

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：72101
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17H02104
 研究課題名(和文) 肝臓・肺等の線維症・ガン制圧のためのEMT認識能の高い炭酸アパタイトナノ粒子設計

 研究課題名(英文) Design of Highly EMT-recognizable Carbonate Apatite Nano-particles for Organ-Fibrosis and Cancer

 研究代表者
 赤池 敏宏 (Akaike, Toshihiro)

 公益財団法人国際科学振興財団・その他部局等・主席研究員

 研究者番号：30101207
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：EMT(上皮間葉転換)現象の際に細胞上で変化するカドヘリンに相互作用できる E-cad-FcおよびN-cad-Fcを開発した。細胞のEMT前後で、E-cad-FcおよびN-cad-Fcとの相互作用が変化し、それぞれのカドヘリン変化に対応していることが明らかになった。炭酸アパタイトナノ粒子は、DNAやsiRNAなどの送達に適していたが、そのサイズコントロールは、非常に難しく目的としていた線維症モデル動物の治療までを検討することは出来なかった。糖鎖高分子でコートした炭酸アパタイトナノ粒子を用いて細胞認識の変化が観察できたことより、これを詳細に検討すれば良好な医療デバイスへと昇華させうると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞の上皮間葉転換反応EMTを伴う線維症治療デバイス開発のため、EMTの際に細胞上のカドヘリン分子が変化することに着目し、これらを認識できるキメラ抗体を開発した。これにより、EMT現象から線維化にいたる細胞の変化およびその機能を明確に確認するツールが入手できた。従って、このカドヘリンキメラ抗体によるEMT認識技術を発展させれば、これまで不可能とされてきた線維症の治療デバイスを開発することが可能となる。これが実現できれば大きな社会的意義をもつと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have developed chimera protein E-cad-Fc and N-cad-Fc capable of interacting with cell surface cadherin, which changes during the EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition) phenomenon. It was clarified that the interaction with E-cad-Fc and N-cad-Fc was changed before and after the EMT of the cells and corresponded to each E-cadherin and N-cadherin change. Carbonate apatite nanoparticles were suitable for delivery of DNA, siRNA, etc., but their size control was extremely difficult, and it was not possible to consider the purpose of treating fibrosis model animals. Since it was possible to observe changes in cell recognition using the carbonate apatite nanoparticles coated with sugar chain polymers, it was considered that this could be sublimated into a good medical device by examining it in detail.

研究分野：再生医工学

キーワード：キメラ抗体 糖鎖高分子 上皮間葉転換 EMT 生体認識 バイオマテリアル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代表的な線維化疾患として、肝線維症、腎線維症、肺線維症などがある。これらの線維化疾患に対しては臓器移植を除いて有効な治療法がなく、治療薬の開発に向けた線維化のメカニズム解明と臓器選択的治療法の開発も急がれている。このように主要臓器の線維症やガンはほとんど致死性であるが、近代医学においてもなすすべがない。

EMT (上皮間葉転換反応) は各臓器組織における慢性炎症、ガン化、線維化の初期によく見られる現象であるが、この変換反応を細胞レベルで明確かつスピーディに認識できる人工的バイオマテリアルは見出されていなかった。

2. 研究の目的

我々は、細胞を認識し制御する機能性バイオマテリアルを設計・開発する過程で肝細胞と星細胞あるいは各種上皮細胞と間葉系細胞を認識できる新しいナノバイオマテリアルを開発してきた。同時に、低毒性、高効率な炭酸アパタイトからなる核酸医薬キャリアナノ粒子も開発した。炭酸アパタイトナノ粒子を消化器ガンに対して適用し著しい制ガン効果を確認した (PLoSOne10,e0116022(2015))。これをふまえ、本研究においては、臓器組織における上皮-間葉転換反応(EMT)を識別できる細胞認識性の各種の糖質高分子とカドヘリン Fe キメラ抗体を上記炭酸アパタイトナノ粒子に付与することでこれまでに無い高効率な線維症治療システムを構築し肝・肺・腎などの主要臓器の炎症、線維症、ガンの画期的な治療 DDS 用ナノ粒子システムの開発を目指す。

すなわち、多くの臓器線維症には上皮組織の崩壊現象、すなわち上皮細胞間葉系細胞転換 (EMT) が伴うことに着目して、各主要臓器で EMT を引き起こす、臓器疾患モデルを作成し、EMT に関わる細胞認識制御機能性バイオマテリアルを設計、治療応用しようというものである。

3. 研究の方法

上皮組織崩壊時に発現すると言われている N-カドヘリン分子と、間葉系細胞膜表面に露出するビメンチン、デスミンに注目した。上皮系組織の破損に伴い N-カドヘリンを露出することと同時にビメンチンも露出することから膜外カドヘリンキメラ抗体 N-カドヘリン Fc 分子や GlcNAc (N-アセチルグルコサミン) 側鎖型糖鎖高分子をコーティングした炭酸アパタイトナノ粒子中に TGF- β 等による線維化を抑制する合成医薬ピルフェニドンや siRNA 等を封入して治療効果を検討する。本プロジェクトは特に肝臓線維症 (肝硬変) に注力する。

すなわち、高分子材料側に N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) 側鎖があれば心筋細胞や肝星細胞のような間質系細胞表面にその一部を出したビメンチン、デスミンを介して特異的に接着することを見出している。

また遺伝子工学をベースにした人工(キメラ)タンパク質設計も行き、細胞-細胞間接着に関与する各種カドヘリンキメラ抗体 (E-, N-, VE-cad-Fc) の開発に成功した。

我々は数年前 PVGlcNAc ポリマーの糖鎖が認識される細胞側のレセプターは星細胞を含めた間葉系細胞にあることを見出した。〈Glycobiology(2010)(2012)〉 さらにキメラ抗体である E-cad-Fc は上皮細胞を特異的に認識し、N-cad-Fc は間葉細胞を認識する可能性が高いことを利用しようというわけである。

以上をふまえ本研究では細胞認識性の高い両親媒性の糖質高分子と各種カドヘリン Fc (キメラ抗体) 等々をこの炭酸アパタイトナノ粒子にコーティングする。本研究ではこれら細胞認識・制御機能性の高いバイオマテリアル・タンパク材料設計を駆使して EMT (上皮間葉転換) 現象を認識する前人未踏の DDS システム完成にチャレンジしようとする。慢性炎症・線維化動物を使った in vivo 実験により生体の反応を総合的に解析し、究極のテーラーメイド医療とも言える生体レベルで細胞別治療の実用化に結びつけることを目的とした。

4. 研究成果

1. 炭酸アパタイトナノキャリアの作製上の工夫

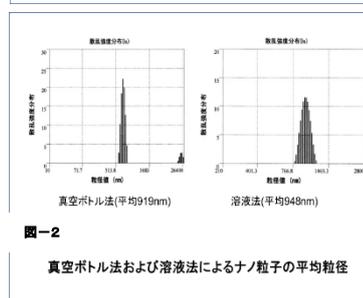
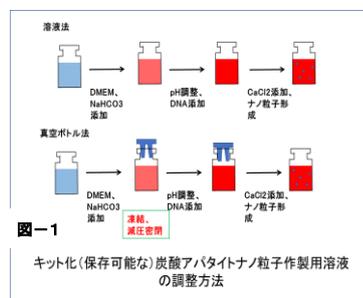
炭酸アパタイトナノ粒子は、通常プロトコールとして NaHCO₃ 添加 DMEM1ml に Ca²⁺溶液を所定量加え、37°C で 30 分間インキュベートすることで作製するサイズは 500nm 程度である。

この際、添加する Ca 溶液の濃度によって、ナノ粒子サイズが変化することを報告している。

今回の研究において、サイズは 10~30nm を目標に検討を行った。

結果として、Ca²⁺溶液の濃度、添加速度、添加量を変化させることで粒径を調整できることがわかった。しかしながら、単純な液混合では 100nm 以下に調整することは困難であった。一方、GlcNAc などの糖鎖を含む糖鎖高分子を炭酸アパタイトナノ粒子にコーティングすると比較的小さな粒径になることがわかった。

① 真空ボトル法による DMEM 溶液からの炭酸アパタイトナノ粒子の作製



炭酸アパタイトナノ粒子を作製する際に、最も重要になるのは pH 変化であることを以前の論文で報告している。そこで、より安定的な炭酸アパタイトナノ粒子を作製するため、DMEM 溶液に NaHCO₃ など必要な成分や RNA、DNA 等を入れた後、ゴムキャップ付きボトル中で凍結・脱気後、真空状態に保存する方法を開発した。これにより、pH 変化を押さえ、分散度の小さい、炭酸アパタイトナノ粒子が作製できると期待した。図-1 に詳細を示す。真空ボトル法は、所定の溶液を作成後、pH を調整し、凍結・脱気後真空状態で保存する方法である。真空状態のまま、シリンジで塩化カルシウム溶液を添加しても良いし、一旦ゴムキャップを外して素早く塩化カルシウム溶液を添加しても良い。これにより、図-2 に示すように、非常に分散度の小さい炭酸アパタイトナノ粒子が作製できた。これは、作成時に pH 変化が少なく、炭酸アパタイトナノ粒子の多くの核が速やかに形成されるためだと考えられた。pH 変化が大きいと核自体の数が少なくなり、少ない核が巨大に成長するため分散度が大きくなる。

このように作製された、炭酸アパタイトナノ粒子は、細胞への遺伝子導入など効率が非常にアップした。しかしながら、目標とした 100nm 前後の炭酸アパタイトナノ粒子作製にはほど遠く、より改善が必要であった。

上記のように、カルシウム溶液を添加する際に、いかに炭酸アパタイトナノ粒子の核となるカルシウムリン酸コンプレックスを素早く、数多く作製するかがサイズを小さくするために重要となる。現在の方法では、カルシウム溶液の濃度が高いため核の数が少なく、大きな粒子となりやすい。今後は、希釈したカルシウム溶液と DMEM 溶液を瞬時に混合する(ラピッドミキシング)などの工夫が必要となると考えられ、工夫していきたいと思っている。

② 炭酸アパタイトナノキャリアーへの糖鎖高分子のコーティングとサイズコントロール

炭酸アパタイトナノ粒子は、図-3 に示す糖鎖高分子により、簡単にコーティングされることがわかった。この糖鎖高分子をカルシウム溶液添加前に、DMEM 溶液に加えることで簡単にコーティングできた。

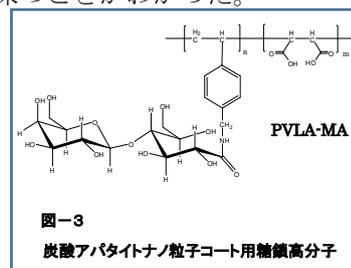
コーティングにより、表-1 に示すように、炭酸アパタイトナノ粒子のサイズがおおよそ 300nm となり、さらに 24 時間後も結晶成長を止め、安定にサイズを保つことがわかった。

さらに、図-3 に示す糖鎖

高分子のベース高分子をアニオン型、カチオン型あるいは合成ポリマー型、ペプチド型など様々なタイプのものを合成し、炭酸アパタイトナノ粒子のコーティングに使用した。その結果、いずれも炭酸アパタイトナノ粒子をコーティングできる事がわかった。当然ながら、糖鎖を変化させラクトース、マンノース、グルコース、N-アセチルグルコサミンタイプの糖鎖高分子も合成できた。一例を図-4 に示す。

表-1 ポリマーコーティングによる炭酸アパタイトナノDNA複合体粒子の凝集抑制効果
時間は炭酸アパタイト/DNA複合体調整後の37℃での静置時間

コーティングなし	PVLA-ma コーティング 添加濃度:100 μg/ml	PVLA-ma コーティング 添加濃度:100 μg/ml
0h 粒径:297.4 [nm] 多分散指数:2.703e-001	粒径:275.3 [nm] 多分散指数:2.486e-001	粒径:292.9 [nm] 多分散指数:2.294e-001
24h 粒径:2316.7 [nm] 多分散指数:1.296e+000	粒径:272.6 [nm] 多分散指数:1.909e-001	粒径:293.1 [nm] 多分散指数:1.463e-001

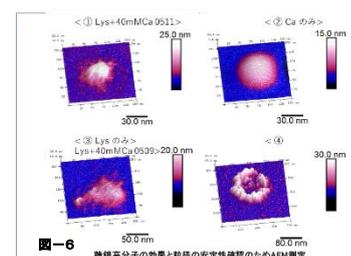
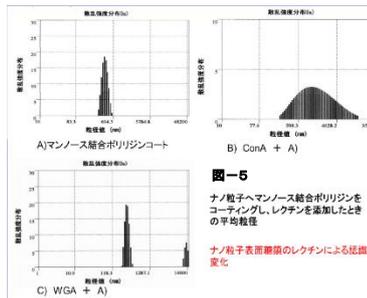
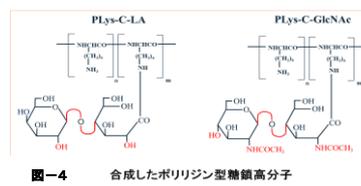


さらに、図-3 の糖鎖高分子でコーティングされた炭酸アパタイトナノ粒子は、糖鎖の特異的なレクチンによりそれぞれ特異的に認識され、レクチン特有の凝集が発生することが明らかにになった。(図-5)

すなわち、マンノースを末端に持つ糖鎖高分子でコートした炭酸アパタイトナノ粒子は、マンノースに特異的な ConA レクチンでは凝集を示した一方、非特異的な WGA レクチンでは、全く凝集を起こさなかった。

また、ポリリジンタイプの糖鎖高分子を炭酸アパタイトナノ粒子作成時に、最初から添加しておく炭酸アパタイトナノ粒子が形成する際に、同時にポリリジン糖鎖高分子によるコーティングが起こり、炭酸アパタイトナノ粒子のサイズを一定にコントロールできる可能性があることを AFM 測定から明らかにした。今後、これを詳細に検討すれば安定で 100nm サイズにコントロールできる炭酸アパタイトナノ粒子が作成可能であると確信する。(図-6)

これは、炭酸アパタイトナノ粒子の表面にある糖鎖高分子が程良く結晶成長を妨げる効果によるものと考えられ、糖鎖高分子の量や上記のカルシウム溶液との混合のタイミングなどを工夫すれば、より効率よくサイズをコントロールした炭酸アパタイトナノ粒子が作製できると考えられる。



2, 炭酸アパタイトナノキャリアーへの siRNA 導入効率の検討

蛍光ラベル化 siRNA (北海道システムサイエンスより入手) を炭酸アパタイトナノ粒子に包接させ、その包接効率を検討した。蛍光 siRNA は、DMEM1ml に NaHCO₃ を添加する際に同時に加え、その後塩化カルシウム溶液を添加して、炭酸アパタイトナノ粒子を作製した。得られたペレットと上清を遠心分離により分離した。全体およびペレットは、EDTA により炭酸アパタイトナノ粒子を破壊して、蛍光量を測定した。

DMEM1ml の使用量に対し、siRNA の濃度を 0 ~ 100 μg まで検討した結果、炭酸アパタイトナノ粒子に対して 15 μg 以上の蛍光 siRNA を添加した場合、上清にも強い蛍光が見られ炭酸アパタイトナノ粒子内に siRNA が取り込まれていないことがわかった。

従って、以下の蛍光ラベル実験では、使用する siRNA は、10 μg 以下で行った。結果として siRNA10 μg の場合、およそ半量が炭酸アパタイトナノ粒子に包接されていると考えられた (データ示さず)。

3, 蛍光 siRNA 含有炭酸アパタイトナノキャリアーと細胞との相互作用検討

これまでの検討から炭酸アパタイトナノ粒子は、蛍光ラベル化したタンパク質やプラスミドを細胞内にデリバリーすることができることを示してきた (図-7, 8)。

特に、図-8に示すように、その際、コーティングする糖鎖を変化させることで、デリバリーするプラスミドの量が変化することも示した。

そこで、上記で作製した蛍光 siRNA を含有した炭酸アパタイトナノ粒子を各種細胞と相互作用させた。この際、炭酸アパタイトナノ粒子を作製した後、ポリリジン型の糖鎖高分子による炭酸アパタイトナノ粒子のコーティングを行った。

その結果、使用した星細胞モデル (TWNT-1)、マクロファージモデル (RAW264)、肝細胞モデル (HepG2-NIAS) などの細胞への蛍光 siRNA の取り込みは観察できなかった (データ示さず)。

この原因として、今回使用した蛍光 siRNA 分子が炭酸アパタイトナノ粒子に取り込まれる量とその後細胞内に移行できた蛍光 siRNA が観察に必要な蛍光量よりも少なかったため、細胞内での蛍光ラベル化剤の評価が難しかったものと考えられた。

これにより、EMT モデル動物系で、炭酸アパタイトナノ粒子と siRNA を用いた評価システムの構築は、siRNA の炭酸アパタイトナノ粒子への取り込みを増加させない限り非常に難しいと判断した。これを解消するためには、

- ① siRNA のシークエンスを工夫し、炭酸アパタイトナノ粒子へ取り込まれやすくする。
- ② siRNA の炭酸アパタイトナノ粒子への取り込みを効率化する補助剤 (例えば電荷のあるポリペプチド) の使用。

を考える必要があると結論した。

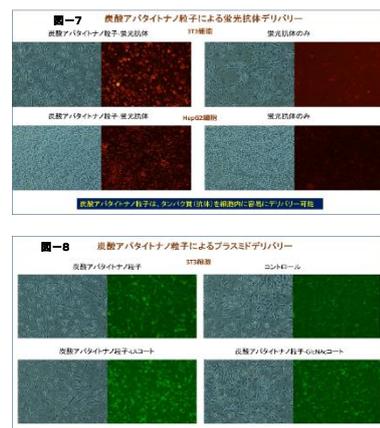
4, カドヘリンキメラ抗体 E-cad-Fc、N-cad-Fc を用いた EMT 現象評価

EMT 現象においては、上皮系細胞から E-カドヘリンが減少し、間葉系細胞に転換することで N-カドヘリンが増加する。この上皮間葉転換は、臓器の線維化において非常に重要な現象であり、これをコントロールできれば、治療方法の確立など様々な応用が期待できる。

我々は、細胞の E-カドヘリンの膜外タンパク質部分と抗体 Fc 部位をキメラ化した E-cad-Fc を遺伝子組み換え手法により作製し、様々な細胞との相互作用を検討して、①細胞の E-カドヘリンと E-cad-Fc は、一対一で相互作用し、その相互作用は天然系と同様カルシウム依存性であること、②細胞上の E-カドヘリン発現量 (細胞の種類) と、E-cad-Fc との相互作用が関連すること、③E-cad-Fc 上で培養した幹細胞は、未分化のまま大量培養でき、また分化誘導も可能なことなどを報告してきた。

さらに、同様のコンセプトで開発した、N-カドヘリンを用いた N-cad-Fc も同様に、①細胞上に N-カドヘリンを発現している細胞と N-cad-Fc がカルシウム依存的に相互作用すること、②神経細胞など N-カドヘリンリッチな細胞を N-cad-Fc 上で良好に培養できること、③神経幹細胞を N-cad-Fc 上で培養すると神経細胞への分化を促進することなども報告してきた。

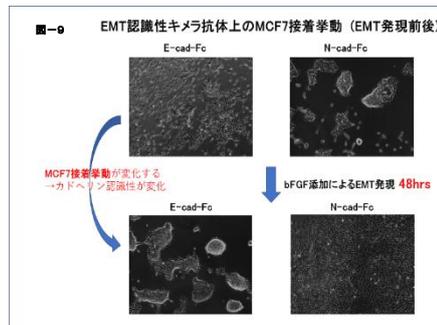
今回、我々の有する E-cad-Fc と N-cad-Fc は、EMT 現象で増減する E-カドヘリンと N-カドヘリンと感度良く相互作用できることから、①E-カドヘリン、N-カドヘリンの検出、②EMT 現象の検出、③EMT 現象の解析、④治療デバイスへの展開が期待できる。



まず、第一段階として MCF7 細胞を bFGF により EMT を引き起こさせ、その前後で E-cad-Fc と N-cad-Fc との相互作用をこれらをコートしたシャーレ状での培養系で検討した。

MCF7 を RPMI 培地で通常培養した後、継代時に E-cad-Fc あるいは N-cad-Fc コートシャーレに播種し、4 日後の細胞形態を写真撮影した。継代時に MCF7 を通常細胞接着性シャーレに播種し、2 日目に bFGF を添加して 48 時間培養を行った。

その後、MCF7 を継代し、上記と同様 E-cad-Fc あるいは N-cad-Fc コートシャーレに播種し、4 日後の細胞形態を写真撮影した。結果を図-9 に示す。



EMT 前の MCF7 は、E-cad-Fc 上では、通常の MCF7 の形態を示していた。一方、N-cad-Fc では、細胞全体が丸みを帯び、コロニー状に 2 次元集塊を形成した。

EMT 後の MCF7 は、逆に N-cad-Fc 上では、石垣状の MCF7 の形態を示していた。一方、E-cad-Fc 上では、細胞全体が丸みを帯び、コロニー状に 2 次元集塊を形成した。

このことは、MCF7 が EMT を起こし、E-カドヘリンの減少に合わせて、E-cad-Fc コートシャーレ上では基質への接着が弱くなり細胞同士が集塊化すること、さらに、EMT 後の N-カドヘリンが増加した MCF7 がシャーレ表面にコートされている N-cad-Fc と良好に相互作用していることを示している。

従って、E-cad-Fc および N-cad-Fc が細胞の EMT を検出できる有効なデバイスであることを示していた。

このようなキメラ抗体は、①E-カドヘリン抗体では、わからない E-カドヘリンの機能（細胞接着機能）まで含めた接着現象を細胞上の E-カドヘリンと E-cad-Fc の相互作用で評価できる。②同様に、N-カドヘリンの変化およびその機能も N-cad-Fc により評価できる。③2つのカドヘリンを同時に効率よく評価できることから、EMT のより詳細な情報を機能面から解析できる。④E-cad-Fc や N-cad-Fc を医療デバイスと組み合わせることで、これまで困難とされてきた線維症治療デバイスを開発できる。

などの応用が可能であると考えられた。

このほか、E-cad-Fc の直接蛍光ラベル化や蛍光ビーズへのコーティングなども実施したが、良好な結果は、得られなかった。

研究成果 1～4、の結論として、

今回、多くの患者を有する線維症治療デバイスを開発する目的で、上皮間葉転換反応（EMT）を認識できる認識素子の機能化と治療デバイスの検討を行った。

その結果、

- A, EMT 現象の際に細胞上で変化するカドヘリンに相互作用できる E-cad-Fc および N-cad-Fc を開発した。
- B, 細胞 (MCF7) の EMT 前後で、E-cad-Fc および N-cad-Fc との相互作用が変化し、それぞれのカドヘリンの変化に対応していることが明らかになった。
- C, EMT の進行度合いに応じて、カドヘリンの増加・減少とその機能に変化が生じていると考えられることからこれらキメラ抗体との相互作用が
- D, 炭酸アパタイトナノ粒子は、これまでの検証から DNA や siRNA などの送達に適していると考えられたが、そのサイズコントロールは、非常に難しく目的としていた線維症モデル動物の治療までを検討することは出来なかった。
- E, しかし、糖鎖高分子でコーティングした炭酸アパタイトナノ粒子を用いて細胞認識の変化が観察できたことより、炭酸アパタイトナノ粒子を詳細に検討すれば良好な医療デバイスへと昇華させうると考えられた。

以上、今回の検討では、E-cad-Fc や N-cad-Fc のキメラ抗体が EMT のターゲットとなり得ることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yutaka Ikeda, Naoki Inuzuka, Mitsuaki Goto, Toshihiro Akaike, Yukio Nagasaki	4. 巻 108
2. 論文標題 An Anti-Oxidative Cell Culture Dish Inhibits Intracellular Reactive Oxygen Species Accumulation and Modulates Pluripotency-Associated Gene Expression in Mesenchymal Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biomed. Mater. Res. A	6. 最初と最後の頁 1058-1063
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.a.36881	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Shogo, Maruyama Atsushi, Kondo Yuki, Kano Ayumu, De Sousa Olga M., Iwahashi Masahiro, Hexig Bayar, Akaike Toshihiro, Li Jingyue, Hayashi Yohei, Ohnuma Kiyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Asymmetry Between Sister Cells of Pluripotent Stem Cells at the Onset of Differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 347 ~ 354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1089/scd.2017.0113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jinnou Hideo, Sawada Masato, Kawase Koya, Kaneko Naoko, Herranz-Perez Vicente, Miyamoto Takuya, Kawaue Takumi, Miyata Takaki, Tabata Yasuhiko, Akaike Toshihiro, Garcia-Verdugo Jose Manuel, Ajioka Itsuki, Saitoh Shinji, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 22
2. 論文標題 Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 128 ~ 137.e9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stem.2017.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 9件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識・機能制御性バイオマテリアルの設計・開発と再生医療・医工学への応用
3. 学会等名 日本再生医療学会功績賞受賞講演（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアルの設計と界面物性制御-再生医療への応用を目指して-
3. 学会等名 日本表面真空学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアルは医療を革新する！-カドヘリンマトリックス工学および糖鎖工学による細胞認識性バイオマテリアル設計-
3. 学会等名 大阪大学大学院生命機能研究科（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 iPS細胞は再生医療デバイスとして成立するか - iPS細胞標準化における問題点-
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアルによる医療の革新-カドヘリンマトリックス工学・糖鎖マトリックス工学の再生医療への応用-
3. 学会等名 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業成果報告公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアルは医療を革新する！-カドヘリンマトリックス工学を中心として
3. 学会等名 日本大学生産工学部リサーチ・グループ「バイオ学際研究による生産工学イノベーション」最終シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 "再生医療ってなんだ！" iPS細胞・ES細胞のその先へ
3. 学会等名 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業成果報告公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアル設計によるES細胞からバイオ人工肝臓へのチャレンジ
3. 学会等名 第57回日本人工臓器学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 Cadherin-Matrix Engineering for Control of ES/iPS Cells Proliferation and Differentiation
3. 学会等名 The 5th International Biomaterials Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 細胞認識性バイオマテリアル設計によるES細胞からバイオ人工肝臓へのチャレンジ
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 カドヘリンマトリックス工学を応用した再生医療
3. 学会等名 第56回日本人工臓器学会大会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 高分子バイオマテリアル研究の歴史と未来-細胞認識性と非認識性は表裏一体である-
3. 学会等名 鶴田・赤池フォーラム in 九大 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤池 敏宏
2. 発表標題 Cadherin-Matrix Engineering in Cell-Recognizable Biomaterials
3. 学会等名 Chain-Japan Joint Symposium on Biomaterials 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	後藤 光昭 (Goto Mitsuaki) (80235001)	公益財団法人国際科学振興財団・その他部局等・主任研究員 (72101)	
研究 分担 者	関 禎子 (Seki Teiko) (90773309)	公益財団法人国際科学振興財団・その他部局等・研究員 (72101)	