

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293036

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞の肝細胞及び腸管上皮細胞への分化と初回通過効果予測モデル系の構築

研究課題名(英文) Differentiation of human iPS cells into hepatocytes and enterocytes: Development of first pass effect assessment model

研究代表者

松永 民秀 (Matsunaga, Tamihide)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40209581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)は、再生医療のみならず薬物動態試験や毒性試験など、創薬研究への利用も期待されている。本研究において、三次元スフェロイド培養法は薬物代謝酵素の遺伝子発現および活性を上昇させることから、ヒトiPS細胞由来肝細胞の機能を亢進させることを明らかにした。また、低分子化合物PD98059、5-aza-2-deoxycytidineおよびA-83-01は、ヒトiPS細胞からの薬物動態学的機能を有する腸管上皮細胞への分化に有効であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Human induced pluripotent stem (iPS) cells are expected to be applicable not only in regenerative medicine but also in drug development such as pharmacokinetic and toxicokinetic studies. In this study, the differentiation in 3D sphere culture was increased the gene expressions or the activity of drug metabolizing enzymes and improved the function of human iPS cell-derived hepatocytes. The small-molecule compounds, PD98059, 5-aza-2-deoxycytidine and A-83-01, were effective in generating pharmacokinetically functional enterocytes from human iPS cells. MEK, DNMT, and TGF- inhibitors can be used to promote the differentiation of human iPS cells into pharmacokinetically functional enterocytes.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：ヒトiPS細胞 分化誘導 肝細胞 腸管上皮細胞 初回通過効果 薬物代謝酵素 薬物トランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

ヒト iPS 細胞は、再生医療と共に創薬研究への利用が期待されている。現在まで、iPS 細胞の肝細胞への分化誘導にサイトカイン類の液性因子を用いる方法が多数報告されている。申請者らは低分子化合物の添加により、最低限の液性因子の添加で肝細胞マーカーや薬物代謝酵素の顕著な発現量増加及び代謝酵素の誘導など、ヒト凍結肝細胞とほぼ同等の機能を獲得することを明らかにした。しかし、申請者も含め、肝細胞分化研究に共通で最大の問題は、iPS 細胞由来肝細胞が胎児様の性質を有していることである。一方、iPS 細胞から腸管組織への分化に関する知見は肝細胞と比較すると非常に乏しい。申請者らは、ヒト iPS 細胞を薬物代謝活性及び誘導性を有する腸管上皮細胞に分化する方法を確立した。しかし、分化効率がまだ低く、細胞形態や細胞膜透過性評価がこれからなど、実用化にはまだ解決すべき課題が残されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、ヒト iPS 細胞より薬物代謝能及び薬物輸送能を有し、薬物動態試験に利用可能な肝細胞および腸管上皮細胞を効率よく、かつ選択的に分化誘導する方法を確立する。また、これらを組み合わせることで吸収と小腸初回通過代謝を考慮した初回通過効果を予測するモデル系を構築することを目的とした。

## 3. 研究の方法

**細胞：**国立成育医療研究センターの梅澤博士らにより樹立されたヒト iPS 細胞 (Windy) を用いた。

**スフェロイド (細胞塊) での浮遊培養による三次元培養による肝細胞への分化：**ヒト iPS 細胞株 Windy を用い、分化誘導は既存の報告 (標準プロトコル) に従い 25 日間かけて肝細胞へ分化させた。浮遊培養 (3D 群) は分化誘導の途中からポリマー-FP001、FP002 および FP003 (日産化学工業) を添加した分化培地を用いて行い、コントロールとして同様のポリマー含有培地を用いて平面培養にて分化誘導を行った (2D 群)。

**腸管上皮細胞への分化誘導：**ヒト iPS 細胞を activin A により内胚葉へ、FGF2 により小腸幹細胞へ分化させた。その後、EGF と低分子化合物を組み合わせることで培養することで小腸上皮細胞へと分化させた。

## 4. 研究成果

### (1) ヒト iPS 細胞から肝細胞への分化

分化誘導 12 日目において細胞を剥離し、FP001 を 0.015% 添加した分化培地を用いて浮遊培養による分化誘導を行った。その結果、肝細胞特異的な遺伝子の発現が経時的に上

昇し、肝細胞に分化したことが認められた。しかし、得られるスフェロイドの数が少なく、大きさが不均一であったことから、より効率良く均一なスフェロイドを得る方法が必要であると考えられた。

そこで、スフェロイド形成培養容器である EZSPHERE に 1,000 cells/スフェロイドとなるように播種し、スフェロイドを形成させた後、浮遊培養にて肝細胞へ分化させた。その結果、直径 100–200  $\mu\text{m}$  のスフェロイドを得ることができたが、ポリマーの濃度や浮遊培養開始時期を検討しても、2D 群と比較して 3D 群における分化の向上は認められなかった。原因として、スフェロイドのサイズが大きく、分化誘導に必要な因子がスフェロイドの中まで到達していないことが考えられた。そのため、スフェロイド周囲の細胞は分化効率が向上していても、中心部の細胞は分化誘導が向上していないのではないかと考えられた。

より小さなスフェロイドにするため、スフェロイド形成ウェルがより小さく数の多い Elplasia に 50 cells/スフェロイドとなるように細胞を播種した結果、直径 50–100  $\mu\text{m}$  のスフェロイドを得ることができた。その後、FP001 を含めた 3 種類のポリマーを用いて浮遊培養による分化誘導を行ったところ、いずれのポリマーにおいても CYP3A4 の遺伝子発現量が標準プロトコル群と比較して有意に上昇した。このことから、浮遊培養が肝細胞への分化誘導に効果的であることが示唆された。一方、スフェロイドを小さくしたため、スフェロイドの回収が困難となり、FP001 では分化終了時に得られたスフェロイドの数が大幅に減少した。そこで、回収が行いやすかったポリマー-FP003 にてさらに評価を行った。FP003 の添加濃度の検討を行ったところ、添加濃度に依らず様々な薬物動態関連遺伝子の発現が平面培養と比較して浮遊培養により上昇した。また、CYP1A2 活性についても浮遊培養において平面培養よりも有意な上昇が認められた。

### (2) ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化

小腸上皮細胞マーカーである sucrase-isomaltase の mRNA 発現量は、複数の低分子化合物 (PD98059、5-aza-2'-deoxycytidine および A-83-01) の添加により、コントロール群と比較して顕著に上昇した。また、主要な薬物代謝酵素である CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、UGT および SULT の活性が認められた。さらに、CYP3A4 mRNA の発現は、 $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$  により顕著に誘導された。その結果、小腸における薬物動態の予測に有用である可能性が示唆された。

**ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化に対する MEK、DNMT および TGF- $\beta$  阻害の効果** PD98059、5-aza-2'-deoxycytidine および A-83-01 の主要な作用である MEK、DNMT および TGF- $\beta$  阻害作用を有する化合

物を用いてヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化に対する影響を評価した。低分子化合物添加群は非添加群と比較して小腸幹細胞マーカーである leucine-rich repeat containing G-protein-coupled receptor 5 (LGR5) の発現は減少した。一方、腸管上皮細胞特異的マーカーである sucrase-isomaltase の発現は同等もしくはそれ以上に増加した。小腸に発現するペプチドトランスポーター (solute carrier family 15 member 1/peptide transporter 1 (SLC15A1/PEPT1)) と主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 の発現は低分子化合物添加群において概ね増加した。そこで、MEK、DNMT、および TGF- $\beta$  阻害剤の中でも腸管への分化により効果が認められた MEK inhibitor II、zebularine および GW788388 を選び、それら 3 化合物の組み合わせが分化に与える効果について検討した。その結果、MEK inhibitor II、zebularine および GW788388 の組み合わせにおいても、PD98059、5-aza-2'-deoxycytidine および A-83-01 の組み合わせと同様の分化促進効果が認められた。これらの結果より、MEK、DNMT および TGF- $\beta$  の阻害は、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化を促進させることが示唆された。

そこで、作製したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の薬物動態学的機能についても解析を行った。その結果、低分子化合物を用いて分化させた群で、CYP1A1/2、2B6、2C9、2C19、2D6、UGT および SULT の代謝活性が認められた。特に、CYP1A1/2 と CYP2B6 の活性は MEK inhibitor II、zebularine および GW788388 を添加することによって有意に上昇した。また、小腸において最も重要な薬物代謝酵素である CYP3A4 について mRNA の発現、代謝活性および誘導能について検討を行った。CYP3A4 mRNA 発現は低分子化合物の添加によって 4.1 倍から 6.0 倍まで増加した。また、低分子化合物を添加した群において  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> の添加によって mRNA 発現は 6.4 倍から 31.9 倍の誘導が認められた。CYP3A4/5 の活性も低分子化合物の添加によって上昇した。さらに、それらの活性は  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> の添加によって約 3 倍誘導された。これらの結果より、MEK、DNMT および TGF- $\beta$  の阻害はヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化促進および薬物代謝酵素活性や薬物応答性など薬物動態に関連する機能の獲得に効果的であることが示唆された。

ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞における薬物の輸送能および膜透過性の評価 PEPT1 の基質である glycylsarcosin を用いて取り込み試験を行ったところ、時間依存的な取り込み量の増加が認められた。また、PEPT1 の阻害剤として知られる ibuprofen の添加および取り込み温度を 4 に低下させることによって、その取り込み量は有意に減少した。次に、

P-gp とならんで重要な排出トランスポーターのひとつである BCRP の機能評価を行った。この評価を行うにあたっては、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞がタイトジャンクションを形成し、また極性を有している必要がある。そこで、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を Transwell 上に播種し、タイトジャンクション形成の評価の指標である経上皮電気抵抗 (TEER) 値の測定を行った。その結果、Transwell 上に細胞を播種後、TEER 値は経時的に上昇し、播種後 10 日目には約  $100 \Omega \times \text{cm}^2$  でプラトーに達した。また、免疫蛍光染色を行ったところ、腸管上皮マーカーである villin は apical 側に、 $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase は basal 側に発現していることが確認された。これらの結果より、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞はタイトジャンクションを形成し、極性も有していることが示唆され、排出トランスポーターの評価に用いることが可能であると考えられた。そこで、BCRP の基質である Hoechst33342 を用いて輸送実験を行ったところ、apical 側から basal 側への、および basal 側から apical 側への見かけの膜透過係数 ( $P_{\text{app}}$ ) 値はそれぞれ  $3.3 \pm 1.1$  および  $50.0 \pm 8.0$  ( $\times 10^{-6} \text{cm}^2/\text{sec}$ ) であった。これより算出した efflux ratio (ER) は 15.1 となり、排出方向優位な輸送が認められた。また、BCRP の阻害剤である Ko143 を添加することによって apical 側から basal 側への輸送は増加し、basal 側から apical 側への輸送は減少した。その結果、ER は 2.9 に低下した。さらに、免疫蛍光染色により、BCRP は apical 側に局在することが確認された。したがって、これらの結果から、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞は方向性を持った BCRP 活性を有しており、PEPT1 のような取り込みトランスポーターだけでなく、排出トランスポーターの評価も可能であることが示唆された。

最後に、 $F_a$  が異なる 5 つの化合物を用いて膜透過試験を行った。その結果、それぞれの化合物について算出された  $P_{\text{app}}$  と  $F_a$  の間には良好な相関が認められた。(  $P < 0.01$ ,  $R = 0.99$  )。したがって、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いてヒト消化管における  $F_a$  を予測できる可能性が示唆された。

## 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 12 件)

Kabeya T, Matsumura W, Iwao T, Hosokawa M, Matsunaga T: Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **486**, 143–148, 2017. (査読有)

Kodama N, Iwao T, Katano T, Ohta K, Yuasa H, Matsunaga T: Characteristic analysis of

intestinal transport in enterocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Dispos*, **44**, 1662–1667, 2016. (査読有)

Kodama N, Iwao T, Kabeya T, Horikawa T, Niwa T, Kondo Y, Nakamura K, **Matsunaga T**: Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor- $\beta$  promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes. *Drug Metab Pharmacokinet*, **31**, 193–200, 2016.(査読有)

岩尾岳洋, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞の分化誘導の現状と創薬研究への応用. *HAB Newsletter*, **22**, 6–7, 2016. (査読無)

Iwao T, Kodama N, Kondo Y, Kabeya T, Nakamura K, Horikawa T, Niwa T, Kurose K, **Matsunaga T**: Generation of enterocyte-like cells with pharmacokinetic functions from human induced pluripotent stem cells using small-molecule compounds. *Drug Metab Dispos*, **43**, 603–610, 2015. (査読有)

岩尾岳洋, **松永民秀**: 個別化(オーダーメイド)医療を志向した薬物動態研究および毒性試験へのヒト iPS 細胞の利用. *Organ Biology*, **22** (1), 39–48, 2015. (査読無)

Iwao T, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, Umezawa A, Nagata K, **Matsunaga T**: Differentiation of human induced pluripotent stem cells into functional enterocyte-like cells using a simple method. *Drug Metab Pharmacokinet*, **29**, 44–51, 2014. (査読有)

Kondo Y, Iwao T, Nakamura K, Sasaki T, Takahashi S, Kamada N, Matsubara T, Gonzalez FJ, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Umezawa A, Nagata K, **Matsunaga T**, Ohmori S: An efficient method for differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells retaining drug metabolizing activity. *Drug Metab Pharmacokinet*, **29**, 237–243, 2014. (査読有)

Kondo Y, Yoshihashi S, Mimori K, Ogihara R, Kanehama Y, Maki Y, Enosawa S, Kurose K, Iwao T, Nakamura K, **Matsunaga T**: Selective culture method for hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Pharmacokinet*. *Drug Metab Pharmacokinet*, **29**, 407–413, 2014. (査読有)

Kondo Y, Iwao T, Yoshihashi S, Mimori K,

Ogihara R, Nagata K, Kurose K, Saito M, Niwa T, Suzuki T, Miyata N, Ohmori S, Katsunori Nakamura K, **Matsunaga T**: Histone deacetylase inhibitor valproic acid promotes the differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells. *PLoS One*, **9**(8), e104010, 2014. (査読有)

**松永民秀**: <オピニオン> ヒト iPS 細胞の肝細胞等への分化誘導と再生医療および創薬研究への応用. *HAB Newsletter* **20**(2), 12–14, 2014. (査読無)

**松永民秀**: 「疾患対象別 薬物相互作用 - 定石から最新の知見まで -」食物・嗜好品・メディカル・ビューポイント(*Medical View Point*), **34**(6), 6, 2014. (査読無)

[学会発表](計 29 件)

壁谷知樹 松村若菜 岩尾岳洋 細川正清, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞におけるカルボキシエステラーゼの機能解析. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 24 日–27 日(仙台国際センター他, 宮城・仙台).

邱 施萌, 長崎瑞佳, 壁谷知樹, 岩尾岳洋, **松永民秀**: 基底膜成分を用いたヒト iPS 細胞由来小腸幹細胞の単離. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 24 日–27 日(仙台国際センター他, 宮城・仙台).

**松永民秀**: 創薬研究支援材料として期待されるヒト iPS 細胞. 第 38 回白金シンポジウム 創薬と薬効・安全性評価における iPS 細胞活用の最前線, 平成 29 年 2 月 28 日(北里大学薬学部, 東京). (招待講演)

**松永民秀**: 創薬研究支援材料として期待されるヒト iPS 細胞の利用法. 医薬品等規制調和・評価研究事業 合同公開シンポジウム「ヒト iPS 分化細胞技術の最新動向 - 新たな薬効薬理試験法の開発に向けて -」平成 28 年度日本医療研究開発機構, 平成 29 年 2 月 9 日(東京大学弥生講堂, 東京). (招待講演)

木田有里子, 小野里太智, 赤川 巧, 小枝 暁子, 岩尾岳洋, **松永民秀**: カニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドの長期培養. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 24 日–27 日(仙台国際センター他, 宮城・仙台).

大西 琢, 小野里太智, 岩尾岳洋, 境 慎司, 田谷正仁, **松永民秀**: マイクロカプセル内でのヒト iPS 細胞由来肝細胞の作製. シンポジウム: 細胞アッセイ技術の現状と将来. 2017 年 1 月 31 日(東京大学生産科学研究所, 東京)

小野里太智, 山下美紗季, 木田有里子, 小枝暁子, 岩尾岳洋, **松永民秀**: カニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドを用いた薬物動態学的機能解析. 細胞アッセイ研究会 シンポジウム, 2017年1月31日(東京大学生産科学研究所, 東京).

山下美紗季, 小野里太智, 赤川 巧, 岩尾岳洋, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドの機能評価. 細胞アッセイ研究会 シンポジウム, 2017年1月31日(東京大学生産科学研究所, 東京).

阿武志保, 奥村啓樹, 坂下真大, 林 寿人, 岩尾岳洋, 金木達朗, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞の肝細胞への分化誘導における浮遊培養培地の比較. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016年12月1日(横浜).

奥村啓樹, 名仁澤英里, 中西杏菜, 湯川 博, 石川哲也, 坂下真大, 岩尾岳洋, **松永民秀**: 量子ドットを用いた移植肝細胞の蛍光イメージング. 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016年11月30日(横浜).

**松永民秀**: 消化管の薬物動態及び毒性試験における新規創薬研究支援材料. 第 31 回日本薬物動態学会年会 ランチョンセミナー講演 (キッセイ文化ホール他, 長野・松本) 平成 28 年 10 月 13 日(木)

小野里太智, 赤川 巧, 山下美紗季, 木田有里子, 小枝暁子, 岩尾岳洋, **松永民秀**: 機能的なカニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドの作製. 日本薬物動態学会第 31 回年会, 2016年10月13日-15日(キッセイ文化ホール他, 長野・松本).

山下美紗季, 小野里太智, 赤川 巧, 岩尾岳洋, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞からの腸管オルガノイドの作製. 日本薬物動態学会第 31 回年会, 2016年10月13日-15日(キッセイ文化ホール他, 長野・松本).

鈴木香帆, 片野貴大, 太田欣哉, 保嶋智也, 壁谷知樹, 小玉菜央, 岩尾岳洋, **松永民秀**, 湯浅博昭: ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞モデルにおける小腸特異的葉酸トランスポーター機能の検証. 日本薬剤学会第 31 年会, 2016年5月19日-21日(長良川国際会議場他, 岐阜・岐阜).

Tomoki Kabeya, Takahiro Iwao, Nao Kodama, **Tamihide Matsunaga**: Small molecule compounds enhance the differentiation of human induced pluripotent stem cells to enterocytes with pharmacokinetic functions. 11<sup>th</sup> International ISSX Meeting, Jun. 12-16, 2016 (Busan, Korea).

小野里太智, 福山了介, 赤川 巧, 小枝暁子, 岩尾岳洋, **松永民秀**: 消化管毒性評価系の構築を目指したヒト iPS 細胞/カニクイザル ES 細胞由来腸管上皮様細胞及びオルガノイドの作製. 細胞アッセイ研究会 シンポジウム, 2016年1月19日(東京大学生産科学研究所, 東京).

福山了介, 小野里太智, 小枝暁子, 岩尾岳洋, **松永民秀**: カニクイザル胚性幹細胞から腸管上皮細胞様細胞の作製. 第 38 回日本分子生物学会年会, 2015年12月1日-4日(神戸ポートアイランド, 兵庫・神戸).

壁谷知樹, 岩尾岳洋, 小玉菜央, 中村克徳, **松永民秀**: ヒト人工多能性幹細胞の腸管への分化に対する低分子化合物の有有用性. 日本薬物動態学会第 30 回年会, 2015年11月12日-14日(タワーホール船堀, 東京).

小玉菜央, 岩尾岳洋, 壁谷知樹, 中村克徳, **松永民秀**: ヒト人工多能性幹細胞から分化誘導した腸管上皮細胞様細胞の薬物動態学的特性解析. 日本薬物動態学会第 30 回年会, 2015年11月12日-14日(タワーホール船堀, 東京).

岩尾岳洋, 小玉菜央, 壁谷知樹, **松永民秀**: ヒト人工多能性幹細胞由来腸管上皮細胞の薬物動態学的機能評価. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015, 2015年11月1日(金城学院大学薬学部, 愛知・名古屋).

21 小玉菜央, 岩尾岳洋, **松永民秀**: 低分子化合物によるヒト iPS 細胞から機能的な腸管上皮細胞への分化促進. 第 22 回 HAB 研究機構学術年会, 2015年6月26日-27日(昭和大学上條講堂, 東京).

22 **Matsunaga T**: Utility of iPS Cells for Drug Metabolizing Enzyme Expression: Differentiation of human iPS cells into hepatocytes and enterocytes. 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, San Francisco, USA, Oct. 23, 2014. (招待講演)

23 壁谷知樹, 岩尾岳洋, 小玉菜央, 中村克徳, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞由来小腸幹細胞の至適培養法の開発. 第 66 回日本生物工学会大会. 2014年9月10日(札幌).

24 **松永民秀**: ヒト iPS 細胞の創薬研究への応用. 一般社団法人製剤機械技術学会 第 24 回大会. 2014年10月8日(名古屋). (招待講演)

25 **松永民秀**: ヒト iPS 細胞の創薬研究への応用: 肝細胞及び腸管上皮細胞への誘導と機

能.医療薬学フォーラム 2015 / 第 23 回ク  
リニカルファーマシーシンポジウム,名古屋  
屋国際会議場. 2015 年 7 月 4-5 日(名古屋  
屋).(招待講演)

- 26 **Matsunaga T**: Utility of iPS Cells for Study  
of Drug Metabolism and Pharmacokinetics:  
Differentiation of human iPS cells into  
hepatocytes and enterocytes, 19th  
International Conference on Cytochrome  
P450, Tokyo, Japan, June 14, 2015. (招待講  
演)
- 27 権田革達, 近藤祐樹, 栗木駿輔, 岩尾岳洋,  
中村克徳, **松永民秀**: ヒト iPS 細胞から成  
熟した肝細胞への分化誘導法の最適. 日本  
薬学会 第 135 年会. 2015 年 3 月(神戸).
- 28 小玉菜央, 岩尾岳洋, 壁谷知樹, 中村克徳,  
**松永民秀**: 複数の低分子化合物はヒト iPS  
細胞から機能性を持った小腸上皮細胞様  
細胞への分化効率を改善する. 理系女性研  
究者の活躍推進シンポジウム 第 3 部「シ  
ーズ・ニーズ・マッチングフォーラム&女  
性研究者交流会」. 2015 年 3 月 10 日(豊  
橋).
- 29 壁谷知樹, 岩尾岳洋, 小玉菜央, 中村克徳,  
**松永民秀**: ヒト iPS 細胞由来小腸幹細胞の  
至適培養法の開発. 第 66 回日本生物工学  
学会大会. 2014 年 9 月 10 日(札幌).

[図書](計 1 件)

**松永民秀**, 岩尾岳洋. 薬剤学実験法 必携  
マニュアル-Pharmaceutical Scientist の  
ために-「II 生物薬剤学 9. 多能性幹細  
胞(ES 細胞, iPS 細胞)の利用」日本薬剤  
学会出版委員会編, 南江堂 pp299-311  
(2014).

[産業財産権]

出願状況(計 5 件)

名称:人工多能性幹細胞の腸管上皮細胞へ  
の分化誘導  
発明者:岩尾岳洋, 壁谷知樹, **松永民秀**  
権利者:公立大学法人 名古屋市立大学  
種類:  
番号:PCT/JP2017/008616  
出願年月日:2017 年 3 月 3 日  
国内外の別:国外

名称:人工多能性幹細胞由来腸管幹細胞の  
維持培養  
発明者:岩尾岳洋, **松永民秀**, 近藤聡志  
権利者:公立大学法人 名古屋市立大学  
種類:  
番号:特願 2017-029448  
出願年月日:2017 年 2 月 20 日  
国内外の別:国内

名称:化学物質評価用のデバイス、および、  
化学物質評価方法  
発明者:**松永民秀**, 岩尾岳洋, 近藤聡志,  
土井淳史  
権利者:公立大学法人 名古屋市立大学,  
伸晃化学株式会社  
種類:  
番号:特願 2016-044088  
出願年月日:2017 年 1 月 18 日  
国内外の別:国内

名称:人工多能性幹細胞の腸管上皮細胞へ  
の分化誘導  
発明者:岩尾岳洋, 壁谷知樹, **松永民秀**  
権利者:公立大学法人 名古屋市立大学  
種類:  
番号:特願 2016-044088  
出願年月日:2016 年 3 月 8 日  
国内外の別:国内

名称:人工多能性幹細胞を腸管上皮細胞へ  
分化誘導する方法  
発明者:**松永民秀**, 岩尾岳洋  
権利者:公立大学法人 名古屋市立大学  
種類:  
番号:PCT/JP2014/054379  
出願年月日:2014 年 2 月 24 日  
国内外の別:国外

取得状況(計 0 件)  
該当なし

[その他]  
ホームページ等  
該当なし

6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
松永 民秀 (MATSUNAGA, Tamihide)  
名古屋市立大学・薬学研究科・教授  
研究者番号:40209581
- (2) 研究分担者  
大森 栄 (OHMORI, Shigeru)  
信州大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号:70169069
- (3) 研究分担者  
永田 清 (NAGATA, Kiyoshi)  
東北薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号:80189133
- (4) 連携研究者  
該当なし
- (5) 研究協力者  
該当なし