

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670865

研究課題名(和文) 無血清・無フィーダ培養系でのヒトiPS樹立と胚様体培養法を用いた顎骨・歯胚誘導

研究課題名(英文) Induction of mandibular bone and tooth germ from embryo body formation form iPS cells in serum-, and feeder-free 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：インテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・無血清条件にて、鎖骨頭蓋異形成症(CCD)、Noonan、Von Recklinghausen病、基底細胞母斑症候群、Cawden症候群の患者歯髄細胞、末梢血単核球細胞及び疾患組織細胞より疾患特異的iPS細胞を樹立し長期間に継代培養が可能であった。これらiPS細胞は各種未分化マーカー遺伝子を発現し、in vitro及びin vivoにおいて三胚葉への分化能を有していた。CCD及びNoonan由来iPSCによるテラトーマの軟骨組織は疾患症状に合致した軟骨基質が貧弱な組織像を示し、疾患特異的iPSは疾患研究に有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have successfully established and long-term cultured iPS cells from the pulp cells and peripheral blood mononuclear cells derived from Cleidocranial dysplasia, Noonan, VonRecklinghousendisease, basal nevoid cell carcinoma syndrome in serum-, feeder-, and integration-free culture. These cells exhibited several pluripotent gene expression and differentiation abilities in vitro and in vivo. The teratoma tissues derived from CCD-iPS cells and Noonan-iPA cells exhibited abnormal cartilage structures similar to the patient's cartilage. These results strongly suggest that disease-specific iPS cells might be very useful to elucidate mechanism these diseases.

研究分野：口腔外科学

キーワード：無血清培養 顎骨・歯胚誘導 iPS細胞 センダイウイルスベクター 無フィーダー培養 鎖骨頭蓋異形成症 Noonan症候群 基底細胞母斑症候群

1. 研究開始当初の背景

歯および顎骨の再生は、歯科医学や再生研究分野における課題の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・自己複製能を兼ね備えた万能細胞として様々な組織への分化制御の研究が進められている。一方、iPS細胞は、そのがん化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応用が期待されている。また、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の分子メカニズムを解明し、*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因子として明らかにされて以来、分化誘導因子として認識され、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、脾臓、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とが明らかにされている。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し、*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(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (2002) 99:15474-79.)。また、*Xenopus*未分化細胞を長期培養可能な無血清培地(RDX)を開発した(*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でアクチビン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(*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(*In Vitro Cell Devel Biol.* (2005) 41:19-28. *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た。

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、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、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。またさらに口腔顎顔面疾患由来iPS細胞を樹立し、口腔顎顔面組織および歯の発生プログラムを明らかにする。

3. 研究の方法

広島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会にて承認を得た研究計画(第ヒ-58号)ヒトiPS細胞誘導および樹立研究に関しては、広島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究として、

- ・ 口腔顎顔面領域に病変を有する遺伝子疾患患者および健常者由来細胞からの人工多能性幹細胞樹立に関する研究(承認番号:第ヒ-58号)
- ・ ヒト由来細胞(間葉系幹細胞、口腔癌細胞、上皮細胞)を用いたヒト人工多能性幹細胞 hiPS 細胞の作成(承認番号:第ヒ-23-55)の承認を得て行った。

また、顎顔面口腔疾患の遺伝子診断は、広島大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究として、

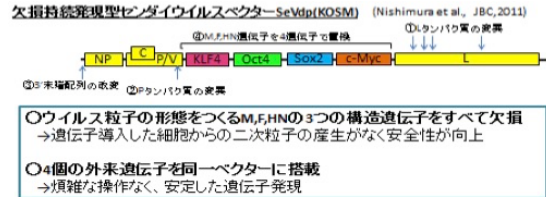
- ・ 口腔顎顔面領域に病変を有する遺伝子疾患患者の遺伝子変異およびその遺伝子診断に関する研究(承認番号:第ヒ-72号)に基づき行った。

また、遺伝子組み換え動物実験としては、

- ・ スキッドマウスを用いたマウス人工多能性幹細胞の腫瘍形成能に関する研究(承認番号22-82)
- ・ マウス人工多能性幹細胞を用いたキメラマウス形成能に関する研究(承認番号22-83)、

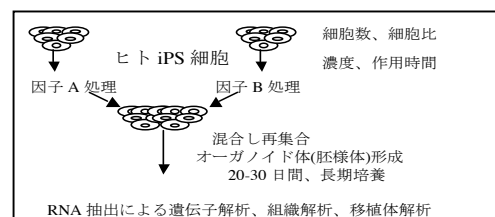
に基づいて行った。

広島大学病院 顎・口腔外科を受診し同意が得られた顎顔面口腔領域の遺伝子疾患患者より得た末梢血単核球あるいは疾患組織細胞から、我々が開発した無血清培地hESF9とセンダイウイルスベクター(SeVdp(KOSM)、SeVdp(KOSM)302L:独立法人産業技術研究所より供与)を用い、遺伝性顎顔面口腔疾患特異的iPS細胞を樹立する。同ベクターは初期化4遺伝子が一つのベクターに搭載されており、さらにゲノムDNAへランダムな遺伝子挿入が起こらず、高効率で安全なヒトiPS細胞が樹立可能である(下図)。



センダイウイルスベクター-SeVdp (KOSM302L)の特徴

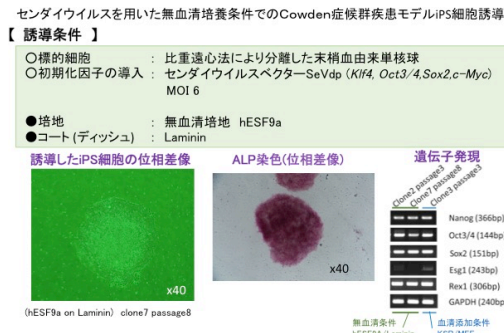
続いて、無血清・無フィーダー下で誘導・樹立した健常人由来iPSCをBMP-4処理群(因子A)と、Nodal処理群(因子B)の胚様体を適切な比率で混合し、またさまざまな処理時間・処理濃度で無血清再集合オーガノイド体培養し、頭部神経堤特異的及び下顎の位置情報を有する軟骨組織を誘導することを試みた(下図)。



4. 研究成果

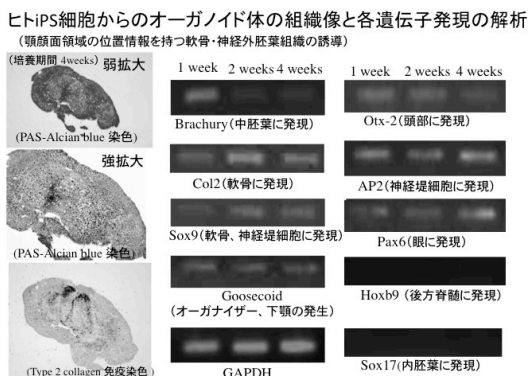
1) インテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・無血清系での正常 iPS 細胞および疾患特異的 iPS 細胞の樹立

インテグレーションフリー・フィーダー細胞フリー・無血清条件にて、鎖骨頭蓋異形成症(CCD)、Turner、Noonan、ミトコンドリア病、Von Recklinghausen 病、基底細胞母斑症候群、Cawden の患者歯髄細胞、末梢血単核球細胞および疾患組織細胞より疾患特異的 iPS 細胞を樹立した(次頁図)。また、これら iPS 細胞は無血清・無フィーダー培養系で長期間に渡り継代培養が可能であった。これら 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 *in vitro* および *in vivo* において三胚葉への分化能を有していた。凍結保存はガラス管法を用い、また、患者由来細胞のマイクロサテライトマーカーを STR 解析で同定・確認し、iPSC が間違いなく患者由来であることを確認している。



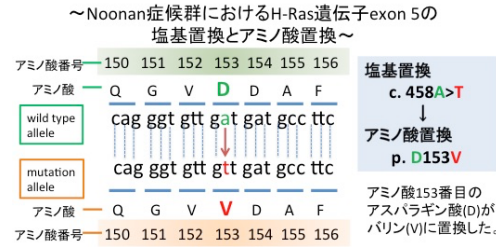
2) 健康人由来および疾患特異的 iPS 細胞の *in vitro* でのオーガノイド体形成による分化・組織構築

無血清・無フィーダー下で誘導・樹立した健康人由来 iPS 細胞を BMP-4 処理群(因子 A) と、Nodal 処理群(因子 B) の胚様体を適切な比率で混合し、無血清再集合オーガノイド体培養し、頭部神経堤特異的及び下顎の位置情報を有する軟骨組織の誘導を認め、これらオーガノイド体に顎・顔面の位置情報を付与することに成功した(上図)。また適切な処理時間・処理濃度により、顎顔面の位置情報を有する軟骨組織の誘導にも成功した。本オーガノイド体形成法は遺伝性顎顔面口腔疾患特異的 iPS 細胞の分化能を検討する上で非常に有用である。

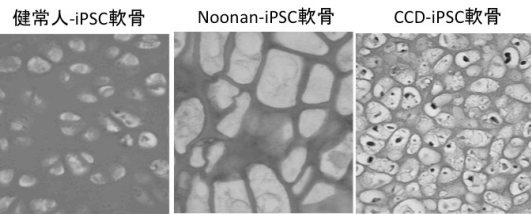


3) テラトーマ形成法を用いた検討

CCD由来iPSC(*Runx2*遺伝子exon3, 674G>A)あるいはNoonan由来iPSC (*H-Ras* 遺伝子exon5, 458>T: 下図)は、



SCID マウス背部皮下に移植するとテラトーマを形成するが、これら疾患 iPSC 由来テラトーマでの軟骨組織像は正常軟骨組織像と大きく異なり、臨床症状に合致した軟骨基質が貧弱な組織像を示した(下図)。



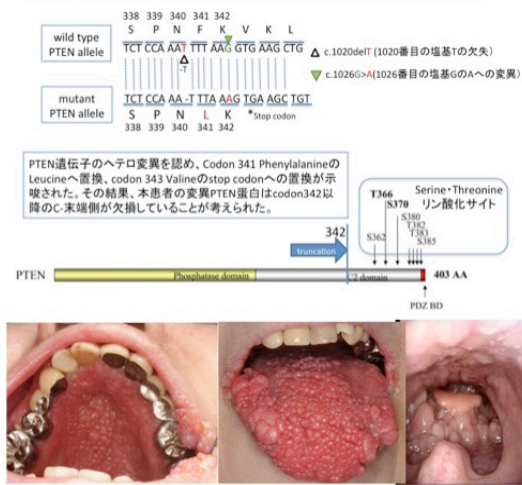
健康人-iPSC、Noonan症候群-iPSC、CCD-iPSC由来テラトーマ内軟骨組織の比較 (X400)

・健康人-iPSC由来軟骨組織では基質は充実し軟骨細胞の核の断片化はみられない。
・NoonanおよびCCD-iPSC由来軟骨組織では基質は疎で乏しく、核の断片化を認める。
・Noonan-iPSC由来軟骨では、CCD-iPSCとは異なり軟骨細胞が著しく膨化している。

4) Cawden症候群患者由来疾患特異的 iPS細胞の樹立と同細胞を用いた遺伝子解析

癌抑制遺伝子*Pten*遺伝子変異に基づくCawden症候群患者(舌、口蓋の多発性乳頭腫、口角疣贅腫瘍、咽頭多発乳頭腫)のDNAをMiSeq次世代シーケンサーでTrusightOneシーケンシングパネルを用いて、4813遺伝子の全エクソンをシーケンスしVariantStudioにて解析し、塩基変異領域と疾患との関係を分析した結果、*PTEN*遺伝子のヘテロ変異を認め、Codon 341, PhenylalanineのLeucineへ置換、codon 343 Valineのstop codonへの置換が示唆された。その結果、本患者の変異*PTEN*蛋白質はcodon342以降のC-末端側が欠損していることが考えられた(事頁図)。*Pten*遺伝子変異に加えて、塩基の変異カ所数は9354カ所、アミノ酸置換など機能変化が予想されるものは2751カ所、欠失は231カ所に認められた。特に、*BRCA2*, *MTHFR*, *IL7R*, *IL4R*など複数の癌関連遺伝子の変異を伴っていることが判明した。このように、1遺伝子変異に基づく症候群においても、複数の遺伝子変異を伴っていることが明らかとなった。

本Cawden症候群におけるPTEN遺伝子の変異とその変異蛋白構造



Cawden症候群患者(舌、口蓋の多発性乳頭腫、口角疣贅腫瘍、咽頭多発乳頭腫)

まとめ

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。また、血清などの未知の蛋白や不定要素が全く含まれておらず、培地中に含まれる成分はすべて明らかであることから、本無血清培養系を用いることで、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。また、オーガノイド培養法を用いた分化誘導法は、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。

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 17 件)

- 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 安井多恵子, 赤木恵理, 山崎佐知子, 虎谷茂昭, 岡本 哲治: インテグレーションフリー・フィーダーフリー・無血清培養系での疾患特異的 iPS 細胞の樹立.: 口腔組織培養学会誌 (1347-6661)25 巻 1 号 Page23-24(2016. 01) (査読無)
- 赤木恵理, 山崎佐知子, 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 安井多恵子, 田口有紀, 大高 真奈美, 西村 健, 中西真人, 谷亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治: フィーダー細胞フリー・無血清培養系でのヒト人工多能性幹細胞(hiPSC)の誘導と長期培養宿主細胞およびウイルスベクターの比較: 口腔組織培養学会誌 (1347-6661) 25 巻 1 号 Page21-22(2016. 01) (査読無)
- 鷹津冬良, 新谷智章, Rosli S.N.Z., 笛吹恵美子, 岡本哲治: 活性型ビタミンD3(1 α , 25(OH)2D3)とその誘導体-エルデカルシトール(ED-71)の口腔扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果の検討.: 口腔組織

培養学会誌 (1347-6661)25 巻 1 号 Page19-20(2016. 01) (査読無)

- S. Toratani, R. Tani, T. Kanda, K. Koizumi, Y. Yoshioka, T. Okamoto: Photodynamic therapy using Photofrin and excimer dye laser treatment for superficial oral squamous cell carcinomas with long-term follow up. : *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, pii: S1572-1000(15)30060-0. doi:10.1016/j.pdpdt. 2015 Dec 30. (査読有)
- S. Yamasaki, A. Hamada, E. Akagi, H. Nakatao, M. Ohtaka, K. Nishimura, M. Nakanishi, T. Okamoto: Generation of Cleidocranial dysplasia-specific induced pluripotent stem cells in integration-, feeder-, and serum-free culture.: *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2016 Feb; 52(2):252-64, DOI 10.1007/s11626 - 015 -9968-x. 2015 Nov 11. (査読有)
- T. Shintani, S.N.Z. Rosli, F. Takatsu, Y. F. Choon, Y. Hayashido, S. Toratani, E. Usui, T. Okamoto: Eldecalcitol (ED-71), an Analog of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 as a Potential Anti-cancer Agent for Oral Squamous Cell Carcinomas. : *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Oct 9. pii: S0960-0760(15)30102-3. doi: 10.1016 / jsmb.2015.09.043. (査読有)
- T. Shintani, Y. Hayashido, H. Mukasa, E. Akagi, M. Hoshino, Y. Ishida, T. Hamana, K. Okamoto, T. Kanda, K. Koizumi, Y. Yoshioka, R. Tani, S. Toratani, T. Okamoto: Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates: *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;44(7):840-4. doi: 10.1016/j.ijom.2015.03.013. (査読有)
- T. Shintani, M. Miyauchi, R. Tani, T. Yoshioka, E. Akagi, S. Toratani, T. Okamoto: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw successfully treated with surgical resection and its histopathological features: A long-term follow-up report. : *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2015 Mar; 27(2):283-6.(査読有)
- Y. Yoshioka, S. Toratani, H. Nakatao, K. Koizumi, Y. Hayashido, T. Okamoto: Weekly paclitaxel plus cetuximab reduces the lung metastasis of adenoid cystic carcinoma arising from the salivary gland: *Oral Science Int*.12(2)67-71, 2015.(査読有)
- 赤木恵理, 山崎佐知子, 濱田充子, 中峠洋隆, 大高真奈美, 西村 健, 中西真人, 岡本哲治: センダイウイルスを用いたフィーダー細胞フリー・完全無血清培養系での末梢リンパ球からの hiPS 細胞の樹立と維持に関する研究: 口腔組織培養学会誌 (1347-6661)24 巻 1 号 Page51-52(2015. 02). (査読無)
- 末松美玲, 林堂安貴, 坂上泰士, 藤井隆彦, 岡本哲治: 扁平上皮癌細胞における sequestosome 1 を介した選択的オートファジーによるインテグリン αv の蛋白翻

- 訳後修飾:口腔組織培養学会誌 (1347-6661)24 卷 1, Page29-30 (2015. 02)
12. N. Yamamoto, S. Toratani, T. Okamoto: Anti-EGFR monoclonal antibody 12-93 inhibits the growth of human salivary adenocarcinoma via sub-G1 arrest and induction of apoptosis. : *J Oral Maxillofac Surg, Med, Pathol* 26:183-187, 2014. (査読有)
 13. S. Yamasaki, Y. Taguchi, A. Shimamoto, H. Mukasa, H. Tahara, T. Okamoto: Generation of human induced pluripotent stem (iPS) cells in serum- and feeder-free defined culture and TGF- β 1 regulation of pluripotency. : *PlosONE*, Published.:January 29, DOI:10.1371/journal.pone.0087151, 2014. (査読有)
 14. S.N.Zawani B. Rosli, Shintani T., T. Shintani, S. Toratani, E. Usui, T. Okamoto: $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibits FGF-2 release from oral squamous cell carcinoma cells through downregulation of HBp17/FGFBP-1: *In Vitro Cell. Devel. Biol.-Anim.* Oct; 50(9):802-806, 2014. (査読有)
 15. Y. Hayashido, H. Kitano, T. Sakaue, T. Fujii, M. Suematsu, S. Sakurai, T. Okamoto: Overexpression of integrin αv facilitates proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells via mek/erk signaling pathway that is activated by interaction of integrin $\alpha v\beta 8$ with type I collagen. : *Int J Oncol.* 2014 Nov;45(5):1875-82. (査読有)
 16. 末松美玲, 林堂安貴, 坂上泰士, 藤井隆彦, 岡本哲治: 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 αv のプロセッシング. : 口腔組織培養学会誌 (1347-6661)23 卷 1 号 Page118-119(2014.11) (査読無)
 17. 濱田 充子, 山崎 佐知子, 赤木 恵理, 向笠 英恵, 田口 有紀, 中西 真人, 浅島 誠, 岡本 哲治: センダイウイルスを用いた無血清培養系における hiPS 細胞の樹立と維持に関する研究. : 口腔組織培養学会誌 (1347-6661)23 卷 1 号 Page138-139(2014.11) (査読無)

[学会発表] (計 21 件)

1. T. Shintani, Rosli S.N.Z., F. Takatsu, S. Toratani, Choon Y.F., E. Usui, T. Okamoto: Eldecacitol (ED-71), an Analog of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 as a Potential Anti-Cancer Agent for Oral Squamous Cell Carcinomas (OSCC). The 18th Workshop on Vitamin D (Delft, The Netherland), Apr.21-24. 2015.
2. 赤木恵理,山崎佐知子,濱田充子,中峠洋隆,大高真奈美,西村 健,中西真人,虎谷茂昭,岡本哲治:センダイウイルスを用いたフィーダー細胞フリー・完全無血清培養系でのヒト単核球からのヒト hiPS 細胞の樹立と維持に関する研究: 第 69 回日本口腔科学会学術集会 (大阪) 2015.5.13-15
3. 末松美玲, 林堂安貴, 坂上泰士, 藤井隆彦, 岡本哲治: 扁平上皮癌細胞における sequestosome1 を介した選択的オートファジーによるインテグリン αv の蛋白翻訳後修飾: 第 69 回日本口腔科学会学術集会(大阪), 5.13-15.
4. 中峠洋隆, 山崎佐知子, 赤木恵理, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治: 口腔扁平上皮癌細胞(OSCC) における rBC2LCN の癌幹細胞マーカーとしての有用性の検討: 第 69 回日本口腔科学会学術集会 (大阪),2015.5.13-15.
5. H. Nakatao, S. Yamasaki, E. Akagi, A. Hamada, M.Ohtaka, K.Nishimura, M.Nakanishi, S.Toratani, T. Okamoto: Generation and maintenance of integration-free human induced pluripotent stem (hiPS) cells from peripheral blood mononuclear cells in serum- and feeder-free growth factor defined medium. : In Vitro Biology Meeting. (USA). 2015. May. 30 -June.3.
6. Siti Nur Zawani Rosli, T. Shintani, F. Takatsu, S. Toratani, Choon Y.F., E. Usui, T. Okamoto: Eldecacitol (ED-71), an Analog of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D3 as a Potential Anti-Cancer agent for Oral Squamous Cell Carcinomas (OSCC): The 40th Malaysian Society of Biochemistry and Molecular Biology annual conference 2015. (Putrajaya), 2015.6.10-11.
7. 林靖也, 神田拓, 檜垣美雷, 大林史誠, 中峠洋隆, 濱田充子, 赤木恵理, 山崎佐知子, 小川郁子, 虎谷茂昭, 岡本哲治: 口腔内多発腫瘍から Cowden 症候群の診断を得られた 1 例: 第 25 回口腔内科学会総会(大阪),2015.9.18-19.
8. 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 安井多恵子, 赤木恵理, 山崎佐知子, 虎谷茂昭, 岡本哲治: インテグレーションフリー・フィーダーフリー・無血清培養系での疾患特異的 iPS 細胞の樹立: 第 52 回日本口腔組織培養学会学術大会(徳島), 2015.11.21.
9. 赤木恵理, 山崎佐知子, 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 安井多恵子, 田口有紀, 大高真奈美, 西村健, 中西真人, 谷亮治, 虎谷茂昭, 岡本哲治: フィーダー細胞フリー・無血清培養系でのヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) の誘導と長期培養—宿主細胞およびウイルスベクターの比較—: 第 52 回日本口腔組織培養学会学術大会(徳島), 2015.11.21.
10. 鷹津冬良, 新谷智章, Siti Nur Zawani Rosli, 笛吹恵美子, 岡本哲治: 活性型ビタミン D3($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) とその誘導体エルデカルシトール(ED-71)の口腔扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果の検討: 第 52 回日本口腔組織培養学会学術大会 (徳島), 2015.11.21.

11. Rosli S.N.Z., T. Shintani, F. Takatsu, Choon Y.F., E. Usui, Y. Hayashido, S. Toratani, Zain R.B., T. Okamoto: Growth inhibitory effects in vivo of Eldecalsitol (ED-71), an analog of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on oral squamous cell carcinomas through down-regulation of Heparin-Binding Protein 17/Fibroblast Growth Factor -Binding Protein 1: 第 38 回日本分子生物学会年会(神戸), 2015.12.1-4.
12. 赤木恵理, 山崎佐知子, 濱田充子, 中峠洋隆, 大高真奈美, 西村 健, 中西真人, 虎谷茂昭, 岡本哲治: センダイウイルスを用いたフィーダー細胞フリー・完全無血清培養系での末梢リンパ球からの hiPS 細胞の樹立と維持に関する研究:: 第 68 回日本口腔科 学会総会(東京), 2014.5.7-9.
13. 末松美玲, 林堂安貴, 坂上泰士, 藤井隆彦, 岡本哲治: 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 αv のプロセシク: 第 68 回日本口腔科学会総会(東京), 2014.5.7-9.
14. 濱田充子, 赤木恵理, 山崎佐知子, 中峠洋隆, 大高真奈美, 西村 健, 中西真人, 虎谷茂昭, 岡本哲治: センダイウイルスを用いたフィーダーフリー・無血清培養系での歯髄細胞由来 hiPS 細胞の樹立と長期培養: 第 68 回日本口腔科学会総会(東京), 2014.5.7-9.
15. Akagi, A., H. Nakatao, S. Yamasaki, E. Hamada, M.Ohtaka, K.Nishimura, M.Nakanishi, S.Toratani, T. Okamoto Reprogramming efficiencies of DPCs -derived hiPS cells with various virus vectors in serum- and feeder-free culture conditions: 2014 World Forum on Biology (ジョージア州サバンナ, USA) 2014. 5.31-6.4
16. Hamada, M., H. Nakatao, S. Yamasaki, E. Akagi, A. Ohtaka, K.Nishimura, M.Nakanishi, S.Toratani, T. Okamoto Generation and maintenance of human induced pluripotent stem cells in serum-free and feeder-free culture conditions using Sendai virus vectors:: 2014 World Forum on Biology(ジョージア州サバンナ, USA) 2014.5.31-6.4
17. Suematsu, M., Hayashido, Y., Sakaue, T., Fujii, T., Okamoto, T.: Processing of integrin αv subunit by autophagy in squamous cell carcinoma cells. Hiroshima University, The 3rd Int. Symposium (広島) 2014.2.15-16
18. Hamada, M., H. Nakatao, S. Yamasaki, E. Akagi, A. Ohtaka, K.Nishimura, M. Nakanishi, S.Toratani, T. Okamoto: Generation and maintenance of human induced pluripotent stem cells in serum-free and feeder-free culture conditions using Sendai virus vectors. Hiroshima University The 3rd Int. Symposium (広島) 2014. 2.15-16
19. Akagi, A., H. Nakatao, S. Yamasaki, E. Hamada, M.Ohtaka, K.Nishimura, M.Nakanishi, S.Toratani, T. Okamoto: Reprogramming efficiencies of DPCs-derived hiPS cells with various virus vectors in serum- and feeder-free culture conditions. Hiroshima University The 3rd Int. Symposium (広島) 2014.2.15-16
20. 末松美玲, 林堂安貴, 坂上泰士, 藤井隆彦, 岡本哲治: 扁平上皮癌細胞における sequestome1 を介した選択的オートファジーによるインテグリン αv の蛋白翻訳後修飾:第 51 回日本口腔組織培養学会 学術大会(小倉), 2014.11.15
21. 赤木恵理, 山崎佐知子, 濱田充子, 中峠洋隆, 大高真奈美, 西村健, 中西真人, 虎谷茂昭, 岡本哲治: センダイウイルスを用いたフィーダー細胞フリー・完全無血清培養系での末梢リンパ球からの hiPS 細胞の樹立と維持に関する研究:第 51 回日本口腔組織培養学会学術大会 (小倉) 2014. 11.15

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: METHOD FOR ESTABLISHING iPS CELLS AND METHOD FOR LONG-TERM MAINTENANCE OF STEM CELLS 発明者:岡本哲治, 山崎佐知子, 他

権利者: 岡本哲治, 山崎 佐知子, 他

種類: (WO2015098111)

番号: PCT/JP2014/006454、

出願年月日: 2014 年 12 月 25 日、

国内外の別: 国内

○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: 0 0 1 6 9 1 5 3

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

()

研究者番号: