

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：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25242044

研究課題名(和文) 幹細胞再生医療のための生物機能改変組織工学技術の開発

研究課題名(英文) Development of tissue engineering technology to modify biological functions for stem cell regeneration medicine

研究代表者

田畑 泰彦 (TABATA, Yasuhiko)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号：50211371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,800,000円

研究成果の概要(和文)：ゼラチンにスペルミンやポリエチレンジアミンを化学導入したカチオン化ゼラチンを作製し、コアセルベーション法を用いてそのナノ粒子を作製した。ナノ粒子に核酸(プラスミドDNAやsmall interfering RNA)を組み込み、未分化骨髄間葉系幹細胞とともに培養した。カチオン化ゼラチンナノ粒子は細胞内に取り込まれ、細胞内で核酸を徐放化した。その結果、有意に高い遺伝子発現と発現効果の持続時間の延長が認められた。ゼラチンからなる3次元のスポンジ足場を用いて、核酸含有カチオン化ゼラチンナノ粒子とともに幹細胞培養を行った。その結果、核酸の細胞内徐放化が見られ、遺伝子発現の抑制効果が認められた。

研究成果の概要(英文)：Cationized gelatin was prepared by a chemical introduction of spermine or ethylene diamine into gelatin. Cationized gelatin nanospheres incorporating plasmid DNA (pDNA) or small interfering RNA (siRNA) were formulated through a coacervation in the presence of pDNA or siRNA. When cultured with mesenchymal stem cells derived from the bone marrow, the cationized gelatin nanospheres were internalized into the cells, followed by the intracellular release of pDNA or siRNA. The biological activity of pDNA or siRNA was enhanced and the time period was prolonged to a significantly great extent compared with that of free pDNA or siRNA. Stem cells were cultured in a 3-dimensional gelatin sponge of scaffold combined with the nanospheres incorporating pDNA or siRNA. The cells proliferation was promoted while the biological activity of pDNA and siRNA of cells was also enhanced. It is concluded that the intracellular release technology is promising to promote the biological function of stem cells.

研究分野：生体組織工学

キーワード：幹細胞治療 生物機能改変 遺伝子導入材料 細胞培養基材 徐放化

1. 研究開始当初の背景

人工臓器に完全に依存している再建外科治療は、現在、臨床に大きく貢献しているものの、手術侵襲が大きく、補助できる機能が単一であるという欠点をかかえている。一方、臓器移植もドナー不足に加えて、免疫拒絶抑制剤の副作用に問題がある。このように、これまでの2大先端治療に限界が見えてきている状況の中で、細胞の増殖分化能力を最大限に活用、生体のもつ自然治癒力を介して、自己の生体組織、臓器の再生修復を促進する試みがある。この再生医療が実現できれば、人工臓器も免疫抑制剤も用いない第3の治療法となり、入院期間の短縮による医療費削減、従来の治療法の適応拡大や難治性疾患治療への道も開かれ、その経済的、社会的な意義が大きいことは疑いない。再生医療には2つの治療アプローチがある。1つ目は、細胞移植による生体組織の再生治療である。2つ目が、バイオマテリアルと医工学技術を利用して、細胞の増殖分化を促し、生体組織の再生治療を行う生体組織工学アプローチである。この2つのアプローチで共通することは、よい生物機能をもつ細胞を調製することである。これにより再生治療のための移植細胞の供給が可能となることに加え、再生治療を科学的に支える細胞の基礎生物医学研究のさらなる発展につながる。細胞移植と組織工学の2つのアプローチは、これまで別々に行われてきたが、これらをうまく組み合わせることで、より治療効果が高まることが期待される。

幹細胞に対する遺伝子導入は、生物医学研究分野で盛んに行われているが、そのほとんどがウイルスを用いた方法である。この方法では、ウイルスを用いることから、得られた研究成果の臨床応用へのバリアが高い。また、その研究にもウイルス利用のための特別な施設が必要となる。そこで、本研究では、ウイルスを用いない幹細胞への物質の導入技術を開発する。細胞内導入のための非ウイルス性材料の開発は、国内外においても多く行われている。しかしながら、材料自体のデザイン、合成に関する研究がほとんどであり、導入効率に大きく影響を与えると考えられる培養方法、培養技術についての検討は皆無に等しい。また、遺伝子導入に関するウイルスと非ウイルス性材料との性能の違いは、その遺伝子発現レベルと発現期間である。どちらの性能も前者が後者よりも優れている。しかしながら、これまでの非ウイルス材料の研究では、遺伝子発現レベルに対する技術検討がほとんどであり、幹細胞の機能改変に重要となる発現期間の制御についての研究報告は皆無に等しい。もちろん、加えて、幹細胞移植による再生医療を目的とした遺伝子改変技術による幹細胞の機能増強についての研究はまだまだ少なく、未熟であるのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、幹細胞再生医療を目指した細胞機能を高めるための組織工学的技術の開発である。これまでに、われわれは幹細胞の増殖、分化を *in vitro* および *in vivo* で促すための足場材料、細胞増殖因子の作用増強のための利用法および幹細胞との組み合わせ技術などについての研究を進めてきている。すでに、それらの研究成果の一部を利用した血管や骨の再生治療が開始され、生体組織工学による再生治療が現実のものとなっている。加えて、幹細胞を状態よく増殖させるための培養技術についての研究も行ってきている。一方、幹細胞への遺伝子導入については、細胞毒性の少なく、かつ遺伝子発現レベルの高い材料導入技術に関する基礎的知見を積み重ねてきた。これらの研究を通して、幹細胞へ遺伝子を人為的に導入することによって、細胞の生物機能を改変、増強できる可能性を見出した。また、先行研究の中で、遺伝子発現期間の制御が細胞機能の改変には重要であること、また、静置細胞培養法に比べて、振とうあるいは旋回細胞培養の方が遺伝子発現レベルが高まることがわかった。本研究では、これらの研究成果を基に、幹細胞での遺伝子発現期間を制御する材料技術の開発とそれと培養方法との組み合わせによる幹細胞機能の改変、増強について、*in vitro* および *in vivo* 動物実験で評価する。

本研究の独創的な点は、遺伝子発現期間の制御に重点をおいた遺伝子導入材料と導入のための培養技術との組み合わせによる効率的な幹細胞の機能改変である。すでに、われわれは、細胞内で遺伝子を徐放(徐々に放出)することが遺伝子発現期間の延長に有効であることを見出している。本研究では、この遺伝子の細胞内徐放技術を活用し、遺伝子発現期間の制御を最適化する。加えて、細胞の状態が悪ければ、その機能改変、増強はうまくいかない。そこで、細胞の状態に大きく影響を与える細胞培養基材(例えば、基材の化学組成や力学的性質など)、あるいは細胞への栄養、酸素の供給にかかわる培養方法の改良(例えば、培養条件の変化やバイオリアクタの利用)などを積極的に取り入れる。これによって、よい培養状態の下で、幹細胞に遺伝子を導入し、その生物機能の増強を目指す。もちろん、幹細胞治療の実現には、移植されるための幹細胞の機能に関する基礎生物医学研究の進歩も必要である。この遺伝子改変技術は、遺伝子導入が困難といわれているES細胞にも適用可能であり、ES細胞の分化メカニズム、分化制御の研究の推進や創薬への応用研究にも活用できる。また、iPS細胞の分化誘導のための遺伝子技術としても期待できる。この研究目的が達成されれば、再生医療のKey要因である幹細胞の移植後の生存率と、治療効果の向上に関する問題は解

決でき、次世代の幹細胞治療の実現に向けての大きな一歩となることは疑いない。また、研究成果は治療を科学的に支える幹細胞の生物研究、細胞を用いた創薬研究にも応用可能である。幹細胞の分化誘導により種々の生体組織、臓器の再生修復治療が可能となり、その社会的、学術的な意義の大きいことは言うまでもない。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、遺伝子導入と細胞内徐放のための非ウイルス性材料のデザインと作製、遺伝子導入培養のための幹細胞培養基材、培養方法のデザインと創製、幹細胞の機能改変の評価、そして機能改変幹細胞を用いた再生治療効果の動物実験による評価の4つの柱からなっている。カチオン化ゼラチンとプラスミド DNA とを用いたコアセルベーション法でナノ粒子を作製する。ナノ粒子を化学架橋後、幹細胞に取り込ませ、細胞内でのナノ粒子の分解とプラスミド DNA の徐放性を評価する。遺伝子発現レベルと期間に与えるプラスミド DNA の細胞内徐放性の影響を調べる。生体吸収性3次元スポンジ足場を作製、それらとナノ粒子とを組み合わせる。振とう、旋回、培養液の循環型の培養装置による遺伝子導入細胞培養を行い、遺伝子発現を調べる。遺伝子導入法、培養基材、培養方法などの点から幹細胞の機能改変について総合的に考察する。

(2) 遺伝子導入のための非ウイルス性材料として、ゼラチンにスペルミンなどのジアミン化合物を反応させることによって、カチオン化ゼラチンを作製する。カチオン化ゼラチンとプラスミド DNA や small interfering (siRNA) を含む水溶液中へ有機溶媒を加えることで、コアセルベーションを形成、プラスミド DNA や siRNA を含有したカチオン化ゼラチンからなるナノ粒子を作製する。得られたナノ粒子はグルタルアルデヒドあるいは熱脱水処理によって架橋する。架橋の程度によってナノ粒子の分解性とそれにもなうプラスミド DNA や siRNA の徐放性を制御する。次に、得られたナノ粒子を培養液中加入した後、通常の培養プラスチックシャーレで、幹細胞とともに培養、遺伝子発現活性を評価する。この方法は通常の遺伝子導入法である。幹細胞としては骨髄中に存在する未分化骨髄間葉系幹細胞を用いる。ゼラチンの分子量、アミン化合物の導入率などが遺伝子発現レベルに与える影響について検討する。放射性同位体を用いてカチオン化ゼラチンナノ粒子の細胞内取り込み、細胞内でのナノ粒子の分解性とプラスミド DNA や siRNA の細胞内での徐放性について調べ、徐放性が遺伝子発現レベルと発現期間に与える影響について調べる。

ポリ乳酸などの生体吸収性合成高分子、ゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸などの天

然高分子、およびそれらの複合体などから3次元のスポンジ足場を作製する。足場スポンジ材料の力学特性が細胞の増殖、その生物機能に影響を与えることが知られている。そこで、作製されたスポンジの力学特性を評価する。そのために、ユニバーサルレオメーターを購入する。これらのスポンジに未分化骨髄間葉系幹細胞を播種する。で作製したプラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子を培養液中加入し、培養を行い、遺伝子発現活性を評価する。放射性同位体を用いてナノ粒子からのプラスミド DNA 徐放性を調べ、それと遺伝子発現レベルと期間との関連性について検討する。

で作製したプラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子とともに細胞接着物質を培養プラスチックシャーレ上にコーティングする。その後、その上で未分化間葉系幹細胞を培養、遺伝子発現を調べる。この遺伝子導入法 (subfection 法) は、前述した通常の遺伝子導入法とは異なり、細胞は常に、プラスミド DNA や siRNA 含有ナノ粒子と接触した状態で培養される。放射性同位体を用いてカチオン化ゼラチンナノ粒子の細胞内取り込み、細胞内でのナノ粒子の分解とプラスミド DNA や siRNA の細胞内徐放性について調べる。次に、プラスミド DNA や siRNA の徐放性が遺伝子発現レベルと発現期間に与える影響について検討する。

静置ではなく、振とう、培養装置 (バイオリアクタ) をデザイン、作製する。2) で述べたように3次元スポンジ足場を用いた遺伝子導入培養を、バイオリアクタを用いることで行い、遺伝子発現を調べる。それと静置培養による遺伝子発現と比較検討する。カチオン化ゼラチンナノ粒子からのプラスミド DNA や siRNA 徐放性と遺伝子発現レベルと期間との関連性について調べる。また、細胞の状態について生化学的、分子生物学的に評価する。

4. 研究成果

(1) 遺伝子導入のための非ウイルス性材料として、ゼラチンにスペルミンなどのジアミン化合物を反応させることによって、カチオン化ゼラチンを作製した。ゼラチン濃度およびジアミン濃度、反応温度、反応時間などを変えることによって、ゼラチンのアミノ基導入を変えることができた。アミノ基導入の違いによってカチオン化度の異なるカチオン化ゼラチンを作製できた。カチオン化ゼラチンとプラスミド DNA や siRNA と含む水溶液中へ有機溶媒を加えることで、コアセルベーションを形成、プラスミド DNA や siRNA 含有したカチオン化ゼラチンからなるナノ粒子を作製した。コアセルベーション条件を変えることで、カチオン化ゼラチンナノ粒子のサイズが 100-500nm 範囲で変化した。

得られたナノ粒子はグルタルアルデヒドあるいは熱脱水処理によって架橋したところ、異なる架橋度のカチオン化ゼラチンナノ粒

子を得ることが可能となった。得られたカチオン化ゼラチンナノ粒子をコラゲナーゼ含有リン酸緩衝溶液 (PBS) で分解性を評価した。その結果、架橋条件によってナノ粒子の分解性を変化できることがわかった。また、コラゲナーゼ濃度の分解は速くなった。次にカチオン化ゼラチンをプラスミド DNA や siRNA 水溶液を用いてコアセルベーションを形成させ、プラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子を調製した。このしみ込み過程でアニオン性のプラスミド DNA や siRNA がカチオン化ゼラチンとポリイオンコンプレックス形成によって、プラスミド DNA や siRNA がナノ粒子を内に物理化学的に固定化される。プラスミド DNA や siRNA 含有 PBS 中で 37℃、振とうすることで、ナノ粒子からのプラスミド DNA や siRNA の放出挙動を調べた。PBS 中では、プラスミド DNA や siRNA は全くカチオン化ゼラチンナノ粒子からは放出されなかった。これは、PBS 中では、ナノ粒子が分解、水可溶化されないこと、さらにプラスミド DNA や siRNA がカチオン化ゼラチンとポリイオンコンプレックスにより、ナノ粒子内に固定化されていることが理由であると考えられる。しかしながら、コラゲナーゼ含有 PBS 中では、プラスミド DNA や siRNA の放出が見られた。また、コラゲナーゼが濃度の増加にともないプラスミド DNA や siRNA 放出量は増加した。以上の結果により、PBS 中では、ナノ粒子は分解されない、ところが、コラゲナーゼが存在下では、ナノ粒子は分解され、それとともにカチオン化ゼラチンが水可溶化される。その結果プラスミド DNA や siRNA のナノ粒子からの放出が行われたことを示している。この徐放化システムはナノ粒子の分解にともなってプラスミド DNA や siRNA が放出される。また、そのプラスミド DNA や siRNA はカチオン化ゼラチンの分解断片とともにナノ粒子から放出される。次に、得られたナノ粒子を培養液中加入した後、通常の培養プラスチックシャーレで、幹細胞とともに培養、遺伝子発現活性を評価した。幹細胞としては骨髄中に存在する未分化骨髄間葉系幹細胞を用いた。プラスミド DNA や siRNA 含有ゼラチンナノ粒子は幹細胞内に取り込まれた。また、ナノ粒子の取り込まれたプラスミド DNA や siRNA による細胞毒性は見られなかった。プラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子は細胞内で時間とともに分解された。その分解挙動はナノ粒子の架橋度によって制御することができた。プラスミド DNA や siRNA の生物活性を評価したところ、遊離プラスミド DNA や siRNA に比較して、プラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子では、生物活性レベルは有意に高く、また、その活性持続時間が延長することがわかった。持続時間は、ナノ粒子の架橋度が高まるとともに延長した。プラスミド DNA や siRNA は細胞内でナノ粒子の分解とともに放出されていると考えられる。その結果、放

出されたプラスミド DNA や siRNA が継続的に活性を發揮し、プラスミド DNA や siRNA の生物活性が延長されたと考えられる。ゼラチンの分子量やアミノ化合物の導入率を変化させてカチオン化ナノ粒子を作製した。プラスミド DNA や siRNA 含有ナノ粒子を調製後、幹細胞に対する生物活性を評価した。その結果、ゼラチン分子量やアミノ基導入率の生物活性に対する有意な影響は見られなかった。しかし、アミノ基導入率が低い場合には、導入率の高い場合に比べて、ナノ粒子からプラスミド DNA や siRNA が急速に放出され、プラスミド DNA や siRNA の生物活性の延長は認められなかった。

(2) ポリ乳酸などの生体吸収性合成高分子、ゼラチン、コラーゲン、ヒアルロン酸などの天然高分子、およびそれらの複合体などから 3 次元のスポンジ足場を作製した。足場スポンジ材料の力学特性が細胞の増殖、その生物機能に影響を与えることが知られている。そこで、作製されたスポンジの力学特性を評価した。その結果、スポンジ作製時での高分子材料の濃度および架橋処理条件によって力学特性が変化した。そのために、これらのスポンジに未分化骨髄間葉系幹細胞を播種、プラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子を培養液中加入し、培養を行い、遺伝子発現活性を評価した。スポンジ内で幹細胞が増殖することがわかった。プラスミド DNA や siRNA カチオン化ゼラチンナノ粒子を含むスポンジ内でも、同様に細胞は増殖した。幹細胞内へのナノ粒子の取り込みも見られ、それとともにプラスミド DNA や siRNA の生物活性が認められた。この場合にも、遊離プラスミド DNA や siRNA に比べて生物活性の有意な増強と持続時間の延長が実現された。

(3) プラスミド DNA や siRNA 含有カチオン化ゼラチンナノ粒子とともに細胞接着物質を培養プラスチックシャーレ上にコーティングした。その後、その上で未分化間葉系幹細胞を培養、遺伝子発現を調べた。この遺伝子導入法 (subfection 法) は、前述した通常の遺伝子導入法とは異なり、細胞は常に、プラスミド DNA や siRNA 含有ナノ粒子と接触した状態で培養される。放射性同位体を用いてカチオン化ゼラチンナノ粒子の細胞内取り込み、細胞内でのナノ粒子の分解とプラスミド DNA や siRNA の細胞内徐放について調べた。その結果、subfection 法に対してもプラスミド DNA や siRNA 含有ゼラチンナノ粒子は有効に働き、幹細胞内でのプラスミド DNA や siRNA の放出と生物発現の延長が認められた。加えて、放出時間と生物活性の持続時間との関連性を示唆する結果も得られた。

(4) 静置ではなく、振とう型の培養装置 (バイオリアクタ) をデザイン、作製した。(2) で述べたように 3 次元スポンジ足場を用いた

遺伝子導入培養を、バイオリアクタを用いることで行い、遺伝子発現を調べた。振とう培養の実験結果を静置培養による結果と細胞の増殖、状態および遺伝子発現に関して、比較検討した。その結果、静置培養に比べて、振とう培養によって細胞の増殖が高まることわかった。細胞のミトコンドリア活性をMTT法で調べたところ、振とう培養することにより、ミトコンドリア活性が高まることわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Zhang TY, Huang B, Wu HB, Wu JH, Li LM, Li YX, Hu YL, Han M, Shen YQ, Tabata Y, Gao JQ. Synergistic effects of co-administration of suicide gene expressing mesenchymal stem cells and prodrug-encapsulated, liposome on aggressive lung melanoma metastases in mice, *J Control Release*, 査読有, 2015, 209 巻, 260-71
DOI: 10.1016/j.jconrel

Hu Y.L, Miao P.H, Huang B, Zhang T.Y, Hu Z.J, Tabata Y, Gao J.Q. Reversal of tumor growth by gene modification of mesenchymal stem cells using spermine-pullulan/DNA nanoparticles, *J Biomed Nanotech*, 査読有, 10 巻, 2015, 299-308

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reversal+of+tumor+growth+by+gene+modification+of+mesenchymal+stem+cells+using+spermine-pullulan%2FDNA+nanoparticle>

Higuchi A, Kao SH, 13 人中 13 番目, Umezawa A, Long-term xeno-free culture of human pluripotent stem cells on hydrogels with optimal elasticity, *Sci Rep*, 査読有, 5 巻, 2015, 18136
DOI: 10.1038/srep18136

Higuchi A, Wang CT, 8 人中 8 番目, Umezawa A, A hybrid-membrane migration method to isolate high-purity adipose-derived stem cells from fat tissues, *Sci Rep*, 査読有, 5 巻, 2015, 10217
DOI: 10.1038/srep10217

Higuchi A, Ling QD, 10 人中 10 番目, Umezawa A, Generation of pluripotent stem cells without the use of genetic material, *ab Invest*, 査読有, 95 巻, 2015, 26-24
DOI: 10.1038/labinves

Zhang T.Y, Huang B, Yuan Z.Y, Hu Y.L, Tabata Y, Gao J.Q. Gene recombinant bone marrow mesenchymal stem cells as a tumor-targeted suicide gene delivery vehicle in pulmonary metastasis therapy using non-viral transfection. 査読有. *Nanomedicine*, 10 巻, 2014, 257-67
DOI: 10.1016/j.nano

Tan G.K, Tabata Y. Chondroitin-6-sulfate attenuates inflammatory responses in murine macrophages via suppression of NF- κ B nuclear translocation, *Acta Biomater*, 査読有, 10 巻, 2014, 2684-92
DOI: 10.1016/j.actbio

Husain SR, Ohya Y, Toguchida J, Puri RK, Current Status of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells, *Tissue Eng Part B Rev*, 査読有, 2014, 189
DOI: 10.1089/ten.TEB

Toguchida J, Regenerative medicine for bone diseases using mesenchymal stem cell, *Inflammation and Regeneration*, 査読有, 33 巻, 2013, 48-53

〔学会発表〕(計12件)

Chun Jui, H., Jun-ichir, J., Megumi, S., Yasuhiko, T., Preparation of cationized gelatin nanospheres for the intracellular controlled release of mRNA, 2015 The Annual Meeting of Japanese Society for Biomaterials, 2015.11 (Kyoto)

Yamamoto, M., Toda, H., Tabata, Y. Sandwich culture with bio-functional hydrogels as a three-dimensional culture technique to induce osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress*, 2015.9. (Boston, USA)

山本雅哉、生体材料を利用した3次元微小環境の in vitro 構築、第8回ナノバイオ若手ネットワークシンポジウム、2015.6 (岐阜)

青山朋樹、戸口田淳也、間葉系細胞を用いた骨壊死治療、第88回日本整形外科学会学術総会、2015.5 (神戸)

戸口田淳也、骨格系病態に対する幹細胞の医療応用、第14回再生医療学会総会、

2015.3 (横浜)

西本慶喜、城潤一郎、田畑泰彦、siRNA細胞内導入キャリアとしての PEI 導入ゼラチンの作製、第 36 回日本バイオマテリアル学会大会、2014.11 (東京)

西本慶喜、城潤一郎、田畑泰彦、siRNA細胞内導入キャリアとしての PEI 導入ゼラチンの作製、日本バイオマテリアル学会第 9 回関西若手研究発表会、2014.8 (京都)

Toguchida J, Aoyama T, 10 人中 1 番目, An exploratory clinical trial for idiopathic osteonecrosis of femoral head by cultured autologous multipotent mesenchymal stromal cells augmented with vascularized bone grafts, 第 12 回 ISSCR, 2014.6 (Vancouver, Canada)

永田純平、松井誠、田畑泰彦、ラパマイシンの細胞内徐放化による細胞内オートファジー制御、第 35 回バイオマテリアル学会、2013.11 (東京)

永田純平、松井誠、田畑泰彦、生体吸収性微粒子を用いたラパマイシンの細胞内徐放、第 8 回関西若手研究発表会、2013.8 (大阪)

永田純平、松井誠、田畑泰彦、ラパマイシンの細胞内徐放化を目的とした生体吸収性微粒子の作製、第 59 回高分子研究発表会、2013.7 (神戸)

Jo, J., Aoki, I., Saga, T., Tabata, Y. Visualization of therapeutic angiogenesis by a polymer-based magnetic resonance contrast agent, The International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, 2013.4. (Salt Lake City, USA)

〔図書〕(計 1 件)

山本雅哉、田畑泰彦、株式会社エヌ・ティー・エス、第 1 編細胞の計測・操作のための要素技術 第 2 章分化制御と組織構築のための培養基材 第 1 節 機能性ハイドロゲルを用いた三次元足場材料の開発。三次元ティッシュエンジニアリング 細胞の培養・操作・組織化から品質管理、脱細胞化まで (大政健史、福田淳二監修)、2015、59 - 66

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田畑 泰彦 (TABATA, Yasuhiko)
京都大学・再生医科学研究所・教授
研究者番号: 50211371

(2) 研究分担者

山本 雅哉 (YAMAMOTO, Masaya)
京都大学・再生医科学研究所・准教授
研究者番号: 10332735

梅澤 明弘 (UMEZAWA, Akihiro)
国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・副所長/再生医療センター長
研究者番号: 70213486

戸口田 淳也 (TOGUCHIDA, JYUNYA)
京都大学・再生医科学研究所・教授
研究者番号: 40273502

(3) 連携研究者

該当なし