

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02979

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来膵島組織を用いた膵細胞増殖因子の同定と増殖機序の解明

研究課題名(英文) Identification of beta cell replication-promoting factors and elucidation of the replication mechanisms using human iPSC-derived pancreatic islet tissues

研究代表者

長船 健二 (Osafune, Kenji)

京都大学・iPS細胞研究所・教授

研究者番号：80502947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヒトiPS細胞から作製した膵細胞を用いて低分子化合物のスクリーニングを行い、ヒト膵細胞を増殖させる活性を有する化合物の同定とヒト膵細胞の増殖機序の解明を目的とした。そして、ヒトiPS細胞由来の膵細胞の増殖を評価するスクリーニング系を開発、約5,000種の化合物ライブラリのスクリーニングを実施し、得られたヒット化合物の中から、成体マウス由来膵細胞に対する増殖促進作用も有する化合物を同定した。現在、同定化合物の標的分子の情報や発現解析をもとに膵細胞の増殖機序の解明を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の患者数は世界全体で増加を続け、本邦においても予備軍も含めた患者総数は2,000万人以上と推計され、その約90%が2型糖尿病と考えられている。また、本邦では世界で5番目に多くの糖尿病に関わる医療費が費やされている。近年、2型糖尿病に対する複数の新規薬剤が登場しているが、インスリン注射療法を必要とする患者は依然多く存在し、新規の機序で血糖値を低下させる薬剤の開発が必要とされている。本研究で見出された膵細胞に対する増殖促進作用を有する低分子化合物を用いて、膵細胞の数を増やすことによってインスリン分泌量を増やす新規治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to identify the novel chemical compounds that facilitate the proliferation of human pancreatic cells by performing an unbiased chemical screening using human iPSC-derived pancreatic cells and to elucidate the proliferation mechanisms towards the development of novel therapeutic drugs for type 2 diabetes. We developed the chemical screening system and examined the chemical library consisting of around 5,000 compounds. Among the hit compounds of the first screening, we identified one compound that facilitates the proliferation of pancreatic cells from adult mice in addition to human iPSC-derived pancreatic cells. We are currently elucidating the mechanisms of the proliferation of human pancreatic cells based on the information of target molecules of the hit compound and the detailed expression analyses.

研究分野：再生医学

キーワード：iPS細胞 膵島組織 膵細胞 増殖促進因子 低分子化合物 網羅的スクリーニング 2型糖尿病 創薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

糖尿病の患者数は世界全体で4億6,300万人、本邦においても患者数は330万人、予備軍も含めると2,200万人と推計され、その約90%が2型糖尿病と考えられている。そして、糖尿病に関わる年間医療費は世界全体で83兆円、本邦では2.6兆円と世界で5番目に多くの医療費が費やされている。近年、2型糖尿病に対する複数の新規薬剤が登場しているが、インスリン注射療法を必要とする患者は依然多く存在し、新規の機序で血糖値を低下させる薬剤の開発が必要とされている。特に日本人を含むモンゴロイドは、インスリン分泌量が少ないことが知られており、また超高齢化社会の中で、老化と共に膵細胞数が減少することも知られており、膵細胞の数を増やすことによってインスリン分泌量を増やす新規治療薬の開発が期待される。

膵細胞は、主に自己複製によって増殖する。マウスおよびヒトの膵細胞は、胎生期と新生児期に急速に増加するが、それ以降はほとんど増殖しない(1日に0.5%未満が分裂するのみ)。妊娠、高血糖時、膵損傷時、インスリン抵抗性などの条件下では、膵細胞の複製速度が上昇することが知られているが、その機序は未解明のままである。また、マウスなどの実験動物を用いた検討が多く、ヒトにおいても harmine やその類似化合物など膵細胞を増殖される因子の報告もあるが(Wang P., 2015) 糖尿病治療薬として確立されているものは存在しない。

近年、無限の増殖能と膵臓を含む全身の臓器の細胞種への分化能を有するヒト iPS 細胞(人工多能性幹細胞)から作製した細胞種を移植することによって、疾患によって機能不全となった臓器の機能回復を図る再生医療が注目されているが、再生医療に加えて、iPS 細胞由来のヒト細胞種を用いて創薬を行う drug discovery 研究が進められている。他の臓器より遅れを取っていたが、近年、ヒト iPS 細胞から機能的な膵細胞を in vitro で分化誘導可能となり、膵臓再生研究の進捗が期待されている。申請者らも独自の分化誘導法を開発し、ヒト iPS 細胞から胎生期の膵前駆細胞(Toyoda T. et al., 2015; 2107)を経て、細胞を50%以上含む膵島様組織の作製に成功している(Kimura A. et al., 2017)。また、それらの膵系譜細胞の糖尿病モデルマウスへの移植によって、血糖値を低下させる治療効果を確かめている(Kimura A., 未発表)。よって、ヒト iPS 細胞から作製される膵細胞を用いて、ヒト膵細胞に対する増殖促進作用を有する薬剤の探索も期待される。

2. 研究の目的

本研究では、膵細胞数を指標にヒト iPS 細胞由来膵島組織に対する低分子化合物のスクリーニングを実施することで膵細胞の増殖を促進する新規化合物を同定する。また、その作用機序を解明することで、2型糖尿病治療薬の開発に繋げることを目的とする。

本研究は、マウスなど実験動物由来の膵細胞や癌化させた膵細胞の cell line ではなく、無限の増殖能を有するヒト iPS 細胞から分化誘導される、体内のものに性質のより近似したヒトの膵細胞を用いて網羅的スクリーニングを行い、治療薬候補を見出す点が独創的である。現在、2型糖尿病に対する複数の治療薬が臨床で使用されているが、体内の膵細胞の数を増やす薬剤は存在しない。日本人をはじめとするモンゴロイドでは膵細胞からのインスリン分泌量が少ないことが知られており、日本人の特徴に合う有効な薬剤の開発を行える点も本研究の特色である。また、本研究で見出される治療薬候補は、1型糖尿病の発症初期の膵細胞が残存している時期の治療や膵島移植後の患者にも使用可能である。

膵細胞の増殖機構はほぼ未解明であるが、本研究で同定されるヒット化合物の標的分子の情報をもとに、ヒト膵細胞の増殖に関するシグナル経路や因子など機序が解明され、より効率的に膵細胞の増殖を促進する薬剤の開発への発展が期待される。

本研究の成果をもとに主に2型糖尿病に対する新規治療薬を開発することは、世界的に極めて多数存在する糖尿病患者の治療に貢献する医学的な面のみならず、日本を含め世界的な医療費の削減に貢献し、さらに、世界的な市場規模を有する医薬品を開発することで、日本の医薬品業界やひいては経済の活性化に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

(1) 膵島組織の安定供給系の構築

申請者らは、独自の分化誘導法を開発し、ヒト iPS 細胞から膵前駆細胞(Toyoda T. et al., 2015; 2017)と膵島組織(Kimura A. et al., 2017; 未発表)を高効率に作製することに成功している。また、低分子化合物スクリーニングを行うことで、ヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞を in vitro で増殖させる化合物 AT7867 を同定した(Kimura A. et al., 2017)。さらに最近、RNA シーケンス解析と siRNA スクリーニングを組み合わせることで、AT7867 の下流で non-canonical WNT7B/PKCa 経路によって膵前駆細胞が増殖する機序を明らかにし、WNT7B を発現する feeder 細胞との共培養でヒト iPS 細胞由来の膵前駆細胞を増殖させることに成功した(Kimura A. et al., 2020)。しかし、この共培養によってヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞が少なくとも 10⁻⁷ 倍まで増殖する予備的データを得ているが、どの増殖段階まで膵細胞への分化能を維持しているかは不明である。本研究では、膵細胞への分化能を維持させたままヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞を

増殖させる拡大培養法を確立する。そして、膵前駆細胞から膵島組織を分化させ、膵細胞の増殖因子探索のスクリーニング用に膵島組織を安定供給する系を確立する。

(2) 膵島組織を用いた化合物スクリーニング系の構築

ヒト iPS 細胞由来の膵島組織は 3 次元の浮遊培養で分化誘導されるが、その膵島組織を細胞培養 plate に付着させ 2 次元培養を行うとインスリンの発現が減弱し、膵細胞数が低下するため (Kimura A., 未発表) 浮遊培養の状態を高感度に膵島細胞の増殖を評価できる 1 次スクリーニング系を構築する。具体的には、膵細胞の増殖刺激因子として知られる遺伝子を選択、その promoter 下で発光強度の強い深海エビ由来 luciferase を恒常的に発現するヒト iPS 細胞株を樹立し、(1) で確立する方法で膵島組織を安定供給する。そして、膵島細胞の増殖を luciferase の発光強度を指標に plate reader を用いて浮遊培養状態のままに評価する。

次に 2 次スクリーニングとして、ヒット化合物で処理したヒト iPS 細胞由来膵島組織を組織学的に検索し、膵島内の細胞を特異的に増殖させる化合物を選択する。具体的には、インスリンまたは c-peptide と細胞増殖マーカー Ki67 の二重免疫染色を行い、総細胞数と増殖細胞数を増加させる化合物を同定する。ヒト iPS 細胞由来膵細胞は、幼少期程度の成熟度であることが知られている。次に 3 次スクリーニングとして、成体マウス由来の膵細胞に対して in vitro で増殖促進効果がある化合物を絞り込む。また、同定化合物を用いて増殖後のヒト iPS 細胞由来膵島組織の in vitro におけるグルコース依存性インスリン分泌能と streptozotocin 投与による免疫不全 1 型糖尿病モデルマウスへの移植による血糖降下作用などの機能を評価する。

(3) 低分子化合物スクリーニング実施

(2) で開発したスクリーニング系を用いて、京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 創薬技術開発室が所有する既存薬と既知シグナル経路を網羅した関連化合物、天然物から構成される約 2 万種類の化合物ライブラリをスクリーニングする。96-well plate を用いて、同室が所有する分注機器を用いて化合物を分注する。培養と plate reader は申請者の研究室で実施する。ヒットが見つからない場合、最大 10 万種類まで化合物の探索数を増やす。

(4) 同定化合物の糖尿病動物モデルを用いた薬効評価

同定された化合物を野生型の C57BL/6 マウスや db/db マウスなど 2 型糖尿病モデルに投与を行い、膵細胞数の増加と血清中のインスリン量、血糖値の低下を確認する。また、ホストマウス全身の組織学的検索と血液検査にて他の臓器の副作用の有無と膵細胞のみを選択的に増殖させることを確認する。

(5) ヒト膵細胞の増殖機構解明

同定化合物の標的分子の情報をもとに、同じ分子に作用する類縁化合物による処理やその標的分子の siRNA による knockdown 実験などによって、ヒト iPS 細胞由来膵細胞の増殖を評価する。また、同定化合物で処理した膵島組織と未処理の膵島組織の RNA シーケンス解析や、リン酸化プロテオーム解析を実施し、同定化合物の下流のシグナル経路や因子の同定を行い、ヒト膵細胞増殖機構を解明する。

4. 研究成果

(1) 膵島組織の安定供給系の構築

スクリーニング用のヒト iPS 細胞由来膵島組織の安定供給に向けて、まずヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞を増殖させる拡大培養法の開発を行った。膵前駆細胞の分化誘導や増殖との関与が報告されている増殖因子と低分子化合物の小規模なスクリーニングを実施し、ヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞を高効率に増殖させる 3 因子の組み合わせ処理法を構築した。本方法では、1 カ月以上の間、ヒト iPS 細胞由来膵前駆細胞が正常な核型を維持しながら増殖可能であった。また、3 種以上のヒト多能性幹細胞株由来の膵前駆細胞に対して、本拡大培養法が適用可能であることを確認した。さらに、1 カ月以上拡大培養した膵前駆細胞は、申請者らの独自の分化誘導法 (Kimura A., 未発表) にて膵細胞を含む膵島組織への分化能を維持していることを確認した (Hatano Y., in preparation)。現在、シングルセル RNA シーケンシングおよびシングル ATAC シーケンシング解析にて詳細な増殖機序の解明とさらなる拡大培養の改良を実施している。

(2) 膵島組織を用いた化合物スクリーニング系の構築

3 次元の浮遊培養にて分化誘導されるヒト iPS 細胞由来の膵島組織に対して、浮遊培養の状態を保ったまま高感度に膵島細胞の増殖を評価できる 1 次スクリーニング系の構築を目指した。膵細胞の増殖刺激因子として知られる遺伝子を選択し、その promoter 下で発光強度の強い深海エビ由来 luciferase を恒常的に発現するヒト iPS 細胞株を樹立した。次に、harmine など既知のヒト膵細胞の増殖促進因子にて処理することで、luciferase の発光強度を指標に plate reader を用いて膵細胞の増殖が評価できることを確認し、浮遊培養による膵細胞増殖促進因子のスクリーニング系を確立した。

また、2 次および 3 次スクリーニングに向けて、ヒト iPS 細胞由来膵細胞に対して c-peptide と細胞増殖マーカー Ki67 の二重免疫染色が実施可能であることを確認した。さらに、in vitro でのグルコース依存性インスリン分泌能 (GSIS) の測定系と streptozotocin 投与による免疫不全糖尿病モデルマウスへの細胞移植系を確立した。

(3) 低分子化合物スクリーニング実施

(2) で確立したヒト iPS 細胞株から作製した膵島組織と plate reader を組み合わせたスクリ

ーニング系を用いて、京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) 創薬技術開発室が所有する既存薬と既知シグナル経路を網羅した関連化合物から構成される化合物ライブラリ約 5,000 種をスクリーニングした。次に、1 次スクリーニングのヒット化合物の各々に対して 3 段階の濃度で、同じヒト iPS 細胞由来膵島組織とアッセイを用いて 2 次スクリーニングを実施し、再現性と濃度依存的な活性の認められた候補化合物 5 種を同定した。さらに、ヒト iPS 細胞由来膵島組織の切片免疫染色とフローサイトメトリーを用いて、Ki67 など増殖マーカーとインスリン (C ペプチド) との共染色性を確認する解析によって、2 次スクリーニングで絞り込まれた化合物の中から膵細胞を選択的に増殖させる活性の最も強い化合物 1 種を選択した。さらに、本同定化合物が成体マウスから単離した膵島内の膵細胞に対しても増殖促進効果があることを上記と同様の免疫染色によって確認した。

(4) 同定化合物の糖尿病動物モデルを用いた薬効評価

2 型糖尿病モデルマウスとして db/db マウスを導入した。今後、同定化合物を投与し、膵細胞数の増加と血清中のインスリン量、血糖値の低下を評価する。また、全身の組織学的検索と血液検査にて他の臓器の副作用の有無の評価と膵細胞のみを選択的増殖させる能力を確認する。

(5) ヒト膵細胞の増殖機構解明

現在、同定化合物の類縁化合物による膵細胞増殖促進効果の確認と同定化合物の既知の下流因子の siRNA を用いた knockdown 実験による機序解明を実施している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Ryo, Kimura Azuma, Hirose Yurie, Hatano Yu, Mima Atsushi, Mae Shin-Ichi, Keidai Yamato, Nakamura Toshihiro, Fujikura Junji, Nishi Yohei, Ohta Akira, Toyoda Taro, Inagaki Nobuya, Osafune Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Elucidation of HHEX in pancreatic endoderm differentiation using a human iPSC differentiation model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-35875-1	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 大槻 健弥、長船 健二	4. 巻 94(3)
2. 論文標題 iPS細胞	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 359-362
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 畑野悠, 長船健二	4. 巻 49(4)
2. 論文標題 膵 細胞再生医療のUpdate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diabetes Journal	6. 最初と最後の頁 127-134
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 長船健二	4. 巻 2
2. 論文標題 留学中および留学予定の皆さまへ - be bold! -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Connect - 研究知識と留学経験を繋ぐ -	6. 最初と最後の頁 8-11
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 Nagaya Masaki, Hasegawa Koki, Uchikura Ayuko, Nakano Kazuaki, Watanabe Masahito, Umeyama Kazuhiro, Matsunari Hitomi, Osafune Kenji, Kobayashi Eiji, Nakauchi Hiromitsu, Nagashima Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Feasibility of large experimental animal models in testing novel therapeutic strategies for diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Diabetes	6. 最初と最後の頁 306 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4239/wjd.v12.i4.306	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22件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Osafune K
2. 発表標題 iPSC technology-based regenerative therapy and drug discovery
3. 学会等名 National Taiwan University and Kyoto University Joint-symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osafune K
2. 発表標題 iPS cell technology-based regenerative therapies for kidney diseases and diabetes
3. 学会等名 ADSCC Bone Marrow Transplant & Cellular Therapy Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた再生医療の現状と展望
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第61回総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた腎・膵・肝疾患に対する再生医療と新規治療薬の開発
3. 学会等名 日本組織培養学会第95回（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ito R, Kimura A, Hirose Y, Hatano Y, Mima A, Mae SI, Keidai Y, Nakamura T, Fujikura J, Nishi Y, Ohta A, Toyoda T, Inagaki N, Osafune K
2. 発表標題 Elucidation of HHEX in pancreatic endoderm differentiation using a human iPSC differentiation model
3. 学会等名 IDF-WPR 2023 / 15th AASD (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osafune K
2. 発表標題 iPSC-based regenerative therapies for kidney diseases and diabetes
3. 学会等名 A*CGT Symposium 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田貴広, 木村東, 伊藤遼, 布施広光, 太田章, 長船健二
2. 発表標題 ヒト膵 細胞の増殖促進因子の探索と増殖機構の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤遼, 木村東, 廣瀬友里恵, 畑野悠, 美馬淳志, 前伸一, 境内大和, 中村聡宏, 藤倉純二, 西洋平, 太田章, 豊田太郎, 稲垣暢也, 長船健二
2. 発表標題 ヒトiPS細胞分化モデルを用いた膵内胚葉分化におけるHHEXの役割の解明
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osafune K
2. 発表標題 Mechanistic analyses of differentiation and proliferation of pancreatic progenitor cells derived from human iPSCs
3. 学会等名 Translational Advances in Stem Cells for Diabetes Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた腎、膵、肝疾患に対する再生医療と新規治療薬の開発
3. 学会等名 第11回細胞再生医療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田貴広, 木村東, 伊藤遼, 長船 健二
2. 発表標題 ヒト膵 細胞増殖促進因子の探索
3. 学会等名 第96回日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた腎、膵、肝疾患に対する再生医療と新規治療薬の開発
3. 学会等名 第8回細胞凝集研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸岡あずさ, 木村東, 服部文幸, 人見浩史, 長船健二, 塩島一朗, 豊田長興
2. 発表標題 ヒトiPS細胞から膵 細胞への分化に及ぼす甲状腺ホルモンの作用を解明する
3. 学会等名 第65回日本甲状腺学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた難治性腎、膵、肝疾患に対する再生医療の開発
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会, 臓器横断的シンポジウム8.CSY8 移植医療と再生医療のクロストーク（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた糖尿病に対する再生医療の開発
3. 学会等名 第24回熊本糖尿病フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長船 健二
2. 発表標題 糖尿病に対する再生医療
3. 学会等名 第56回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kimura A, Osafune K
2. 発表標題 Development of an efficient expansion culture for human iPSC-derived pancreatic progenitor cells
3. 学会等名 ISSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium Virtual（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長船健二
2. 発表標題 iPS細胞を用いた1型糖尿病に対する再生医療の開発
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kimura A, Toyoda T, Iwasaki M, Hiram R, Osafune K
2. 発表標題 The roles of non-canonical WNT7B signaling and YY1 in the proliferation of human pancreatic progenitors revealed by transcriptome and phosphoproteome approaches
3. 学会等名 ISSCR 2021 Annual Meeting Virtual（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村 東、豊田 太郎、岩崎 未央、平間 竜介、長船 健二
2. 発表標題 糖尿病に対する細胞療法確立に向けたヒトES/iPS細胞由来膵前駆細胞の増殖機序の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長船 健二、木村 東
2. 発表標題 糖尿病に対する再生医療開発に向けたヒトiPS細胞由来膵前駆細胞の増殖機序解明
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長船 健二
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた内分泌疾患に対する再生医療の開発
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 膵前駆細胞の増殖方法	発明者 木村東、豊田太郎、 長船健二、平間竜介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/016977	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------