

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12608
研究種目：基盤研究(A) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26253059
研究課題名(和文) ヒトiPS細胞から膵 細胞の分化誘導とその再生医療への応用に向けた基盤技術開発

研究課題名(英文) Generation of human iPS-derived pancreatic beta cells and its application towards regenerative medicine

研究代表者
条 昭苑 (Kume, Shoen)
東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：70347011
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではヒトiPS細胞から十分な機能を持つ膵臓 細胞を作成するために、分化誘導の促進化合物の同定、作用機序の解明を目指した。また、代謝による分化促進の利用により成熟度の高い膵臓 細胞の作成を目指した。その結果、新規にWnt シグナルが 細胞の分化に対して促進効果があること、マウス ES細胞の系で見られたVMAT2-モノアミンによる分化抑制効果はヒトiPS細胞の分化誘導系にも存在することを見出した。また、成体膵臓におけるドパミンD2受容体を介した膵臓内分泌 細胞の量を負に制御する機序が存在し、この機序は、Gタンパク共役受容体であるアデノシン受容体A2Aの抑制にもカップルしていることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Through screening and analysis of small molecular compound that potentiated differentiation of human induced pluripotent stem (hiPS) cells into pancreatic beta cells, we found that activation of Wnt signal increased beta cell differentiation in hiPS cells, and that our previously identified VMAT2-monoamine as a negative regulator for pancreatic differentiation, also applied to hiPS cells. We also identified domperidone (DPD), a dopamine D2 receptor (DRD2) antagonist, as a compound that enhances beta cell mass. In adult islet dissociation cultures, beta cell loss occurs through dedifferentiation, which was prevented by DPD. Dopamine modulates beta cell mass through DRD2 and exerts an inhibitory effect on adenosine signaling, a previously identified beta cell mass positive regulator. We believe that our knowledge on regulation of beta cell differentiation and cell mass regulation would be profitable for future manipulation of hiPS-derived beta cells.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：多能性幹細胞 分化誘導 糖尿病 再生医療 膵臓 代謝 増殖 モノアミン

1. 研究開始当初の背景

重篤な糖尿病の治療には、移植医療が行われているが、移植細胞源の不足を解決する方法の1つとして、iPS細胞を用いた再生医療が期待されている。全世界が凌ぎを削る分野であるが、ヒトiPS細胞から十分な機能を持つ膵臓細胞が未だ出来ておらず、今後成熟度の高い膵臓細胞の作成技術開発が必要である。

これまで、発生現象を再現するためには、分化の方向性を制御する液相環境(成長増殖因子など)と共に、3次元培養による細胞間相互作用の効果を与える固相環境が分化の効率化に重要であることが分かってきた。そして、新規な作用を示す分子を探索するため、マウスES細胞を用いて、膵臓細胞への分化誘導や膵臓細胞量を促進するという指標で低分子化合物1800個を含むライブラリーのスクリーニングを行った。その結果、膵臓細胞の分化を促進するヒット化合物を得ている。

さらに、培地組成の改変による分化制御ができることを見出した。すなわち、メチオニン除去培地での培養条件下では、未分化ヒトiPS細胞の維持ができずに死滅する現象を発見している。培養方法の工夫によっても分化を制御できると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトiPS細胞から十分な機能を持つ膵臓細胞を作成するために、分化誘導の促進化合物の同定、作用機序の解明を目指した。また、代謝による分化促進の利用により、成熟度の高い膵臓細胞の作成を目指した。

3. 研究の方法

マウスES細胞の膵臓分化を促進する化合物として探索したところ、小胞型モノアミントランスポーターVMAT2の阻害剤がヒットした。様々な解析により、VMAT2-モノアミンシグナルが膵臓細胞への分化を抑制するシグナルであることが分かった。本研究において、マウスES細胞を用いたスクリーニング系で得られた化合物がヒトiPS細胞の膵臓分化にも効果があるかについて、ヒトiPS細胞を用いて確かめる。平行して、新たな化合物スクリーニングも行う。

また、成体マウス膵島を用いた分散培養系において、膵臓細胞の増殖再開が見られ

ることを利用して、膵臓細胞の増殖を促進する化合物のスクリーニング系を構築し、スクリーニングにより得られたヒット化合物の作用機序について解析を行う。

さらに、メチオニン除去培地を用いて、ヒトiPS細胞からの膵臓分化を制御する方法の開発を進める。

4. 研究成果

マウスES細胞の分化誘導系を用いたスクリーニングで得られたVMAT2の作用を阻害するヒット化合物(Sakano et al, 2014)および周辺の化合物を用いて、ヒトiPS細胞からの膵臓細胞への分化過程への影響を調べた結果、モノアミンによる分化への負の制御機構がヒトiPS細胞においてお存在することが分かった。マウスES細胞との類似性と相違点があることも明らかにした(論文準備中)。

一方、マウスES細胞を用いた新たな化合物スクリーニングを行なった結果、mycophenolic acid(MPA)を同定した。MPAの分化促進効果は、培養系に混在している神経細胞を減少させるため、神経細胞から分泌されるWnt抑制タンパク質を減少させた結果によるものであったことが分かった。実際Wntシグナルを活性化する化合物を加えると、マウスES細胞から膵臓細胞への分化に対して促進効果があることを見出した。また、ヒトiPS細胞においても同様に、Wntシグナルの活性化が細胞分化の最終段階において促進する効果があることを明らかにした(Nakashima et al, 2015)。

これまで、ヒトiPS細胞の分化誘導系を用いた分化誘導促進化合物の探索と平行して、マウス成体膵島に対して増殖促進作用を示す化合物のスクリーニングを行った。その結果、ドパミンD2受容体の拮抗剤であるDomperidoneが膵臓細胞量を増加させることを見出した。ドパミンシグナルの抑制は、膵臓細胞の増殖促進、膵臓細胞死の抑制を示した。また、膵臓細胞の分散培養系において、インスリンを発現しない細胞が増えているため、細胞の脱分化が疑われた。それを測定するために、インスリンプロモーター下にCreリコンビナーゼを発現するマウスと、ROSA-loxP STOP loxP-eYFPが挿入されているマウスと交配させたマウスを用いて、一旦インスリンを発現した細胞がeYFPで恒久的に標識されるようにした。この培養系において、

eYFP 陽性細胞におけるインスリン陰性細胞は脱分化した細胞として同定できる。解析の結果、膵細胞の分散培養系において、長く培養することにより膵細胞の脱分化が起きることを見出した。Domperidone は膵β細胞に対して脱分化抑制作用が強く、その結果、見かけ上膵β細胞量を増加させた。また、Domperidone によるドパミンシグナルの抑制は、細胞の増殖を正に制御するアデノシンシグナルの抑制を介している。正常膵島細胞では、ドパミン DRD2 受容体がアデノシン A2A 受容体とヘテロマー形成することにより、膵β細胞の増殖を負に制御していることを明らかにした (Sakano et al, 2016)。上記の結果は、今後、ヒト iPS 細胞から得られる膵細胞の分化制御と機能維持に有効な制御方法の開発に有効な知見となる。

一方、ヒト iPS 細胞より大量の膵臓β細胞をより安定に分化誘導するため、立体培養法を用いた方法を確立した。分化誘導に先立ち、短時間メチオニン除去の方法を組み合わせることで、糖に対する応答性のあるインスリン分泌能のあるヒト iPS 細胞由来の膵β細胞 (hiPS-β細胞) を安定に作成できるようになった。得られた hiPS-β細胞について、詳細な遺伝子発現解析を行ったところ、成熟膵β細胞のマーカーの発現促進が観察された(論文準備中)。

今後は、得られたヒト iPS-β細胞の機能についてさらに解析を進めるとともに、糖尿病モデルマウスに対する治療効果についても検討を進める。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及には下線)
〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Kaitsuka T, Kobayashi K, Otsuka W, Kubo T, Hakim F, Wei FY, Shiraki N, Kume S and Tomizawa K. Erythropoietin facilitates definitive endodermal differentiation of mouse embryonic stem cells via activation of ERK signaling. **Am. J. of Physiology - Cell Physiology**, 2017 May 1. 312(5) doi: 10.1152/ajpcell.00071.2016. Epub 2017 Mar 15. 査読有
2. Koga T, Shiraki N, Yano S, Suico MA, Morino-Koga S, Sato T, Shuto T, Kume S, Kai H. Mild electrical stimulation with heat shock guides differentiation of embryonic stem cells into Pdx1-expressing cells within the definitive endoderm. **BMC Biotechnology** 17(1), 14. Doi:10.1186/s12896-017-0331-z 査読有
3. Omori H, Ogaki S, Sakano D, Sato M,

- Umeda K, Takeda N, Nakagata N, Kume S. Changes in expression of C2cd4c in pancreatic endocrine cells during pancreatic development. **FEBS Lett** 590, 2584-93, 2016. 査読有
4. Sakano D., Choi S, Kataoka M, Shiraki N, Uesugi M, Kume K, Kume S. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of beta cell mass. **Stem Cell Report** 7, 95-109, 2016. 査読有
5. Ogaki S, Omori H, Morooka M, Shiraki N, Ishida S, Kume S. Late stage definitive endodermal differentiation can be defined by Daf1 expression. **BMC Dev Biol**.16:19, 2016. doi: 10.1186/s12861-016-0120-2 査読有
6. Nakahara Y, Muto A, Sakuma T, Yamamoto T, Kume S, and Kikuchi Y. Temporal effects of Notch signaling and potential cooperation with multiple downstream effectors on adenohipophys cell specification in zebrafish. **Genes Cells** 21(5):492-504, 2016. doi: 10.1111/gtc.12358. 査読有
7. Arakawa A, Shiraki N, Tsuyama T, Kume S, Iwahata D, Yamada N. Quantification of intracellular Zn, Fe, Cu within both iPS cells and differentiated cells using HPLC coupled to ICP-MS. (*inductively coupled plasma mass spectrometer). **J. Anal Bioanal Tech** 7, Issue 1, 1000295, 2016. 査読有
8. Nakashima R, Morooka M, Shiraki N, Sakano D, Ogaki S, Kume K, Kume S. Neural cells play an inhibitory role in pancreatic differentiation of pluripotent stem cells. **Genes Cells** 20, 1028-1045, 2015. 査読有
9. Shahjalal HM, Shiraki N, Sakano D, Kikawa H, Ogaki S, Baba H, Kume K., Kume S. Generation of insulin-producing beta-like cells from human iPS cells in a defined and completely Xeno-free culture system. **J. Mol. Cell Biol.** 6, 394-408, 2014. 査読有
10. Shiraki N., Shiraki Y., Tsuyama T., Obata F, Miura M, Nagae G, Aburatani H., Kume K, Endo F, Kume S. Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells. **Cell Metab.** 19, 780-794, 2014. 査読有
11. Kikawa K, Sakano D, Shiraki N, Kume K, Endo F, Kume S. The beneficial effect of insulin treatment on the outcome of islet transplantation in Akita mice. **PLoS ONE** 9(4): e95451, 2014. 査読有
12. Sakano D, Shiraki N, Kikawa K, Yamazoe T, Kataoka M, Umeda K, Araki K, Mao D, Matsumoto S, Nakagata N, Andersson O, Stainier D, Endo F, Kume K, Uesugi M

- and Kume S. VMAT2 identified as a regulator of late-stage beta cell differentiation. **Nat. Chem. Biol.** 10, 141-148, 2014. 査読有
13. Hakim F, Kaitsuka T, Mohd RJ, Wei FY, Shiraki N, Akagi T, Yokota T, Kume S., Tomizawa K. High Oxygen Condition Facilitates the Differentiation of Mouse and Human Pluripotent Stem Cells into Pancreatic Progenitors and Insulin-Producing Cells. **J. Biol. Chem.** 289(14):9623-38, 2014. 査読有
 14. Kaitsuka T, Noguchi H, Shiraki N, Kubo T, Wei FY, Hakim H, Kume S. and Tomizawa K. Generation of functional insulin-producing cells from mouse embryonic stem cells through 804G cell-derived extracellular matrix and protein transduction of transcription factors. **Stem Cells Transl. Med.** 3, 114-27, 2014. 査読有

〔学会発表〕(計 68 件)

主要なもののみ下記に示す。

1. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた膵の発生再生研究」『先端的な再生医学研究と発生学の展望』シンポジウム日本解剖学会総会・全国学術集 2017年3月30日 長崎市
2. 桑昭苑「多能性幹細胞から膵β細胞への分化誘導の技術開発」第5回 Islet E-quility Meeting 2017/3/15 東京都
3. 桑昭苑「多能性幹細胞の分化制御における培地組成の重要性 ~メチオニン除去培地を利用した分化制御~」再生医療学会ランチセミナー 2017年3月8日 仙台市
4. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた膵β細胞への分化誘導研究~再生医療と創薬への展望~」第13回山口糖尿病フォーラム 2017年2月20日 山口市
5. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた消化器官の分化誘導研究~再生医療と創薬への展望~」東京医科歯科大学セミナー 2017年1月19日 東京都
6. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた膵β細胞の分化制御研究」第一三共(株)モダリティ研究所講演会 2017年1月12日 東京都
7. 神戸梓沙、白木伸明、木村宏、桑昭苑「ヒト iPS 細胞におけるメチオニン代謝とヒストン修飾の役割の解明」第39回日本分子生物学会 2017年11月30-12月2日 横浜市
8. 古田奈央、白木伸明、荒川、桑昭苑「未分化 iPS 細胞および分化過程における亜鉛の役割」第39回日本分子生物学会 2017年11月30-12月2日 横浜市
9. 上船史弥、園田雄輝、坂野大介、桑昭苑「モノアミンによるインスリン分泌

- 制御機構の解明」第39回日本分子生物学会 2017年11月30-12月2日 横浜市
10. 桑昭苑「多能性幹細胞から膵臓β細胞を創る」「細胞を創る」研究会 9.0 2017年11月21日 東京都
 11. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた糖尿病の再生医学の展望~ライフワークバランスで人生も研究も楽しく!~」第50回日本小児内分泌学会学術集会ランチオンセミナー 2016年11月17日 東京都
 12. Shoen Kume. ‘Generation of insulin-producing β-like cells from human iPS cells’ “Stem cell therapy” 11th IDF WPR & 8th AASD meeting, Oct 29, 2016, Taipei.
 13. Shoen Kume. “Generation of insulin-producing β-like cells from human iPS cells.” 10th International Conference on Cell Therapy (IRICT) Sep 29, 2016 Seoul
 14. Daisuke Sakano, Choi Sungik, Masateru Kataoka, Nobuaki Shiraki, Shoen Kume. “Monoamine signaling controls cell proliferation and differentiation state of pancreatic beta cell” 日本生化学会 2016年9月25-27日 仙台市
 15. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた膵細胞の分化増殖研究」再生内分泌代謝研究会 2016年9月3日 京都市
 16. 桑昭苑「多能性幹細胞の分化制御と代謝; The link between metabolic states and differentiation of Pluripotent Stem Cells」細胞生物学会 2016年6月17日 京都
 17. 門馬 紗英子、白木伸明、及川彰、桑昭苑「幹細胞の未分化維持及び分化におけるメチオニン代謝の役割」細胞生物学会 2016年6月17日 京都
 18. 桑昭苑「多能性幹細胞を応用した糖尿病の再生治療」第10回桜山糖尿病と網膜症研究会 2016年4月14日 名古屋
 19. S Kume; S Araki; F Uefune; D Sakano; Y Sonoda; N Shiraki, Monoamine signals that control differentiation and proliferation of pancreatic beta cells. CDB symposium, Mar 28-30, 2016 . Kobe
 20. 桑昭苑「多能性幹細胞から膵β細胞への分化誘導」第15回日本再生医療学会総会『内胚葉の再生医療研究の進歩』2016年3月17-19日 大阪市
 21. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた糖尿病の再生治療のアプローチ」第43回日本膵・膵島移植研究会 2016年3月4~5日 広島市
 22. 桑昭苑「多能性幹細胞を用いた糖尿病の再生・創薬研究」第10回研究所セミナー 国立国際医療研究センター

- 東京 2016年2月22日
23. 桑昭苑 「多能性幹細胞を使った消化器官の再生医療への取組み」第19回再生医療の実用化に関するニーズ発表会 先端医療振興財団(神戸) 2016年2月12日
 24. 桑昭苑 多能性幹細胞を用いた膵β細胞の再生医療への展望 千葉次世代糖尿病治療研究会(千葉市) 2016年1月14日
 25. 桑昭苑 “Pluripotent stem cells for modeling cellular biology, developmental biology and regenerative medicine”, 第4回生命理工国際シンポジウム2016年1月13日(東工大)
 26. 桑昭苑 「多能性幹細胞を用いた消化器官の発生再生研究」東京工業大学大学院生命理工学研究科 研究科セミナー 2015年12月22日
 27. 坂野大介・崔 成翼・片岡正光・桑昭苑 「膵β細胞の複製を促進する低分子化合物の探索」口頭発表 第38回日本分子生物学会 2015年12月2日 神戸
 28. 桑昭苑 「多能性幹細胞を用いた膵の再生医学と創薬への展開」鹿児島大学 『医学研究講義』 2015年12月17日
 29. 桑昭苑 「多能性幹細胞の多能性維持および分化におけるアミノ酸およびその誘導体の役割」 「The role of amino acids and its derivatives in the regulation of pluripotency and differentiation of ES/iPS cells」 『アミノ酸研究の新展開:細胞シグナルとしての動的制御機構』 第38回日本分子生物学会ワークショップ 2015年11月1-5日
 30. S Kume; S Araki; F Uefune; D Sakano; Y Sonoda; N Shiraki, Monoamine signals that control differentiation and proliferation of pancreatic beta cells. 2016 Keystone Symposia Conference T2: Diabetes: New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies, Oct 27, 2015(posters), Kyoto
 31. 桑昭苑 「膵臓の発生分化と再生を中心に最近のトピックス」 『動物細胞工学会』 2015年11月11日(東京都)
 32. 桑昭苑 「第4回細胞治療研究会」 「多能性幹細胞を用いた消化器官の分化誘導研究」 2015年10月31日(東京都)
 33. 桑昭苑 「ES/iPS細胞を用いた糖尿病の創薬研究」 Bio Japan 2015年10月15日(横浜市)
 34. 桑昭苑 「多能性幹細胞を用いた膵細胞の再生治療」 第15回 Islet Biology研究会 2015年7月17-18日 東京都
 35. 桑昭苑 「多能性幹細胞を応用した膵細胞の再生治療」 第67回 糖尿病血管障害講演会 2015年6月17日 東京都
 36. 桑昭苑 「私の1型糖尿病根治・治療への取組みーヒト iPS 細胞から機能的な膵島の創製とそれを用いた治療法の開発」 IDDM シンポジウム、サイエンスカフェ「ヒト iPS 細胞から機能的な膵島の創製」 2015年5月30日 名古屋
 37. 桑昭苑 「iPS細胞を用いた再生医療」 第27回福岡糖尿病アゴラ 2015年4月18日(福岡市)
 38. 白木伸明、師岡茉由、白濱理絵、山下智大、桑昭苑 『ヒト iPS 細胞由来膵臓細胞を用いた膵臓β細胞分化を促進する化合物の探索』、日本薬学会135年会、2015年03月26日 神戸市
 39. 桑昭苑 「多能性幹細胞から消化器官への分化誘導」 『Frontiers in Medical Science Seminar Series #76 慶応大医学部総合医科学研究センターセミナー』 2015.1.8 東京都
 40. 白木伸明、白木恭子、津山友徳、小幡史明、三浦正幸、永江玄太、油谷浩幸、桑和彦、遠藤文夫、桑昭苑 『ヒト多能性幹細胞の未分化維持および分化におけるメチオニン代謝の役割』、第37回日本分子生物学会年会、2014年11月26日(横浜)
 41. 坂野大介、崔 成翼、片岡正光、桑昭苑 「膵β細胞の複製を促進する低分子化合物の探索」 第37回日本分子生物学会(横浜) 2014年
 42. 桑昭苑 熊本県立第二高等学校 SSH 特別講演会(全校生徒1400名) 「幹細胞と再生医学」 2014年11月20日 熊本市
 43. Shoen Kume, “Signals that control differentiation of ES/iPS cells into pancreatic beta cells” The 8th International Conference on Cell Therapy (held and organized by the Seoul National University Hospital, Innovative Research Institute for Cell Therapy (IRICT) supported by the Korea Ministry of Health and Welfare) Seoul, Oct 23, 2014.
 44. Ogaki S., Morooka M, Otera K and Kume S “A cost effective intestinal epithelial differentiation system from human iPS cells”, Key Forum: From Stem Cells to Organs, 2014-9-4, Kumamoto.
 45. Tsuyama T, “S-adenosylmethionine is crucial for maintaining human ES/ iPS cells” Key Forum: From Stem Cells to Organs, 2014-9-4, Kumamoto.
 46. Otera K, “Easy purification of human iPSC-derived immature intestinal epithelial cells.” Key Forum: From Stem Cells to Organs, 2014-9-4, Kumamoto.
 47. 桑昭苑 「多能性幹細胞から消化器官を創る」 New Insights of Molecular

- Genetics on Growth Disorders 2014 年
7月12日 東京都
48. Sakano, D., Shiraki, N., Kikawa K., Yamazoe T, Kataoka, Umeda K, Araki K, Mao D, Matsmoto S, Nakagata N, Andersson O, Stainier D, Endo F., M., Kume, K, Uesugi, M. and Kume, S. VMAT2 identified as a regulator of late-stage pancreatic beta-cell differentiation. ISSCR, 2014, June 19 Vancouver.
 49. Shoen Kume Chemical genetic identification of signals that control late-stage pancreatic beta cell differentiation. “Diabetes” session. ISSCR, 2014, June 20. Oral presentation Vancouver
 50. Shoen Kume “Signals that control differentiation of pluripotent stem cells into pancreatic beta cells” (Organizer, Erdal Karaoz) Tissue Engineering Regenerative Medicine International Society TERMIS-EU 2014; Genova, June 10-13,2014
 51. 桑 昭苑 「膵 細胞再生研究の最前線」第 57 回糖尿病学会シンポジウム 『糖尿病研究はおもしろい - 最先端糖尿病研究テクノロジーへのいざない』 2014 年 5 月 23 大阪市

〔図書〕(計 26 件)

- 主要なもののみ下記に示す。
1. 桑昭苑 新膵臓病学 第 2 章膵の発生 (南江堂)p11-20, 2017
 2. 坂野大介 桑昭苑 「膵 β 細胞の再生」 Bio Clinic 31(3), 28-32, 2016
 3. 坂野大介 桑昭苑 「糖尿病における再生医療の現状と展望」 『医療情報誌 animus No.84 糖尿病最新トピックス』 No 84, 35-38, 2015 (株式会社 LSI メディエンス)
 4. 白木伸明 桑昭苑 「ES/iPS 細胞から膵臓 β 細胞への分化誘導」糖尿病学 2015, 1 -9. 診断と治療社
 5. 坂野大介 桑昭苑 「3 .ケミカルバイオロジーを応用した機能的 β 細胞作製」 『糖尿病領域における再生医療の現状と展望』 医学出版「月刊糖尿病」(川口義弥 企画編集)Vol7, No.3, 25-35, 2015.
 6. 坂野大介 桑昭苑 第 2 章 膵臓再生の新技术「β 細胞分化ーモノアミントランスポーターによる分化制御」 『膵島の再生医療』 36-40, 2015 年 診断と治療社
 7. 白木伸明 桑昭苑 「糖尿病の再生医療」 『糖尿病のすべてー糖尿病対策と将来の根治・予防』(企画：門脇孝)医学のあゆみ 252, 647-653, 2015. 医歯薬出版株式会社
 8. 坂野大介 桑昭苑 多能性幹細胞から

- 膵 β 細胞への分化を制御するシグナル Islet Equality Vol.3 No.3, 2014 . デイカルレビュー社
9. 坂野大介 桑昭苑 「VMAT2 と β 細胞分化」(科学評論社)内分泌・糖尿病・代謝内科 39, 153-159, 2014.
 10. 坂野大介 桑昭苑 「ES 細胞を用いた発生分化の研究と再生医学への応用」 『特集 器官の発生と再生の基礎』 公益財団法人金原一郎医学医療振興財団(医学書院) 生体の科学 65. 197-202, 2014.
 11. 桑 昭苑 「糖尿病の再生医療の実現へ向けて 膵 β 細胞の分化を制御するシグナル」 “Signals guiding differentiation of pluripotent stem cells into pancreatic beta cells”Nihon Yakurigaku Zasshi,日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 144, 8-12, 2014.
 12. 坂野大介 桑昭苑 「多能性幹細胞から膵 β 細胞への分化誘導」 『特集：臨床医でもわかる糖尿病基礎研究』 ホルモンと臨床 医学の世界社 60, 951-958,2014 .
 13. 坂野大介 桑昭苑 「膵 β 細胞・膵島の再生研究」 “Recent studies in regeneration of pancreatic β cells.”最新医学 69 巻 1 号 36-41 , 2014 . 最新医学社

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)
名称：インスリン産生細胞の分化誘導方法
発明者：桑 昭苑、白木伸明
権利者：東京工業大学
種類：特許
番号：特願 2014-104019; PCT/JP2015/064380
出願年月日：2014-05-20
国内外の別： 国内、国外(欧州、米国)

名称：インスリン産生細胞の分化誘導方法
発明者：桑 昭苑、遠藤文夫、白木伸明、白木恭子、桑 和彦、馬渡一徳
権利者：熊本大学
種類：特許出願
番号：特願 2014-184294;
PCT/JP2015/053607
出願年月日：2015/02/10
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.stem.bio.titech.ac.jp/>

6 . 研究組織

- (1)研究代表者
桑 昭苑 (KUME, Shoen)
東京工業大学・生命理工学院・教授
研究者番号：70347011
- (2)研究分担者
荒木 喜美 (Araki, Kimi)
熊本大学・生命資源研究・支援センター 教授
研究者番号：90211705