

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390493

研究課題名（和文） ヒト iPS 細胞からの顎骨ならびに歯の誘導

研究課題名（英文） Induction of maxilla-facial bone with tooth from human induced pluripotent stem cells.

研究代表者 古江 美保（FURUE MIHO）

独立行政法人医薬基盤研究所・難病・疾患資源研究部・研究リーダー

研究者番号：80257310

研究成果の概要（和文）：ヒト iPS 細胞はヒト ES 細胞と同様の多分化能を持つことから同細胞からの顎骨ならびに歯の誘導への利用に期待されるが、株間の差が大きいことが知られている。そこでまず国内で使用可能なヒト ES、iPS 細胞についてその特性を遺伝子解析などを行って評価し使用する株を選択した。分化誘導においてはまず二次元無血清培養下におけるマルチウェルプレートを用いたアッセイ系を用いて内胚葉への分化と神経系への分化を検討した。さらに、種々のインヒビターなどを用いてヒト ES/iPS 細胞から神経堤マーカーを発現する細胞集団を得た。しかしながら、顔面領域の位置情報を示す遺伝子発現は見られず、今後、位置情報を有する神経堤の誘導を行うための条件を開発していく必要がある。

研究成果の概要（英文）：Because Human iPS (hiPS) cells have the differentiation potential as like human ES cells, human iPS cells may be useful tool to induce maxilla-facial bone and tooth. However, it is well known that there is diversity in differentiating tendency of iPS cells. ES/iPS cell lines were chosen as tools of this experiment based on the analysis of gene expression profiles. Using chemically defined serum-free monolayer culture and multiwell-plate, differentiation of hiPS cells into endoderm and neural crest was examined. Further, neural crest marker expression was determined in the cells treated with inhibitors. However, regional gene expression was not detected in the cells. Further investigation is needed to induce cranial neural crest from hiPS cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：口腔解剖学（含組織学・発生学）、幹細胞研究 再生医学 細胞工学

## 1. 研究開始当初の背景

1998年にヒトES細胞が樹立され(参考文献1)、10年以上が過ぎた。ヒトES細胞は、

再生医療、薬効評価、毒性評価、発生機構解明、遺伝子変異と疾患の関連の解明などのために大変有用であると考えられ、英国・米国を中心としてさかんに研究が進められてい

る。米・英、オーストラリア、シンガポールなどに比べて、日本においてこの分野の研究がさかんに行われているとは言い難い。2007年、山中らがヒト iPS 細胞の開発に成功した(参考文献 2)。世界で次々と新規の方法による iPS 細胞の開発が進められ(参考文献 3)、ヒト iPS 細胞がヒト ES 細胞と同様の分化能を有していることが報告された。ヒト iPS 細胞はヒト ES 細胞と同様の性質を持っており、クローン間の差も大きい、多くのクローンを作成できるために安定した形質を持つクローンを選択できる。そのようなクローンは均一な形質を有しており、実際に培養してみると大変扱いやすい。ヒト ES 細胞はその扱いが大変難しく、細胞株によっては分化誘導も難しい。種々のヒト iPS 細胞を用いて顎骨、歯胚の誘導が可能であれば、その研究成果の有用性は高いと期待された。

脊椎動物において口腔と歯は陥入によって外胚葉から生じるとすると考えられている。遺伝子導入アホロートルを用いた研究によって、実際はもっと複雑であることが示唆された(参考文献 4)。胚の細胞運命地図作製により、歯が外胚葉と内胚葉の両方、あるいは、外胚葉と内胚葉の混合したものから発生することが明らかになった。この結果は歯の形成においては上皮よりも神経堤間充織の関与のほうが優勢であることを意味している。

これまでに申請者は、アフリカツメガエル・予定外胚葉領域未分化細胞(アニマルキャップ)とアクチビンを用いて、下顎、歯を誘導することに成功した(PNAS.USA : 99, 15474-15479 (2002))。両生類アニマルキャップにおける研究成果をマウス ES 細胞に応用するためには、マウス ES 細胞の無血清培地を開発する必要があると考え、フィーダー細胞を用いない無血清培地 ESF7 を開発した。同条件下においては特定の細胞外マトリックスや増殖因子を用いてエピブラストを経て、神経系細胞や上皮細胞系に 80%以上の高率で分化誘導制御できる(In Vitro Cell Dev Biol Animal 41:19-28.(2005), Stem Cells.2007 25: 3005- 15. 2007)。さらに英国・シェフィールド大学(P.W.Andrews 教授)との共同研究にてヒト ES 細胞用の無血清培地を開発した(PNAS.USA : 105:13409-14 (2008))。さらに、マウス ES 細胞ならびにヒト ES 細胞から申請者が開発した分化誘導用無血清培地 hESF-differ7 を用いて内胚葉系細胞を誘導することに成功した(FSEB 23:114-22. (2009))。以上のことから、ヒト iPS 細胞から神経堤を誘導し、さらに分化を進めることにより顎骨の誘導を行い、内胚葉と接触させることにより歯胚を誘導できるので

はないかという着想に至った。

-参考文献-

1. Thomson, J. A., J. Itskovitz-Eldor, et al. (1998). "Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts." *Science* 282(5391): 1145-7.
2. Takahashi, K., K. Tanabe, et al. (2007). "Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors." *Cell* 131(5): 861-72.
3. Park, I. H., R. Zhao, et al. (2008). "Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors." *Nature* 451(7175): 141-6.
4. Soukup, V., H. H. Epperlein, et al. (2008). "Dual epithelial origin of vertebrate oral teeth." *Nature* 455(7214): 795-8.

## 2. 研究の目的

ヒト iPS 細胞から神経を経て神経堤への分化誘導を行うとともに内胚葉へも分化誘導させこれらの細胞を組み合わせることにより顎顔面領域の位置情報を誘導できると予測した。これによりヒト iPS 細胞から顎骨・歯の誘導を行い、顎・歯の発生メカニズムを解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) iPS 細胞の機能評価

ヒト ES 細胞や iPS 細胞はクローンにより分化能が異なることが多いため、まずは標準化が必要である。そこで国際標準化イニシアティブプロジェクトで行っている方法を用いて解析を行い、標準データを作成した。

### (2) 内胚葉系細胞への分化誘導プロトコルの開発

未分化なヒト ES/iPS 細胞は中内胚葉を経て、内胚葉へと分化する。その分化誘導条件を検討した。そのために内胚葉マーカーとして利用できるマーカーを検討した。また、高効率に内胚葉へ誘導するために遺伝子導入を用いた内胚葉誘導プロトコルを検討した。未分化なヒト ES/iPS 細胞には遺伝子導入は難しいため、内胚葉系に分化誘導を促した細胞に最適化されたベクターを用いて Sox17 や Foxa2 などを導入し、高効率に内胚葉細胞分化できる系を検討した。

### (3) ヒト iPS 細胞から神経堤細胞へ分化誘導プロトコルの設定

マルチウェルプレートを用いて未分化なヒト ES/iPS 細胞から神経上皮へ分化誘導条件を検討した。さらに神経堤への分化誘導するためのプロトコルを検討した。

#### 4. 研究成果

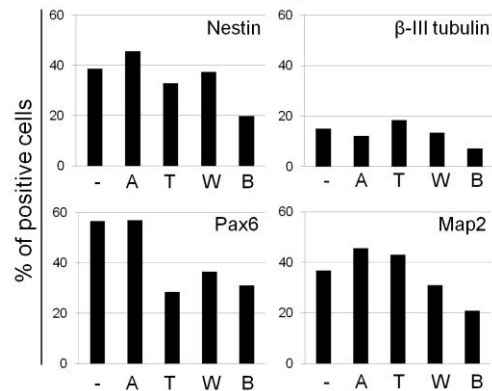
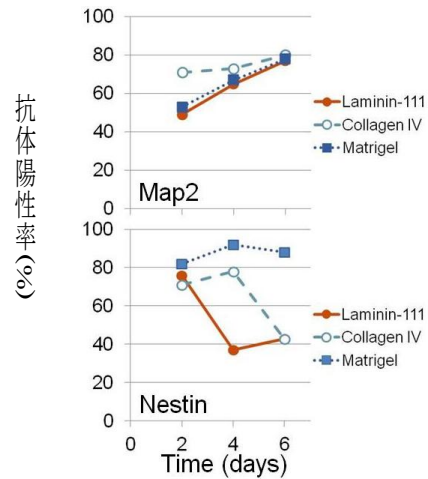
##### (1) iPS 細胞の機能評価

山中研樹立ヒト iPS 細胞 201B7、201B2、京都大学樹立ヒト ES 細胞 khES-1、khES-3、ウィスコンシン大学樹立ヒト ES 細胞 H9、成育医療センター樹立ヒト iPS 細胞 5 株について、国際ヒト ES 細胞イニシャティブプロジェクトによる標準化プロトコールに従って、細胞表面抗原解析、遺伝子発現解析、核型解析、胚様体を作成後の PCR array による遺伝子発現解析などを行った。その解析結果とヒト ES 細胞を使用してきた経験を含めて総合的に判断し、ヒト ES 細胞 H9、ヒト iPS 細胞 Tic を、神経堤誘導研究に用いることに決定した。また、近年、ヒト ES・iPS 細胞と並び再生医療のソースとして注目されている間葉系幹細胞 (MSC) についても神経堤誘導研究に用いる細胞株として検討した。遺伝子導入により不死化されたヒト間葉系幹細胞 UE7T-13 細胞を用いて無血清培地の開発を行った。これまでに独自開発したヒト ES 細胞培養用無血清培地 hESF9 を用い、間葉系幹細胞の増殖に必要な因子を同定したところ、TGF- $\beta$ 1 を FGF-2 やヘパリンと共に添加すると UE7T-13 細胞の増殖が促進されることを明らかにした。決定した培養条件で培養した UE7T-13 細胞は、従来の血清添加培地で培養した細胞と同等の増殖能を有し、骨分化能や脂肪分化能を維持していることを確認した。

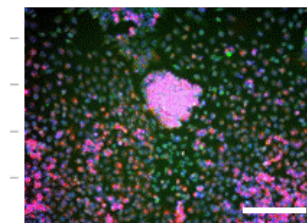
##### (2) 内胚葉系細胞への分化誘導プロトコールの開発

多数の報告において、ヒト iPS 細胞から内胚葉細胞を誘導する培養条件に、100ng/ml という高濃度の ActivinA を使用している。我々が開発した hESF9 培地においては、添加因子への感受性が従来培地に比べて高くなることから、内胚葉細胞への分化誘導に適度な濃度決定をするために、マルチウェルプレートを用いて解析を行った。その結果、アクチビン濃度依存的に FoxA2 陽性細胞が増加するものの、50ng/ml の濃度において Foxa2 陽性率は飽和し、100ng/ml の濃度と同等の Foxa2 (内胚葉マーカー) の発現陽性率を誘導できることが明らかとなった。また、株間の誘導効率の差も検出できた。さらに、従来の方法では、内胚葉細胞を誘導するまで 5 日間毎日の培地交換を行い、多量の ActivinA を要していた。しかしながら、今回の検討では、細胞播種時に 50ng/ml ActivinA を添加するのみで、培養期間 4 日間培地交換をしない条件でも、優位に内胚葉細胞誘導ができることが明らかとなった。また、内胚葉系細胞にやや分化した細胞に遺伝子導入により高効率かつ安定に内胚葉に分化誘導できることが確認された。

##### (3) ヒト iPS 細胞から神経堤細胞へ分化誘導プロトコールの設定



P0 / HNK-1 / Hoechst 33342



マルチウェルプレートにマウスラミニン 111、ヒトラミニン 511、ウシファイブロネクチン、I 型コラーゲン、IV 型コラーゲンを播種し、hESF9 培地で播種し 2 日間培養後、分化誘導培地に変えてさらに 2 日間培養後に神経マーカーの発現を検討した。その結果 IV 型コラーゲンにより神経系の分化が促進されていることが明らかとなった (図上段)。また、アクチビン、TGF- $\beta$ 、Wnt、BMP4 を添加したところ、BMP4 により神経への分化は抑制されることが示された (図中段)。さらに、Noggin と SMAD のインヒビターである SB431542 を使用して神経への分化を抑制したところ、P0 や HNK1 陽性の細胞が出現し、神経堤への分化誘導が示された (図下段)。しかしながら、位置情報を示す遺伝子の発現は認められず、今後、前後軸を誘導する分化系を開発する必要が示された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

- ①□ Yohei Hayashi, Miho Kusuda Furue, Satoshi Tanaka, Michiko Hirose, Noriko Wakisaka Hiroki Danno, Kiyoshi Ohnuma, Shiho Oeda<sup>1</sup>, Yuko Aihara<sup>5</sup>, Kunio Shiota<sup>3</sup>, Atsuo Ogura<sup>4</sup>, Shoichi Ishiura<sup>1</sup>, and Makoto: Asashima. BMP4 induction of trophoblast from mouse embryonic stem cells in defined culture conditions on laminin. In *Vitro Cellular & Developmental Biology Animal*. 23:114-22. (2010)
- ②□ 古江一楠田美保: 日本におけるヒト ES、iPS 細胞研究標準化: その2 分化能の評価, *Tissue Culture Research Communications*. 28:129-133. 2009.
- ③□ Inamura M, Kawabata K, Takayama K, Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient overexpression of homeobox gene HEX. *Molecular Therapy* Feb;19(2):400-7 (2010)
- ④□ Hayashi Y, Chan T, Warashina M, Fukuda M, Ariizumi T, Okabayashi K, Takayama N, Otsu M, Eto K, Furue MK, Michiue T, Ohnuma K, Nakauchi H, Asashima M. Reduction of N-glycolylneuraminic Acid in Human in Induced Pluripotent Stem Cells Generated or cultured under Feeder- and Serum-free Defined Conditions. *Plos One* Nov 23;5(11) (2010)
- ⑤□ Tashiro K., Kawabata K., Inamura M., Takayama K., Furukawa N., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa H., Furue-Kusuda M., Mizuguchi H., Adenovirus vector-mediated efficient transduction into human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell Reprogram* Oct;12(5):501-7 (2010)
- ⑥□ Aihara Y, Hayashi Y, Hirata M, Ariki N, Shibata S, Nagoshi N, Nakanishi M, Ohnuma K, Warashina M, Michiue T, Uchiyama H, Okano H, Asashima M, Furue MK. Induction of neural crest cells from mouse embryonic stem cells in a serum-free monolayer culture. The international Journal of *Developmental Biology* 54: 1287 - 129 (2010)
- ⑦□ Na J, Furue MK, Andrews PW. Inhibition of ERK1/2 Prevents Neural and Mesendodermal Differentiation and Promotes Human Embryonic Stem Cell Self-renewal. *Stem Cell Research* 5(2):157-69 (2010)
- ⑧□ Furue MK, Tateyama D, Kinehara M, Na J, Okamoto T, Sato JD. Advantages and difficulties in culturing human pluripotent stem cells in growth factor-defined serum-free medium. In *Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal* 46: 573-576 (2010)
- ⑨□ Mimura S, Kimura N, Hirata M, Tateyama D, Hayashida M, Umezawa A, Kohara A, Nikawa H, Okamoto T, Furue MK. Growth Factor-Defined Culture Medium for Human Mesenchymal Stem Cells. *Int J Dev Biol*. 2011;55(2):181-7.
- ⑩□ Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Tashiro K, Katayama K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient and selective generation of two distinct endoderm lineages from human ES and iPS cells by differentiation stage-specific SOX17 transduction. *PLoS One*, 6, e21780 (2011).
- ⑪□ Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, Nonaka A, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by HNF4 $\alpha$  transduction. *Mol. Ther.*, 20:127-37 (2012).
- ⑫□ 日本におけるヒト ES、iPS 細胞研究標準化: その3 品質管理 平田みつひ、シャンダー・アハマド、菅三佳、藤木彩加、松村 絃子、若林 真理、上田 直子、劉 克紅、林田みどり、平山 知子、小原 有弘、柳原 佳奈、水口 賢司、古江一楠田 美保 *Tiss. Cult. Res. Commun.* 30: 137-149 (2011)
- ⑬□ マウス ES 細胞由来神経堤細胞の毒性評価系応用への可能性 三村 純代、相原祐子、木村 直大、菅三佳、平田みつひ、林 洋平、浅島 誠、岡本 哲治、二川 浩樹、古江一楠田 美保 *Tiss. Cult. Res. Commun.* 30: 151-160 (2011)

〔学会発表〕(計26件)

- ①□ Daiki Tateyama, Naohiro Kimura, Midori Hyashida, Yutaka Ozawa, Hiroko atsumura, Arihiro Kohara, Tetsuji Okamoto, Akihiro Umesawa, and Miho Kusuda Furue: Integrins expression profile in human ES and iPS cells in the defined culture conditions. 第7回 ISSCR スペイン バルセロナ 2009年7月

- ②□ Inamura, Mitsuru, Kawabata, Kenji, Sakurai, Fuminori, Katayama, Kazufumi, Hayashida, Midori, Matsumura, Hiroko, Furue, Miho Kusuda, Mizuguchi, Hiroyuki: LAMININ PROMOTES HUMAN EMBRYONIC STEM CELL DIFFERENTIATION INTO MESODENDODERM. 第7回 ISSCR スペイン バルセロナ 2009年7月
- ③□ 古江-楠田 美保, 創薬応用のためのヒト ES、iPS細胞の標準化. 日本組織培養学会第82回大会 シンポジウム(III) 創薬 茨木 5月
- ④□ 古江-楠田 美保: ヒトES、iPS細胞における創薬応用のための標準化. ワークショップ 第22回日本動物実験代替法学会総会 大阪 2009年11月
- ⑤□ 古江-楠田 美保: ヒトES細胞ならびにiPS細胞の細胞表面抗原発現による標準化 Standardization of human ES and iPS cells by analyzing cell surface antigens 第32回日本分子生物学会 ワークショップ幹細胞と糖鎖 横浜 2009年12月
- ⑥□ 館山 大揮 木村 直大 林田みどり 小澤 裕 松村 絃子 小原 有弘 Paul J Gokhale 岡本 哲治 梅澤 明弘 Peter W. Andrews 古江-楠田 美保: 無血清培養下におけるヒト胚性幹細胞ならびに人工多能性幹細胞のインテグリン発現プロファイル. 日本組織培養学会第82回大会 一般口演 茨木2009年5月
- ⑦□ Mitsuru Inamura, Kenji Kawabata, Fuminori Sakurai, Kazufumi Katayama, Midori Hayashida, Hiroko Matsumura, Miho Kusuda Furue, Hiroyuki Mizuguchi. 未分化ヒトES細胞から中内胚葉へのラミニンによる分化促進効果. 日本組織培養学会第82回大会 一般口演 茨木 2009年5月
- ⑧□ Katsuhisa Tashiro, Mitsuru Inamura, Norihisa Furukawa, Kenji Kawabata, Fuminori Sakurai, Miho Kusuda Furue, Hiroyuki Mizuguchi: Adenovirus vector-mediated efficient transduction into human induced pluripotent stem cells. 第32回日本分子生物学会 一般口演 横浜 2009年12月
- ⑨□ 稲村 充、川端 健二、形山 和史、梅澤明弘、阿久津英憲、林田 みどり、松村 絃子、古江-楠田美保、水口裕之: ヒトES細胞やiPS細胞からの内胚葉系細胞および肝細胞への分化誘導法の開発 第16回肝細胞研究会 山形2009年6月
- ⑩□ 稲村 充、川端 健二、形山 和史、林田 みどり、松村 絃子、古江-楠田美保、水口裕之: 未分化ヒトES細胞から中内胚葉へのラミニンによる分化促進効果 フォーマ・バイオフィォラム 名古屋 2009年11月
- ⑪□ 三村 純代、木村 直大、平田 みつひ、館山 大輝、林田 みどり、小原 有弘、岡本 哲治、二川 浩樹、古江-楠田美保 TGF- $\beta$ 1は未分化性と多分化能を維持したヒト間葉系幹細胞増殖を促進する. 日本組織培養学会第83回大会 岡山 2010年5月
- ⑫□ 稲村充、川端健二、高山和雄、田代克久、形山和史、櫻井文教、古江-楠田美保、水口裕: HEX遺伝子の導入によるヒトES細胞やヒトiPS細胞からの効率良い肝幹細胞への分化誘導. 第16回肝細胞研究会 秋田2010年6月
- ⑬□ 鍋島巧、山崎佐知子、木村直太、古江-楠田美保、岡本哲治 マウス人工多能性幹(iPS)細胞の未分化性と多分化能を維持した単層無血清培養系の確立. 第64回日本口腔科学会学術集会 北海道 2010年6月
- ⑭□ 高山和雄、稲村 充、田代克久、形山和史、櫻井文教、古江-楠田美保、川端健二、水口裕之: SOX17遺伝子導入によるヒトES・ヒトiPS細胞からの内胚葉および胚体外内胚葉への選択的分化誘導. 第17回 肝細胞研究会 秋田 2010年6月
- ⑮□ Hirata, M., Hayashida, M., Tateyama, D., Ozawa, Y., Matsumura, H., Iemura, M., Kohara, A., Furue, MK. Comparison analysis of characteristics among human iPS, ES and neuroblastoma cell lines. 第8回ISSCR サンフランシスコ 2010年6月
- ⑯□ 山崎佐知子、古江-楠田美保、岡本哲治 マウス人工多能性幹(iPS)細胞の無血清培養系の確立. 第47回日本口腔組織培養学会学術大会 高知 2010年11月
- ⑰□ 高山和雄、稲村 充、川端健二、形山和史、櫻井文教、古江-楠田美保、水口裕之: HNF4 $\alpha$  遺伝子導入によるヒトES・ヒトiPS細胞からの成熟肝細胞への高効率分化誘導. 第131年会 日本薬学会 静岡 2011年3月
- ⑱□ 古江-楠田美保 多能性幹細胞からの歯再生の可能性 第9回再生歯科医学会学術大会・総会 大阪 2011年9月10日
- ⑲□ 平田みつひ、林田みどり、館山大揮、小澤 裕、松村絃子、家村将士、正札智子、金村米博、小原 有弘、川端健二、水口賢司、水口裕之、古江-楠田美保、ヒト胚性幹細胞、人工多能性幹細胞、間葉系幹細胞の細胞特性比較解析 日本組織培養学会第84回大会 東京 2011年5月 27-28日

- ⑳□ 三村純代、木村直大、平田みつひ、館山大輝、林田みどり、小原有弘、岡本哲治、二川 浩樹、古江-楠田 美保 ヒト間葉系幹細胞の未分化性維持を目的とした既知因子のみで構成される無血清培養法 第59回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会 広島 2011年10月
- ㉑ Kawamura S., Kinehara M., Nikawa H., Furue MK. EMT-related gene expression during cell differentiation into extraembryonic endoderm in human embryonic stem cells. 第34回日本分子生物学会年会横浜 2011年12月13-16日
- ㉒ Aihara.Y., Hayashi.Y., Hirata.M., Ariki.N., Shibata.S., Nagoshi.N., Nakanishi.M., Ohnuma.K., Warashina M., Michiue T., Uchiyama H., Okano H., Asashima M., Furue, MK. Establishment of an efficient neural crest cell induction system from mouse embryonic stem cells in growth factor defined serum-free medium. International Society for Stem Cell Research (ISSCR 9th Annual Meeting) トロント 2011年6月
- ㉓ Hayashi Y., Chan T., Warashina M., Fukuda M., Ariizumi T., Okabayashi K., Takayama N., Otsu M., Eto K., Furue MK., Michiue T., Ohnuma K., Nakauchi H., Asashima M. Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cells from Adult Dermal Fibroblast under Feeder- and Serum-free Defined Conditions. International Society for Stem Cell Research (ISSCR 9th Annual Meeting) トロント 2011年6月
- ㉔ Kinehara M., Kawamura S., Tateyama D., Matsumura H., Hirata M., Furue MK. Protein kinase C induces epithelial-mesenchymal transition in human ES and iPS cells. International Society for Stem Cell Research (ISSCR 9th Annual Meeting) トロント 2011年6月
- ㉕ Hirata M., Hayashida M., Tateyama D., Ozawa Y., Matsumura H., Iemura M., Shofuda T., Kanemura Y., Kohara A., Kawabata K., Mizuguchi H., Furue MK. Comparative analysis of characteristics among human iPS, ES and neuroblastoma cell lines. International Society for Stem Cell Research (ISSCR 9th Annual Meeting) トロント 2011年6月
- ㉖ Furue, MK. Development of a novel drug screening system using human iPS cells in a defined culture system.

Rediscovering pluripotency: From teratocarcinomas to embryonic stem cells イギリス カーディフ 2011年10月10-12日

〔図書〕(計3件)

- ① Miho Kusuda Furue. In: STEM CELLS AND CANCER STEM CELLS, Volume 5: Therapeutic Applications in Disease and Injury. M.A. Hayat Ed. Monolayer culture condition for Mouse Embryonic Stem Cells differentiation into Neural Crest Cells. p233-240. Springer, Amsterdam (2012)
- ② 古江-楠田美保、山田 弘、水口裕之: iPS細胞を活用した安全性・有効性評価系の構築、iPS細胞の産業的応用技術シーエムシー出版. 2009
- ③ 古江-楠田美保: 第5章細胞周辺環境のための培養技術 1 培養液, 330-333 「ますます重要になる細胞周辺環境(細胞ニッチ)の最新科学技術」—細胞の生存、増殖、機能のコントロールから創薬研究、再生医療まで— 遺伝子医学 MOOK 別冊 メディカル ドゥ 2009

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nibio.go.jp/baiyou/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古江 美保 ( FURUE MIHO )

独立行政法人 医薬基盤研究所・難病・疾患資源研究部・研究リーダー

研究者番号: 80257310

### (2) 研究分担者

小原 有弘 (KOHARA ARIHIRO)

独立行政法人 医薬基盤研究所・難病・疾患資源研究部・サブリーダー

研究者番号: 20392300

川端 健二 (KAWABATA KENJI)

独立行政法人 医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・プロジェクトリーダー

研究者番号: 50356234