

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23119003

研究課題名（和文）人工遺伝子回路による人工肝組織モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of hepatic tissue model by developing synthetic biological systems

研究代表者

田川 陽一（Tagawa, Yoh-ichi）

東京工業大学・生命理工学研究科・准教授

研究者番号：70262079

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 63,700,000円

研究成果の概要（和文）：合成生物学的手法を開発することにより肝組織器官形成のin vitroモデルを構築するために、我々は哺乳類における合成生物学的アプローチのプラットフォームの確立を目指した。各発生段階のマウス肝の遺伝子発現解析をおこない、肝組織分化を補助するための肝由来内皮細胞株を樹立した。肝臓発生初期のES細胞を未分化維持または内胚葉系分化のためにLIFまたはアクチビンのコンディショナル発現システムを構築し、内皮細胞に導入した。マイクロ流体デバイスを用いた肝前駆細胞から肝組織の成熟分化手法を確立した。哺乳類の合成生物学のためのプラットフォームとして、細胞間クロストークを考慮した例を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：To construct an in vitro model of hepatic tissue organogenesis by developing synthetic biological systems, we challenged to establish an adequate platform for synthetic approach in mammalian. Gene expression analysis was carried out at several liver developmental stages in mouse. Next, a hepatic endothelial cell strain was established as support cell for hepatic differentiation of mouse ES cells. To prepare in vitro system corresponding to early hepatic development period, conditional expression system of LIF and activin was constructed and was introduced into endothelial cell line to keep undifferentiation and endodermal differentiation of mouse ES cell, respectively. Mouse hepatic progenitor cells were cultured and differentiated to mature hepatocytes or cholangiocytes under the laminar flow-supplied different medium conditions in a same micro-fluidic device. In conclusion, we could show an adequate example as platform in consideration of cross talk for synthetic biology in mammal.

研究分野：生体医工学

キーワード：肝 肝細胞 内皮細胞 星細胞 分化 肝幹細胞 ES細胞

1. 研究開始当初の背景

身体を形成するすべての組織へ分化する能力 (pluripotency: 万能性) を有している胚性幹細胞 (ES細胞: M. Evansら (ノーベル賞受賞) により最初に樹立) やマウス ES細胞の染色体 DNA を操作することにより作出される遺伝子改変マウス (M. Cappecciら (ノーベル賞受賞)) により、生物学は飛躍的に発展した。また、これまで分化方向は不可逆と考えられていたが、2006年、山中らにより ES細胞特異的発現転写因子群を分化体細胞に導入することにより ES細胞に限りなく近い細胞 (iPS細胞) への可逆が確認された。幹細胞を用いる再生医療の実現の可能性が高まり、国内外を問わず関連研究は激しい競争になっている。そのような応用的側面だけでなく、転写因子の発現制御ができれば、細胞の分化を制御できることがわかり、合成生物学領域においても幹細胞からの分化をモデルにした研究が注目されている (B.D. MacArthur, et al, 'Systems Biology of stem cell fate and cellular reprogramming', Nature, 2009 等) が、実際には合成生物学による ES細胞の厳密な分化モデルの検証やその出口に至る報告はまだなかった。

また、本提案の出口の一つである肝組織マイクロ培養システムに関しても、肝細胞のみの単層またはスフェロイド培養による (Fukuda, J., et al, 2006; Tanaka, Y., et al, 2006 など) 肝細胞チップの研究は盛んに行われていた。しかし、肝細胞単独のシステムではアルブミン産生や尿素合成能は確認できても、その他の多くある代謝活性までは報告できていない。我々が開発した ES細胞から肝細胞だけでなく管腔構造を有した内皮細胞も分化誘導した「肝組織」を分化誘導した高肝機能な独自のシステムは複数の検証論文として報告されているが、その ES細胞由来肝組織を利用したマイクロ培養システムの報告はまだなかった。

2. 研究の目的

肝細胞は、物質生産や薬物を取り込み修飾して排出するという生命維持に必要な 200 以上の機能を有している。ただし、肝細胞を単独で *in vitro* 培養してもそれらほとんどの機能は低下してしまうことから、人工肝臓の開発が遅れている。申請者らは、万能な分化能力を有している ES細胞から、肝細胞だけでなく、非実質細胞の内皮細胞等も同時に分化誘導するシステムを開発し、さらに、流路を有するマイクロ培養装置により、高肝機能を維持することに成功した。しかし、この肝組織形成は 10% 以下の分化効率であり、最適な分化誘導系とはいえない。そこで、実験とシミュレーションを繰り返すことにより、最適な分化誘導手法を探索したいと考えた。さらに、合成生物分野で研究されて

いる人工遺伝子回路を応用して、分化誘導に必要、かつ、肝組織における肝細胞極性を維持できるようなさまざまな機能を有する分化補助細胞を作出することを考えた。

そこで、分化誘導因子の時空間的制御をしながら、ES細胞や iPS細胞を成熟肝細胞まで分化誘導する合成生物学的アプローチを開発することとした。まずは、分化誘導課程の動的シミュレーションを構築し、成熟肝細胞分化誘導・維持のために最適な人工遺伝子回路を情報科学的方法で設計し、その人工遺伝子回路を持ったストローマ細胞 (分化補助細胞) を開発し、個体の肝に近い肝細胞を *in vitro* で維持すること (肝組織の構築) を目指した。

3. 研究の方法

- (1) ES・iPS細胞から肝組織構築までのプロセスが安定的にできることを確認する。さらに、肝組織構築までの各段階の遺伝子発現の解析を RT-PCR によりおこなった。
- (2) *in vitro* 肝組織に培地流路のあるマイクロデバイスを開発し、マウス ES細胞由来肝組織チップにおいて肝機能を向上させることを試みる。さらに、独自に樹立した門脈結紮誘導肝幹細胞から安定的に肝細胞誘導や肝組織構築する手法を確立した。
- (3) 成熟肝細胞へ分化誘導薬をサポートするための内皮細胞の樹立を試みる。類洞内皮細胞を樹立するため、温度感受性 SV40T 抗原変異 DNA の作製し、発現ベクターに組み込む。この発現ベクターをマウス個体へ導入し、類洞内皮細胞の樹立を試みた。
- (4) 遺伝子回路設計のための応答性プロモーターの設計・シミュレーションを行った。

4. 研究成果

- (1) マウス ES細胞から分化誘導により作製した *in vitro* 肝細胞と内皮細胞を有した肝組織を用いた、尿素回路活性化によるアルコール誘導性肝細胞障害の抑制に成功した。また、独自に開発したバイオリアクターを用いて、マウス初代培養肝細胞を高密度で培養し、コラーゲン細線維を有する肝組織モデルを構築した。これは、大スケールでの肝組織構築であり、臨床応用へも期待できる。また、内皮細胞の足場材料であるヒアルロン酸と肝細胞の足場材料となるガラクトシル化キトサンを用いたハイブリットスポンジを作製し、肝細胞と内皮細胞の共培養系を構築した。分化誘導課程の動的シミュレーションのための遺伝子発現を網羅的に解析するため、未分化マウス ES細胞と我々が独自に開発した分化誘導法における肝組織 (分化 18 日目) における遺伝子発現のリアルタイム PCR ア

レイによる発現解析系を確立した。また、アルブミン遺伝子発現制御配列を上流にDsRed2 遺伝子を導入したマウス ES 細胞を作製し、分化誘導における肝細胞への分化を可視化できるシステムを構築した。分化誘導因子の時空間的制御手法の確立をおこなうため、ヒト ES・iPS 細胞を用いた肝細胞系譜細胞への分化誘導方法の検討をおこない、肝組織構築までのプロセスを明確にすることを試みた。その結果、比較的安定的に組織構築できる条件を見出した。また、肝臓形成における各段階での遺伝子発現解析のため、マウス肝臓を胎仔 (E18.5)、新生仔、4 週齢におけるステージで採取し、PCR アレイにより Signal Transduction Pathway の解析をおこないどのように推移するのかを検証し基礎的データが得られた。また、塩尻班 (公募班) との共同研究により、マウス胎生期肝臓発生ならびに肝臓オルガノイド形成系における遺伝子発現をマイクロアレイ法で経時的に解析し、肝臓構築における細胞間相互作用ネットワークの探索をおこない、PPI (Protein-Protein Interaction) 解析がネットワーク探索に有効であり、各遺伝子相互作用の解析に成功した。また、幹細胞の性質をもつ臓側卵黄嚢細胞の分化多能性を検証し、壁側卵黄嚢ふくめ種々の細胞に分化することを証明した。

(2) 精密な発現誘導をするために、微小環境で分化誘導因子を制御するためのマイクロデバイスの開発を研究班相互の共同研究で開発に着手した。2 種類の培地を層流で培養槽に流れ込むマイクロデバイスを構築し、我々が独自に樹立した肝細胞と胆管上皮細胞の両分化能を有するマウス門脈結紮誘導肝前駆細胞株を用いて、2 種類の細胞への分化誘導による肝組織構築を試みた。分化誘導因子の精密な時空間制御により分化誘導制御ができつつある。この肝幹細胞 1 つから成熟肝細胞へ分化するような微小環境コントロール可能なデバイスの開発も進めている。また、*in vitro* 肝組織に培地流路のあるマイクロデバイスを開発し、マウス ES 細胞由来肝組織をデバイス内で構築した肝組織チップにおいて肝機能を向上させることに成功した。

(3) 遺伝子回路の導入をおこなうためのストロマ細胞として、類同内皮細胞株の樹立も試みた。TS 変異 SV40LT 抗原発現ベクターを構築した。このベクターをマイクロダイナミクスインジェクションにより門脈内へ投与することで肝臓内の細胞に遺伝子を導入する手法を試みたが、安定的な遺伝子導入は困難であった。肝臓のコラゲナーゼ灌流法により、肝非実質細胞を調製し、類洞内皮細胞や星細胞、線維芽細胞の樹立をおこなった。

(4) 遺伝子回路設計のための応答性プロモーターの設計・シミュレーションを行った。上平班 (公募班) と花井班 (計画班) と共同で、哺乳類細胞における誘導型遺伝子発現回路の設計をおこなった。未分化維持に重要な LIF と内胚葉分化に必要なアクチビンの発現ベクターを上平班との共同研究により作製し、分化誘導制御を検討した。またこれまでに上平班が開発したテトラサイクリン応答による肝細胞機能維持に関わる転写遺伝子の発現系における肝組織としての機能性について検討をおこなった。さらにテトラサイクリン誘導プロモーターによる肝細胞関連転写因子発現ベクター導入肝細胞株を用い、肝機能発現における各遺伝子発現の変動の解析を試み、細胞レベルでの概日リズムの再現に成功した。

肝組織分化途中のプロセスを制御する系は完成に至っていないが、哺乳類細胞系における合成生物学研究の方向性として、哺乳類では単一細胞ではなく細胞間クロストークによる組織形成が重要であることを示すことができた。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 15 件)

1. Yagi S., Y. Tagawa, and N. Shiojiri: Transdifferentiation of mouse visceral yolk sac cells into parietal yolk sac cells *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 470:917-923 (2016) doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.149. 【査読有】
2. 玉井美保、田川陽一: 哺乳類の合成生物学、そして人工生命体へ. 特集「細胞を創る」研究とその展開: 生物工学会誌. 93: 620-622 (2015) 【査読無】
3. Ahn S., M. Tamai, K. Nakashima, M. Ito, T. Suzuki and Y. Tagawa: An *in vitro* liver model consisting of endothelial vascular networks and hepatic cell lines improves human hepatitis B virus replication. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 118:107-11 (2014) doi:10.1016/j.jbiosc.2013. 12.016 【査読有】
4. Aratsu, F., I. Harada, S. Yoshimura, C.-S. Cho, T. Akaike, and Y. Tagawa: Dynamic chemotactic response of fibroblasts to local stimulation using EGF-immobilized microbeads. *Biomaterials* 35:2471-2476 (2014) doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.013. 【査読有】
5. Aikawa H., M. Tamai, K. Mitamura, F. Itmainati, G.N. Barber, Y. Tagawa: Innate immunity in an *in vitro* murine

- blastocyst model using embryonic and trophoblast stem cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 117:358-65 (2014) doi:10.1016/j.jbiosc.2013.09.001 【査読有】
6. Shang, Y., M. Tamai, R. Ishii, N. Nagaoka, Y. Yoshida, M. Ogasawara, J. Yang, and Y. Tagawa: Hybrid sponge comprised of galactosylated chitosan and hyaluronic acid mediates the co-culture of hepatocytes and endothelial cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 117:99-106 (2014) doi:10.1016/j.jbiosc.2013.06.015 【査読有】
 7. Miyanokoshi, M., T. Tanaka, M. Tamai, Y. Tagawa, and K. Wakasugi: Expression of the rodent-specific alternative splice variant of tryptophanyl-tRNA synthetase in murine tissues and cells. *Sci.Rep.* 3:3477 (2013) doi:10.1038/srep03477 【査読有】
 8. Tamai, M., M. Aoki, A. Nishimura, K. Morishita, and Y. Tagawa: *In vitro* recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived *in vitro* liver model. *Amino Acids* 45:1343-51 (2013) doi: 10.1007/s00726-013-1594-x. 【査読有】
 9. Tamai, M., E. Adachi, and Y. Tagawa: Characterization of a liver organoid tissue composed of hepatocytes and fibroblast in dense collagen fibrils. *Tissue Engineering part A* 19:2527-2535 (2013) doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0704. 【査読有】
 10. Ryu, J.-Y., A. Siswanto, K. Harimoto, and Y. Tagawa: Chimeric analysis of EGFP and DsRed2 transgenic mice demonstrates polyclonal maintenance of pancreatic acini. *Transgenic Res.* 22:549-556 (2013) doi: 10.1007/s11248-012-9661-8. 【査読有】
 11. Harimoto, K., Y. Yoshida, K. Yoshihara, N. Nagaoka, T. Matsumoto, and Y. Tagawa: Osteoblast compatibility of materials depends on serum protein absorbability in osteogenesis. *Dental Materials Journal* 31:674-680 (2012) doi.org/10.4012/dmj.2012-075 【査読有】
 12. Haque, A., X.-S. Yue, A. Motazedian, Y. Tagawa, T. Akaike: Characterization and neural differentiation of mouse embryonic and induced pluripotent stem cells on cadherin-base substrata. *Biomaterials* 33:5094-5106 (2012) doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.003. 【査読有】
 13. 田川陽一、編 創立90周年記念特別企画 特集「こんな研究にもES細胞やiPS細胞が役に立つ - ノックアウトマウス、再生医療、毒性試験だけではない - 」生物工学会誌. 90:546-561 (2012) 分担執筆として、
 - ・田川陽一：特集によせて. 546
 - ・玉井美保、田川陽一：マウス ES/iPS細胞を用いた *in vitro* 肝器官形成システムとそのミトコンドリア機能変化の解析. 560-561【査読無】
 14. 三田村圭祐、田川陽一：RNase の豊富な組織からの RNA 抽出のコツ 実験医学 30:2641-2647 (2012) 【査読無】
 15. Toyoda, Y., M. Tamai, K. Kashikura, S. Kobayashi, Y. Fujiyama, T. Soga, and Y. Tagawa: Acetoaminophen-induced hepatotoxicity in a liver tissue model consisting of primary hepatocytes assembling around an endothelial cell network. *Drug Metab. Dispos.* 40:169-177 (2012) doi: 10.1124/dmd.111.041137. 【査読有】
- 〔学会発表〕(計78件)
1. 田川陽一、玉井美保、藤山陽一：細胞間等コミュニケーションを考慮した合成生物学 - デザイン生命工学 - . 日本農芸化学会 2016 2016年3月30日、北海道
 2. 玉井美保、藤山陽一、田川陽一：哺乳類 *in vitro* モデル構築の試み Mammal *in vitro* model using fluidic culture device. 日本農芸化学会 2016 2016年3月30日、北海道
 3. 田川陽一、玉井美保、藤山陽一：デザイン生命工学による最小哺乳類 *in vitro* システム. 第1回 デザイン生命工学研究会 2016年3月8日、横浜
 4. 玉井美保、田川陽一：免疫細胞応答を考慮した *in vitro* 肝炎モデル構築の試み. 第1回 デザイン生命工学研究会 2016年3月8日、横浜
 5. 玉井美保、藤山陽一、田川陽一：流体デバイスを用いた肝組織チップによる肝機能の向上 Recapitulation of the hepatic functions in liver tissue chips using fluidic cell culture device. 第38回分子生物学会年会・第88回生化学会大会合同大会 BMB2015 2015年12月2日、神戸
 6. 田川陽一、玉井美保、藤山陽一：動物実験代替法を目指した最小哺乳類 *in vitro* システム. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2015年7月18日、東京
 7. Tamai, M., Y. Fujiyama, Y. Tagawa: Murine ES/iPS cell-derived *in vitro*

- liver model on a micro-fluidic device. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (ISSCR), 25 June 2015, Stockholm Sweden
8. 玉井 美保、酒井 宏司、宮川 眞一、田川 陽一: 門脈枝結紮誘導肝前駆細胞株樹立における IL-6 依存性について. 第 22 回肝細胞研究会 2015 年 6 月 4 日、米子
 9. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 最小哺乳類 *in vitro* モデルの構築と応用 -ES/iPS 細胞を用いた試み-. 第 14 回分子予防環境医学研究会 2015 年 2 月 13 日、大阪
 10. Tagawa, Y., M. Tamai, S. Ahn, K. Nakashima, M. Ito, and T. Suzuki: Human iPS cell-derived *in vitro* model for Hepatitis B virus infection and proliferation. 2014 World Stem Cell Summit 4 December 2014, San Antonio
 11. Tamai, M., Y. Fujiyama, Y. Tagawa: High- and multi-functional *in vitro* liver model derived from mouse ES/iPS cells on micro-fluidic device. 2014 World Stem Cell Summit 4 December 2014, San Antonio
 12. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 再生医科学研究オーバービュー:ES 細胞から分化細胞、組織、そして、生命システム. 「細胞を創る」研究会 7.0 2014 年 11 月 14 日、北海道
 13. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 最小哺乳類 *in vitro* システムの戦略と応用. 第 66 回日本生物工学会大会 2014 年 9 月 10 日、北海道
 14. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一: 流体デバイスを用いたマウス ES 細胞由来 *in vitro* 肝組織モデル. 第 66 回日本生物工学会大会 2014 年 9 月 10 日、北海道
 15. 玉井 美保 田川陽一: マウス ES/iPS 細胞由来 *in vitro* 肝組織モデルにおける肝代謝能. 第 21 回肝細胞研究会 2014 年 6 月 27 日、東京
 16. 玉井 美保、酒井 宏司、宮川 眞一、田川 陽一: マウス門脈結紮による肝再生モデルにおける IL-6 依存性. 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 2014 年 6 月 19 日、北海道
 17. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一: *In vitro* liver model derived from murine ES/iPS cells for animal use alternative, 動物実験代替を目指した *in vitro* 肝組織モデル. 日本組織培養学会第 87 回大会 2014 年 5 月 29 日、東京
 18. Tamai, M. and Y. Tagawa: マウス ES/iPS 細胞由来 *in vitro* 肝器官形成モデルにおける肝細胞極性. 第 13 回日本再生医療学会総会 2014 年 03 月 15 日、京都
 19. Tamai, M. and Y. Tagawa: Recapitulation of the hepatic function using *in vitro* liver model from murine ES/iPS cells. 情報計算化学生物学会 2013 年大会 2013 年 10 月 29 日 ~ 2013 年 10 月 31 日、東京
 20. Tamai, M., H. Sakai, S. Miyagawa, E. Adachi, Y. Tagawa: Reconstruction of Liver Tissues Model Composed of Murine Hepatic Progenitor Cells and Fibroblasts in Dense Collagen Fibrils. 第 20 回肝細胞研究会 2013 年 09 月 27 日、大阪
 21. 玉井美保、田川陽一: マウス ES 細胞由来 *in vitro* 肝組織における糖レベル調節能. 日本生化学会大 86 回大会 2013 年 09 月 11 日 ~ 2013 年 09 月 12 日、横浜
 22. 田川 陽一: 最小哺乳類システム構築の試み. 2013 年度生物工学フォーラム (招待講演) 2013 年 07 月 19 日、東京
 23. Tagawa, Y., M. Tamai, Y. Fujiyama: Mouse ES cell-derived *in vitro* heart, liver, and pancreas model on microfluidic device. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013) 2013 年 06 月 12 日、米国 ポストン
 24. Tamai, M., H. Sakai, S. Miyagawa, E. Adachi, Y. Tagawa: Characterization of Liver Organoid Tissues Composed of Murine Hepatic Progenitor Cells and Fibroblasts in Dense Collagen Fibrils. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013) 2013 年 06 月 12 日、米国 ポストン
 25. Tagawa, Y. and M. Tamai: Super-functional and high responsive *in vitro* liver model derived from mouse ES cells and its application to a liver chip. 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2013 年 06 月 09 日、シンガポール
 26. Tagawa, Y.: Super-functional and high responsive *in vitro* liver model from mouse ES/iPS cells. Nankai University Bioengineering Seminar (招待講演) 2013 年 03 月 26 日、南開大学 (Tianjin, P.R. China)
 27. 田川 陽一: ES/iPS 細胞の凍結保存液の開発と肝組織分化誘導. ゲノム未来会議 2.0 招待講演 2013 年 02 月 08 日、慶応大学生命科学研究所 (山形県)
 28. Tagawa, Y.: Developmental Engineering, Regenerative Medicine Technology, and Synthetic Biology. Cathay General Hospital Seminar (招待講演) 2013 年 01 月 25 日、Cathay General Hospital (Taipei, Taiwan)

29. 田川 陽一: ES/iPS 細胞の凍結保存液の開発と肝組織分化誘導. 国立生育医療研究センターセミナー(招待講演)2012年12月18日、国立生育医療研究センター(東京都)
30. 玉井 美保、田川 陽一: マウス胚性幹/人工万能性幹細胞の *in vitro* 肝組織構築とその過程におけるミトコンドリア能力の獲得. 第 85 回日本生化学会大会 2012年12月16日、マリンメッセ福岡(福岡県)
31. 玉井 美保、田川 陽一: マウスES/iPS細胞を用いた *in vitro* 肝モデルにおける細胞極性の構築. 細胞を創る」研究会 5.0 2012年11月21日~2012年11月22日、東京工業大学(神奈川県)
32. 田川 陽一: 肝細胞・組織培養工学の新しいプラットフォーム-Body-On-Chipsの試みとその応用. スフェロイド分科会セミナー(招待講演)2012年11月18日、名古屋都市センター(愛知県)
33. 田川 陽一: マウスES/iPS細胞を用いた *in vitro* 肝臓モデル. 慶應義塾大学先端研究セミナー(招待講演)2012年11月06日、慶応大学生命科学研究所(山形県)
34. Tamai, M. and Y. Tagawa: *In vitro* recapitulation of the hepatic metabolism using *in vitro* liver model from murine ES/iPS cells. 3rd World Congress of the Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) 2012年09月06日、Hofburg Congress Center (Vienna, Austria)
35. 玉井 美保、田川 陽一: マウス胚性幹/人工万能性幹細胞由来 *in vitro* 肝組織構築における細胞極性とミトコンドリア能力の獲得. 第19回肝細胞研究会 2012年06月29日、札幌医科大学(北海道)
36. 玉井 美保、田川 陽一: マウス胚性幹/人工万能性幹細胞の *in vitro* 肝組織構築とその過程におけるミトコンドリア能力の獲得. 第11回日本再生医療学会総会 2012年06月12-13日、パシフィコ横浜(神奈川県)

〔図書〕(計 5件)

1. 玉井美保、小池 亨、田川 陽一: 肝組織構築における培養条件の設定とシステム開発. 動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術: 動物細胞の培養を成功させる条件設定集: 技術情報協会. 第 9 章, 第 14 節 (2014) 総ページ: 584
2. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一: 霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍、最新 動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術、(株)技術情報協会, p.504-508 (2014)

3. 田川陽一、他 12 名: 生命理工系のための大学院基礎講座 生物化学 工学図書株式会社(2013) 総ページ: 187
4. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一: 霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍 「再生医療における臨床研究と製品開発」 技術情報協会 p.129-132 (2013)
5. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一: 霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍 「再生医療・細胞培養の開発状況」シーエムシー出版 p.89-96 (2013)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 3件)

1. 名称: 肝炎組織体、肝炎ウイルスの感染方法、肝炎組織体の製造方法、肝炎ウイルスの増殖方法、肝炎ワンクテンの製造方法、スクリーニング方法、およびキット
 発明者: 田川陽一、玉井美保、アンソンホ、鈴木哲朗、伊藤昌彦、中島謙治
 権利者: 東工大、浜松医科大
 種類: 特許
 番号: 特開 2015-173635(特願 2014-052754)
 出願年月日: 2014年03月14日
 国内外の別: 国内

2. 名称: 肝組織培養用デバイス、肝組織培養用システム、肝組織の培養方法及び肝機能の評価方法
 発明者: 藤山陽一、田川陽一
 権利者: 島津製作所、東工大
 種類: 特許
 番号: PCT/JP2013/080207
 出願年月日: 2013年11月08日
 国内外の別: 外国

3. 名称: 細胞培養用デバイス、細胞培養用システム及び細胞培養方法
 発明者: 藤山陽一、田川陽一
 権利者: 島津製作所、東工大
 種類: 特許
 番号: PCT/JP2014/060572
 出願年月日: 2014年4月14日
 国内外の別: 外国

6. 研究組織

(1)研究代表者

田川 陽一 (TAGAWA, Yoh-ichi)
 東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授
 研究者番号: 70262079

(2)連携研究者

宮川 眞一 (MIYAGAWA, Shinichi)
 信州大学・医学部・教授
 研究者番号: 80229806