

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659894

研究課題名(和文) 無血清エンブリオイドボディ培養法によるマウス・ヒト iPS 細胞からの顎骨・歯胚誘導

研究課題名(英文) Induction of Mandibular bone and tooth germ in embryo body formation from mouse and human iPS cells in serum-free cell culture

研究代表者

岡本 哲治 (OKAMOTO, TETSUJI)

広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・教授

研究者番号：00169153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：ESF7培地を用いた無血清胚様体培養系でFGF-2はmiPSの歯胚前駆細胞への分化を誘導した。フィーダー細胞を用いずにhESF9培地でヒト歯髄細胞にretro virus vectorを用いてOct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc遺伝子を導入しhiPSCsを誘導した。hiPSCsはpluripotencyを保持し胚様体およびテラトーマで3胚葉分化を示した。hESF9培地にTGF- β 1を添加することでhiPSCsの多能性は長期間維持された。本培養系を用いることで細胞増殖因子などに対するiPS細胞の細胞分化への影響を明らかにし、病原体などのリスクを排除することができる。

研究成果の概要(英文)：The miPS cells have been maintained in ESF7 serum-free medium for more than 2 years with an undifferentiated phenotype. An FGF-2 induced miPS cell differentiation into tooth germ progenitor cells. hiPSCs are commonly maintained on feeder cells in medium supplemented with FBS. In this study, we successfully generated hiPSCs from human dental pulp cells using Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc with retroviral vectors in serum- and feeder-free defined culture conditions. These hiPSC retained the property of self-renewal, and pluripotency evaluated by differentiation into derivatives of all three primary germ layers by embryo body formation assay and teratoma formation assay. hiPSCs cultured in hESF9 medium absolutely required TGF- β 1 to maintain pluripotency. This simple serum-free adherent monoculture system will allow us to elucidate the cell responses to growth factors under defined conditions and can eliminate the risk might be brought by undefined pathogens.

研究分野：生物系

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：無血清培養 胚様体培養 iPS 細胞 顎骨誘導 歯胚誘導 テラトーマ 3胚葉 多分化能

1. 研究開始当初の背景

歯および顎骨の再生は、歯科医学や再生医学研究分野における今世紀の課題の1つである。そのソースには、ES細胞、iPS細胞や組織幹細胞があげられる。特に、ES細胞は、その多能性と自己複製能を兼ね備えた万能細胞として注目され様々な組織への分化制御の研究が進められている。一方、山中らにより開発されたiPS細胞は、その発がん性が問題になっているものの、患者自身の細胞から誘導が可能のため、倫理面での問題が低く、その医療応用が多いに期待されている。

従って、これまで発生学分野で積み重ねられた基礎研究をさらに発展させ、未分化細胞からの歯胚形成や顎骨誘導における分子メカニズムを詳細に解明し、in vitro及びin vivoでの顎骨および歯胚の誘導法を確立する必要がある。アクチビンAは1989年に浅島らにより中胚葉誘導活性が明らかにされて以来、分化誘導因子として認識されている。アクチビンAの濃度によりアフリカツメガエル(*Xenopus*)胚・予定外胚葉領域未分化細胞から筋肉、神経、眼、腎臓、膵臓、腸など、中胚葉組織だけでなく内胚葉器官も誘導することができる。このような器官形成や再生におけるプログラムは、脊椎動物の発生過程において、種を越えて保存されていることが明らかにされつつある。

我々は脊椎動物における顎・顔面・口腔諸器官の発生プログラムを明らかにするために、*Xenopus*を実験モデルとして研究を行い、*Xenopus*胚予定外胚葉領域未分化細胞からアクチビンAにより試験管内で下顎組織を誘導することに成功した(Activin A induces craniofacial cartilage from undifferentiated *Xenopus* ectoderm in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (2002) 99:15474-79.)。また、*Xenopus*未分化細胞を長期培養出来る無血清培地(RDX)を開発した(Long-term culture of *Xenopus* presumptive ectoderm in a nutrient-supplemented culture medium. *Devel Growth Differentiation* (2003) 45, No. 5-6, 499-506.)。さらに、同予定外胚葉領域未分化細胞から胚様体再集合培養法を用いてアクチビンAにより試験管内で神経堤を誘導し、それを幼生腹部に移植し歯胚を誘導することに成功した(Induction of tooth and eye from the abdominal transplantation of activin A-treated *Xenopus* undifferentiated presumptive ectodermal cells. *Int. J Devel Biol* (2004) 48 (10):1105-12.)。また、その結果を哺乳類に発展させるために、フィーダー細胞を用いずにマウスES細胞の未分化性と多分化能を長期間維持できる無血清培養系を開発した(LIF as a mitogen for pluripotent mouse ES cells in a defined serum-free medium without feeder cells. *In Vitro Cell Devel Biol.* (2005) 41:19-28. ECM regulates LIF-induced self-renewal of mouse embryonic stem cells in a chemically defined serum-free culture, *Stem Cells*, (2007) Dec;25(12):3005-15.)。このように、無血清胚様体培養法を用いて、*Xenopus*胚未分化細胞に下顎の位置情報を付与することで、効果的に顎を誘導でき、さらに幼生腹部に移

植することにより歯の誘導にも成功している。この組織誘導プログラムは哺乳類においても保存されていると考えられる。このプログラムをiPS(miPSおよびhiPS)細胞を用いて無血清培養系で再現できる基礎条件を開発できれば、顎骨や歯を誘導も可能となることが考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、アフリカツメガエルにおいて明らかにされているような初期発生におけるアクチビンAなどの形態形成因子による組織分化誘導ならびに体軸形成プログラムを、マウス人工多能性幹細胞(iPS:miPS)およびヒトiPS(hiPS)細胞の無血清エンブリオイドボディ(Embryoid body:胚様体)培養系で再現できる条件を開発する。次に、miPSおよびhiPS細胞から培養系で神経堤の位置情報をもつ細胞を誘導する条件を開発する。また、神経堤から顎骨・歯胚を誘導する方法を検討し、miPSおよびhiPS細胞からの顎骨ならびに歯の発生プログラムを明らかにする。可能であればヒト骨髓由来間葉系幹細胞の胚様体培養系を確立する。以上の研究により顎骨・歯胚の発生メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

両生類で明らかにされているような初期発生における組織分化誘導プログラムを、miPS細胞培養系で再現できる条件を検討するために以下の検討を行った。これまでに我々は、幹細胞からの分化誘導として、無血清培養系で継代・維持されているマウスES細胞から、胚様体を形成する事で頭部の位置情報を持った軟骨細胞塊を形成できる事を報告した。今回我々は、同様に無血清培養系にて継代・維持されたマウスiPS細胞から、頭部神経系への分化誘導を目指した。

理化学研究所バイオリソースセンターcell bankより提供をうけた、胚線維芽細胞由来マウスiPS細胞を用いた。ラミニン処理プレートにて、ESF5培地(LIF,BSA不含)にFGF-2を添加し、単層培養を行った後、神経系マーカーや頭部で発現する遺伝子の発現について検討した。また同様にESF5にFGF-2を添加した培地にてマウスiPS細胞の胚様体を形成・培養し、頭部神経系への分化誘導を試みた。

続いて、我々がESF7培地をもとに開発した、ヒトES細胞の未分化性と多分化能をフィーダー細胞を用いずに維持可能な無血清培地hESF9培地を用いて、ヒト胎児肺線維芽細胞(TIG-3細胞)、ヒト歯髄細胞、および鎖骨頭蓋異栄養症由来歯髄細胞に、レトロウイルスを用いて4遺伝子を導入し無血清培地hESF9を基に、各種細胞外マトリックス上に播種し、hiPSの樹立を試みた。また、iPS細胞誘導効率に及ぼすウイルス濃縮の効果によるについて検討し、ウイルス感染から樹立までの全過程において完全無血清培養系でのhiPS細胞樹立の検討を行った。また、ヒトiPS細胞の未分化性と多分化能を長期維持するために必要な種々の増殖因子の検討を行った。

4. 研究成果

マウス iPS細胞を長期間未分化性を維持した状態で継代維持可能なESF5培地を用いた無血清培養・フィーダー細胞フリーの培養系を確立した。本条件で長期培養した未分化miPS細胞を、ラミニン処理プレートにて、ESF5培地 (LIF、BSA不含) にFGF-2を添加すると、神経系マーカー(Nestin,β-III tubulin)陽性の神経細胞特有の突起を形成した。さらに、これら分化細胞においては、頭部で特異的に発現するOTX-2、neural crest形成に關与するAP2の発現を認めた。また、胚様体内においても、神経系マーカー陽性反応を認めた。

以上の結果から、本分化誘導系では未分化細胞から顎顔面領域の頭部神経堤の位置情報をもった細胞を誘導することに成功した。

さらに、無血清培養系で継代・維持されたマウスiPS細胞から神経系への分化誘導を行ったところ、誘導された細胞・胚様体は頭部の位置情報を持つ可能性が示唆された。

したがって、これら分化誘導法は、ヒトiPS細胞や骨髄幹細胞にも応用可能と考えられ、顎顔面領域の発生機構の解析のみならず、今後の再生医療への応用においても有用な手法であると考えられる。

次に、動物由来成分や代替血清などを含まず、全組成が明らかな無血清培地(hESF9)を用いて、ヒト iPS細胞の樹立および継代培養を試みた結果、フィーダー細胞や血清を用いることなく、未分化性および多分化能を維持したヒト iPS細胞を誘導・樹立することに成功した。ヒト胎児肺線維芽細胞(TIG-3細胞)およびヒト歯髄細胞に、レトロウイルスを用いて4遺伝子(Oct3/4, Sox2, KLF4, c-Myc)を導入後、各種細胞外マトリックス(collagen, gelatin, fibronectin, laminin)上に播種し、hESF9培地を用いてヒト iPS細胞を樹立した。出現したコロニーは、未分化の指標の1つであるアルカリフォスファターゼ活性陽性であった。

さらに、ヒト iPS細胞の未分化性と多分化能を長期維持するために必要な種々の増殖因子の検討を行った結果、TGF-β1は濃度依存的に未分化マーカーの発現を増強し、hiPS細胞の未分化性と多分化能を長期維持に必須であることを明らかにした。

本結果をもとに、同培養系を用いて鎖骨頭蓋異形成症患者(CCD)由来歯髄細胞から完全無血清培養系にてフィーダー細胞を用いず、ヒト iPS細胞を誘導することに成功した(2012年第66回NPO法人日本口腔科学会学会賞優秀発表賞受賞)。またCCD患者由来iPS細胞は各種未分化マーカー遺伝子を発現しており、また三胚葉への分化能を有していた。

本研究で使用した無血清培地(hESF9)は精製された因子のみから成り、異種動物や他人の細胞由来蛋白・ウイルスなどの感染物質の混入の恐れがなく、移植医療応用の際に拒絶反応を引き起こす危険性のある抗原物質を回避することが可能となる。このように、本無血清培地を用いることで、ヒト iPS細胞の増殖・分化を制御する各種因子の検討が標準

化できると共に、移植医療のソースとしての安全性の向上や創薬スクリーニングへの応用といった、安全で確実な再生医療の実現が可能となると考えられる。

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10件)

1. 1α,25(OH)2D3 inhibits FGF-2 release from oral squamous cell carcinoma cells through downregulation of HBp17/FGFBP-1, S. N. Zawani B. Rosli, Tomoaki Shintani, Shigeaki Toratani, Emiko Usui, Tetsuji Okamoto, *In Vitro Cell.Dev.Biol.-Animal*, 2014, in press, DOI 10.1007/s11626-014-9787-5. 査読有

2. Generation of human induced pluripotent stem (iPS) cells in serum- and feeder-free defined culture and TGF-β1 regulation of pluripotency. Sachiko YAMASAKI, Yuki TAGUCHI, Akira SHIMAMOTO, Hanae MUKASA, Hidetoshi TAHARA, Tetsuji OKAMOTO, *PlosONE*, Published: January 29, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0087151. 査読有

3. Long-term serial cultivation of mouse induced pluripotent stem cells in serum-free and feeder-free defined medium. YAMASAKI S, NABESHIMA K, SOTOMARU Y, TAGUCHI Y, MUKASA H, FURUE MK, SATO JD, OKAMOTO T, *International Journal of Developmental Biology*, 2013;57(9-10):715-24. doi: 10.1387/ijdb.130173to. 査読有

4. Biomedical advances from tissue culture. Okamoto T, Sato JD, Barnes DW, Sato GH. *Cytotechnology*. 2013 Dec;65(6):967-71. 査読有

5. Ectomesenchymal chondromyxoid tumor of the tongue: insight on histogenesis. Yoshioka Y, Ogawa I, Tsunematsu T, Sakaue T, Yamasaki S, Fukui Y, Hayashido Y, Toratani S, Okamoto T. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Feb;115(2):233-40. 査読有

6. 鎖骨頭蓋異形成症患者歯髄由来細胞を用いた疾患特異的ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立, 向笠英恵, 山崎佐知子, 田口有紀, 嶋本顕, 田原 栄俊, 岡本哲治, 日本口腔組織培養学会誌, 2013, 第22巻15-16. 査読無

7. Ameloblastic carcinoma, secondary type, of the mandible: a case report. Yoshioka Y, Toratani S, Ogawa I, Okamoto T. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jan;71(1):58-62. 査読有

8. 1α,25OH2D3 down-regulates HBp17/FGFBP-1 expression via NF-κB pathway. Rosli SN, Shintani T, Hayashido Y, Toratani S, Usui E, Okamoto T. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013 Jul;136:98-101. Epub 2012 Oct 24. 査読有

9 .Novel cytotoxic polyoxygenated steroids from an Okinawan sponge *Dysidea* sp. Govindam SV, Choi BK, Yoshioka Y, Kanamoto A, Fujiwara T, Okamoto T, Ojika M. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012;76(5):999-1002. Epub 2012 May 7. 査読有

10. Cyclolobatrienw, a novel prenylated germacrene diterpene, from the soft coral *Lobophytum pauciflorum*. Govindam SV, Yoshioka Y, Kanamoto A, Fujiwara T, Okamoto T, Ojika M. *Bioorg Med Chem*. 2012 Jan 15; 20(2):687-92. 査読有

〔学会発表〕(計30件)

1. Analysis of binding site of ubiquitin ligase, human double minute 2 in integrin $\beta 8$ in oral squamous cell carcinoma cell lines: Sakaue T., Hayashido Y., Hamana T., Fujii T. and Okamoto T.: The 2th International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima), Feb. 11, 2013.

2. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ down-regulates FGF-BP expression through NF κ B pathway: Rosli S.N.Z., Shintani T., Hayashido Y., Toratani S., Usui E. and Okamoto T.: The 2th International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima), Feb. 11, 2013.

3. Generation of disease-specific human induced pluripotent stem (iPS) cells from dental pulp cells of a patient with Cleidocranial dysplasia in serum-and feeder-free culture: Mukasa H., Yamasaki S. and Okamoto T.: The 2th International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima), Feb. 11, 2013.

4. Generation of induced pluripotent stem cells from dental pulp cells in serum-free and feeder-free culture condition: Taguchi Y., Yamasaki S., ShimamotoA., Tahara H. and Okamoto T.: The 2th International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima), Feb. 11, 2013.

5. Participation of heterodimer formation with integrin αv subunit in the stability of integrin $\beta 8$ subunit in squamous cell carcinoma cells: Fujii T., Hayashido Y., Hamana T., Sakaue T. and Okamoto T.: The 2th International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster (Hiroshima), Feb. 11, 2013.

6. Immunohistochemical expression of FGFBP-1/HBp17, p53, Ki67 and CD34 in ameloblastomas: Nguyen T.T., 福井康人, 岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

7. 鎖骨頭蓋異形成症患者歯髓由来細胞を用いた疾患特異的ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立: 向笠英恵、山崎佐知子、田口有紀、嶋本顕、田原栄俊、岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

8. 単層無血清培養系での歯髓由来細胞を用いたヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立および維持: 田口有紀、山崎佐知子、嶋本顕、向笠英恵、田原栄俊、岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

9. 口腔扁平上皮癌におけるインテグリン $\beta 6$ サブユニットの安定化に与える V サブユニットとの二量体形成の影響: 藤井隆彦、林堂安貴、坂上泰土、浜名智昭、岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

10. 口腔扁平上皮癌細胞におけるユビキチン/プロテアソーム系によるインテグリン $\beta 8$ の翻訳後修飾: 坂上泰土、林堂安貴、浜名智昭、藤井隆彦、岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

11. Down-regulation of HBp17/FGFBP-1 by $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibits FGF-2 Activity in Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line.: Rosli S.N.Z., 新谷智章、林堂安貴、虎谷茂昭、笛吹恵美子、岡本哲治: 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会(宇都宮) 5月23日、2013.

12. Generation of induced pluripotent stem cells from dental pulp cells in serum free and feeder-free culture condition: Taguchi Y., Yamasaki S., Shimamoto A., Mukasa H, Tahara H. and Okamoto T.: 2013 World congress on In Vitro Biology (Providence, Rhode Island, USA), June 18, 2013.

13. Generation of disease-specific human induced pluripotent stem (iPS) cells from dental pulp cells of a patient with Cleidocranial dysplasia in serum- and feeder-free culture: Mukasa H., Yamasaki S., Taguchi Y., Shimamoto A., Tahara H. and Okamoto T.: 2013 World congress on In Vitro Biology (Providence, Rhode Island, USA), June 18, 2013.

14. Down-regulation of HBp17/FGFBP-1 by $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibits FGF-2 activity in oral squamous cell carcinoma cell line: Rosli S.N.Z., Shintani T., Toratani S., Usui E. and Okamoto T.: 16th Workshop on Vitamin D (Sanfrancisco, California, USA), Jun 13, 2013.

15. Immunoexpression of HBp17/FGFBP-1, FGF-1, FGF-2 and CD34 in ameloblastomas: Nguyen T.T., 福井康人, 笛吹恵美子、虎谷茂昭、岡本哲治: 第 46 回 広島大学歯学会総会(広島) 6月29日 2013.

16. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ down-regulates HBp17/FGFBP-1 expression in oral squamous cell carcinoma cell line through VDR-NF- κ B pathway: Rosli S.N.Z., 新谷智章、林堂安貴、虎谷茂昭、笛吹恵美子、岡本哲治: 第 46 回 広島大学歯学会総会(広島) 6月29日 2013.

17. Generation of disease-specific human induced pluripotent stem (iPS) cells from dental pulp cells of a patient with Cleidocranial dysplasia in serum- and feeder-free culture: Mukasa H., Yamasaki S., Taguchi Y., Shimamoto A., Tahara H. and Okamoto T.: 5th Hiroshima Conference on Education Science in Dentistry (Hiroshima), Oct 13, 2013.

18. Generation of induced pluripotent stem cells from dental pulp cells in serum free and feeder-free culture condition: Taguchi Y., Yamasaki S., Shimamoto A., Mukasa H., Tahara H. and Okamoto T.: 5th Hiroshima Conference on Education Science in Dentistry (Hiroshima), Oct 13, 2013.

19. Generation of human induced pluripotent stem (iPS) cells in serum- and feeder-free defined culture from dental pulp cells: Yamasaki S. and Okamoto T.: 5th Hiroshima Conference on Education Science in Dentistry (Hiroshima), Oct 13, 2013.

20. Participation of heterodimer formation with integrin α v subunit in the stability of integrin β 6 subunit in squamous cell carcinoma cells: Fujii T., Hayashido Y., Sakaue T., Hamana T. and Okamoto T.: 5th Hiroshima Conference on Education Science in Dentistry (Hiroshima), Oct 13, 2013.

21. センダイウイルスを用いた無血清培養系における hiPS 細胞の樹立と維持: 濱田充子、山崎佐知子、赤木恵理、向笠英恵、田口有紀、大高真奈美、西村健、中西真人、岡本哲治: 第 50 回日本口腔組織培養学会(東京) 11月 24 日、2013.

22. 扁平上皮癌細胞でのオートファジーによるインテグリン α v のプロセッシング: 末松美玲、林堂安貴、坂上泰士、藤井隆彦、岡本哲治: 第 50 回日本口腔組織培養学会(東京) 11月 24 日、2013.

23. Down-regulation of HBp17/FGFBP-1 by $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibits FGF-2 distribution in oral squamous cell carcinoma cell line: Rosli S.N.Z., 新谷智章、虎谷茂昭、笛吹恵美子、岡本哲治: 第 36 回日本分子生物学会年会(神戸) 12月 4 日、2013.

24. 口腔がんに対する細胞治療、岡本哲治、日中歯科医学大会(招待講演) 2012 年 04 月 27 日~04 月 30 日 中国・四川省・成都

25. Generation of human induced pluripotent stem (iPS) cells in serum- and feeder-free defined culture from fetal lung fibroblasts and dental pulp, Yamasaki S., Shimamoto A., Tahara H. and Okamoto T. World congress on In Vitro Biology 2012 年 06 月 23 日~2012 年 06 月 27 日, Bellevue, Washington, USA

26. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ down-regulates

FGF-BP expression through NF κ B pathway, Rosli S.N.Z., Shintani T., Hayashido Y., Toratani S., Usui E. and Okamoto T. 15th Workshop on Vitamin D, 2012 年 06 月 20 日~2012 年 06 月 22 日 Houston, Texas, USA.

27. Generation of disease-specific human induced pluripotent stem (iPS) cells from dental pulp cells of a patient with Cleidocranial dysplasia in serum-and feeder-free culture, Mukasa H., Yamasaki S. and Okamoto T. The 2nd International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster, 2013 年 02 月 10 日~2013 年 02 月 11 日, Hiroshima.

28. Generation of induced pluripotent stem cells from dental pulp cells in serum-free and feeder-free culture condition, Taguchi Y., Yamasaki S., Shimamoto A., Tahara H. and Okamoto T. The 2nd International Symposium Suggestion for the Renaissance from Radiation Disaster, 2013 年 02 月 10 日~2013 年 02 月 11 日, Hiroshima

29. ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)の単層無血清培養系の確立、田口有紀、山崎佐知子、嶋本顕、田原栄俊、岡本哲治、第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 05 月 17 日~2012 年 05 月 18 日 Hiroshima,

30. 鎖骨頭蓋異形成症患者歯髓由来細胞を用いた疾患特異的ヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)の樹立、山崎佐知子、嶋本顕、田原栄俊、岡本哲治、第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2012 年 05 月 17 日~2012 年 05 月 18 日 Hiroshima

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 哲治 (OKAMOTO TETSUJI)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・
教授
研究者番号：00169153

(2) 研究分担者

福井 康人 (FUKUI YASUTO)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・
助教
研究者番号：90363085

(3) 連携研究者

()

研究者番号：