

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19198

研究課題名(和文)顎顔面口腔領域遺伝性疾患特異的iPSCの樹立・ゲノム手術・疾患モデルに関する研究

研究課題名(英文) Research about establishment, genome editing, and disease modeling of disease specific iPSC

研究代表者

濱田 充子 (HAMADA, ATSUKO)

広島大学・病院(歯)・助教

研究者番号：30760318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：顎顔面口腔領域に病変を生じる遺伝性疾患を対象に、その診断・治療法の開発を目指して、iPSC誘導・培養法に関わる様々なリスクを排除すべく、インテグレーションフリー・無血清・無フィーダー培養条件で各患者由来組織より疾患特異的iPSC(DS-iPSC)を誘導・樹立し、その細胞特性解析及び病態モデルを作成するとともに、遺伝性顎顔面疾患の病態解明、診断・治療法の開発に挑んだ。本研究では、DS-iPSCの中でも特に鎖骨頭蓋異形成症(CCD)由来DS-iPSC(CCD-iPSC)に注目した。家族性CCD内で新規の変異の同定、CCD-iPSCの誘導・樹立に成功し、罹患組織を分化誘導し病態の一端を模倣した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顎顔面口腔領域に病変を生じる遺伝性疾患においては、その発症機構や診断・治療法が十分に確立されていないため、本研究で樹立されたDS-iPSCは、その発症に関する病原変異遺伝子の情報を有しており、病態解明・治療法の開発に貢献すると考えられた。また、本研究では、iPSC誘導・培養法に関わる様々なリスクを排除すべく、インテグレーションフリー・無血清・無フィーダー培養条件で樹立されているため、将来的に臨床応用を検討する際にも非常に有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to develop diagnostic and therapeutic methods for genetic diseases that cause lesions in the oral and maxillofacial regions, we induced and established disease-specific iPSCs (DS-iPSCs) from patient-derived tissues under integration-free, serum-free, and feeder-free culture conditions to eliminate various risks associated with iPSC induction and culture methods. In addition, we have attempted to elucidate the pathogenesis of inherited maxillofacial diseases and develop diagnostic and therapeutic methods. In this study, we focused on DS-iPSC derived from clavicular craniocranial dysplasia (CCD) (CCD-iPSC). We successfully identified novel mutations within familial CCD, induced and established CCD-iPSCs, and induced differentiation of affected tissues to mimic some aspects of the pathology.

研究分野：口腔外科

キーワード：顎顔面口腔領域 遺伝性疾患 鎖骨頭蓋異形成症 疾患モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域に異常を生じる遺伝性疾患においては、その表現型の多様性と発生の複雑性から、発症機構について明らかにされておらず、診断・治療法は十分に確立されていない。申請者の所属する研究室では、脊椎動物における顎・顔面・口腔諸器官の発生プログラムを明らかにするために、*Xenopus* を実験モデルとして研究し、胚予定外胚葉領域未分化細胞から Activin A により試験管内で下顎を誘導した (Proc Natl Acad Sci USA., 2002, 99(24):15474-9.)。また、同予定外胚葉領域未分化細胞から胚様体再集合培養法を用いて Activin A により試験管内で神経堤を誘導し、それを幼生背部に移植し歯胚を誘導することに成功した (Int J Dev Biol., 2004, 48(10):1105-12.)。さらに、その結果を哺乳類に発展させるために、マウス ES 細胞およびヒト ES 細胞の未分化性と多分化能を、血清やフィーダー細胞を用いずに維持することが可能な単層無血清培地を報告してきた (In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2005, 41(1-2):19-28; Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105(36):13409-14)。また、2014 年には無血清・無フィーダー培養条件下、ヒト iPSC の未分化性と多分化能を維持することが可能な培養系を開発し報告し (PLoS One. 2014, 9(1):e87151.)。さらに 2015 年には宿主ゲノムに遺伝子挿入されず細胞質で全生活環を行う、センダイウイルスベクター (産業技術研究所、中西真人博士より供与、同一ベクターに 4 つの初期化遺伝子 (Klf4, Oct3/4, Sox2, c-Myc) を搭載 (J Biol Chem. 2011, 286(6):4760-71.)) を組み合わせることでインテグレーションフリー・無血清・無フィーダー培養条件を確立し、鎖骨頭蓋異形成症 (CCD) 患者由来の iPSC を樹立に成功するとともに疾患モデルを確立し報告した (In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2015, DOI 10.1007/s11626-015-9968x)。また、CCD 以外にもインテグレーションフリー・無血清・無フィーダー培養条件で、基底細胞母斑症候群、ヌーナン症候群、レックリングハウゼン症候群、カウデン症候群、各種疾患特異的 iPSC の位相差像と未分化性の評価、など、複数の顎顔面口腔疾患の DS-iPSCs の誘導に成功している。さらに当研究室では、エナメル上皮腫由来細胞 (J Oral Pathol Med. 1995, 24(9):387-92)、歯根膜由来細胞 (In Vitro Cell Dev Biol Anim. 1997, 33(4):302-9)、マラッセ上皮遺残由来細胞 (In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2000, 36(8):548-53)、唾液腺上皮細胞 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2001, 98(20):11336-40)、歯肉上皮細胞 (In Vitro Cell Dev Biol Anim. 1994, 30A(11):790-5)、口腔扁平上皮癌細胞 (J Biol Chem. 1991, 266(25):16778-85)、唾液腺癌細胞 (Int J Cancer. 1996, 65(5):650-7) などの無血清培養を報告している。これら DS-iPSCs それぞれから完全無血清条件で誘導した軟骨組織、上皮幹細胞および間葉系幹細胞を共培養、三次元培養を行い疾患モデルを作成し比較検討することで、各種遺伝子性疾患の発症機構を明らかにし遺伝性顎顔面疾患の病態解明、診断・治療法の開発研究に貢献できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

顎顔面領域に異常を生じる遺伝性疾患においては、その表現型の多様性と発生の複雑性から、発症機構について明らかにされていない。当科で樹立した複数の顎顔面口腔疾患の DS-iPSCs を用いて疾患モデルを作成し、発症機構の一端を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

DS-iPSCs の代表として CCD-iPSC の病態モデル作製に挑んだ。

(1) 家族性 CCD の変異解析

臨床的に CCD と診断された家系内 2 世代 3 名の末梢血単核球もしくは智歯抜歯時に得られた歯髓より DNA 抽出を行い、ダイレクトシーケンスにて変異解析を行った。

(2) CCD-iPSC の樹立

上記の家族性 CCD のうち 2 名の CCD 患者の智歯抜歯時に得られた歯髓を完全無血清条件で初代培養し歯髓細胞 (DPC) を分離後、本研究室で開発された hESF9 培地 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105(36):13409-14) および山中四因子を搭載したセンダイウイルスベクターを用いて、無血清条件下に CCD1-iPSC 及び CCD2-iPSC の誘導・維持を行い、その未分化性、多分化能を評価した。

・未分化性の評価

CCD-iPSCs の各種未分化マーカー遺伝子発現 (*OCT3/4*, *NANOG*, *SOX2*, *REX1*, *ESG1* など) 及び蛋白 (*OCT3/4*, *NANOG*, *SSEA3*, *SSEA4*, *Tra-1-60* など) を、RT-PCR 法および蛍光免疫染色法にて検討した。

・多分化能の評価 (in vitro)

分化誘導培地を用いて DS-iPSCs の胚葉体培養を行い、各種分化マーカー遺伝子発現 (*MAP2*, *PAX6*, *BRACHERRY*, *AFP*, *SOX17* など) 及び蛋白 (*-tubulin*, *SMA*, *AFP* など) を、RT-PCR 法および蛍光免疫染色法にて検討した。

(3) CRISPR/Cas9 システムを用いた CCD-iPSCs のゲノム手術

CRISPR/Cas9 システムを用いて変異遺伝子の変異部位を正常配列に修復する CRISPR/Cas9 はタンパクで導入し、ドナーベクターは、相同組み換えを起こした細胞を選択するために薬剤 (*puromycin*) 耐性遺伝子を挟む形でゲノム DNA と相同領域を両端に設計したものを使用する。導入方法は、エレクトロポレーションもしくはリポフェクション等で検討した。

(4) CCD-iPSC を用いた完全無血清条件での分化誘導実験

・間葉系幹細胞の分化誘導

上記 hESF7 培地および 96well 低吸着プレートを用いて胚様体(EB)を作成(1 × 10⁵ 細胞/EB)し、それらの EB をゼラチンコートした dish に播種、それらを hESF9 培地で数継代することで間葉系細胞を誘導した。CD73/90/105 の蛋白及び遺伝子発現を免疫組織学的および RT-PCR 法を用いて検討した。

・軟骨組織の分化誘導

hESF6 培地に Growth/differentiation factor 5、BMP2、FGF2、TGF- β などの増殖因子と Low density lipoprotein を添加し、3-2. で誘導された間葉系幹細胞を day0-14 は平面培養、day14-42 は三次元培養することで iPSC から軟骨様組織を誘導した。

(5) in vivo 病態モデル作成

(4) で共培養した細胞を SCID マウスの背部皮下に移植し、移植後 4 週で摘出し、組織学的検討を行った(図 2)。

4. 研究成果

(1) 家族性 CCD で新規の変異を同定した

ダイレクトシーケンスにて家系内 2 世代 3 名に共通する変異 (RUNX2_c.371C>G) を検出し報告した (図 1) (Odontology.2021, doi:10.1007/s10266-021-00674-5. PMID: 34779963)。

(2) CCD-iPSC の樹立に成功した

上記の家族性 CCD のうち 2 名の CCD 患者の智歯抜歯時に得られた歯髄を完全無血清条件で初代培養し歯髄細胞 (DPC) を分離後、本研究室で開発された hESF9 培地 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105(36):13409-14) および山中四因子を搭載したセンダイウイルスベクターを用いて、無血清条件下に CCD1-iPSC 及び CCD2-iPSC の誘導・維持を行い、その未分化性 (図 2B)、多分化能 (図 2C) を示した。樹立した各 CCD-iPSC は家系内で検出された変異を保存していた (図 3) (Odontology.2021, doi:10.1007/s10266-021-00674-5.)。

(3) CCD-iPSC のゲノム手術はなしえなかった

RUNX2_c.371C>G に対応する gRNA、CRISPR/Cas9、ドナーベクター (GFP、puromycin 耐性遺伝子搭載) の導入を、主にエレクトロポレーション法で検討した。Puromycin で体制となった細胞をクローニングしダイレクトシーケンスにて変異解析を行ったが、いずれも RUNX2_c.371C>G の変異を有しており、ゲノム修復に至らなかった。以降は、control として健常人の iPSC (WT-iPSC) を用いた。

(4) CCD-iPSC を用いて病態モデルの作成に成功した

・間葉系細胞への分化誘導実験

完全無血清条件下、間葉系細胞へ分化誘導した CCD-iPSC に対し、FACS (sony cell sorter) にて CD73/90/105 の蛋白発現を検討した結果、CCD-iPSC 及び WT-iPSC いずれにおいても、その約 75-95% が CD73/90/105 陽性であることが示された。

・軟骨組織への分化誘導実験

CCD-iPSC 及び WT-iPSC いずれにおいても、3-5mm 大の軟骨組織の誘導に成功した (図 4A, B)。

・軟骨組織の SCID マウスへの移植実験

移植後 4 週で摘出した組織を、組織学的検討を行うために、

アルシアンブルー (AB) 染色および Safranin O 染色を行った。その結果、CCD-iPSC 由来の組織は WT-iPSC 由来の組織と比較して軟骨組織から骨組織への置換が遅延していることが示された (図 4A, B)。これらの結果は、RUNX2 の変異により軟骨細胞の分化を正常に進行しない病態の一端を模倣した可能性が示された。

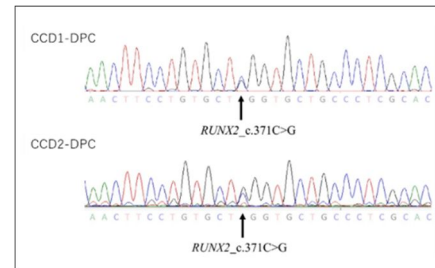


図1 PMID: 34779963より引用

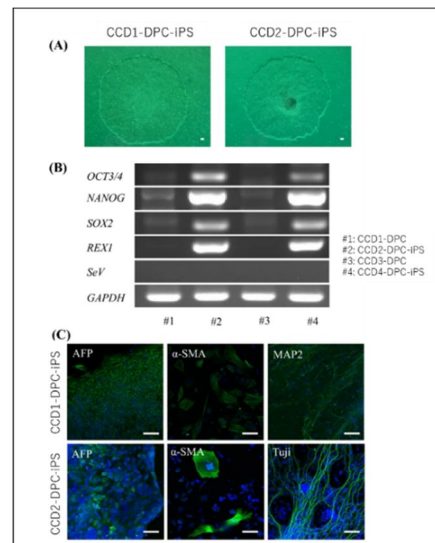


図2 PMID: 34779963より引用

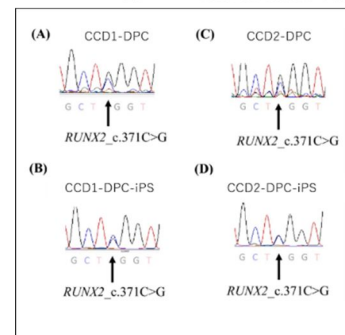


図3 PMID: 34779963より引用

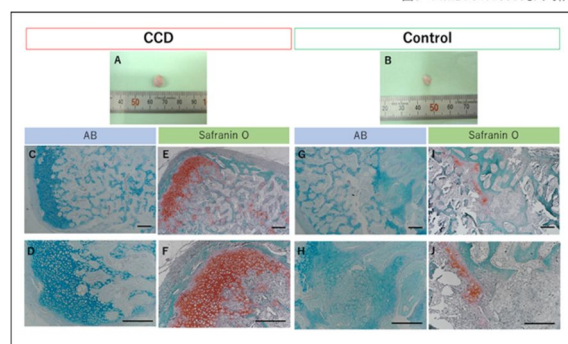


図4 PMID: 34779963より引用

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 F. Obayashi, A. Hamada, S. Yamasaki, T. Kanda, S. Toratani, T. Okamoto	4. 巻 58
2. 論文標題 Identification of a Cowden syndrome patient with a novel PTEN mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vitro Cell Dev Biol Anim.	6. 最初と最後の頁 69-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11626-021-00637-8	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 A. Hamada, H. Mukasa, Y. Taguchi, E. Akagi, F. Obayashi, S. Yamasaki, T. Kanda, K. Koizumi, S. Toratani, T. Okamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of a familial cleidocranial dysplasia with a novel RUNX2 mutation and establishment of patient-derived induced pluripotent stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-021-00674-5	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 Nguyen TQ, Hamada A, Yamada K, Higaki M, Shintani T, Yoshioka Y, Toratani S, Okamoto T.	4. 巻 57
2. 論文標題 Enhanced KRT13 gene expression bestows radiation resistance in squamous cell carcinoma cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vitro Cell Dev Biol Anim.	6. 最初と最後の頁 300-314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11626-020-00542-6	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 Tani R, Ito N, Matsui K, Yamasaki S, Hamada A, Tokumaru K, Toratani S, Okamoto T	4. 巻 -
2. 論文標題 MICA A5.1 homozygous genotype is associated with a risk for early-onset oral cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Oncol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.oraloncology.2021.105256	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 Hamada A., Akagi E., Obayashi F., Yamasaki S., Koizumi K., Ohtaka M., Nishimura K., Nakanishi M., Toratani S., Okamoto, T.	4. 巻 56
2. 論文標題 Induction of Noonan syndrome-specific human induced pluripotent stem cells under serum-, feeder-, and integration-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal.	6. 最初と最後の頁 888-895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00515-9	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 該当する

1. 著者名 Nakase Y., Hamada A., Kitamura N., Hata T., Toratani S., Yamamoto T., Okamoto T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Novel PTCH1 mutations in Japanese familial nevoid basal cell carcinoma syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Genome Var.	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-020-00126-6	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 該当する

1. 著者名 Nguyen TQ, Hamada A, Yamada K, Higaki M, Shintani T, Yoshioka Y, Toratani S, Okamoto T.	4. 巻 57
2. 論文標題 Enhanced KRT13 gene expression bestows radiation resistance in squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal.	6. 最初と最後の頁 300-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-020-00542-6	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 該当する

1. 著者名 神田 拓, 松井健作, 津島康司, 田口有紀, 佐藤成紀, 信本忠義, 廣田 傑, 檜垣美雷, 大林史誠, 福谷多恵子, 櫻井繁, 木村直大, 濱田充子, 坂上泰士, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角 健作, 小泉浩一, 吉岡幸男, 谷 亮治, 林堂安貴, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 21
2. 論文標題 当科で加療したエナメル上皮腫に対する臨床的検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 7-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 松井健作, 神田 拓, 吉岡幸男, 濱田充子, 田口有紀, 織田麻琴, 坂本真一, 岡本哲治	4. 巻 52
2. 論文標題 乳児先天性口底部リンパ管奇形の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 90-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hamada A, Akagi E, Yamasaki S, Nakatao H, Obayashi F, Ohtaka M, Nishimura K, Nakanishi M, Toratani S, Okamoto T	4. 巻 56
2. 論文標題 Induction of integration-free human-induced pluripotent stem cells under serum- and feeder-free conditions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vitro Cell Dev Biol Anim.	6. 最初と最後の頁 85-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-019-00412-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 Yoshioka Y, Hayashi S, Hamada A, Toratani S, Okamoto T	4. 巻 57
2. 論文標題 Metastasis of carcinoma ex pleomorphic adenoma to the brain without previous metastasis to the lungs or bones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Oral Maxillofac Surg.	6. 最初と最後の頁 926-928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjoms.2019.07.017.	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 坂上泰士, 吉岡幸男, 松井健作, 津島康司, 大林史誠, 濱田充子, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角健作, 神田拓, 小泉浩一, 谷亮治, 林堂安貴, 笹原妃佐子, 伊藤翼, 佐渡友浩, 石田康隆, 岡本康正, 小林雅史, 坂本哲彦, 明見能成, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 68
2. 論文標題 90歳以上の超高齢口腔がん患者の臨床的検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 12-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 吉岡幸男, 坂上泰士, 松井健作, 津島康司, 大林史誠, 濱田充子, 山崎佐知子, 浜名智昭, 角健作, 神田拓, 小泉浩一, 谷亮治, 林堂安貴, 笹原妃佐子, 伊藤翼, 佐渡友浩, 石田康隆, 岡本康正, 小林雅史, 坂本哲彦, 明見能成, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 68
2. 論文標題 Adolescent and Young Adult (AYA)世代に(おける)口腔癌の臨床統計	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 20-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 濱田充子, Nguyen Quang Tam, 内迫香織, 中瀬洋司, 中峠洋隆, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 28
2. 論文標題 無血清培養系を用いた扁平上皮癌細胞株からの放射線耐性細胞の樹立とその機能解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔組織培養学会誌	6. 最初と最後の頁 33-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 中瀬洋司, 濱田充子, 中峠洋隆, 大林史誠, 山崎佐知子, 畑毅, 北村直也, 山本哲也, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 28
2. 論文標題 疾患特異的 induced pluripotent stem cell (DS-iPSC)の樹立と疾患研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔組織培養学会誌	6. 最初と最後の頁 23-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐藤成紀, 濱田充子, 櫻井繁, 浜名智昭, 虎谷茂昭, 岡本哲治	4. 巻 28
2. 論文標題 口腔原発神経内分泌癌由来細胞株の樹立-初代培養腫瘍細胞の増殖様態から診断されるに至った口腔原発神経内分泌癌-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔組織培養学会誌	6. 最初と最後の頁 9-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 濱田充子, 谷亮治, 木村直大, 田口有紀, 安藤俊範, 廣田傑, 岡本康正, 虎谷茂昭
2. 発表標題 遺伝子解析により確定診断を得た口唇腺原発の分泌癌の1例
3. 学会等名 第50回（公社）日本口腔外科学会 中国四国支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱田充子, 神田 拓, 岩井宏次, 三島建史, 小泉浩一, 谷本幸太郎, 虎谷茂昭
2. 発表標題 外科矯正手術を施行した鎖骨頭蓋異形成症の1例; 12年間にわたる治療経過
3. 学会等名 第49回 日本口腔外科学会 中国四国支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井健作, 谷 亮治, 濱田充子, 虎谷茂昭, 岡本哲治
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いた口腔癌患者の口腔内細菌叢の多様性解析
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamada A, Nakase Y, Obayashi F, Fukutani T, Nakatao H, Sakaue E, Yamasaki S, Kanda T, Koizumi K, Yoshioka Y, Tani R, Toratani S, JD. Sato, T. Okamoto
2. 発表標題 Establishment and Characterization of Disease-specific Human iPSCs in Serum-, Integration- and Feeder-free Cultures.
3. 学会等名 Society for In Vitro Biology Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松田良一・岡本哲治監訳, 濱田充子その他18名	4. 発行年 2020年
2. 出版社 白水社	5. 総ページ数 234
3. 書名 14歳からの生物学	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------