

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282135

研究課題名(和文)細胞親和型ポリマーゲル中に内包したES細胞の高効率分化誘導とその機序の解明

研究課題名(英文)Efficient induction of differentiation of ES cells encapsulated in cytotocompatible polymer gel and understanding its mechanism

研究代表者

石原 一彦 (ISHIHARA, KAZUHIKO)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90193341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：生体親和性の高いリン脂質ポリマーの細胞に対する高い親和性を考慮し、かつ三次元での機能発現を目指した人工細胞外マトリックスをポリマー分子間の特異的相互作用を利用して調製した。この人工細胞外マトリックスが低分子糖化合物の添加により可逆的に解離する。これに固定化したES細胞の細胞周期がG0/G1期にそろい、この状態で分化誘導因子を系に加えると、細胞分化効率が数倍になることが明らかとなった。また、マトリックス内で1細胞に由来する凝集塊の誘導に成功した。革新的な細胞操作法/分化誘導法の開拓が可能であり、iPS細胞やES細胞の調製法の確立とともに、今後の細胞工学、組織再生医療に基盤技術として展開される。

研究成果の概要(英文)：Polymeric hydrogel matrix was prepared from a water-soluble phospholipid polymer (MPC polymer) with high cytocompatibility. It functioned as a fine artificial extracellular matrix (ECM) to control cell functions when the cells embedding in the MPC polymer hydrogel. This artificial ECM is reversibly dissociated by the addition of a low molecular weight sugar compound. The proliferation cycle of the ES cells embedding in the hydrogel was aligned with the G0/G1 phase, and it became clear that efficiency is several times multiplied by adding the differentiation-inducing factor in this state. We also succeeded in inducing aggregates derived from one cell in the matrix. Innovative cell manipulation method/development of differentiation induction method can be developed, and along with establishment of iPS cell and ES cell preparation method, it will be developed as fundamental technology for future cell engineering and tissue regeneration medicine.

研究分野：バイオマテリアル工学

キーワード：ポリマーハイドロゲル 細胞親和性 細胞機能制御 ES細胞 リン脂質ポリマー 分化誘導 細胞固定化 細胞周期

1. 研究開始当初の背景

再生医療技術や細胞工学分野などの発展に伴い、細胞を一つの要素として利用する必要性が高まっている。特に、幹細胞は任意の細胞へ分化させることが可能であるため、必要とされる機能性細胞を得るための材料として多くの注目を集めている。この観点から、細胞と言えども工学材料と同様に、その質を定量的に記述し、目的とする値へ調整することが必要となる。

細胞は生理活性物質のみならずその周辺環境の物理的性質に影響を受けることが知られており、様々な環境下における細胞の機能発現について報告がなされている。中でも3次元での細胞培養は、より生態系に近い状態での培養となることから、細胞の機能維持や機能発現に有効とされている。3次元培養下のみにおいて発現する機能も発見されており、3次元培養の重要性は高まっている。現在までに細胞を内包することのできるマトリックスは多数研究されてきた。先駆的な研究としては生体由来の分子であるアルギン酸やコラーゲンのハイドロゲルマトリックスが挙げられる。これらはゲル化にイオンの添加、pHの変化や温度変化を用いるため、細胞を生理的条件下で内包することは難しい。また、分子構造が明確でないため、内部の状況を正確に理解することは難しい。その後、合成高分子を用いたハイドロゲルが開発されてきた。ポリエチレングリコール(PEG)を主成分とし、これにペプチドを固定した3次元ネットワークは、内部で細胞が接着することを意図している。また、3次元ネットワーク内に必要とされるタンパク質を固定化している場合も多い。このように細胞内包3次元ネットワークの性質は多岐にわたっている。しかしながら物理的なパラメーターと化学的なパラメーターを独立して議論することが困難であることから、これらの環境に対して細胞機能と周囲の環境の関係は限定的にしか解明されておらず、未だに一般化されてはいない。すなわち、細胞周囲の環境および細胞状態を定量的に示すことができるようになれば、細胞工学へ大きく貢献することができると考えられる。ここで、生理活性分子の存在の有無によらず物理的性質のみが影響を与えることのできる細胞周辺環境を構築すること、その環境内に存在している細胞から情報を抽出し定量的に記述すること、および環境を通じて細胞へ情報を与えることにより細胞を任意の品質へと制御することが必要とされる。

2. 研究の目的

本研究では細胞機能制御を目的として、細胞親和型ポリマーの柔軟に架橋された三次元ポリマーネットワークの構築を目的とする。3

次元ポリマーネットワークには、分化誘導因子等の生理活性物質の働きを損なわないことと、細胞微小環境の物理的な影響のみを議論するために3次元ポリマーネットワークがタンパク質との相互作用がないこと、の2点が必須である。また、3次元ネットワーク内部に細胞を固定化する必要があるため、細胞にダメージを与えることのない環境(常温、常圧、中性)で3次元ネットワークが構築される必要がある。さらに可逆的かつ柔軟な分子間力で架橋点を形成することで、化学架橋型ネットワークの系に比べて架橋点密度の変化させることのできる幅が大きいことや、3次元ネットワークを形成した後、弾性率を変化させることが可能になると考えられる。

本研究は、これらの条件の元に3つの段階で遂行される。

- 1) 3次元ポリマーネットワークを構築し、物理的な性質の記述方法を確立する
- 2) 3次元ポリマーネットワーク中に細胞を固定化し、環境因子による細胞機能への影響を評価する
- 3) 可逆的反応性官能基を架橋点とする3次元ポリマーネットワークを構築し、細胞との相互作用を評価する

2-Methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を一成分とした MPC ポリマーによってコーティングされた表面はタンパク質との相互作用がなく、細胞接着を抑制することが知られている。この2次元の環境を3次元へと展開した MPC ポリマーハイドロゲルも同様にタンパク質や細胞に化学的に相互作用することのない3次元ネットワークを構築することができる。実際に *p*-vinylphenyl boronic acid (VPBA) ユニットを架橋点とした MPC ポリマーハイドロゲルはポリビニルアルコール(PVA) とのコンプレックス形成により常温、常圧、中性の条件で細胞を内包することができることが明らかとなっている。

そこでこの MPC ポリマーハイドロゲルを用いて細胞に物理的な刺激のみを与える3次元ネットワークを構築しその性質の記述方法を確立する。また、そのネットワークに細胞を内包することにより細胞と環境との相互作用を環境の物理特性に着目して記述する。これにより様々な細胞内包ハイドロゲルの物性をその化学特性と物理特性に分けて考える必要性を議論する。その際の物理特性の基準を示す。

3. 研究の方法

(1) Poly(MPC-co-n-butyl methacrylate (BMA)-co-VPBA) (PMBV) の合成
MPC, BMA, VPBA をモノマー濃度が 1 mol/L となるようにエタノールに溶解させた。開始剤として t-butyl peroxyneodecanoate もしく

は α, α' -azobis isobutyronitrile を加えた。アルゴン置換を15分間行った後、封管し60°Cのオイルバスで3時間重合を行った。

(2)PMBV と各分子の結合定数測定

Alizarin 9×10^{-5} mol/L の PBS 溶液を調製した。この Alizarin Red 溶液を用いて PMBV および VPBA をフェニルボロン酸基が 2.0×10^{-3} mol/L となるように調製した。さらに Alizarin Red 溶液を用いてフェニルボロン酸溶液をフェニルボロン酸基濃度が 2.0×10^{-4} mol/L となるまで 2.0×10^{-4} mol/L ほどの希釈溶液を調製した。蛍光顕微鏡を用いて励起波長 468nm で 572nm の蛍光波長の強度を測定した。

(3)PMBV ハイドロゲルの物性評価

①PMBV ハイドロゲルの調製

PMBV を DMEM(10%FBS, 1%PC/SM)に 5wt%の濃度で溶解した。PVA の 2.5wt%DMEM 溶液と PMBV 溶液を混和することで PMBV ハイドロゲルを得た。

②PMBV ハイドロゲルの弾性率測定

直径 50 mm の円柱状の容器に全体量 15 mL の PMBV ハイドロゲルを調製した。これを直径 30 mm のプランジャーを用いて 10 mN の荷重で 120 秒間のクリープ測定を行った。60 秒間の歪み、およびその後 60 秒間の回復を測定することにより貯蔵弾性率(G')および損失弾性率(G'')を算出した。

③タンパク質の拡散測定

共焦点顕微鏡の蛍光相関分光ユニットを用いてハイドロゲル内部のタンパク質拡散を FITC により蛍光標識されたアルブミンを用いておこなった。

④膨潤による PMBV ハイドロゲルの貯蔵弾性率制御

1.2 kPa の PMBV ハイドロゲルを調整し、24 時間 37°C、湿度 100%の雰囲気下で静置した。その後一定量の DMEM を加え同様の条件で更に静置した。24 時間ごとにサンプルを取り出し、貯蔵弾性率を測定した。

(4)PMBV ハイドロゲルに内包された細胞の評価

①内包細胞の増殖率測定

マウスの間葉系幹細胞(C3H10T1/2)を PMBV 溶液に懸濁し、PVA 溶液と混和することで PMBV ハイドロゲルに内包した。C3H10T1/2 は PMBV ハイドロゲルの体積に対して 5.0×10^5 cells/mL となるように調整した。37°C、5% CO₂ の雰囲気下で 3 日間培養した。3 日後、0.3M の D-sorbitol DMEM 溶液を用いて PMBV ハイ

ドロゲルを解離し、細胞を回収し、血球計算盤を用いて細胞数を測定した。

②内包細胞の細胞周期測定

マウスの間葉系幹細胞(C3H10T1/2)を PMBV 溶液に懸濁し、PVA 溶液と混和することで PMBV ハイドロゲルに内包した。C3H10T1/2 は PMBV ハイドロゲルの体積に対して 5.0×10^5 cells/mL となるように調整した。37°C、5% CO₂ の雰囲気下で一定期間培養した。その後 0.3M の D-sorbitol DMEM 溶液を用いて PMBV ハイドロゲルを解離し、細胞を回収した。回収した細胞を 0°C の 70%エタノール中に分散し over night で 4°C で静置することで固定した。固定した細胞を純水で洗浄し細胞 1×10^6 個に対し 500 μ L の PBS 中に再分散した。5 分間室温で 10ng の RNase 処理し、0.25mg の PI を用いて細胞を染色した。フローサイトメーターを用いて各細胞の PI の蛍光強度を定量した。PI は DNA 量に比例して蛍光が増加するため、この蛍光量から細胞周期を判定した。

③内包細胞の骨分化誘導

貯蔵弾性率 1.2 kPa の PMBV ハイドロゲルに C3H10T1/2 細胞を 5.0×10^5 cells/mL の濃度で内包し、1 日間インキュベートした。1 日後 PMBV/PVA ハイドロゲルの貯蔵弾性率が 0.78 kPa となるように PMBV/PVA ハイドロゲルの体積の 0.5 倍量の DMEM を加えてハイドロゲルを膨潤させた。膨潤後 3 日間インキュベートした。24 時間ごとに細胞を回収し、細胞数を測定した。また、膨潤させる際に骨分化誘導タンパク質(Bone morphogenetic protein 2、BMP-2)を 100ng/mL となるように添加した。3 日後の分化効率を回収した細胞の遺伝子の発現量を測定することにより定量した。初期骨分化マーカーである Collagen type 1 alpha 1 後期骨分化マーカーである Bone gamma carboxy glutamate protein 1 を PCR 法により精製、増幅、回収し、電気泳動後のバンドの解析により発現量を比較した。

また、ハイドロゲル中で 10 日間培養した後の内包細胞の分化を Alkaline phosphatase (ALP) を染色する事により確認した。具体的には BMP2 添加 10 日後にハイドロゲルを 0.3M の D-Sorbitol DMEM 溶液を用いて解離し、細胞を回収した。細胞は TCPS に再播種し、基板に接着するように 12 時間培養した。その後、10 vol% ホルムアルデヒド溶液を用いて細胞を固定化し、Alkaline phosphatase Staining Kit を用いて細胞膜に発現している ALP を染色した。

4. 研究成果

(1)PMBV の合成結果

いずれのポリマーにおいても 50 mol%以上を

MPC とすることで水溶性のポリマーを合成した。また、架橋点部位となる VPBA のモル比の変化させることができた。分子量およびモノマーユニットのモル比の異なる PMBV を 3 種類合成することができた。以後、各モノマーユニットのモル分率を PMBV の添字で示す。

(2)PMBV と各分子の結合定数

PMBV ハイドロゲルは PMBV を細胞培養用培地 DMEM (10%FBS, 1%PC/SM)に溶解し、同様に DMEM で溶解した PVA と混和することで調製することを狙っている。また、内包した細胞を回収するためにより結合定数の高い糖を加えることで PVA と PMBV の結合を置換しハイドロゲルを解離する事を狙っている。しかし、フェニルボロン酸に対する結合定数は報告されているものの、高分子に含まれる VPBA 基の反応性は知られていない。そこで DMEM に含まれる D-glucose, PVA およびフェニルボロン酸基単体に対して結合定数が高いことが知られている D-Sorbitol と PMBV の結合定数を測定した。いずれの PMBV においても sorbitol との結合定数を算出することができた。Sorbitol はジオール基をシス位で有しており、既報でも最も結合定数が高いと報告されている。そのため全ての条件で VPBA 基との結合が生じたと考えられる。PMBV が 1 mg/mL の場合では sorbitol 以外の物質との結合はほぼ観察されなかった。一方で PMBV 濃度が 50 mg/mL と増加すると glucose, PVA 両方とも結合が観察された。これは PMBV を臨界ミセル濃度以上で溶解させることで PMBV が会合体を形成し、BMA ユニットが内側、MPC ユニットと VPBA ユニットが水側へと配向することにより全体として結合することのできる VPBA が増加したことが考えられる。これは BMA ユニットを含まない PMBV802 の結合定数が小さいことや、ピレンを用いた会合体形成評価において PMBV631 および PMBV622 が 50 mg/mL で会合体を形成しているのに対し、PMBV802 が会合体を形成していないことも一致する結果である。PMBV631 および PMBV622 は 50 mg/mL の濃度において結合定数が Sorbitol > PVA > Glucose となった。目的とした結合能を有するポリマーを作成できたと言える。この 2 ポリマーを比較するとポリマー当たりの VPBA ユニット組成の高い PMBV622 の方が優れていた。この事から目的とするポリマーを作成するためには MPC, BMA, VPBA の 3 つのモノマーは必須であり、これらのモノマーの比率を最適化することでハイドロゲルの架橋点の反応性を制御することができるとわかった。

(3)PMBV ハイドロゲルの物性

①貯蔵弾性率制御

PMBV ハイドロゲルによる 3 次元ネットワーク

は MPC ユニットの生体不活性な特性により細胞に物理的な刺激のみを与えられられる。3 次元ネットワークが形成する環境を数値的に記述する方法として弾性率を採用した。全ての濃度範囲において貯蔵弾性率が損失弾性率を上回っており、3 次元ネットワークが形成されていることが確認された。貯蔵弾性率は VPBA ユニット濃度の増加に従って増加した。理想的な 3 次元ネットワークにおいて貯蔵弾性率は有効網目密度に比例する。これより、PMBV ハイドロゲルにおいて水溶液中に溶解した PVA に対し、PMBV が均一に結合することで、ある程度均一な 3 次元ネットワークが形成されたと考えられる。すなわち PMBV ハイドロゲルを形成する際に使用する PMBV の VPBA ユニットの割合、また、PMBV と PVA の混和比を制御することで貯蔵弾性率を 0.5 kPa から 2.5 kPa の任意の値に調整することができる。3 次元ネットワークを用いて細胞機能を制御することを考えると、形成段階の PMBV ハイドロゲルの貯蔵弾性率のみならず、ハイドロゲル形成後も任意に貯蔵弾性率を変化させることが望ましい。そこで調製したハイドロゲルを DMEM により膨潤させることで貯蔵弾性率を変化させた。貯蔵弾性率 1.2 kPa に調整した PMBV ハイドロゲルはその体積が 1.6 倍になるまでは、添加した DMEM を全て吸収しその貯蔵弾性率が低下した。それ以上の量の DMEM を添加しても一部の溶液が吸収されず、1.6 倍以上の体積の増加は観察されなかった。膨潤は全て 24 時間で平衡膨潤に達していた。膨潤後のハイドロゲルはいずれの場合も貯蔵弾性率が損失弾性率を上回っていた。3 次元ネットワークが保たれたまま体積が増加することにより貯蔵弾性率が減少したといえる。また、混和比を変えて作成した貯蔵弾性率 0.7 kPa のハイドロゲルも 0.6 kPa で平衡膨潤に達し、それ以上は膨潤しなかった。このことから PMBV ハイドロゲルはハイドロゲル形成後も膨潤により 3 次元ネットワークを維持したまま貯蔵弾性率を調節できることがわかった。

②PMBV ハイドロゲル内部のタンパク質拡散
貯蔵弾性率が 1.1 kPa および 0.6 kPa の PMBV ハイドロゲルにおいてアルブミンの拡散係数に有為差は見られなかった。MPC ユニットによりタンパク質の相互作用が抑制されているため、本実験において使用する範囲の網目密度ではタンパク質拡散に差が見られないと考えられる。

(4)PMBV ハイドロゲルに内包された細胞の評価

①内包時の貯蔵弾性率と内包細胞の増殖率の関係

PMBV ハイドロゲルに内包された C3H10T1/2 は球形を保ち分散して固定化された。内包された C3H10T1/2 は貯蔵弾性率が 0.5 kPa から 0.80 kPa の間では 24 時間で 2 倍程度の増殖をみせた。細胞培養皿上では約 20 時間で 2 倍に増殖するため、PMBV ハイドロゲルに内包することで増殖がやや遅くなったといえる。また、ハイドロゲルの貯蔵弾性率が 0.80 kPa 以上となると C3H10T1/2 は増殖が抑制されほぼ増殖が見られなかった。

PMBV ハイドロゲルに内包された C3H10T1/2 は細胞培養皿で培養された C3H10T1/2 に比べて休止期である G1 期にある細胞の割合が増加した。特に増殖が抑制される貯蔵弾性率 1.1 kPa の PMBV ハイドロゲルに内包された C3H10T1/2 は 1 日間の培養で 95%以上が G1 期へと収束した。C3H10T1/2 の倍加時間が 20 時間であることから、全ての細胞の周期が一周する間に G1 期で停止したと考えられる。また、3.3.2 で述べたようにタンパク質の拡散に差がなく血清を含む培地を用いてハイドロゲルを形成しているため G1 期へと収束したことは栄養の飢餓によるものではなく物理環境の効果であると推測される。

②貯蔵弾性率変化による内包細胞の細胞周期制御

PMBV ハイドロゲルを体積が 1.5 倍になるように膨潤させた。貯蔵弾性率 1.2 kPa の PMBV ハイドロゲルは膨潤により 0.78 kPa に貯蔵弾性率が変化した。貯蔵弾性率が 0.80 kPa 以上から以下へと変化することによって細胞の増殖が抑制される環境から、増殖が可能な環境へと環境を制御することが可能となった。また、ハイドロゲルが膨潤した後は貯蔵弾性率が 3 日間一定に保たれた。これにより膨潤したのちの細胞周辺の物理環境は一定であると考えられる。このように細胞周辺の物理環境を変化させた際の細胞の増殖および細胞周期を観察すると、貯蔵弾性率 1.2 kPa の PMBV ハイドロゲルに内包された C3H10T1/2 は、増殖が抑制され 24 時間で G1 期へと収束した。その後の 1.2 kPa から 0.78 kPa へと貯蔵弾性率を膨潤により低下させると、細胞は停止していた増殖プロセスを再開させた。その増殖率は予め 0.78 kPa の PMBV ハイドロゲルに内包した C3H10T1/2 と比較して小さいものであるが、3 日間で 2 倍に増加した。また、細胞周期も細胞増殖挙動と一致して G1 期への収束から回復する様子が観察された。

このときの細胞を顕微鏡観察すると、細胞はどの時点においても球形を保ち、3次元ネットワーク中に固定されている様子が認められた。増殖が抑制されている間は、細胞は個々に分散して固定されている。一方で細胞の増殖が始まると分散していた細胞がそれぞれ複

数の細胞を有するスフェロイドを形成している様子が観察された。このことから個々に分散していた細胞がその場で増殖することにより一細胞に由来するスフェロイドが形成されたと考えられる。PMBV ハイドロゲルの貯蔵弾性率を、細胞を内包したまま変化させることで細胞の増殖挙動を制御することが可能である。PMBV ハイドロゲルは均一な構造を有しているため、ハイドロゲルのマクロな変化は内包細胞の個々の周辺環境の変化として反映されると考えられる。PMBV ハイドロゲルに内包された多量の細胞に対して化学的なシグナルを加える事なくその増殖挙動を物理環境のみで一度に制御することのできる 3次元ネットワークを構築することができた。

③細胞周期制御による分化誘導効率の向上
化学分子を分化誘導シグナルとして使用した幹細胞の分化誘導では、その細胞周期が重要な役割を果たすことが知られている。細胞は S 期に DNA を合成するため、S 期に入る前の G1 期(G0 期)においてシグナルを作用させることが大切である。そのため、化学物質を用いたり、細胞をコンフルエントの状態まで培養したりすることで G1 期に収束させる手法が取られている。

ここで、PMBV ハイドロゲルで G1 期に収束させ、細胞周期を再開させる機構を用いて、C3H10T1/2 の BMP2 による骨芽細胞分化を行った。BMP2 添加後 3 日目の C3H10T1/2 の mRNA の発現量を調べると、BMP2 を添加した系では BMP2 を添加していない系に比べて、骨芽細胞前期および後期マーカーの mRNA の発現量が増加した。また、G1 期に細胞を収束させシグナル添加と同時に細胞増殖を再開させた系(+,+)と、常に細胞が増殖している系(-,+)を比較したところ、骨芽細胞前期および後期マーカーの mRNA の発現量が共に 1.7 倍となった。G1 期に周期を揃えることでシグナルに対する応答が向上したことが示された。特に細胞を G1 期に収束させるだけでなく、細胞増殖の再開も制御したことにより、分化の進行度合いが進んだ細胞が多く存在し、骨芽細胞後期マーカーの発現量が増加したと考えられる。細胞培養皿上で化学物質を用いて細胞の分化誘導を行った際には、化学物質が拡散により減少し、細胞の増殖が再開されるまでに時間がかかる。また、細胞の増殖が可能なスペースが減少していることより、骨芽細胞初期マーカーの mRNA 発現量が増加したにも関わらず、後期マーカーの mRNA 発現量の増加は観察されないことが多かった。すなわち、分化誘導には、細胞周期を G1 期へ収束させ、さらに増殖の再開を制御することが効果的である。細胞は PMBV ハイドロゲルから回収され、細胞培養皿上に接着してから染色されているため、細胞間に十分なスペースがある状態で染色されている。ALP が発現している細胞は青く染

色されることから、細胞周期を制御して分化誘導を行った細胞は制御していないものに比べて多くの ALP が発現していることがわかる。mRNA の発現のみならずその後のタンパク質合成に関しても分化誘導が進んでいることが確認された。

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 5 件)

① B. Gao, T. Konno, K. Ishihara, Cytocompatible and spontaneous forming phospholipid polymer hydrogels. Eur Polym J, 査読有, 72, 577-589 (2015) DOI:10.1016/j.eurpolymj.2015.03.030

② B. Gao, T. Konno, K. Ishihara, Building cell-containing multilayered phospholipid polymer hydrogels for controlling diffusion of bioactive reagent, RSC Adv, 査読有, 5, 44408-44415 (2015) DOI: 10.1039/C5RA05299H

③ H. Oda, T. Konno, K. Ishihara, Efficient differentiation of stem cells encapsulated in a cytocompatible phospholipid polymer hydrogel with tunable physical properties. Biomaterials, 査読有, 36, 86-91 (2015) DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.051

④ K. Ishihara, H. Oda, T. Aikawa, T. Konno, Bioinspired phospholipid polymer hydrogel system for cellular engineering, Macromol Symp, 査読有, 351(1), 69-77 (2015) DOI: 10.1002/masy.201300118

⑤ E. Maeta, K. Ishihara, Cross-linkable and water-soluble phospholipid polymer as artificial extracellular matrix, Biomaterials & Biomedical Engineering, 査読有, 1(3), 157-170 (2014) DOI: 10.12989/bme.2015.1.3.157

[学会発表] (計 11 件)

① K. Ishihara, H. Oda, T. Konno, Bioinspired polymer hydrogels for advanced cell engineering. The 1st International Conference of Molecular Engineering of Polymers (MEP-1), 2016 年 10 月 15 日, Shanghai (China).

② K. Ishihara, H. Oda, T. Konno, Functional control of stem cells encapsulated in cytocompatible and reversible MPC polymer hydrogel matrix. 10th World Biomaterials Congress, 2016 年 5 月 19 日, Montreal (Canada).

③ 小田悠加、金野智浩、石原一彦、内包細胞の増殖制御を目指したリン脂質ポリマーハイドロゲルによる細胞周辺環境微小環境の構築、

第 64 回高分子学会年次大会、2015 年 5 月 28 日、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市).

④ K. Ishihara, S. Chantasirichot, Y. Inoue, Phenylboronic acid group containing block-type phospholipid polymers for spontaneously forming hydrogels. Frontiers in Polymer Science 2015, 2015 年 5 月 21 日, Riva del Garda (Italy).

⑤ K. Ishihara, H. Oda, Bioinspired phospholipid polymer matrix encapsulated with cells for regulating cellular functions, 4th International Conference on Multifunctional Hybrid and Nanomaterials, 2015 年 3 月 11 日, Sitges (Spain).

⑥ H. Oda, T. Konno, K. Ishihara, Cellular microenvironment tunable phospholipid polymer hydrogel for cell proliferation control. Poster presentation delivered at International Polymer Conference (IPC) 2014, 2014 年 12 月 3 日, エポカルつくば (茨城県・つくば市).

⑦ H. Oda, T. Konno, K. Ishihara, High efficient differentiation of cells in stiffness tunable phospholipid polymer hydrogel. SSP International Workshop: Joint Symposium of Polymer Networks and Research Group on Polymer Gels (PN&G 2014), 2014 年 11 月 12 日, 伊藤国際学術研究センター (東京都・文京区).

[図書] (計 1 件)

① K. Ishihara, H. Oda, T. Konno, Pan Stanford and CRC Press (Taylor & Francis) Singapore, Handbook of Intelligent Scaffolds for Regenerative Medicine, 2nd Edition, (2017) 1440 pages (pp 303-326).

[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.mpc.t.u-tokyo.ac.jp/index.html>

1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原一彦 (ISHIHARA, Kazuhiko)

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号: 90193341