

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：72101

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2014

課題番号：23220014

研究課題名(和文)細胞活性化型キメラマトリックスの設計によるES/iPS細胞の機能と分化過程の制御

研究課題名(英文)Regulation of functions and differentiation of ES/iPS cells by designing cell-recognizable chimera matrices

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・再生医工学バイオマテリアル研究所・所長

研究者番号：30101207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 157,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞接着分子として知られているE-カドヘリン分子をベースとしたキメラタンパク質E-カドヘリンFc分子の設計をふまえ、このE-カドヘリン-Fc固定型培養器材を用いることにより、ES/iPS細胞をコロニー化させずに、均一に分散した単一細胞状態での培養に成功した。さらに開発した新方法とコロニー形成させてしまう既存の方法を比較する為、発信される細胞内シグナルも比較・解析した。本研究によりES/iPS細胞の均一な未分化増殖・肝細胞・神経細胞への均一系での分化誘導とソーティング技術を確立しES/iPS細胞用まな板のコンセプトを確立した。

研究成果の概要(英文)：Novel E-cadherin-based engineered extracellular matrix showed fascinating results: (1) highly homogeneous proliferation and differentiation of definitive endoderm cells under single-cell level; (2) striking effect of matrix-dependent cell sorting for isolation and enrichment of mature hepatocytes and neural cells for possible elimination of contaminated and poorly differentiated cells; (3) the unique opportunity for continuous monitoring of cellular behavior in different stages of differentiation.

Taken together, our novel recombinant ECM is advantageous for generating homogeneous population of differentiated cells without any enzymatic stress and cell sorting as well as proliferation. We established a novel biomedical field in cadherin biology named as "Cadherin-Matrix Engineering" which can be applied to "Cell-cooking Plate" for ES/iPS cells.

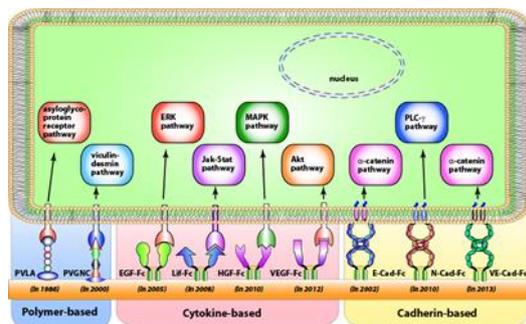
研究分野：複合領域

キーワード：ES/iPS細胞 再生医工学 細胞用まな板 細胞マトリックス設計 神経細胞 E-カドヘリン N-カドヘリン 均一系肝細胞反応

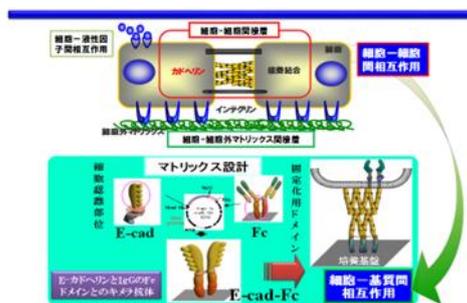
1. 研究開始当初の背景

本研究の代表者(赤池)は約 30 年前に、化学の領域で Breslow(コロンビア大)に提起され始めたバイオミメティックケミストリーをヒントに高分子合成化学をベースに“細胞認識性バイオマテリアル”の設計を目標としてこの領域に取り組んできた。

高分子合成化学をベースにした設計手法に加えて遺伝子工学をベースにした人工(キメラ)タンパク質設計も可能となった。様々な細胞認識性リガンドを“頭部”に有し、抗体 Fc 部(比較的疎水性に富む)を“尾部”に有するキメラ型の人工タンパク質は一方の細胞認識性バイオマテリアルの代表である糖質高分子と同様その両親媒性に基づき疎水表面に吸着し、水溶液相側に露出した親水性タンパク質リガンドは相手側の細胞を識別・接着・活性制御する。(図 1)さらに様々な増殖因子・サイトカイン類を選び、同じく Fc 部とキメラ化することによりこれまで唯一と考えられてきた天然マトリックス材料のコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン等々のようにインテグリン(細胞の接着用レセプター)と相互作用する接着材料とは異なる新規の細胞認識性マトリックスとしてデビューさせることに成功した。(図 2)



〈図 1 研究代表者が過去多数件提起し、実証してきた遺伝子工学に基づく人工的なキメラタンパク質からなる細胞認識・機能制御性バイオマテリアルの概況〉



〈図 2 細胞認識性分子の中で特に細胞間接着を担う膜たんぱく質カドヘリンを選び、キメラ抗体化(両親媒性 E-カドヘリン-Fc 分子設計)によって E-カドヘリンの固定材料化・Cell-cooking Plate の開発に成功した。〉

とりわけ細胞間接着分子カドヘリン(E, N, VE-等々)のキメラ化を実現することにより、材料表面は細胞用まな板(Cell-Cooking plate)としての自在な機能を果たすことに

展望を見出すことができた。現在、再生医療/組織工学分野での活躍が期待される各種の臓器構成細胞、ES 細胞や iPS 細胞を単一細胞レベルで接着させ、それらに増殖・分化誘導・ソーティング、遺伝子/薬剤付与等々の処理を自由自在に行うことが可能になるのではないかと考えるに至った。均一かつ単分散で未分化増殖させたり、シグナルを送ったり、肝細胞や神経細胞に分化させつつある細胞をキレート剤処理等で回収することも比較的容易である。これらの操作はあたかも ES/iPS 細胞が“細胞調理用のまな板(Cooking Plate)”にのせられて料理されたかのように見えたのが Cell-cooking Plate の名前の由来である。こうして、本プロジェクトで焦点を当てたキメラタンパク質型の細胞認識・機能制御性バイオマテリアルは、組織工学のみならず再生医療・DDS 領域にも次々に応用されていく可能性を有すると判断するに至った。

2. 研究の目的

(1) 研究の背景で述べたように本研究は細胞認識・機能制御性バイオマテリアル設計とその再生医工学的応用を視野に入れて、E-カドヘリン-Fc キメラタンパク質(その他 N, VE 型カドヘリン)をマトリックスとして、ES/iPS 細胞を筆頭とする各種の幹細胞の未分化増殖、大量培養そしてそれらを利用した肝細胞・神経細胞・心筋細胞等々への分化制御を達成することであった。また単一細胞(シングル状態)均一系でマウスの ES/iPS 細胞の実験系をヒト iPS 細胞系の制御に向けて注力することであった。また近未来において各分子の化学反応と同様に細胞反応をマトリックス表面を利用した均一反応系として制御するという重要な課題の実現に向けての基礎研究として ES/iPS 細胞の細胞内シグナル解析を明確に実施することである。

3. 研究の方法

研究成果の各項において記述する。

4. 研究成果

(1) E-カドヘリン-Fc キメラタンパク質(以下 E-カドヘリン-Fc と略)の設計と再生医工学的応用

① E-カドヘリン-Fc 分子の疎水性表面への吸着(固定)現象の界面科学的解析

すでに細胞認識性分子の中で特に細胞間接着を担うたんぱく質カドヘリンを選び、キメラ抗体(両親媒性 E-カドヘリン-Fc 分子設計)によって E-カドヘリンの固定材料化に成功していた。

本研究において、E-カドヘリン-Fc 分子の水溶液からポリスチレン表面への吸着過程を、主に水晶発振子法(QCM)、および酵素免疫法で解析し、本分子が単分子吸着し飽和することを明らかにした。

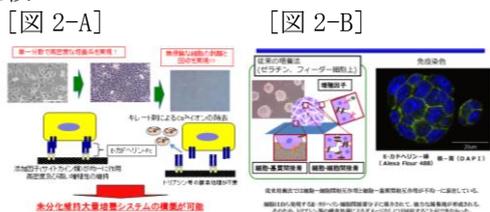
② E-カドヘリン-Fc 分子(固定表面上での)各種のマウス ES/iPS 細胞の培養

E-カドヘリン-Fc での ES/iPS 細胞の長期培

養に先立つ初期接着原理は細胞表面の膜タンパク質 E-カドヘリンと固定化 E-カドヘリン-Fc との Ca^{2+} イオンに依存した結合に基づいていること、したがって EDTA 等のキレート剤によって容易に表面から脱着することは先年報告した。

③ そこで本研究では、E-カドヘリン-Fc の未分化大量培養システムへの応用を検討した。本研究ではこの細胞接着の原理を ES/iPS の未分化大量培養に応用する研究を実施した。すなわち平均 10 回以上の繰り返し培養が可能であること。繰り返し培養しても単分子吸着させた E-カドヘリン-Fc は剥離・脱着することなく、比較的安定的に繰り返し利用できることが判明した。そこで、ファイバーメッシュ上にコートした上で培養・脱着実験をおこないゼラチンコートの場合のようなコロニー形成型の既存材料の場合と比較したところ顕著に異なり単一分散・均一系での培養が可能で E-カドヘリン-Fc が大量未分化培養に適したコーティング材料であることを明らかにした。

④ E-カドヘリン-Fc コート(単分散培養法)とコロニー形成してしまう既存の培養法の比較



[図 2-A] E-カドヘリン-Fc を用いた ES, iPS 細胞の均一・単分散系での細胞培養システムの確立とそのメカニズムの解析

[図 2-B] 現在、世界中で実施されている ES/iPS 細胞培養の重大な欠点“コロニー形成が不可避”をどう解決するか？

本実験によって各種のマウス ES 細胞(理研セルバンク提供)やマウス iPS 細胞(京大山中研より供与)が、LIF 分子依存条件下で単一(シングル細胞レベル)・未分化増殖することを見出した。これは他の分子コート表面では必ずコロニー形成しながら増殖する現象(図 2-B)とは顕著に異なり、数多くのメリットを有することが明らかになった。

(2) 本研究代表者グループによる (a) 単一(シングル細胞レベル)・未分化増殖の各種シグナル伝達系と m-RNA 発現系の包括的な解析。従来培養法(コロニー形成型培養法)との比較。

何故 E-カドヘリン-Fc 上でマウス ES/iPS 細胞はシングルな状態で未分化増殖し、一方ゼラチン他の既存のマトリックス上ではコロニー形成、分離に伴うトリプシン等酵素処理等の激しい傷害が不可避となり決定的不都合な方法となるのか？これを明らかにするために二つの代表的マトリックス上へのマウス ES/iPS 細胞の接着シグナルや遺伝子発現の違いを解析した結果の一例を図 3 に

示す。それぞれのマトリックス上で培養されたマウス ES 細胞の FAK, Paxillin, Actin, Rac1 等々のシグナルを観察した例においてもゼラチン上の培養では情報発信する細胞が極端にバラバラであるのに対し E-カドヘリン-Fc 上での ES 細胞は極めて均一なシグナル伝達に関与しており、本研究の主テーマである高度に均一な ES/iPS 細胞反応を行うための細胞用まな板 Cell-cooking Plate の達成を裏付けている。まだ未解明ながら両方において各種遺伝子発現が大きく異なることも判明した。

E-Cad-Fc provides homogeneous ESC/iPSC

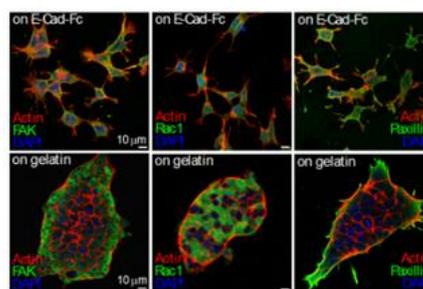


図 3 下段写真、ゼラチン上(既法・細胞が凝集しシグナル発信がバラバラである)。上段写真、E-カドヘリン-Fc 上で 3 日間未分化増殖させた系における重要な細胞内シグナルの相異

(3) 均一な反応場“ES/iPS 細胞まな板”上での細胞への効率の高い分化誘導

この E-カドヘリン-Fc コート表面を用いて単分散で増殖させたマウス ES 細胞に以下の条件で経時的に各種サイトカインを均一な系として相互作用させることにより 90%以上均一な肝細胞への分化誘導が実現できることが判明した。(図 4, 5)

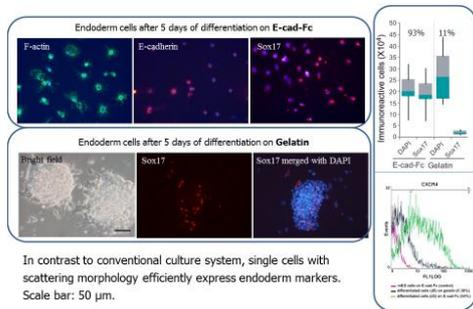
具体的には細胞用まな板で増殖させた単分散状態での ES 細胞に既に示したマウス ES 細胞から肝細胞への分化誘導を促進する手順でアクチビン・FGF・オンコスタチン M、デキサメサゾン等々の各種サイトカインやホルモンを経日的に加えることにより、単分散で接着状態にあった細胞の殆どをまず中内胚葉性に一率で分化させ(5 日経過後)次第にしかも均一な単一細胞系誘導で最終的にはアルブミン、アシアロ糖タンパク質レセプター、グリコーゲン蓄積等の成熟した肝細胞のマーカーとなる機能を有する細胞に分化誘導することに成功している。驚くべきことに約 20 日経過後もほぼ一率に単分散・均一系が保持されており既存のコロニー形成法に比べ圧倒的に高効率の分化誘導が達成できた。

(図 4 および図 5)

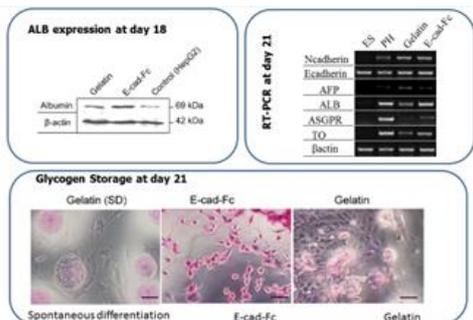
(均一かつ単分散で肝細胞に分化した細胞をキレート剤処理等で回収できる可能性も高い。初期過程では解析済で達成)

これらの操作はあたかも図 4、図 5 で前述したように ES/iPS 細胞が“細胞調理用のまな板(Cell-cooking Plate)”にのせられて料理

されたかのように見える。すなわちこのレシピに基づけば細胞を特異的に認識し固定できる様々なナノバイオマテリアルを設計した上で細胞まな板 Cell-cooking Plate 上にコートしてやれば様々な人工臓器開発に用いることが可能となる。



〈図4〉 E-カドヘリン-Fc コート表面(上段)でのES細胞のシングル肝細胞への分化誘導 下段:ゼラチン上(既法)右欄:2方法の分化収率の差

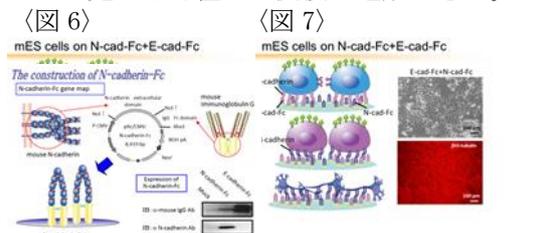


〈図5〉 E-カドヘリン-Fc シャーレ上での肝細胞への分化後期(ゼラチンと異なり E-カドヘリン-Fc 上のみで凝集することなくシングルでその殆どが肝細胞に分化していることがわかる)

(4) 均一反応場でマウス ES 細胞から神経ネットワークの形成

前項の ES 細胞(E-カドヘリン発現系)から同じ E-カドヘリン発現系を有する肝細胞への均一細胞系での分化誘導は E-カドヘリン-Fc コート表面でのみ全最終分化過程を誘導することができた。

一方、分化に伴い E から N-カドヘリンへ発現が変化する場合の実例として、単一細胞系で ES 細胞→神経細胞への分化を試みた。この場合、E-カドヘリン-Fc (50%)N-カドヘリン-Fc(50%)の共同固定表面を調製した。本系での細胞は分化に伴い E-カドヘリンから N-カドヘリンの発現系に変化する。E/N-カドヘリン-Fc 共固定の培養系で(図 7)に示すようにほぼ完全な神経への変換が達成できた。



〈図 6 N-カドヘリン-Fc の分子設計〉
 〈図 7 N-カドヘリン-Fc/E-カドヘリン-Fc 共固定(50 : 50)系での ES 細胞の均一な神経ネットワーク形成〉

(5) E-カドヘリン-Fc 上でのヒト ES/iPS 細胞の培養法の検討

E-カドヘリン-Fc を固定化した表面を用いることで、ヒト ES/iPS 細胞を維持できる事を以前に報告した (Nagaoka et al., BMC Dev. Biol., 2010)。しかしながら、いくつかのヒト iPS 細胞は、いずれも E-カドヘリン-Fc 上には接着するが増殖中に剥離する現象が観察され、安定した培養が不可能であることが明らかとなった。そこで、ヒト iPS 細胞が E-カドヘリン-Fc 上で培養できない問題の解決を試みた。

E-カドヘリンは同じ分子同士が結合する細胞間接着分子であるが、Ca²⁺イオンは E-カドヘリンの構造の安定性と相互作用に密接に関わっていることが知られている。これまでの研究では、E-カドヘリン-Fc を基盤表面に固定化するには Ca²⁺を含まないリン酸緩衝液 (PBS) を用いており、マウス ES 細胞 (Nagaoka M et al., PLoS ONE, 2006)、マウス胚性奇形腫細胞 (F9 細胞:Nagaoka et al., J. Cell. Biochem., 2008)、ヒト ES/iPS 細胞 (Nagaoka M et al., BMC Dev. Biol., 2010) いずれも問題なく培養が可能であったため、Ca²⁺イオンの必要性について検討していなかった。しかし、本件の問題点の原因の可能性として改めて検証したところ、Ca²⁺を含む PBS を吸着固定時に用いることで、培養 5 日後の細胞の生着性が顕著に改善できることが示された。培養初期 (3 時間) の接着細胞数は Ca²⁺の添加に依存していないことから、固定時の Ca²⁺イオンの添加が細胞の増殖に影響することが示唆された。

細胞の増殖性の変化が生じる理由として、接着基質である E-カドヘリン-Fc の安定性と固定化量の変化が考えられる。まず、安定性については、Ca²⁺を含む PBS と含まない PBS 中で 1 時間インキュベーションした後に SDS-PAGE で分解産物を検出したところ、顕著な分解は観察されなかった。次に、固定時の Ca²⁺イオンの添加による固定化量への影響を検討したところ、細胞の増殖性に差が見られた低濃度域 (5-10 μg/ml) で、顕著な差は見られなかった。そのため、Ca²⁺イオンの効果は固定化する E-カドヘリン-Fc の量ではなく、質的な変化を誘起していることが示唆された。

Ca²⁺イオン添加による増殖性改善のメカニズムを解明するために、ヒト繊維芽細胞から新たに iPS 細胞を樹立した。作製した 5 種類の iPS 細胞株を E-カドヘリン-Fc を固定した表面上で培養したところ、増殖性に差はあるが全ての細胞が低濃度 (5-10 μg/ml) で固定化した E-カドヘリン-Fc 上で、Ca²⁺イオンの添加に依存せず増殖できることが確認された。そのため、これら 5 種類のヒト iPS 細胞

胞と Ca²⁺イオン依存性がある 3 株について、遺伝子発現の違いを qPCR によって解析した。その結果、未分化なヒト iPS 細胞に特異的な遺伝子群の発現は大きな差が見られなかったが、細胞骨格の形成に関与する遺伝子の発現が Ca²⁺イオン依存性のある 3 株で高いことが示された。

以上の結果より、ヒト iPS 細胞の E-カドヘリン-Fc 上での増殖性には細胞種特異性があり、固定化する際に Ca²⁺を添加することで、すべての細胞が問題なく増殖することが示された。固定化する際に Ca²⁺の添加を必要とする細胞と必要としない細胞では、細胞骨格の形成に関わる遺伝子の発現に差が見られたことから、今後は細胞骨格形成シグナルについても比較することで、Ca²⁺依存性と増殖できないメカニズムの解明を行う必要があるだろう。

(6) E-カドヘリン-Fc 上でマウス ES/iPS 細胞とヒト ES/iPS 細胞の未分化増殖挙動の違いに関する考察と今後の計画

本研究を開始した時から、マウス ES/iPS 細胞については E-カドヘリン-Fc 上でシングルセルの状態でも均一に増殖する実験事実が再現性良く観察される一方でヒト ES/iPS では観察されない事実が悩まされ続けてきた。我々は ES 細胞のナイーブ性がマウスでは保証されている一方でヒト ES/iPS 細胞系では分化度が若干進んでおり(プライム型)これがために E-カドヘリン-Fc 上で単一細胞状態での、未分化増殖が実現しないと推定するに到っている。昨年(2014)秋、ケンブリッジ大学の高島、スミスが世界で初めてナイーブ型ヒト ES 細胞の樹立に成功した。幸い最近高島康弘氏が日本(京大)に帰国されるに到り本研究グループとの共同研究がスタートできる目度があった。本案件については近い将来是非とも解明を目指したいと考えている

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 32 件)

1. Qingyuan Meng, Chunsheng Tao, Zhiye Qiu, Toshihiro Akaike, Fuzhai Cui, Xiumei Wang. A hybrid substratum for primary hepatocyte culture that enhances hepatic functionality with low serum dependency. *Int J Nanomedicine*, 10: 2313-2323, (2015); DOI:10.2147/1jn.575011
2. Kakon Nag, Nihad Adnan, Koichi Kutsuzawa, Toshihiro Akaike: Cadherin-Fc Chimeric Protein-Based Biomaterials: Advancing Stem Cell Technology and Regenerative Medicine Towards Application. *INTECH* 137-164, (2014), doi:org/10.5772/58287
3. Fumihiro Aratsu, Ichiro Harada, Soichiro Yoshimura, Chong-Su Cho, Toshihiro Akaike, Yoh-ichi Tagawa: Dynamic

chemotactic response of fibroblasts to local stimulation using EGF-immobilized microbeads.

Biomaterials, 35, 2471-2476, (2014), doi:10.1016/j.biomaterials.2013.013.

4. Sultana N, Nakamura N, Hirose S, Akaike T, and Nag K. Congenital Heart Diseases and Biotechnology: Connecting by Connexin. *Advanced Materials Research*, 995, 85-112, 2014. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.995.85.

5. Nag K, and Akaike T. E-Cadherin-Fc Chimeric Protein-Based Biomaterial: Breaking the Barriers in Stem Cell Technology and Regenerative Medicine. *Advanced Materials Research*, 810, 41-76, 2013, doi:10.4025/www.scientific.net/AMR.810.41

6. Nag K, Sultana N, Akaike T. The curses and blessings of E-cadherin. *Human Genetics and Embryology*, 2014., doi:10.4172/2161-0436.1000118

7. Nag K, Sultana N, Kato A, Nakamura N, Drannik A, Akaike T, and Hirose S. Ligand-induced internalization, recycling and resensitization of adrenomedullin receptors depend not on CLR or RAMP alone but on the receptor complex as a whole. *General and Comparative Endocrinology*; May 2014, doi:10.1016/j.ygcen.2014.04.029.

8. Kakon Nag, and Toshihiro Akaike. E-Cadherin - Fc Chimeric Protein-Based Biomaterial: Breaking the Barriers in Stem Cell Technology and Regenerative Medicine. *In Advanced Materials Research*. 2013 September; 810. 41-76.3 (2013), doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.810.41

9. Jovic D, Sakaue-Sawano A, Abe T, Cho CS, Nagaoka M, Miyawaki A, Toshihiro A. Direct observation of cell cycle progression in living mouse embryonic stem cell on an extracellular matrix of E-cadherin. *SpringerPlus*, 2:585 (2013), doi:10.1186/2193-1801-2-585

10. Mattias L, Haque A, Adnan N, Akaike T. The effects of artificial E-cadherin matrix-induced embryonic stem cell scattering on paxillin and RhoA activation via α -catenin. *Biomaterials*. 1797-1806 (2014), doi:10.1016/j.biomaterials.2013.11.042

11. A. Haque, X-S. Yue, A. Motazedian, Y. Tagawa, T. Akaike Characterization and neural differentiation of mouse embryonic and induced pluripotent stem cells on cadherin-based substrata. *Biomaterials*, 33, 5094-106, (2012), doi:10.1016/j.biomaterials.2012.04.003.

12. Sakai S, Kim J, Hexig B, Okahata Y, Cho CS, Akaike T Adsorption behaviors of recombinant E-cadherin-IgG Fc fusion protein on polystyrene surface. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 94, 192-8, (2012), doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.01.031
13. Yue XS, Fujishiro M, Nishioka C, Arai T, Takahashi E, Gong JS, Akaike T, Ito Y. Feeder cells support the culture of induced pluripotent stem cells even after chemical fixation. *PLoS One*. 7(3), e32707, (2012), doi: 10.1371/journal.pone.0032707
14. Meng Q., Haque A, Hexing B. Akaike T., The differentiation and isolation of mouse embryonic stem cells toward hepatocytes using galactose-carrying substrata. *Biomaterials*, 33(5), 1414-27. (2012), doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.007
15. Minato A, Ise H, Goto M, Akaike T. Cardiac differentiation of embryonic stem cells by substrate immobilization of insulin-like growth factor binding protein 4 with elastin-like polypeptides. *Biomaterials*. 33(2), 515-23. (2012), doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.070
16. Haque A, Nagaoka M, Yue X-S, Duncan S.A., Akaike T. Artificial Acellular Feeder Layer: An Advanced Engineered Extracellular Matrix for Stem Cell Culture. *Embryonic Stem Cell*, INTECH (2011), DOI: 10.5772/15348
17. Haque A, Hexig B, Meng Q, Hossain S, Nagaoka M, Akaike T. The effect of recombinant E-cadherin substratum on the differentiation of endoderm-derived hepatocyte-like cells from embryonic stem cells. *Biomaterials*, 32, 2032-42, (2011), doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.070
18. Jovic D., Haque A, Hexing B, Nagaoka M, Akaike T., Control of Singular Cell Cycle Synchronization of Mouse ES Cells for Hepatocyte Differentiation on E-Cadherin Substratum. *J. Biotechnol. Biomaterial* 1:113, (2011) doi:10.4172/2155-952X.100011
- [学会発表] (計 25 件)
1. Toshihiro Akaike “Cadherin-Matrix Engineering in Cell-Recognizable Biomaterials” 9th TOIN International Symposium BME, 2014 年 11 月 18 日, Yokohama(招待講演)
2. Toshihiro Akaike “Cadherin-Matrix Engineering for new frontier of Cell Recognition Biomaterials” 7Th World Congress on Preventive and Regenerative Medicine (WCPRM2014), 2014 年 11 月 4 日～7 日, Chientan Youth Activity Center, Taipei, Taiwan(招待講演)
3. Toshihiro Akaike “Cadherin-Matrix

Engineering for new frontier of Cell Recognition Biomaterials” JSPS A3Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, 2014 年 10 月 8 日～9 日, Tokyo, Japan(招待講演)

4. Toshihiro Akaike “SUPER EFFECTIVE CAPATITE NANOPARTICLES AS A VERSATILE TOOL FOR GENE BASED NANO-MEDICINE DELIVERY” The 2nd International Symposium on Polymer Ecomaterials, 2014 年 8 月 22 日～26 日, Kunming, Chaina(招待講演)

[図書] (計 15 件)

1. 赤池敏宏, 長崎幸夫, 陳国平, NIMS, NIMS NOW, (2015)3-6
2. 赤池敏宏, 日本バイオマテリアル学会, 細胞認識性バイオマテリアルの設計とその組織工学・DDS への応用。バイオマテリアル-生体材料- 32 (1) 28-30, (2014)
3. Sharif Hossain, Ezharul Hoque Chowdhury, Nihad Adnan, Toshihiro Akaike, NOVA, BIOCOMPATIBLE APATITE NANO-PARTICLES:A VERSATILE TOOL FOR CELLULAR DELIVERY OF GENES, SIRNAS, DRUGS AND PROTEINS, (2015)225-242
4. Amranul Haque and Toshihiro Akaike. Differentiation of Embryonic Stem Cells into Endoderm-Derived Hepatocytes. Book name: Stem cells and cancer stem cells, Vol. 6. Edt. M.A. Hayat. Springer Science & Business Media B.V. (2012), doi: 10.1007/978-94-007-2993-3_6

[その他]

ホームページ等

<http://www.teamakaike.com/index.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤池 敏宏 (Akaike, Toshihiro)

国際科学振興財団・主席研究員

研究者番号: 30101207

(2) 研究分担者

小畠 英理 (Kobatake Eiry)

東京工業大学 大学院総合理工学研究科 教授

研究者番号: 00225484

(3) 研究分担者

長岡 正人 (Nagaoka, Masato)

福井大学 テニユアトラック推進本部助教

研究者番号: 90397050

(4) 研究分担者

伊勢 裕彦 (Ise Hirohiko)

九州大学 先端物質化学研究所 准教授

研究者番号: 10324253

(5) 研究分担者

原田 伊知郎 (Harada Ichiro)

東京工業大学 生命理工学研究科 講師

研究者番号: 00361759