

令和 4 年 5 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04164

研究課題名(和文)乱流依存性血小板産生機構の分子基盤の解明と生体外製造システムへの応用

研究課題名(英文) Mechanism of turbulence mediated platelet biogenesis and application to ex vivo manufacturing of platelets

研究代表者

江藤 浩之(ET0, KOJI)

京都大学・iPS細胞研究所・教授

研究者番号：50286986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウス生体流体解析から、血小板産生への乱流の関与を見出し、生体外血小板造血へ応用した。3L規模までの乱流刺激型縦型可動式培養槽を用いた実証研究から、血小板造血に‘せん断ずり応力’と‘乱流エネルギー’が関与することを見出した。その結果を10L培養槽の稼働条件に反映させ、iPS細胞由来巨核球細胞株から1000億個の高機能なiPS細胞血小板産生を実現させた。また、乱流依存的血小板産生機序には、巨核球から放出されるCCL5, NRDC, IGFBP-2, MIFなどのタンパクが関与することを見出した。その後、50L培養槽において乱流パラメーターを用いた製造が可能かの実証実験を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血小板産生機構は、細胞質突起切断、巨核球細胞膜の不安定化断裂、細胞膜の連続的なbuddingなどの多様なシステムの使い分けの可能性が報告されている。その中で研究代表者らは、生体外製造人工血小板製造システムの開発とその臨床応用開発を進め、血小板産生のメカニズムに乱流物理条件が重要なことを発見し、血小板誕生機構解明における新たな概念を提唱した。その結果、巨核球をモデルとした細胞質肥大化、細胞膜リモデリング、膜切断の分子機構の詳細が今後明らかになると期待される。また、大規模な生体外での血小板製造開発を通じた社会実装への貢献も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Based on finding of a novel concept of turbulence in platelet biogenesis in vivo, we established a clinical scale ex vivo manufacturing system of bona fide type platelets from iPS cell-derived megakaryocyte cell lines, imMKCLs. Our in vivo observations within mouse BM clarified the crucial involvement of turbulent flow in platelet biogenesis. By identifying shear stress and turbulent energy as physical parameters for turbulence-dependent platelet generation, we dramatically improved the yield and quality of platelets, enabling to produce 100 billion intact platelets at 10L scale. As for potential mechanism in platelet biogenesis by turbulence, we proposed that CCL5, NRDC, IGFBP2, and MIF, released from mature imMKCLs following physical stimulation, might play crucial roles in remodeling of membrane in megakaryocyte maturation and platelet shedding. Subsequently, we also attempted to study the feasibility of large-scale manufacturing of platelets in 50L-scale turbulent-flow reactor.

研究分野：生体医工学、血液学、血栓止血学、幹細胞生物学

キーワード：血小板 巨核球 iPS細胞 乱流 せん断ずり応力 バイオリアクター

1. 研究開始当初の背景

血小板は止血および血管内皮細胞の機能維持に関わる重要な役割を担っており、血小板減少状態に因って引き起こされる致命的な脳出血、腸管出血などを予防・改善するには、血小板輸血が必須である。加えて、抗生物質耐性細菌感染症の治療や骨折治療・創傷治癒に血小板が有効であることも報告されている。一方で、医療の進歩と社会高齢化に伴い、献血血小板製剤の需給アンバランスが顕在化することが危惧されている。そこで、研究代表者は10年以上に渡り、生体外での血小板製造システムの開発を推進してきた。従来から、骨髄血流環境における“shear stress(ずり応力/剪断応力)”が唯一の血小板産生の流体物理因子とする考え方 (Junt et al, *Science*, 2007) に基づいて設計したバイオリアクターが提案されてきたが、これらは生体内の産生効率である1個の巨核球あたり800-2000個の血小板産生能と大きく乖離していた (Nakagawa, *Exp Hematol*, 2013; Thon, *Blood*, 2014 は10-20個の血小板産生)。つまり過去の血流シミュレーションや数学解析では、体積の大半を血球細胞が占めている生体環境を考慮した物理現象の実態を捉えられていなかった。研究代表者は、シミュレーション精度、光学的解析技術の改良を行い、生体マウスの骨髄内再検証を PIV (particle image velocimetry) を用いて解析し、巨核球から血小板が産生される際に “turbulence/turbulent flow (乱流)” が関与していることを新たに発見した (図1、右)。その後、様々な “乱流” を構成する複数の物理パラメーターを正確にシミュレーションし、計算値を算出可能な縦型攪拌翼可動式液体培養槽を用いた検証の可能性を見出したことから、その乱流の本体を解明することを目指して、本研究提案を開始した。

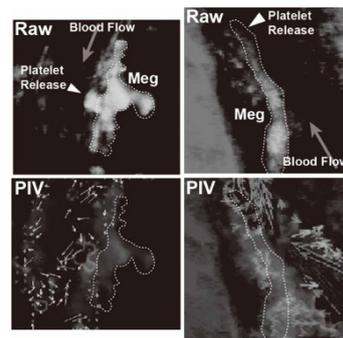


図1説明：マウス骨髄血管での巨核球 (Meg) からの血小板産生と血流との関係を PIV 解析で検証した。

2. 研究の目的

上記の培養槽を用いた予備データ解析から、以下の仮説を提唱した。

【乱流刺激に伴い、巨核球自体が複数のタンパク質を放出し、パラクライン/オートクラインに巨核球を刺激して、成熟化が進み、さらに巨核球細胞膜の構造変化が引き起こされて、血小板産生が起きる】

本研究提案では、この仮説の検証を実施し、ヒト生体内環境と同様の高効率で血小板を生体外製造するための物理・化学因子制御による普遍的法則を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 乱流負荷による高効率血小板産生の分子機構解明

- (i) 乱流物理パラメーターの同定：乱流負荷可能な縦型攪拌翼稼働培養槽 VerMES の 300mL, 3L および 10L 培養槽を用いて、普遍的な乱流パラメーターを同定し、その至適値を決定する。まず、300mL および 3L 培養槽を用いて、複数の稼働条件毎に血小板産生数 (産生効率) および、in vitro での血小板機能 (各種の薬物刺激前後の P-selectin 値測定および PAC-1 結合度測定による血小板活性化能力の定量) を評価し、産生効率と機能の積を指標に物理パラメーター値ごとに高機能血小板産生効率を数値化し、2つの異なる培養槽で一致する物理パラメーターおよび至適値を決定する。
- (ii) 乱流パラメーターおよび至適値の 10L 培養槽への適応：上記(i)で同定した物理刺激条件を 10L 培養槽に試みて、決定した乱流パラメーターの至適値の普遍性を確認し、分子基盤として成立するか証明する。
- (iii) 乱流刺激依存的な巨核球成熟および細胞膜リモデリング機構の分子レベルメカニズム解析：刺激依存的な遺伝子発現解析、タンパク質解析、細胞外タンパク質解析 (サイトカインアレイ) を行い、関与する分子の同定を行う。
- (iv) 関与タンパクを用いた再構成実験を行い、成熟機構、細胞膜への作用機構を検証

(2) ヒト骨髄環境と同様の効率で1回輸血量2000億個の大量血小板を生体外製造させるための普遍的法則の解明

- (i) 巨核球成熟工程における多核化促進、細胞質肥大化、細胞質突起 (proplatelet) 促進させるアミノ酸、培地栄養条件を決定。
- (ii) 上記の乱流負荷可能な縦型攪拌翼稼働培養槽では可動域制限もあり、血小板産性能が最大限発揮できるかは不明であり、新たにドーナツ型 (救命浮き輪型) 構造と shaking 様式の多様な制御方法 (生体内脈動パターンも制御) を採用した新型リアクターを開発し、代用可能かを検証する。

4. 研究成果

(1) 乱流負荷による高効率血小板産生の分子機構解明

(A) 乱流パラメーターの決定: 層流とは異なる瞬間的に流れの方向が変化する乱流における重要な物理パラメーターを抽出し、VerMES 培養槽内部に蛍光ビーズを巨核球培養と同じ条件で入れ、稼働条件ごとにビーズの動きを撮影測定し、数学的シミュレーションを実施した。同じ稼働条件毎に方法に記載した血小板産生効率と血小板機能を測定した。その結果、例えば図2に示した4つの物理パラメーターのうち、せん断ずり応力 (shear stress) と乱流エネルギー (turbulent energy) は 300mL 培養槽 (0.3L 培養液量) と 3L 培養槽 (2.4L 培養液量) において一致する至適値を持っていた。一方、渦度 (vorticity) 歪み速度 (shear strain rate) は2つの培養槽で大きくずれていた (図2。下: 縦軸は血小板産生量 x 血小板機能で最大値を 1.0 とした際の値をプロットした)。

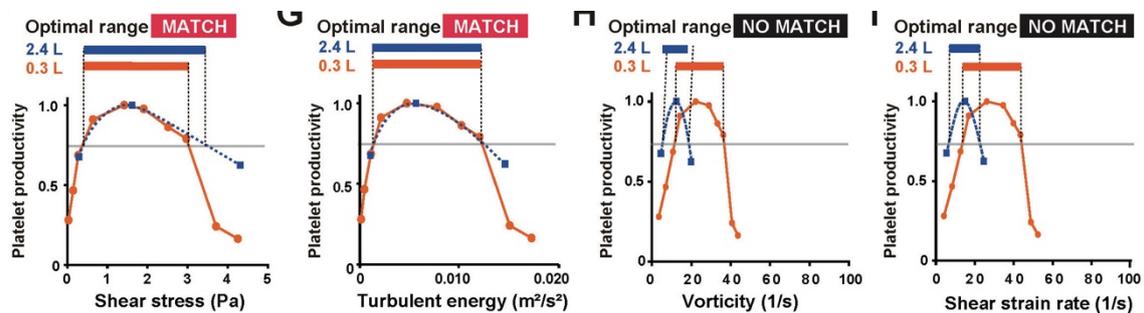
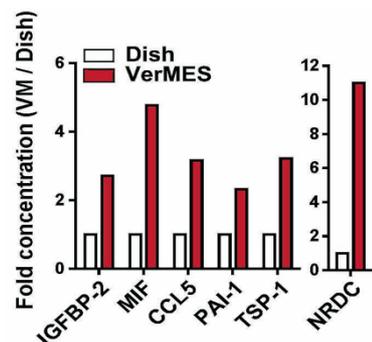


図2説明: 2つの培養槽での物理パラメーター値と血小板産生能の関係

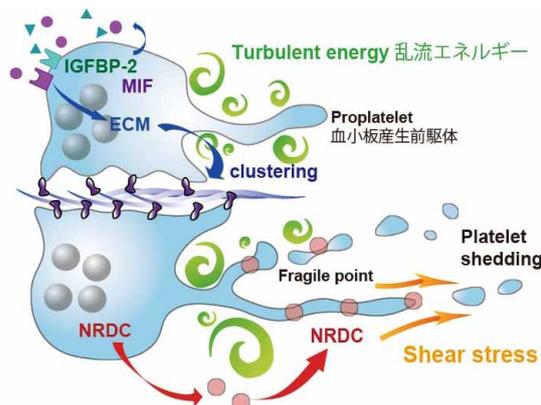
(B) 分子機構解析結果

至適条件環境下においては6つのタンパク質が巨核球から細胞外に放出されることが明らかになった (図3、右)。CCL5 (RANTES)は、血小板産生機構の一つである胞体突起構造 proplatelet 形成を促進することが複数報告されていることから、本データは信頼性が高いと推察された。

図3説明: 培養皿条件と乱流負荷培養槽条件での細胞外培地内のタンパク質を比較した。培養皿条件を1.0とした値を示す。



その後、IGFBP-2 (insulin like growth factor binding protein-2) と MIF (macrophage migration

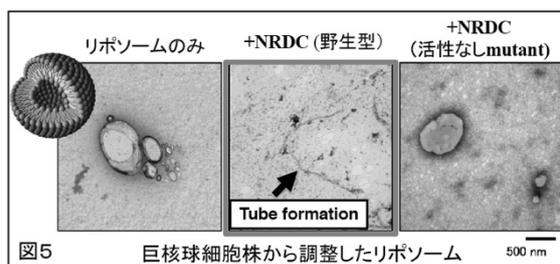


inhibitory factor) に関しては、オートクライン/パラクラインに巨核球を刺激して、巨核球同士のクラスタリングに寄与する細胞外基質 (von Willebrand factor, fibrinogen, fibronectin, VCAM-1 など) を巨核球から産生放出する機能を担っていることが明らかになった (図4、左)。

図4説明: 2つの巨核球が細胞外基質を介してクラスタリング (会合) している仮想図を示す。

一方、図3に示したように、乱流刺激に伴い、NRDC (nardilysin) の放出は顕著であった。NRDC は M10 エンドペプチダーゼ活性を有し、血小板が巨核球から産生される際に必須な細胞膜切断に関与することが示唆された。

そこで、リコンビナント NRDC (野生型およびエンドペプチダーゼ活性を消失したミュータント)



を準備し、巨核球細胞膜のみを抽出したリボソームを調整後、NRDC を添加し、電子顕微鏡観察によってリボソーム観察を実施した(図5)。その結果、NRDC には脂質膜をチューブ状の構造に変形させて膜切断を促進する場を形成する機能を持っていること、この機能がエンドペプチダーゼ依存的であることが強く示唆された。

図5説明：野生型 NRDC を添加した時のみ脂質膜 (リボソーム) は線状構造 (tube formation) を形成し、脂質膜が外的作用を受けやすい構造に変化した。

(2) ヒト骨髓環境と同様の効率で1回輸血量 2000 億個の大量血小板を生体外製造させるための普遍的法則の解明

(A) 特定アミノ酸を培地に添加した条件は、高機能血小板産生を促進するための播種巨核球細胞数を増加させることを可能にした。産生血小板数の増加を目指して巨核球細胞数を増加させると、培地の栄養状態低下による細胞代謝異常が生じることが明らかになり、細胞数を増やせない状況が継続していた。本発見によって上記の問題の一部が解決し、成熟開始前の段階での播種巨核球数を2倍に増やすことが可能となった。

(B) ドーナツ型回転式での血小板産生は小規模では作動条件が最適化可能であったが、20L以上の規模に拡大したところ、細胞増殖には使用可能である一方、成熟、血小板産生のための最適化条件を見出すことができなかった。そこで、VerMES を 10L から 50L に培養槽を拡大し、さらに、培養翼の稼働性を改善したリアクターシステムを新たに開発し、臨床グレードである cGMP 製造用 single use bag (プラスチック) と組み合わせて新規の培養槽を試作した。この 50L 培養槽での稼働最適化条件が 10L までの物理刺激作動条件で確認した shear stress および turbulent energy の至適値と一致するかの検証を実施した。その結果、50L 培養槽でも最も血小板産生能力が高くなる条件では、shear stress および turbulent energy の至適値は一致していることが明らかになった (論文投稿準備中)。一方で、3L、10L のそれぞれの培養槽に比し、産生効率はやや低下傾向を示していたことから、50L 培養槽での稼働条件にはまだ見いだせていない何らかの因子が別に存在していることが示唆された。そこで今後はこの未知の因子および物理条件を探索同定し、さらなる高効率産生を 50L 培養槽で実現化させていく方針とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Ito Y, Nakamura S, Sugimoto N, Shigemori T, Kato Y, Ohno M, Sakuma S, Ito K, Kumon H, Hirose H, Okamoto H, Nogawa M, Iwasaki M, Kihara S, Fujio K, Matsumoto T, Higashi N, Hashimoto K, Sawaguchi A, Harimoto KI, Nakagawa M, Yamamoto T, Handa M, Watanabe N, Nishi E, Arai F, Nishimura S, Eto K	4. 巻 174(3)
2. 論文標題 Turbulence activates platelet biogenesis to enable clinical scale ex vivo production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 636-648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.06.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanaji T, Vo MN, Kanaji S, Zarpellon A, Shapiro R, Morodomi Y, Yuzuriha A, Eto K, Belani R, Do MH, Yang XL, Ruggeri ZM, Schimmel P	4. 巻 115(35)
2. 論文標題 Tyrosyl-tRNA synthetase stimulates thrombopoietin-independent hematopoiesis accelerating recovery from thrombocytopenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceeding National Academy of Science of the United States of America	6. 最初と最後の頁 E8228-E8235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1807000115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Seo H, Chen SJ, Hashimoto K, Endo H, Nishi Y, Ohta A, Yamamoto T, Hotta A, Akira Sawaguchi A, Hayashi H, Koseki N, Murphy GJ, Fukuda K, Sugimoto N, Eto K	4. 巻 2(17)
2. 論文標題 A 1-tubulin-based megakaryocyte maturation reporter system identifies novel drugs that promote platelet production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2262-2272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018019547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanda K, Sakamoto J, Ohno M, Nishi K, Eto K, Chiba T, Nishi E, Seno H et al.	4. 巻 3(8)
2. 論文標題 Nardilysin controls intestinal tumorigenesis through HDAC1/p53-dependent transcriptional regulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI insight	6. 最初と最後の頁 e91316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.91316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tadokoro Y, Hoshii T, Yamazaki S, Eto K, Ema H, Kobayashi M, Ueno M, Ohta K, Arai Y, Harada K, Oshima M, Oshima H, Arai F, Yoshimura A, Nakauchi H, Hirao A	4. 巻 22(5)
2. 論文標題 Spred1 safeguards hematopoietic homeostasis against diet-induced systemic stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 713-725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toki T, Yoshida K, Takahashi S, Eto K, Ogawa S, Ito E 他	4. 巻 103(3)
2. 論文標題 De novo mutations activating germline TP53 in an inherited bone marrow failure syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 440-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2018.07.020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kasirer-Friede A, Tjahjono W, Eto K, Shattil SJ.	4. 巻 116(11)
2. 論文標題 SHARPIN at the nexus of integrin, immune, and inflammatory signaling in human platelets	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceeding National Academy of Science of the United States of America	6. 最初と最後の頁 4983-4988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819156116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki D, Flahou C, Yoshikawa N, Stirblyte I, Hayashi Y, Sawaguchi A, Akasaka M, Nakamura S, Higashi N, Xu H, Matsumoto T, Fujio K, Manz MG, Hotta A, Takizawa H, Eto K, Sugimoto N	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 iPSC-Derived Platelets Depleted of HLA Class I Are Inert to Anti-HLA Class I and Natural Killer Cell Immunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 49-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.11.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takaishi K, Takeuchi M, Tsukamoto S, Takayama N, Oshima M, Kimura K, Isshiki Y, Kayamori K, Hino Y, Oshima-Hasegawa N, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Ohwada C, Iseki T, Nakamura S, Eto K, Iwama A, Yokote K, Nakaseko C, Sakaida E.	4. 巻 105(5)
2. 論文標題 Suppressive effects of anagrelide on cell cycle progression and the maturation of megakaryocyte progenitor cell lines in human induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 e216-e220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2018.214841.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lo RW, Li L, Pluthero FG, Leung R, Eto K, Kahr WH	4. 巻 136(6)
2. 論文標題 The endoplasmic reticulum protein SEC22B interacts with NBEAL2 and is required for megakaryocyte a-granule biogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 715-725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Flahou C, Sugimoto N, Eto K	4. 巻 204(9)
2. 論文標題 Novel platelet pharming using human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bull Acad Natl Med	6. 最初と最後の頁 961-970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.banm.2020.09.040.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura S, Sugimoto N, Eto K	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 Ex vivo generation of platelet products from human iPS cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-020-00139-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura S, Sugimoto N, Eto K	4. 巻 63(2)
2. 論文標題 Development of platelet replacement therapy using human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ	6. 最初と最後の頁 178-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakuma S, Kumon H, Nakamura S, Kasai Y, Eto K, Arai F	4. 巻 25
2. 論文標題 Three dimensional microchannel reflecting cell size distribution for on chip production of platelet like particles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microfluidics and Nanofluidics	6. 最初と最後の頁 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10404-021-02433-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuzuhira A, Nakamura S, Sugimoto N, Kihara S, Nakagawa M, Yamamoto T, Sekiguchi K, Eto K	4. 巻 53
2. 論文標題 Extracellular laminin regulates hematopoietic potential of pluripotent stem cells through Integrin beta 1-ILK-beta-catenin-JUN axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102287-102301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato M, Shiga Y, Takayama N, Sone M, Kosaka K, Motegi I, Mizuki N, Inage K, Eguchi Y, Narita M, Orita S, Eto K, Ohtori S	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 The effect of megakaryocytes and platelets derived from human induced pluripotent stem cells on bone formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Spine Surgery and Related Research	6. 最初と最後の頁 196-204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22603/ssrr.2020-0226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto N, Eto K	4. 巻 78(7)
2. 論文標題 Generation and manipulation of human iPSC-derived platelets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences volume	6. 最初と最後の頁 3385-3401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-020-03749-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 12件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Turbulence activates platelet biogenesis in megakaryocytes
3. 学会等名 Platelets 2018 10th International Symposium, Ramat Gan (Tel Aviv), Israel (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Designing clinical scale production of iPSC-derived platelets by a novel flow concept
3. 学会等名 European Hematology Association Meeting, Stockholm, Sweden (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Clinical application strategy of in vitro generated platelets
3. 学会等名 Thailand Thrombosis Meeting, Mahidon University, Bangkok, Thailand (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江藤浩之
2. 発表標題 iPS細胞から血小板をつくる：physico-chemical 因子の発見
3. 学会等名 第91回日本生化学会総会，京都（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Development of turbulence-based production of iPSC-derived platelets towards clinical application and beyond
3. 学会等名 Plenary Session IV: International Society of Stem Cell Research (ISSCR) 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Beyond ex vivo platelet biogenesis
3. 学会等名 International Society of Thrombosis and Hemostasis 2019 Congress, State of Arts（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Ex Vivo Bioengineering of Blood Products for Transfusion: Ex Vivo Engineering of Platelets
3. 学会等名 Scientific symposium, The 61th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Turning Stem Cells into Platelets for Next Generation Transfusion
3. 学会等名 日本血液学会国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Eto
2. 発表標題 Turning Stem Cells into Platelets
3. 学会等名 17回 国際輸血代替物学会（ISBT）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江藤浩之
2. 発表標題 乱流概念に基づく人工血小板製造法の開発戦略（The Johnson & Johnson Innovation Award）
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諫田淳也，杉本直志，中村壮，北野俊行，菱澤方勝，近藤忠一，清水伸，重政亜紀子，平位秀世，南学，渡邊直英，野川誠之，半田誠，岡本真一郎，谷慶彦，江藤浩之，高折晃史
2. 発表標題 自家iPS細胞由来血小板の臨床研究（iPLAT1）の経過報告（英語発表）
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会プレナリーセッション
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江藤浩之
2. 発表標題 iPS細胞由来人工血小板再構成とfirst in human study
3. 学会等名 第24回日本心不全学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江藤浩之
2. 発表標題 血流シグナル解析から見た新しい血小板造血マシナリー
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 血小板の製造方法	発明者 江藤浩之、中村壮、 伊東幸敬	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/008279	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 血小板の製造方法および製造装置、ならびに血小板の製造装置における運転条件の決定方法	発明者 江藤浩之、中村壮、 岡本陽己、加藤好一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/025537	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 巨核球前駆細胞又は巨核球細胞の製造方法	発明者 高山直也、曾根正 光、江藤浩之、中村 壮、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-190048	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 巨核球および血小板を含む凍結乾燥製剤	発明者 江藤浩之、大鳥精 司、志賀康浩、小坂 健太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-516510	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中村 壮 (Nakamura Sou) (50769833)	京都大学・iPS細胞研究所・特定拠点助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関