamashita, T. Shimmen, M. Okumura, S. Yamanaka, M. Imanishi, and K. Yamamoto.  
Renal and femoral vascular responses to endothelin-1 in dogs: role of prostaglandins.  
J Pharmacol Exp Ther 256: 11-7, 1991.

Miura, K., T. Yukimura, Y. Yamashita, K. Shichino, T. Shimmen, M. Saito, M. Okumura, M. Imanishi, S. Yamanaka, and K. Yamamoto  
Effects of endothelin on renal hemodynamics and renal function in anesthetized dogs.  
Am J Hypertens 3: 632-4, 1990.

### **Proyectos en desarrollo destacados**

Induced Pluripotent Stem Cells in the Understanding and Treatment of Heart Diseases  
NIH U01HL100406 Sep 30, 2009 - Oct 31, 2016  
Role: Co-Principal Investigator

The Epigenetic Landscape of Heart Development  
NIH U01HL098179 Sep 30, 2009 - Aug 31, 2015  
Role: Co-Principal Investigator

Induced pluripotent stem cells in the understanding and treatment of heart diseases  
NIH R03HL096254 Dec 1, 2008 - May 31, 2009  
Role: Co-Principal Investigator

## **ADDENDA 1**

### **Websites de referencia**

Research Profile at Gladstone Institutes

UCSF and Gladstone Celebrate Shinya Yamanaka's Nobel Prize in Medicine

Yamanaka Lab at Gladstone Institutes

<https://www.kyoto-u.ac.jp/en>

<https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/notfound/>

<https://gladstone.org>

## ADDENDA 2

### Selección de notas de prensa

[New Type of Pluripotent Cell Discovered In Adult Breast Tissue](#) (03/04/2013)



[Silicon Valley Titans Launch Breakthrough Science Prize at UCSF](#) (02/21/2013)



[Scientific Community at Mission Bay Fosters Research Breakthroughs](#) (01/23/2013)



[Nobel Laureates Yamanaka and Gurdon Meet on UCSF Campus for Stem Cell Symposium](#)  
(10/29/2012)



[2012 Nobel Prize in Medicine](#) (10/11/2012)



[Yamanaka's Nobel Prize Highlights Value of Training and Collaboration](#) (10/11/2012)



[Nobel Prize Winner Yamanaka Remains at Forefront of Fast-Moving Stem Cell Field He Galvanized](#)  
(10/09/2012)



[Shinya Yamanaka's Road to the 2012 Nobel Prize in Medicine](#) (10/08/2012)



[Stem Cell Science Q & A](#) (10/08/2012)



[Shinya Yamanaka Wins 2012 Nobel Prize in Medicine](#) (10/08/2012)



[Milestones in Stem Cell Science](#) (10/08/2012)



[Gladstone Scientists Identify Critical Process in Stem Cell Development](#) (07/05/2012)



[Stem Cell Scientist Shinya Yamanaka Receives Millennium Technology Award](#) (06/18/2012)



[Gladstone Scientists Regenerate Damaged Hearts By Transforming Scar Tissue into Beating Heart Muscle](#) (04/18/2012)



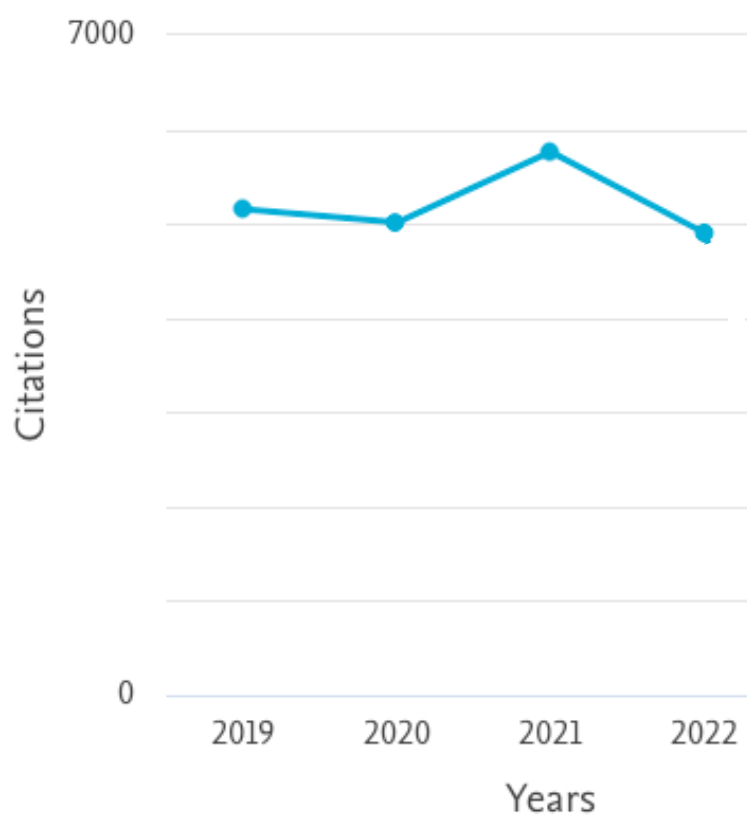
[Stem Cell and Gene Therapy for Sickle Cell and other Genetic Diseases](#) (12/13/2011)

### ADDENDA 3

**Reseña bibliométrica  
(Scopus 3/2/2023)  
h-index 103**

**Citas a 1/2/2023: 82118**

(últimos 4 años)



---

Author details

Preferred Name  
Yamanaka, Shinya



Current affiliation  
Kyoto University



---

358 Documents

---

6 Preprints

---

3 Awarded grants

---

## ADDENDA 4

### Información adicional

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/summary/>

# THE NOBEL PRIZE

Nobel Prizes & Laureates

Nomination

Alfred Nobel

News & insights

Events

Educational



Medicine



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

Summary



The Nobel Prize in Physiology or  
Medicine 2012

Sir John B. Gurdon  
Shinya Yamanaka

Share this



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



© The Nobel Foundation. Photo:  
U. Montan

**Sir John B. Gurdon**

Prize share: 1/2



© The Nobel Foundation. Photo:  
U. Montan

**Shinya Yamanaka**

Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka "for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"



## ADDENDA 5

### *Nota biográfica*

*(extraída II Premios Frontera del Conocimiento)*

*Shinya Yamanaka (Osaka, Japón; 1962) estudió Medicina en la Universidad de Kobe, se especializó en cirugía ortopédica en el Hospital Nacional de Osaka en 1993 y el mismo año inició una estancia postdoctoral en el Gladstone Institute en San Francisco (Estados Unidos), donde obtuvo un puesto como investigador en 1995. Al año siguiente regresó a Japón, donde, en 2008, asumió la dirección del Centro de Investigación y Aplicación de Células iPS (CiRA) en la Universidad de Kyoto. Desde 2004, permanece vinculado al Institute for Frontier Medical Sciences. Es, además, investigador principal en el Instituto Gladstone para las Enfermedades Cardiovasculares de la Universidad de California, San Francisco (Estados Unidos).*

*Ha sido profesor adjunto de la Universidad de Osaka, Japón (1996-1999), así como profesor asociado, y posteriormente catedrático, en el Instituto Nara de Ciencia y Tecnología (1999-2003).*

*Tras recibir el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento (2010), obtuvo el Premio Nobel de Medicina junto a Sir John Gurdon (2012). También ha sido galardonado con el Premio Albert Lasker en Investigación Médica Básica (2009), el Wolf Prize (2011) y el Breakthrough Prize in Life Sciences (2013).*

### **Contribución**

*El velocísimo ritmo al que se suceden estos últimos años los hallazgos en Biología demuestra que el conocimiento no avanza de forma gradual. Los científicos interpretan cada vez mejor las instrucciones genéticas que rigen la construcción de un organismo, y además empiezan a controlarlas a voluntad. Pero incluso en un área en la que parecen agotadas las sorpresas hay descubrimientos que rizan el rizo. **Shinya Yamanaka**, premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento 2010 en Biomedicina, es autor de uno de ellos. Combinando curiosidad, intuición, voluntad de asumir riesgos y capacidad de trabajo, este cirujano ortopédico nacido en Osaka (Japón) en 1962 ha provocado un auténtico cambio de paradigma en Biología.*

*En 2006 Yamanaka generó las llamadas células madre de pluripotencia inducida, o células iPS (por sus siglas en inglés), que poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado. Hasta entonces, los investigadores creían que esta habilidad era exclusiva de las células madre embrionarias. Las células iPS, sin embargo, se obtienen a partir de células adultas, ya especializadas, que han sido reprogramadas. Con la técnica de Yamanaka, una célula de piel puede acabar dando lugar a cualquier otro tejido sin necesidad –y esta es la aportación genial– de generar antes un embrión. El destino de la célula se redefine; la flecha del tiempo celular se invierte. Un fenómeno considerado hasta hace poco, si no imposible, sí muy improbable. La publicación que presenta el hallazgo en células humanas, logrado además en un tiempo récord, es una de las más citadas en la historia de la Biología ('Induction of*

*Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors', Takahashi K., et al., Cell 131[5]: 861-72, 2007).*

*La trayectoria personal hasta este descubrimiento comienza con un joven aficionado al judo y al rugby que estudió Medicina siguiendo el modelo de su médico deportivo. Tras licenciarse en la Universidad de Kobe (Japón), Yamanaka se especializó en cirugía ortopédica en el Hospital Nacional de Osaka, pero escogió el trabajo de laboratorio frente a la clínica tras descubrir en las prácticas en autopsias, y en un grupo de investigación sobre alcoholismo, “la libertad de la investigación”, ha señalado él mismo. Escogió Farmacología y se doctoró en la Universidad de la Ciudad de Osaka en 1993.*

*Un trabajo sobre ratones transgénicos le reveló lo “fascinante” de la entonces en ciernes investigación en Genética. Manipular genes –ha explicado Yamanaka– aparecía como una forma de tratamiento mucho más precisa que la medicina convencional. Decidido a formarse en esta área en Estados Unidos, donde carecía de contactos, el año de su doctorado Yamanaka escribió una treintena de cartas a los especialistas cuyo trabajo seguía en las revistas científicas.*

*La Universidad de California-San Francisco lo aceptó como investigador posdoctoral en el Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, donde entraría en contacto con las células madre embrionarias. Su hallazgo, entonces, de un gen implicado en la diferenciación de estas células lo cautivó. “Quedé fascinado por la investigación en células madre”, ha explicado. “Cuando tuve mi propio laboratorio decidí que constituirían mi tema principal.”*

*Pero antes habría de regresar a Japón, en 1996, y enfrentarse a un entorno desfavorable. Como profesor ayudante en el Departamento de Farmacología de la Universidad de la Ciudad de Osaka, apenas contaba con financiación ni espacio de laboratorio. La falta de apoyo le resultaba tan deprimente que consideró abandonar el puesto. Finalmente, tras un período en el Nara Institute of Science and Technology, la Universidad de Kioto le asignó fondos y un laboratorio en 2004.*

*Tuvo lugar por entonces un suceso trivial, pero decisivo. Yamanaka ha contado que durante una visita a un amigo en una clínica de fertilidad, observó un embrión al microscopio. Y pensó en sus hijas, ahora adolescentes. Decidió que buscaría una manera de evitar el uso de embriones en la investigación. “Soy consciente de que hay muchas personas en contra del uso de embriones humanos, pero también entiendo el valor que las células madre tienen para la Medicina”, dice. “Por eso puse en marcha un proyecto que trataría de convertir células somáticas en células madre sin usar embriones.”*

*Su fuente de inspiración inicial fueron los experimentos que dieron lugar a las primeras ranas clónicas, en los años setenta, y a la oveja Dolly, en 1996. “Aquello me hizo pensar que debería ser posible reprogramar células somáticas y devolverlas al estado embrionario. Por eso empecé mi proyecto.” A la luz de lo que se sabía en ese momento, la empresa parecía ambiciosa y con alta probabilidad de fallo. Lo que hizo aún más sorprendente la rapidez con que llegaron los resultados. “Al principio creí que sería muy difícil, que nos llevaría veinte o treinta años, pero tardamos menos de una década. Cuando obtuvimos los primeros resultados me sentí muy contento y, al mismo tiempo, sorprendido”, afirma Yamanaka.*

*Las primeras células adultas reprogramadas fueron de ratón. La comunidad científica lo celebró con asombro y se lanzó a explorar la nueva e inesperada vía abierta por el grupo japonés. Al año siguiente, 2007, Yamanaka y otro grupo en la Universidad de Wisconsin (Estados Unidos) lograron de forma independiente reprogramar células especializadas humanas.*

*Yamanaka es actualmente director del Center for iPS Cell Research and Application de la Universidad de Kioto (Japón), y catedrático del Institute for Integrated Cell-Material Sciences de la misma universidad. También es investigador sénior en el Gladstone Institute of Cardiovascular Disease de la Universidad de California-San Francisco. Su agenda incluye entre doce y dieciséis horas de trabajo al día, además de largos en la piscina del campus o jogging. Se declara enamorado del Golden Gate de San Francisco.*

*Su trabajo ha sacudido los fundamentos de la Biología del desarrollo, y probablemente tendrá gran impacto en la Medicina. El jurado del Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento 2010 en Biomedicina ha destacado en el acta las nuevas perspectivas que abren las células iPS, tanto para la investigación básica como para la clínica, con tratamientos personalizados y fármacos mucho más precisos: la posibilidad de trabajar con células iPS derivadas de los propios pacientes evitaría el “tratar a los pacientes como cobayas”, señala el acta. Hará posible la búsqueda de moléculas de interés farmacológico mediante nuevos métodos de cribaje y, en última instancia, abrirá la puerta a nuevas terapias celulares específicas para cada paciente, en particular para enfermedades neurodegenerativas.*

*Yamanaka sabe, no obstante, que aún queda trabajo por delante. Su principal objetivo ahora es “hallar la mejor manera de generar células iPS sanas y seguras. Realmente tenemos que asegurarnos de que no producen cáncer”. Pero no duda de que las células iPS acabarán siendo “una realidad terapéutica”.*