

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04316

研究課題名(和文) AIを用いた骨芽細胞運命転換の機構解明と骨再生治療への応用

研究課題名(英文) Mechanisms of the osteoblast-like phenotypic conversion and its application to regenerative therapy of bone diseases

研究代表者

松田 修 (Mazda, Osam)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00271164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨疾患の再生医療の目的で、移植用の自家骨芽細胞を誘導する技術が望まれる。我々は、ヒト線維芽細胞に転写因子を遺伝子導入し、または化合物を添加することにより、骨芽細胞に直接誘導する技術を創出した。しかし臨床応用に展開するためには、最適な誘導法を確立し、誘導のメカニズムを分子レベルで理解し、3Dの骨組織構成技術を創生する必要がある。そこでAIコンビナトリアル・ケミストリーを用いてダイレクト・リプログラミングに関与する可能性のある分子群に対する特異的阻害剤を開発し、また3D骨組織の構築技術を開発した。その結果、ケミカル・ダイレクト・リプログラミング法を骨再生医療として実用化するための基盤情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症性骨折後の癒合不全などに対して骨再生医療が求められている。我々のダイレクト・リプログラミング法を用いれば、患者から極めて低侵襲に採取できる線維芽細胞から、高機能な移植用自家骨芽細胞を均質かつ無尽蔵に作出することができる。さらに、遺伝子導入が不要で化合物添加だけで誘導できること、効率が高く骨基質の産生能が高いこと、3Dスキャフォールド中で誘導することにより患者の病変部に合致した任意の形状にテラーメイドで立体造形できることが必要とされる。本研究はこのような骨再生医療に適したケミカル・ダイレクト・リプログラミング技術につながる成果をもたらしたので、高い学術的および社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：Recently we established procedures to directly convert human fibroblasts into osteoblasts by transducing some transcription factor genes or by treating the cells with a chemical compound. To apply this technology to bone regenerative therapy, it should be important to determine optimal procedures of the reprogramming, to understand the mechanisms of reprogramming, and to create 3D bone tissue in culture that is suitable for tailor-made autologous transplantation. In this project we explored chemical compounds that inhibit the molecules involved in the direct reprogramming by means of AI-based combinatorial chemistry. We also developed 3D bone tissue in culture using the directly converted osteoblasts. The results offered valuable information to apply the direct reprogramming technology to bone regenerative medicine in the near future.

研究分野：再生医療

キーワード：ダイレクト・リプログラミング 骨芽細胞

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症性骨折後の癒合不全、重度の外傷や骨腫瘍摘除後の骨欠損等に対して、骨芽細胞を移植できれば極めて有効と考えられる。実際、間葉系幹細胞を移植すると著明な効果が得られるが、間葉系幹細胞は患者の骨髄や脂肪組織から採取する必要があり、患者によっては採取時の侵襲が大きいなどの問題がある。高齢者の患者等からでも低侵襲に採取できる体細胞から、骨芽細胞を作出することが望まれる。

我々は、Runx2、Osterix、Oct4、L-myc の 4 因子の遺伝子を導入することにより、ヒト線維芽細胞を骨芽細胞に、直接変えることに成功した(ダイレクト・リプログラミング、またはダイレクト・コンヴァージョン)。この誘導ヒト骨芽細胞をマウスの骨欠損部に移植すると、マウスの体内で著明にヒト骨組織を再生することを示した(PNAS, 2015)。しかしながら、遺伝子導入を行った細胞では、移植後に癌化する可能性が否定しにくく、臨床応用のハードルが高い。そこで、ヒト線維芽細胞に遺伝子導入はせず、化合物を添加して培養するだけで骨芽細胞に変える技術の確立を目的として、さらなる検討を加えた。

その結果、ヒト線維芽細胞に TGF- レセプター (TGFR) 阻害剤を添加して培養するだけで、ヒト線維芽細胞を直接、骨芽細胞に変えることに成功した(ケミカル・ダイレクト・リプログラミング)。得られた骨芽細胞 (Chemical-mediated directly converted osteoblast = cOB) は骨芽細胞特異的遺伝子群を強発現し、石灰化骨基質を産生し、マウスの骨欠損部に移植すると著明な骨再生を起こす。したがって本技術を用いれば、患者自身またはアロのドナーから低侵襲に採取できる線維芽細胞から、高機能で均質な移植用の骨芽細胞を、多数作出することが可能である。遺伝子導入を行う必要がなく、また iPS 細胞も体性幹細胞も含まないので、移植後に癌化する危険が低いと考えられ、効果的で安全、かつ低コストな、新しい骨再生医療を実現できると期待される。

しかしながら、TGFR 阻害剤が線維芽細胞を骨芽細胞に変えるメカニズムは不明である。種々の TGFR 阻害剤を比較したところ、骨芽細胞への転換能の高い阻害剤と低い阻害剤が見出された。ケミカル・ダイレクト・リプログラミングに寄与するシグナル伝達パスウェイを見出すには、さらなる特異的な阻害剤を開発しそれらを用いて詳細な検討を行う必要がある。すなわち、TGFR からはさまざまなシグナル伝達パスウェイが惹起され、さらに既存の阻害剤についてはどの阻害剤が TGFR ファミリーのどのレセプターを抑制するかという対応にリダンダンシーがある。各レセプター特異的な阻害剤を開発して活用すれば、どのレセプターから惹起されるどのパスウェイが実際に関与しているのかの解明につながるであろう。ケミカル・ダイレクト・リプログラミングのメカニズムが分かれば、起こりうる副作用の推定や適応のある患者を決める根拠を見出すことができると考えられ、本技術を骨疾患の再生医療として実用化するための大きな推進力となるであろう。

さらに、そのような阻害剤が開発できれば、骨芽細胞への転換効率の向上、コンヴァージョンに要する期間の短縮に加えて、誘導された骨芽細胞の高品質化が期待される。すなわち、高純度、機能向上、正常骨芽細胞との相同性の高さ、それらのばらつきのお少なさ等のキャラクターの向上である。

一方で、移植用の 3D 骨組織の構成技術を創生することができれば、骨再生医療の大きな利点となるであろう。すなわち、患者ごとの骨欠損部の形状に合致した三次元スキャフォールドを用いた骨組織を形成し、それを移植することができれば、骨組織の治癒、骨融合の促進等につながると考えられるので、本技術で誘導した骨芽細胞を用いた 3D 骨組織の開発も行った。

2. 研究の目的

本研究では、TGFR ファミリー・メンバーに対する新規阻害剤を、AI を活用したコンビナトリアル・ケミストリーで創生し、線維芽細胞から骨芽細胞へのケミカル・ダイレクト・リプログラミングの向上を目的とした。また cOB のキャラクター化とケミカル・ダイレクト・リプログラミングのメカニズムの解析を行った。さらに、cOB を用いた 3D 骨組織の開発を行った。

本ケミカル・ダイレクト・リプログラミング技術は我々だけが有する最先端技術である。一方、AI を用いた創薬は、癌などの疾患に対する分子標的薬の開発等では用いられるようになってきたが、細胞運命転換のメカニズム解明のために活用するのは他に例がなく、極めて独創的で斬新である。本研究で開発する新しい阻害剤は、骨芽細胞のダイレクト・リプログラミングに最適化して開発することになるので、既存の阻害剤を用いるよりも、効率が高く迅速で低コストなリプログラミングが可能になり、本技術の骨再生医療としての臨床応用が実現する可能性が期待で

きる。

また本研究の結果、骨芽細胞のダイレクト・リプログラミングの分子機構が明らかになれば、骨芽細胞の発生・分化の理解や、また軟骨細胞など他の細胞へのリプログラミング技術の開発につながる知見も得られるであろう。さらに、患者ごとの骨欠損部の形状に合致した3D骨組織を、自家誘導骨芽細胞で形成せしめ、それを移植するという個別化テーラーメイド再生医療を実現することができれば、骨組織の治癒、骨融合の促進等が望め患者へのベネフィットは大きいと考えられる

3. 研究の方法

ダイレクト・リプログラミングとケミカル・ダイレクト・リプログラミング：ヒト線維芽細胞を骨芽細胞誘導培地で培養し、Osterix、Oct4、L-mycの3因子(XOL)の遺伝子をレトロウイルスベクターで導入、または種々のTGFR阻害剤を加えた。骨芽細胞のキャラクタリゼーションは、real time-RT-PCRによる骨芽細胞マーカー遺伝子のmRNA発現量解析、骨基質たんぱくの免疫染色、骨基質染色、RNA Sequencing等にて行った。

in silico分子進化法による阻害剤探索：研究分担者の菅波と田村らが開発した、「in silico分子進化法」を用いた。すなわち、ドッキング・シミュレーション技術等を駆使して、従来のコンビナトリアル・バイオ・エンジニアリングの研究手法(ファージディスプレイ等)を、コンピュータで行うシステムである。具体的には、標的部位に対するペプチドの結合力増加を進化の方向とみなして、遺伝的アルゴリズムによる配列の生成とドッキング・シミュレーションによる結合力の算出を繰り返し、最適な化合物の構造を決定した。CPUの並列計算が可能なシステムを構築し、計算処理時間を短縮した。既存の阻害剤を骨格として種々の官能基を付加した無数の化合物をコンピュータ内で「合成」し、標的部位との結合力を計算し(ドッキング・シミュレーション)より結合力の強い化合物を基にしてさらに次の化合物を「合成」し結合力を計算するというプロセスを繰り返す、遺伝的アルゴリズムを施行した。

3D骨組織培養：コレステロール基とアクリロイル基を導入したcholesterol-bearing pullulan(CHP)を自己組織化させてCHPOA nanogelを作成した。これを架橋してNanoClik gelとし、凍結融解と凍結乾燥を行ってNanoClik-FD(Nanogel crosslinked porous freeze-dried) matrixとした。またfibronectinコーティングとRGDCペプチドの付加を行ったNanoClik-FD matrixもそれぞれ作成した。NanoClik-FD matrixにPBSを浸潤させてNanoClik-FD gelを作成すると、これは大きな孔が不整に結合した構造を呈した。NanoClik-FDゲルに上記細胞を播種し骨芽細胞培地内で培養した。細胞の接着と増殖をカルセイン染色、アクチン-ヘキスト染色とテトラゾリウム塩アッセイで評価した。また骨基質形成を、Alizarin Red S染色、osteo image assay、およびreal time RT-PCRによるmRNA発現解析で評価した。生体内での骨形成能を評価する目的で、NOG/SCIDマウスの大腿骨を削合し、骨幹部の骨と骨髄を除去した部位に、XOL遺伝子導入細胞を播種したNanoClik-FD gelを移植した。21日目にマウスを安楽死させて大腿骨を採取し、マイクロCT撮像を行った。移植部の組織切片をH・EとAlizarin red Sで染色し光学顕微鏡で観察した。

4. 研究成果

TGF阻害剤の探索。

一例として我々が見出したケミカル・ダイレクト・リプログラミングを誘導する化合物をシード化合物とし、TGFレセプター・ファミリーのあるメンバーを標的とし、それらの結合を指標として探索した、阻害剤探索の結果を図1に示す。上記化合物からin silicoで母核構造の置換、官能基の付加等の修飾を行い、1,061分子種の類似化合物を創生した。上記の方法でTGFレセプター・ファミリー・メンバーとの結合のドッキング・シミュレーションを行い、ドッキング・スコアでランキングした。その結果、上位938分子種は元のシード化合物よりもTGFレセプター・ファミリー・メンバーとの結合親和性が高いと予想される化合物が得られた。

誘導骨芽細胞を用いた3D培養骨組織の開発。

ヒト線維芽細胞にXOLを導入し、その懸濁液をfibronectin-coated NanoClik-FD matrixに浸潤させると、得られたNanoClik-FD gel内で多数のXOL導入細胞が仮足を延ばし、孔壁に沿って接着するのが観察された。骨芽細胞培地中で培養すると、XOL導入細胞は経時的に増殖し、osteocalcinとosteopontin遺伝子を強く発現し、石灰化骨基質の産生とハイドロキシアパタイト

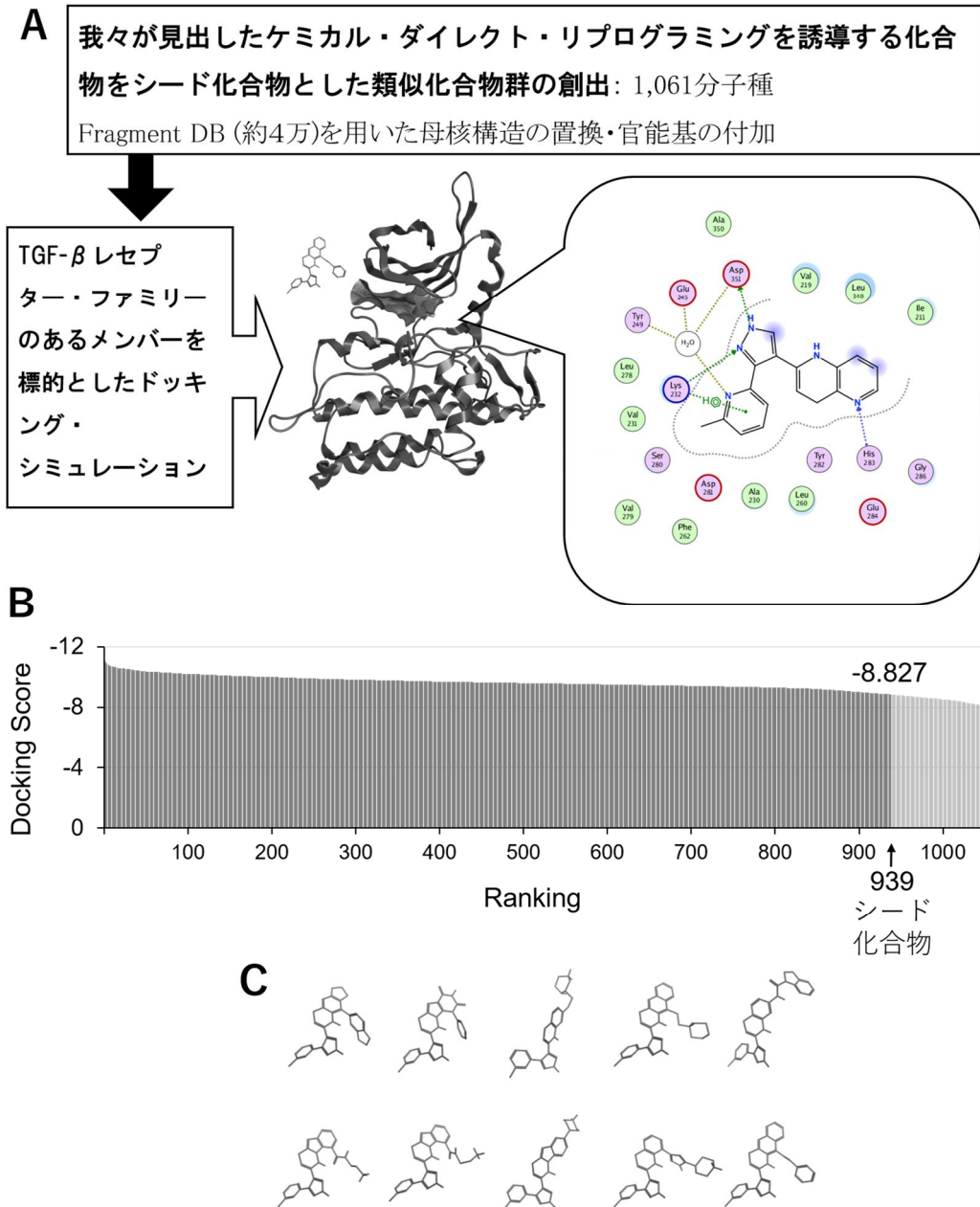


図 1 AI による阻害剤予測の結果の一例。

- A) 我々が見出したケミカル・ダイレクト・リプログラミングを誘導する化合物をシード化合物とし、母核構造の置換、官能基の付加等により、類似化合物を *in silico* で多数創出した、TGF- β レセプター・ファミリーのあるメンバーを標的としてドッキング・シミュレーションを行った。
- B) 得られた化合物をドッキング・スコアでランキングした。上位 938 分子種は元のシード化合物よりも標的レセプターとの結合親和性が高いと予想された。
- C) 最上位 10 分子種の構造 (骨格のみ) を示す。

ト結晶の沈着をもたらした (図 2A - D)。NOG/SCID マウスの大腿骨を削合し、骨幹部の骨と骨髓を除去した部位に移植したところ、著明な骨再生が認められ、約 70%の骨回復を認めた (図 2E, F)。線維芽細胞を播種したものの移植ではこのような骨再生は見られなかった。なお、動物実験と遺伝子組み換え実験は所定の審査を受け認可を得て行った。

また、cOB の NanoCliP-FD gel への播種、培養も行った。すると X0L の遺伝子導入で誘導した骨芽細胞と同様に、Alkaline phosphatase 活性の亢進、Alizarin Red S 染色性の増強、Osteocalcin の mRNA の発現上昇等が認められた。したがって、ケミカル・ダイレクト・リプログラミングで線維芽細胞から誘導した骨芽細胞を用い、NanoCliP-FD gel をスキャフォールドと

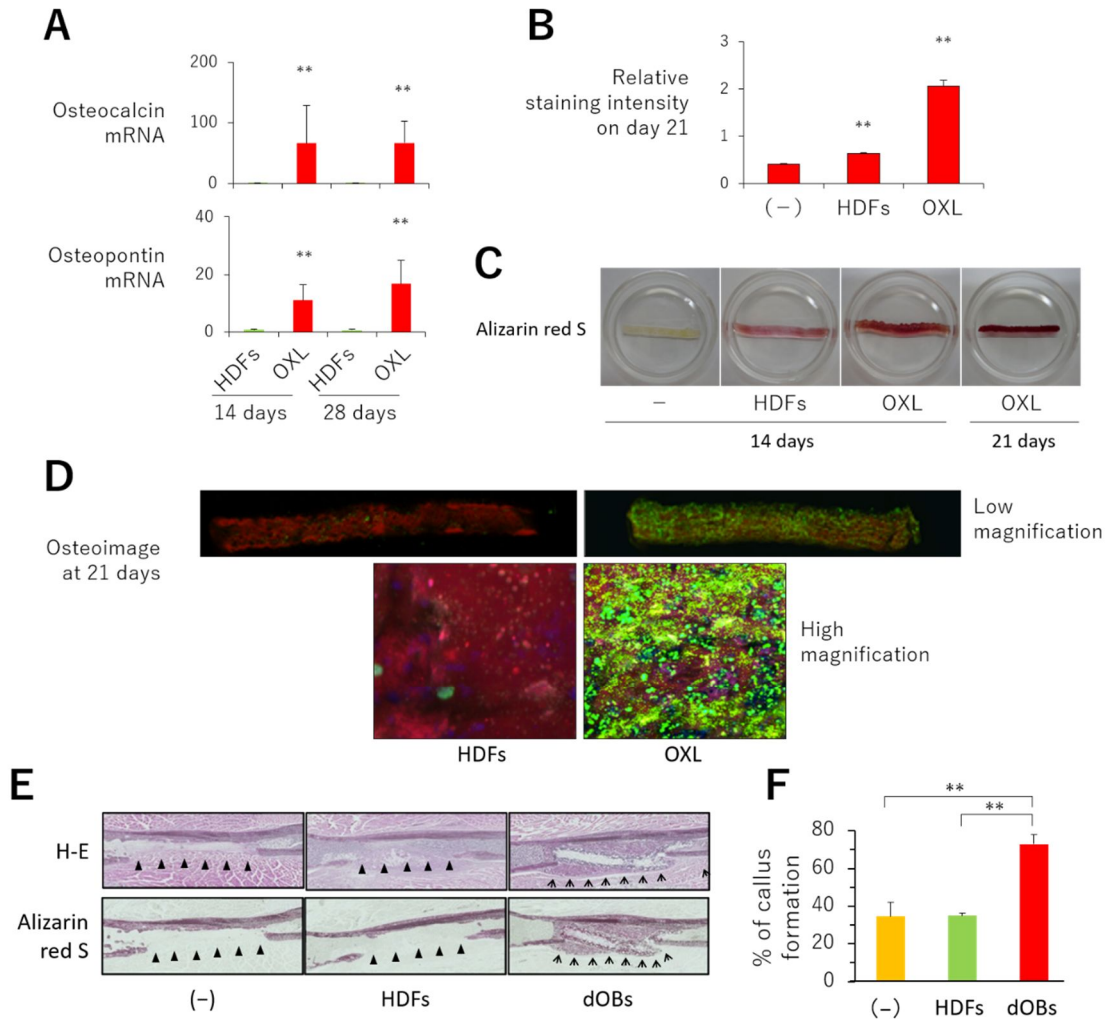


図2 3D培養骨組織の創生。

NanoClip-FD ゲルに Fibronectin をコーティングし、非導入または OXL 導入ヒト線維芽細胞を播種した。

A) 14 または 28 日培養後 RNA を抽出し、Osteocalcin と Osteopontin の mRNA を qRT-PCR で測定した。OXL 導入細胞では骨基質たんぱくが発現した。

B, C) ゲルをアリザリン・レッド S で染色した。染色強度 (B) と低倍率実体顕微鏡像を示す。OXL 導入細胞を播種したゲルでは石灰化骨基質が多量に産生された。

D) Osteoimage で染色後の低倍率と高倍率の蛍光顕微鏡像を示す。

E, F) 7 日間培養したゲルを、大腿骨に骨欠損を形成したマウスの骨欠損部に移植した。

21 日後にマウスを安楽死させ、移植部の組織切片を H-E とアリザリン・レッド S で染色した。顕微鏡像 (E) と仮骨形成率 (F) を示す。

することで、3D 培養骨組織様の組織が構築できることが示された。NanoClip-FD gel を重合させる際、ディスク状、チューブ状等種々の形状で重合させ、同様に細胞の播種と培養を行うことも可能であった。

以上のように、本研究では、AI コンビナトリアル・ケミストリーを用いた新規ケミカル・ダイレクト・リプログラミング誘導候補化合物の開発を行った結果、シード化合物よりも標的レセプターに強い親和性で結合すると予測される化合物を複数見出すことに成功した。さらに誘導骨芽細胞を用いた 3D 骨組織の開発を行った。したがって、骨再生医療の実現化のための基盤となる極めて有用な技術が確立できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamamoto Hiroki, Ueshima Keiichiro, Saito Masazumi, Ikoma Kazuya, Ishida Masashi, Goto Tsuyoshi, Hayashi Shigeki, Ikegami Akira, Fujioka Mikihiro, Mazda Osam, Kubo Toshikazu	4. 巻 なし
2. 論文標題 Evaluation of femoral perfusion using dynamic contrast-enhanced MRI after simultaneous initiation of electrical stimulation and steroid treatment in an osteonecrosis model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Electromagnetic Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15368378.2018.1466310	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 Pezzotti Giuseppe, Bock Ryan M., Adachi Tetsuya, Rondinella Alfredo, Boschetto Francesco, Zhu Wenliang, Marin Elia, McEntire Bryan, Bal B. Sonny, Mazda Osam	4. 巻 9
2. 論文標題 Silicon nitride surface chemistry: A potent regulator of mesenchymal progenitor cell activity in bone formation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Applied Materials Today	6. 最初と最後の頁 82~95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apmt.2017.05.005	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 該当する
1. 著者名 Araki Yumi, Suganami Akiko, Endo Suzu, Masuda Yuta, Fukushima Keijo, Regan John W., Murayama Toshihiko, Tamura Yutaka, Fujino Hiromichi	4. 巻 591
2. 論文標題 PGE1 and E3 show lower efficacies than E2 to β -catenin-mediated activity as biased ligands of EP4 prostanoid receptors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 3771~3780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimomura Seiji, Inoue Hiroaki, Arai Yuji, Nakagawa Shuji, Fujii Yuta, Kishida Tsunao, Ichimaru Shohei, Tsuchida Shinji, Shirai Toshiharu, Ikoma Kazuya, Mazda Osam, Kubo Toshikazu	4. 巻 19
2. 論文標題 Treadmill Running Ameliorates Destruction of Articular Cartilage and Subchondral Bone, Not Only Synovitis, in a Rheumatoid Arthritis Rat Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1653~1653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19061653	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Yoshiki, Yamamoto Kenta, Horiguchi Satoshi, Tahara Yoshiro, Nakai Kei, Kotani Shin-ichiro, Oseko Fumishige, Pezzotti Giuseppe, Yamamoto Toshiro, Kishida Tsunao, Kanamura Narisato, Akiyoshi Kazunari, Mazda Osam	4. 巻 8
2. 論文標題 Nanogel tectonic porous 3D scaffold for direct reprogramming fibroblasts into osteoblasts and bone regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33892-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Pezzotti Giuseppe, Marin Elia, Adachi Tetsuya, Lerussi Federica, Rondinella Alfredo, Boschetto Francesco, Zhu Wenliang, Kitajima Takashi, Inada Kosuke, McEntire Bryan J., Bock Ryan M., Bal B. Sonny, Mazda Osam	4. 巻 18
2. 論文標題 Incorporating Si3N4 into PEEK to Produce Antibacterial, Osteoconductive, and Radiolucent Spinal Implants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Macromolecular Bioscience	6. 最初と最後の頁 1800033 ~ 1800033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mabi.201800033	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 該当する

1. 著者名 Horiguchi Satoshi, Adachi Tetsuya, Rondinella Alfredo, Boschetto Francesco, Marin Elia, Zhu Wenliang, Tahara Yoshiro, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Akiyoshi Kazunari, Pezzotti Giuseppe, Mazda Osam	4. 巻 99
2. 論文標題 Osteogenic response of mesenchymal progenitor cells to natural polysaccharide nanogel and atelocollagen scaffolds: A spectroscopic study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials Science and Engineering: C	6. 最初と最後の頁 1325 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.msec.2019.02.043	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 Mizoshiri Naoki, Shirai Toshiharu, Terauchi Ryu, Tsuchida Shinji, Mori Yuki, Hayashi Daichi, Kishida Tsunao, Arai Yuji, Mazda Osam, Nakanishi Tohru, Kubo Toshikazu	4. 巻 42
2. 論文標題 The tetraspanin CD81 mediates the growth and metastases of human osteosarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular Oncology	6. 最初と最後の頁 861 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13402-019-00472-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Yuta, Inoue Hiroaki, Arai Yuji, Shimomura Seiji, Nakagawa Shuji, Kishida Tsunao, Tsuchida Shinji, Kamada Yoichiro, Kaihara Kenta, Shirai Toshiharu, Terauchi Ryu, Toyama Shogo, Ikoma Kazuya, Mazda Osam, Mikami Yasuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Treadmill Running in Established Phase Arthritis Inhibits Joint Destruction in Rat Rheumatoid Arthritis Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5100 ~ 5100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Kazunori, Ohsumi Saki, Kishida Tsunao, Mazda Osam, Honda Hiroyuki	4. 巻 129
2. 論文標題 Fabrication of contractile skeletal muscle tissues using directly converted myoblasts from human fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 632 ~ 637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2019.11.013	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 Zanocco Matteo, Boschetto Francesco, Zhu Wenliang, Marin Elia, McEntire Bryan J., Bal B. Sonny, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Ohgitani Eriko, Yamamoto Kengo, Mazda Osam, Pezzotti Giuseppe	4. 巻 103
2. 論文標題 3D-additive deposition of an antibacterial and osteogenic silicon nitride coating on orthopaedic titanium substrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 103557 ~ 103557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmbbm.2019.103557	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 該当する
1. 著者名 Yamamoto Kenta, Kishida Tsunao, Nakai Kei, Sato Yoshiki, Kotani Shin-ichiro, Nishizawa Yuta, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Mazda Osam	4. 巻 8
2. 論文標題 Direct phenotypic conversion of human fibroblasts into functional osteoblasts triggered by a blockade of the transforming growth factor- signal	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26745-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松田 修他
2. 発表標題 ダイレクト・リプログラミングの運動器再生医療への展開
3. 学会等名 第36回日本運動器移植・再生医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mazda O. et al.
2. 発表標題 Rewriting cell scenarios for regenerative medicine
3. 学会等名 Italy meets Asia: Scientific Venue in Kyoto 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suganami A. et al.
2. 発表標題 Combination therapy of anti-cancer drugs with photo-induced immunotherapy
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017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	菅波 晃子 (Suganami Akiko) (10527922)	千葉大学・大学院医学研究院・助教 (12501)	