

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390036

研究課題名(和文) 胚盤胞補完法による100%サル肝臓を持つラット - サル異種動物間キメラの作出

研究課題名(英文) Generation of Monkey/Mouse Chimera with Monkey Liver by Interspecific Blastocyst Injection of Monkey induced Pluripotent Stem Cells

研究代表者

松永 民秀 (MATSUNAGA, Tamihide)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40209581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円、(間接経費) 4,380,000円

研究成果の概要(和文)：サルiPS細胞は、線維芽細胞に初期化因子を遺伝子導入することにより樹立した。樹立した細胞は、三胚葉への分化能有していた。異種動物キメラの作出は、マウスの胚盤胞にラット由来のiPS細胞を注入し、これを偽妊娠マウスへ移植することにより行った。作出されたマウスの中にラットiPS細胞由来の細胞を持つことが確認されたことから、作出したマウスはラットiPS細胞由来細胞を持つキメラマウスであることが明らかとなった。キメラマウスは、臓器によりラットiPS細胞の寄与率が異なり、心臓や膵臓への寄与は高いが、肝臓への寄与は低かった。

研究成果の概要(英文)：Monkey iPS cell lines were established from dermal fibroblasts by transforming of reprogramming factors. The differentiation ability into triploblastic cells of the iPS cells in vitro was determined by floating cultivation of embryoid bodies. To examine the potential for xenogenic approaches in blastocyst complementation, we injected rat iPS/ES cells into mouse blastocysts generating interspecific chimeras. The interspecific chimeras between mouse and rat using a blastocyst injection technique with rat iPS/ES cells were generated. These data provide basic knowledge of principle for interspecific blastocyst complementation and for generation in vivo of organs derived from monkey iPS/ES cells using a xenogenic environment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：胚盤胞補完法 サルiPS細胞 異種動物間キメラ ラットiPS細胞 カニクイザル マーモセット ラット tk-NOGマウス

1. 研究開始当初の背景

マウス肝臓の 70%~90%以上が正常なヒト肝細胞に置き換えられたヒト化マウス (PXB マウス) が薬物動態や毒性研究に用いられ、非常に有用であることが報告されている。しかし、ヒト肝細胞での代謝活性が低く、逆にマウスで高い薬物の場合、マウス肝の影響が無視できないため、100%ヒト肝臓を有する動物の作出が強く望まれている。

胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) は、全ての細胞に分化可能な多能性幹細胞である。胚盤胞補完法とは、特定の細胞を作る能力を欠損した動物の胚盤胞に正常な動物由来の多能性幹細胞を移植しキメラが成立すると、欠損した細胞が完全に多能性幹細胞由来のものに置き換えられるという手法である。Kobayashi らは、多能性幹細胞を胚盤胞に注入することにより、マウス・ラット異種動物間キメラをマウス及びラットの双方向から作製することに成功した。次いで、膵臓ができないように遺伝子操作した Pdx1 ノックアウトマウスを用いた胚盤胞補完法によって 100%多能性幹細胞由来の機能的な膵臓を作り出せることを世界で初めて明らかにした。この報告の特筆すべき点は、移植された多能性幹細胞が異種動物の環境においても正常に胚発生を経て全身の機能的な細胞に分化できることを示したことである。

2. 研究の目的

本研究においては、上記 2 つの原理を応用することで異種動物間キメラに 100% iPS 細胞由来の肝臓を再生できないかと考えを考えた。すなわち、肝障害惹起ラットの胚盤胞にサル iPS 細胞を移植することでキメラ動物を作成し、100%サル iPS 細胞由来の肝臓を再生できないかと考え、最終目標とした。

Fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) は、肝実質細胞特異的に発現しているチロシン異化酵素で、欠損すると重篤な肝細胞障害のため新生児期に肝機能不全から死に至る。FAH 欠損マウスを用いた胚盤胞補完法により、移植した正常マウス iPS 細胞由来の肝臓を持つキメラマウスが作出されたとの報告がある。そこで、FAH セミノックアウトラットを作成し、その胚盤胞を用いることを計画した。しかし、FAH セミノックアウトラットを作成するだけで非常に多くの時間がかかることが予想されたことと、動物飼育の問題が考えられたため、異種動物間キメラ作成の検証においてまずは肝障害を引き起こす TK-NOG マウスを用いることにした。そこで、最終目標達成のために、異種動物間キメラ作成のためのサル iPS 細胞の樹立、iPS 細胞のナイーブ化、マウスとラット間でコンセプトの検証、という大きく 3 つの研究プロジェクトを設置し、互いに協調しながら順次段階を追って研究の進展を図ることにした。

3. 研究の方法

(1) カニクイザル iPS 細胞樹立

エピソーマルベクターは Addgene (米国) より得た。初期化遺伝子 pCXLE-hOCT3/4-shp53-F、pCXLE-hSK、pCXLE-hUL はエレクトロポレーション法にて導入した。遺伝子導入 6 日後にマウス胎児線維芽細胞 (MEF) 上にリシードを行い、培養した。導入後 26 日目にコロニーを pick up し、継代、維持培養を繰り返した。形態観察、免疫染色、アルカリホスファターゼ (ALP) 染色、RT-PCR 法による mRNA 発現解析をした。樹立した細胞が分化多能性を持っていることを確認するために、activin A (AA) 共存下にて 5 日間培養した。外胚葉は AA 0.5 ng/mL、中胚葉は AA 10 ng/mL、内胚葉は AA 100 ng/mL の濃度で培養し、免疫染色、mRNA 発現解析を行った。胚様体 (EB) 形成の方法は、樹立した細胞をセルスクレーパーにてコロニーごと剥離し、14 日間 Knock-out DMEM、20% FBS、2 mM L-glutamin、2 mM 非必須アミノ酸、0.1 mM 2-Mercaptoethanol を用いて浮遊培養した。培地は 3~4 日毎に交換した。解析は形態観察、切片の免疫染色、mRNA 発現解析をした。

(2) マーモセット iPS 細胞樹立

カニクイザル iPS 細胞と同様な方法にて行った。

(3) プライム型からナイーブ型 iPS/ES 細胞への変換とその性質

プライム型への変換については、ヒト iPS 細胞 7 株及びカニクイザル ES 細胞 1 株について検討を行った。bFGF 添加の未分化維持培地をナイーブ化培地 (Neurobasal medium、NEAA、B27 supplement、N2 supplement、BSA Fraction V、PS、L-Gul、2-ME、LIF、Forskolin、PD0325901、CHIR99021 含有 DMEM/F12 培地) に交換後、培養を行った。コロニー形態観察、アルカリホスファターゼ染色、mRNA 発現解析を行った。

(4) 異種動物間キメラ動物の作成：マウス/ラット

雌性 BDF1 マウスと雄性 B6 マウスを交配させて採取した胚盤胞に、蛍光タンパク質 (Venus) 遺伝子を導入して標識した Wistar (CrIj:WI) ラット由来の iPS 細胞を 1~15 個注入し、偽妊娠 ICR マウスの子宮に移植することによりキメラマウスを作成した。なお、実験に用いたラット iPS 細胞は生理学研究所 平林 真澄先生からご供与いただいた。全ての実験は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもと、名古屋市立大学動物実験規程に沿って適切に行った。

4. 研究成果

(1) カニクイザル iPS 細胞樹立

導入 26 日後でカニクイザル胚性幹細胞 (MRES 細胞) 様コロニーが認められ、計 40

の核/細胞質比が大きな細胞をもつコロニーをクローン化した(図1)。ES細胞にて発現が認められる核内転写因子OCT3/4とNANOG、細胞表面マーカーSSEA3とTRA-1-60のタンパク質発現を免疫染色にて確認した。樹立した細胞はES細胞と同様の発現を示すと共に、MRES細胞同様ALP活性は陽性であった。未分化マーカーであるNANOGのmRNAの発現はいずれの株でもES細胞と同程度の発現が認められた(図2)。樹立の際に導入した遺伝子(ベクター)が樹立細胞のゲノム内へ挿入されていないことがPCR法にて確認された。

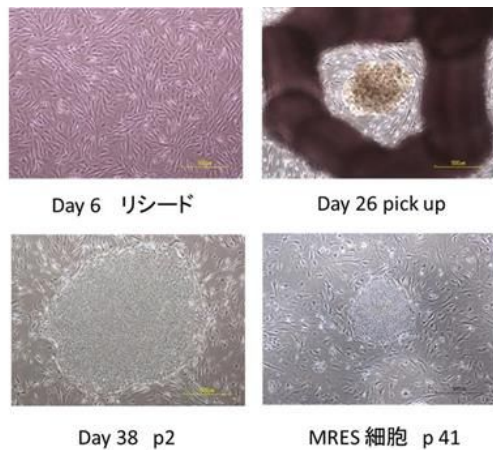


図1 樹立したサル iPS 細胞と MRES 細胞

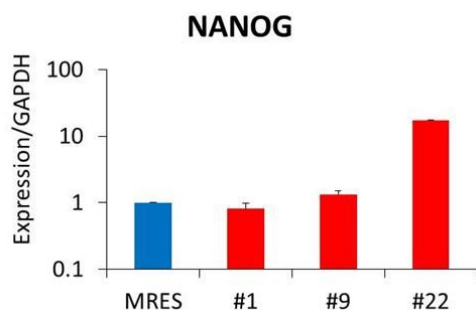


図2 サル iPS 細胞の NANOG 発現解析

樹立された細胞は5日間のAA刺激にて数石状のコロニーを形成した。AA濃度依存的に、TUJ1(外胚葉: AA 0.5 ng/mL)、FLK1(中胚葉: AA 10 ng/mL)、SOX17(内胚葉: AA 100 ng/mL)のタンパク質が発現したことから、分化多能性を有することが認められた。三胚葉分化後のmRNAの発現解析ではPAX6(外胚葉)、BRACHYURY(中胚葉)、GATA4(内胚葉)の発現が認められた。

得られた細胞は浮遊培養をすることでEBを形成した。EB切片の三胚葉分化マーカーのタンパク質発現を免疫染色で確認したところ、分化マーカーの発現が認められた。EBを14日間培養した後、mRNA発現を解析したところ、それぞれ分化マーカーの発現が確認された。

(2) マーモセット iPS 細胞樹立

マーモセットの線維芽細胞は、新生児脳由来凍結細胞を増殖し、増殖後一旦液体窒素中に保存した。カニクイザルと同じ方法にて行った。その結果、未分化ヒトiPS細胞と同じ特徴的な形態を有するコロニー出現後、顕微鏡下コロニーを単離し、1株クローン化した。単離したクローンは、アルカリホスファターゼ染色あるいは未分化マーカーのmRNA発現が上昇していることを確認することでiPS細胞様の特徴を確認した。

(3) プライム型からナイーブ型 iPS 細胞への変換とその性質

マウスのES細胞やiPS細胞のコロニーは、ドーム型であるのに対し、ヒトやサルでは平面型の単層のコロニーを形成する。この違いは、種差によるものと考えられていたが、近年マウスのES細胞やiPS細胞はキメラ形成能を有するナイーブ型であり、ヒトやサルはナイーブ型よりも分化したプライム型と呼ばれ、キメラ系性能は無いと考えられている。したがって、胚盤胞補完法にサルのiPS細胞を用いたとしてもプライム型の細胞のままでは個体発生自体が不可能であることが予想された。そこで、プライム型であるヒトiPS細胞とカニクイザルES細胞を用いて、ナイーブ型への変換とその性質について検討を行った。

ヒトiPS細胞及びカニクイザルES細胞ナイーブ化培地にて培養することで、ナイーブ型の特徴的な形態であるドーム型のコロニーに変わり、アルカリホスファターゼ染色陽性であった。また、未分化マーカーであるSOX2、OCT3/4、MYC、KLF4及びNANOGのmRNA発現量が増加した。り(Neurobasal medium、NEAA、B27 supplement、N2 supplement、BSA Fraction V、PS、L-Gul、2-ME、LIF、Forskolin、PD0325901、CHIR99021含有DMEM/F12培地)に交換後、培養を行った。コロニー形態観察、アルカリホスファターゼ染色、mRNA発現解析を行った。また、ヒトiPS細胞を肝細胞に分化した際に肝細胞マーカー及び薬物代謝酵素CYPのmRNA発現の株間差が顕著に少なくなった。以上の結果より、ヒトiPS細胞及びカニクイザルES細胞はナイーブ型に変換したことが示唆された。

(4) 異種動物間キメラ動物の作成: マウス/ラット

1) キメラマウスの作出

胚盤胞注入を行った受精卵をE10.5にて観察を行ったところ、Venusが発現していた(図3A)。また、ラットiPS細胞を注入した170個の胚盤胞を移植し、35匹のマウスが生まれた。作出されたマウスの中の6匹に皮膚や毛色の違いが見られ、ラットiPS細胞由来の表現型を確認した(図3B)。また、皮膚や毛色にラットiPS細胞由来の表現型が確認できた

マウスでは正常なマウスと比較して体重が低い傾向にあった。

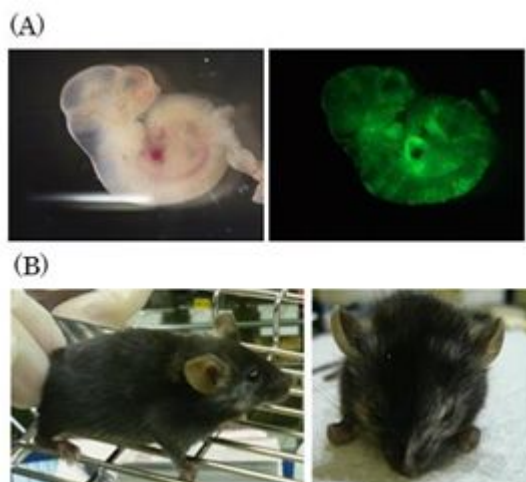


図3 マウス/ラット異種動物間キメラ
(A 蛍光、B 白毛:ラット iPS 細胞由来)

2)キメラマウスの解析

各臓器について蛍光観察すると、臓器によりラット iPS 細胞の寄与率が異なっており、心臓や脾臓への寄与は高いが、肝臓への寄与は低かった(図4)。また、別の3匹のキメラマウスについてもラット iPS 細胞の寄与率を算出すると同様の傾向が見られた。この各臓器におけるラット iPS 細胞の寄与率の違いは、今回用いたラット iPS 細胞株の分化指向性によるものではないかと考えられる。

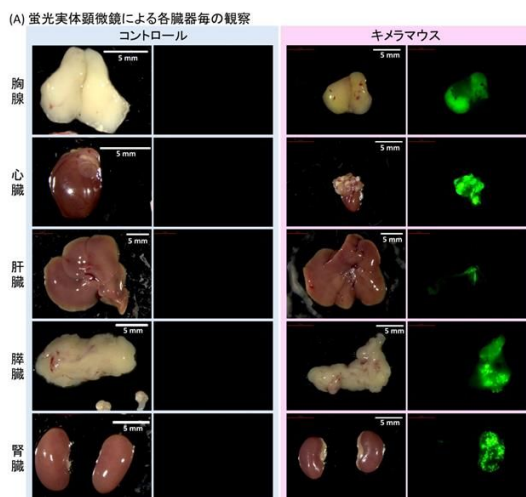


図4 キメラ動物の各臓器の解析
(蛍光:ラット iPS 細胞由来)

3)腫瘍様組織の形成

体重の低いマウスのうち2匹には心臓付近に腫瘍様の組織が形成されていることが確認された。この腫瘍様組織の凍結切片を作成し、蛍光の観察を行うと、腫瘍様組織のほとんどが Venus を発現していた。このことから、この腫瘍様組織のほとんどがラット iPS 細胞由来であることが示唆された。

以上の結果から、ラット iPS 細胞由来細胞を持つキメラマウスは肝臓等へのラット iPS 細胞の寄与が確認され、異種動物間キメラマウスの作出に成功した。本成果は他の動物間でのキメラの作成の可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 件)

1. 松永民秀: 薬物動態研究における実験材料及び評価系開発の最近の動向 . *Drug Metab Pharmacokinet* **26**:5-6, 2011.
2. 岩尾岳洋, 松永民秀: 実験材料及び評価系開発の最近の動向(第1回) 幹細胞の分化と薬物動態研究への応用 ヒト ES および iPS 細胞から肝細胞様細胞および腸管組織への分化誘導 . *Drug Metab Pharmacokinet* **26**:7-14, 2011.
3. Matsuzawa N, Nakamura K, Matsuda M, Ishida F, Ohmori S: Influence of Cytochrome P450 2C19 Gene Variations on Pharmacokinetic Parameters of Thalidomide in Japanese Patients. *Biol Pharm Bull* **35**:317-320, 2012.
4. 岩尾岳洋, 松永民秀: 薬物動態研究におけるヒト多能性幹細胞の活用 . *薬剤学* **72**:88-94, 2012
5. Tsuchiya H, Matsunaga T, Aikawa K, Kamada N, Nakamura K, Ichikawa H, Sasaki K, Ohmori S: Evaluation of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells for detection of CYP1A inducers. *Drug Metab Pharmacokinet* **27**:598-604, 2012.
6. Matsunaga T, Maruyama M, Matsubara T, Nagata K, Yamazoe Y, Ohmori S: Mechanisms of CYP3A induction by glucocorticoids in human fetal liver cells. *Drug Metab Pharmacokinet* **27**:653-657, 2012.
7. Maruyama J, Matsunaga T, Yamaori S, Sakamoto S, Kamada N, Nakamura K, Kikuchi S, Ohmori S: Differentiation of monkey embryonic stem cells to hepatocytes by feeder-free dispersion culture and expression analyses of cytochrome P450 enzymes responsible for drug metabolism. *Biol Pharm Bull* **36**:292-298, 2013.
8. Sasaki T, Takahashi S, Numata Y, Narita M, Tanaka Y, Kondo Y, Matsunaga T, Ohmori S, Nagata K: Hepatocyte nuclear factor 6 activates the transcription of CYP3A4 in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metabol Pharmacokinet* **28**:250-259, 2013.
9. Nakamura K, Matsuzawa N, Ohmori S,

- Ando Y, Yamazaki H, Matsunaga T: Clinical evidence of the pharmacokinetics change in thalidomide therapy. *Drug Metab Pharmacokinet* **28**:38-43, 2013.
10. Satoh D, Maeda T, Ito T, Nakajima Y, Ohte M, Ukai A, Nakamura K, Enosawa S, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Matsunaga T: Establishment and directed differentiation of induced pluripotent stem cells from glycogen storage disease type Ib patient. *Genes Cells* **18**:1053-1069, 2013.
 11. Iwao T, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T: Differentiation into pharmacokinetically functional enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells using a simple method. *Drug Metab Pharmacokinet* **29**:44-51, 2014.
 12. Kondo Y, Iwao T, Nakamura K, Sasaki T, Takahashi S, Kamada N, Matsubara T, Gonzalez FJ, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T, Ohmori S: An efficient method for differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells retaining drug metabolizing activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013 Dec 10. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-104>
 13. Kondo Y, Yoshihashi S, Mimori K, Ogihara R, Kanehama Y, Maki Y, Enosawa S, Kurose K, Iwao T, Nakamura K, Matsunaga T: Selective culture method for hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014 Apr 29. [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-RG-022>
- [学会発表](計 件)
- 1 花房弘之, 埴岡伸光, 松永民秀, 成松鎮雄: ヒト iPS 細胞由来分化肝細胞様細胞における CYP 及び UGT mRNA 発現解析. 第 52 回日本生化学会中国・四国支部総会 2011 年 5 月 (広島).
 - 2 伊豆野祥太郎, 埴岡伸光, 江尻洋子, 細田雅也, 内藤真策, 成松鎮雄: マイクロ空間プレートを用いた 3 次元培養 HepG2 細胞における UGT 発現解析. 第 52 回日本生化学会中国・四国支部総会 2011 年 5 月 (広島).
 - 3 松永民秀, 近藤祐樹, 岩尾岳洋, 大森 栄: ヒト iPS 細胞の肝細胞様細胞への分化と薬物代謝酵素の発現. 日本法中毒学会第 30 年会 2011 年 6 月 (長崎).
 - 4 佐藤大介, 張本伸彦, 前田 徹, 松永民秀: ヒト組織由来 iPS 細胞の樹立とその機能評価. 日本薬学会東海支部合同学術大会 2011 年 7 月 (名古屋).
 - 5 近藤祐樹, 岩尾岳洋, 三森佳代, 吉橋幸美, 大森 栄, 松永民秀: ヒト人工多能性幹細胞からの肝細胞への効率的な分化方法の検討. 第 57 回日本薬学会東海支部総会・大会 2011 年 7 月 (名古屋).
 - 6 近藤祐樹, 岩尾岳洋, 齋藤昌良, 丹羽卓朗, 黒瀬光一, 永田 清, 松永民秀: Effect of quercetin on differentiation into hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 日本薬物動態学会第 26 回年会 2011 年 11 月 (広島).
 - 7 岩尾岳洋, 永田 清, 松永民秀: Differentiation into the enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 日本薬物動態学会第 26 回年会 2011 年 11 月 (広島).
 - 8 Mayumi K, Hanioka N, Masuda K, Koeda A, Naito S, Miyata A, Narimatsu S: Enzymatic properties of cynomolgus monkey and marmoset CYP2B6s: Comparison with human CYP2B6. 日本薬物動態学会第 26 回年会 2011 年 11 月 (広島).
 - 9 Hanafusa H, Matsunaga T, Kurose K, Saito Y, Hanioka N, Narimatsu S: Expression of CYP and UGT mRNAs in human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells. 日本薬物動態学会第 26 回年会 2011 年 11 月 (広島).
 - 10 近藤祐樹, 杉山留理, 三森佳代, 吉橋幸美, 岩尾岳洋, 黒瀬光一, 松永民秀: ヒト人工多能性幹細胞から肝細胞への分化に対する低分子化合物の効果. 第 34 回日本分子生物学会年会 2011 年 12 月 (横浜).
 - 11 中村克徳, 近藤祐樹, 杉山留理, 相川香織, 松永民秀, 大森 栄: ヒト人工多能性幹細胞から分化させた肝細胞様細胞による薬物代謝酵素の酵素誘導評価. 日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 (札幌).
 - 12 岩尾岳洋, 中村克徳, 永田 清, 松永民秀: ペプチド輸送機能を有するヒト iPS 細胞由来腸管細胞の作製. 日本薬物動態学会第 27 回年会. 平成 24 年 11 月 (東京).
 - 13 近藤祐樹, 岩尾岳洋, 吉橋幸美, 三森佳代, 杉山留理, 佐々木崇光, 永田 清, 黒瀬光一, 丹羽卓朗, 山折 大, 大森 栄, 中村克徳, 松永民秀: 低分子化合物はヒト人工多能性幹細胞から肝細胞への分化を促進する. 日本薬物動態学会第 27 回年会. 平成 24 年 11 月 (東京).
 - 14 吉橋幸美, 近藤祐樹, 三森佳代, 荻原留理, 岩尾岳洋, 金濱吉範, 牧与志幸, 松永民秀: ヒト人工多能性幹細胞の肝細胞への分化における変法 L-15 培地及び血清の効果. 第 35 回 日本分子生物学会. 平成 24 年 12 月 (横浜).
 - 15 三森佳代, 近藤祐樹, 吉橋幸美, 荻原留理, 岩尾岳洋, 松永民秀: ヒト iPS 細胞由来肝細胞の剥離・凍結保存法の検討. 第 35 回 日本分子生物学会. 平成 24 年 12 月 (横浜).

- 16 畠山和久, 埴岡伸光, 黒瀬光一, 松永民秀, 成松鎮雄: ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞様細胞における UDP-グルクロン酸転移酵素の発現解析. 日本薬学会第 133 年会. 平成 25 年 3 月 (横浜).
- 17 Iwao T, Nagata K, Matsunaga T: Differentiation into functional enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 19th Microsomes and Drug Oxidations (MDO) and 12th European Regional International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) Meeting. 2012 年 6 月 (Noordwijk aan Zee, The Netherlands).
- 18 松永民秀: 再生医療・創薬研究の新規材料として期待される iPS 細胞. 平成 25 年度製剤機械技術学会. 平成 25 年 6 月 (東京).
- 19 松永民秀, 近藤祐樹, 荻原留理, 岩尾岳洋, 永田 清, 黒瀬光一, 堀川隆司, 丹羽卓朗, 山折 大, 大森 栄, 中村克徳: ヒト人工多能性幹細胞の肝細胞への分化における変法 L-15 培地及び血清の効果. フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 平成 25 年 9 月 (福岡).
- 20 Takenaka T, Harada N, Kuze J, Chiba M, Matsunaga T: Human small intestinal epithelial cells differentiated from adult intestinal stem cells - A novel system for the evaluation of oral drug absorption. 日本薬物動態学会第 28 回年会. 平成 25 年 10 月 (東京).
- 21 Kondo Y, Iwao T, Ogihara R, Sasaki T, Nagata K, Kurose K, Horikawa T, Niwa T, Yamaori S, Ohmori S, Nakamura K, Matsunaga T: Pharmacokinetic function of hepatocyte-like cells differentiated from human iPS cells. 日本薬物動態学会第 28 回年会. 平成 25 年 10 月 (東京).
- 22 Iwao T, Kondo Y, Kodama N, Nakamura K, Horikawa T, Niwa T, Kurose K, Matsunaga T: Small-molecule compounds enhance the differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes. 日本薬物動態学会第 28 回年会. 平成 25 年 10 月 (東京).
- 23 Ogihara R, Kondo Y, Iwao T, Yamaori S, Ohmori S, Nakamura K, Matsunaga T: Guiding the differentiation of human induced pluripotent stem cells into definitive endoderm using a combination of small-molecule compounds. 日本薬物動態学会第 28 回年会. 平成 25 年 10 月 (東京).
- 24 松永民秀: Expectation toward human iPS cells as a good tool to use for examination of pharmacokinetics. 日本薬物動態学会第 28 回年会. 2013 年 10 月 (東京).
- 25 小玉菜央, 岩尾岳洋, 壁谷知樹, 堀川隆司, 丹羽卓朗, 黒瀬光一, 中村克徳, 松永民秀: 複数の低分子化合物はヒト iPS 細胞から機能性を持った小腸上皮細胞様細胞への分化効率を改善する. 第 36 回 日本分子生物学会. 2013 年 12 月 (神戸).
- 26 松永民秀, ヒト iPS 細胞由来肝細胞及び腸管上皮細胞の作成と応用. 第 87 回日本薬理学会年会. 2014 年 3 月 (仙台).
- 27 大手万理子, 佐藤大介, 前田 徹, 中村克徳, 松永民秀: 糖尿病 Ib 型患者由来 iPS 細胞を用いた好中球モデルにおける PKC を介した NOX2 活性化機序の解明. 日本薬学会第 134 年会. 2014 年 3 月 (熊本).
- 28 小野里太智, 佐藤大介, 小枝暁子, 中村克徳, 松永民秀: カニクイザル皮膚繊維芽細胞からの iPS 細胞の樹立. 日本薬学会第 134 年会. 2014 年 3 月 (熊本).
- 29 奥村啓樹, 鶴飼 茜, 佐藤大介, 宮本智美, 三好一郎, 平林真澄, 中村克徳, 松永民秀: 胚盤胞注入によるラット iPS 細胞由来細胞をもつキメラマウスの作出. 日本薬学会第 134 年会. 2014 年 3 月 (熊本).

〔図書〕(計 件)

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松永民秀 (MATSUNAGA, Tamihide)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 40209581

(2) 研究分担者

大森 栄 (OHMORI, Shigeru)
信州大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 70169069

成松鎮雄 (NARIMATSU, Shizuo)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 20113037

〔出願〕 計 (1) 件

産業財産権の名称: 人工多能性幹細胞を肝細胞へ分化誘導する方法

発明者: 松永民秀, 岩尾岳洋, 近藤祐樹, 吉橋幸美

権利者: 公立大学法人名古屋市立大学

産業財産権の種類、番号: 特願 2012-247010

出願年月日: 平成 24 年 11 月 9 日

国内・外国の別: 国内