

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25242040

研究課題名(和文) ES/iPS細胞を用いた腸 肝薬物動態チップの開発と応用

研究課題名(英文) Development and pharmacokinetic application of an intestine and liver in vitro model derived from ES/iPS cells

研究代表者

田川 陽一 (Tagawa, Yoh-ichi)

東京工業大学・生命理工学院・准教授

研究者番号：70262079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,400,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類では、口から食物を摂取して消化された物質は腸において吸収・代謝されて、門脈を経由して肝臓へ運ばれる。肝臓は、運ばれてきた物質を代謝し、エネルギー源として貯蔵または全身へ循環したり、解毒・排出等、生命維持に必要な役割を担っている。創薬において、腸や肝における動態・代謝・毒性を調べることは必須であり、多くの動物実験や臨床試験を行っているのが現状である。そこで、本研究では、ES/iPS細胞から肝組織および腸管上皮組織を作製し、さらに、独自に開発したマイクロ流体デバイスで培養を行い、薬物代謝試験等に成功した。本成果は、動物実験代替法として大いに期待できる。

研究成果の概要(英文)：In mammals, digested substances taken from mouth were incorporated and metabolized at the intestine, and then were delivered to liver through hepatic portal vein. Liver plays crucial roles such as energy source accumulation and supply to whole body, detoxification and excretion by conjugation. Because, for drug development, it is necessary to investigate kinetics, metabolism, and toxicity of drugs in intestine and liver, many animal experiments and clinical studies have been carried out. So, we succeeded to establish ES/iPS-derived in vitro drug metabolism assay system closed to real intestine and liver, and these ES/iPS-derived intestine and liver tissues were cultured on our original fluidic devices. These results must be expected to be animal experiment alternatives.

研究分野：合成生物学

キーワード：腸 肝 臓器チップ 代謝試験 毒性試験 動物実験代替法 マイクロ流体デバイス

## 1. 研究開始当初の背景

マイクロ流体デバイス技術の進歩は目覚ましく、単一の細胞培養に留まらず、各臓器に対応する細胞培養を連結した A Living System On A Chip (または Body On A Chip) を作製する試みが始まった (Nature 471:661-665, 2012 等)。しかしながら、デバイス技術は高水準にある一方で、組織・細胞側は細胞株 (未熟で低機能な腫瘍細胞が主) を培養する報告がほとんどであり、デバイス技術と組織・細胞開発に大きな格差がある。

我々は、マウス ES/iPS 細胞から単に肝細胞を誘導するのではなく、個体における肝器官形成を模したプロセスを経由した、つまり、ES/iPS 細胞の集団の一部を拍動心筋細胞へ分化誘導した後、その心筋周囲に内皮細胞ネットワークを有する肝様組織を構築可能なオリジナルの *in vitro* 肝器官形成モデルの作製に成功した。さらに、インスリンとグルカゴンを各々産生する細胞の集団 (膵島) も誘導で来ていることを見出し、マウス ES/iPS 細胞から心筋、肝組織、膵島 (mouse ES/iPS cell-derived *in vitro* Heart, Liver, and Pancreas:iHLP<sup>mES/iPS</sup>) へと、一つのディッシュ内で分化させることに成功している。これまでの単なる初代培養肝細胞や Hep G2 等の腫瘍肝細胞株とは異なり、iHLP<sup>mES</sup> はマウス個体の肝臓に近い薬物代謝を示す。さらに独自に開発したマイクロ流体デバイスを用いたところ、長期間、高い肝機能を有していた。ヒト ES/iPS 細胞と血管内皮細胞をゲル上で培養することにより、ヒトの *in vitro* 肝組織モデルも作出し、チップ化に成功している。

## 2. 研究の目的

我々は食物を口から摂取・咀嚼し、胃や腸等の消化器官で消化し、必要な栄養素も毒素も十二指腸の上皮細胞から吸収する。吸収された物質は、門脈を経由して肝臓に運ばれ、肝細胞の類洞側からトランスポーターまたは自然拡散により肝細胞内へ取り込まれ、代謝/修飾を受ける。毒性物質は解毒されて胆管に排出されるが、糖はグリコーゲンや脂肪として貯蔵され、必要に応じエネルギーに変換され、多くは血流に乗り全身に回る。各臓器・組織ではエネルギーを使用し、代謝が行われ、老廃物 (特に毒素であるアンモニア) が産生されるが、再び肝臓に運ばれて修飾/分解を受けて排出される。この一連の流れでは、ホメオスタシスが保たれている。このホメオスタシス調節を *in vitro* システムで構築しようとする試みが A Living System On A Chip (または Body On A Chip) である。このチップの中には、腸、肝、膵、心、肺、神経、筋等の組織培養を含めている。マイクロ流体デバイス工学としては現実的になってきたが、細胞側はこれからである。そこで、一度にからだ全体のチップ化は現実的には難しいため、本研究では、薬物を腸から取り

込み、門脈経由で肝に運ばれ、環境に対応しながら肝細胞内で代謝/修飾・排出/貯蔵 (一連の過程を動態と呼ぶ) できる「組織高性能薬物動態チップ: Intelligent Body On A Chip」を構築することを目指す。

## 3. 研究の方法

*in vitro* 肝組織モデル (IVL) としては、2つの型を作製した。一つは、EHS ゲル上に構築した内皮細胞ネットワークと初代肝細胞やヒト ES/iPS 細胞由来肝細胞を共培養、もう一方は、マウス ES 細胞から胚様体経路によって内皮細胞と肝細胞からなる IVL である。

腸管上皮組織は、適切な因子により腸管上皮や杯細胞等が共存するようにマウス ES 細胞を分化誘導した。

神経組織は化学処理した PA6 細胞フィーダー上で分化誘導し、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトを同時に分化誘導した。

マイクロ培養装置は、各々の組織に適した設計をおこない、ポリジメチルシロキサン (PDMS) により作製した。培地はシリンジポンプにより培養槽内へ供給した。

## 4. 研究成果

本研究は、マウス ES/iPS 細胞から内皮細胞と肝細胞が機能的に共存した肝組織、腸管上皮組織、その他の組織の独立したマイクロ流体デバイスを連結して、動物実験代替法となる、代謝/修飾・排出/貯蔵をおこなう「高性能組織チップ」を構築し、最小哺乳類 *in vitro* システム (Minimal Mammal) の確立を目指し研究をおこなった。

マウス ES/iPS 細胞由来肝組織のマイクロ流体デバイスを用いて、デバイス内にアンモニアを供給したところ、デバイスの出口から尿素を定量することに成功した。腸管上皮組織に関しては、C2BBel1 細胞を用いて、密着結合により多孔質膜上に隙間なく接着を維持でき、設計した流体デバイス上で培養することに成功した。マウス ES 細胞から腸管上皮組織への分化誘導も免疫染色および遺伝子発現において確認できた。嫌気性菌との共培養のために、低酸素環境下や LPS 含有培地での腸管上皮様組織の培養も可能であることがわかった。また、バクテリア用の培地と細胞用培地の流路と抵抗値を測定する電極を設けた流体デバイスを作製した。微生物と腸管上皮組織の共培養系としての応用が今後期待できる。これらのマイクロ流体デバイスにおいては、培地はシリンジポンプで供給するものであり、培地は循環せず、開放型である。これはアンモニアを尿素にして無毒化しても尿素を取り除くことができないからである。そこで、腎機能をもたせた透析マイクロ流体デバイスを設計・作製することで、尿素の除去に成功し、マイクロ流体デバイスにおいて今後、培地を循環型にできることが期待される。

次に、実用化を目指し、安定的な結果をえるための肝組織構築に集中して開発を行った。特に、実際の肝組織において肝細胞に次いで、主たる細胞である内皮細胞、星細胞を外部から導入した場合の肝組織構築の安定性を検討し、肝細胞と内皮細胞からなる in vitro 肝組織に星細胞株を加えることにより、ネットワーク構造の長期安定化が示された。個体に近い毒性・代謝試験を目指すために、in vitro 心筋・肝・神経組織各々に薬剤による概日リズムを同調することに成功し、個体と同様な時間軸による毒性・代謝応答を示すことができた。さらに、24時間ごとに薬剤を添加することで7日間の概日リズムを安定的に形成させ、長期間の毒性・代謝試験を可能とすることができた。

ES細胞由来神経組織(ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトが共存)においてはアミロイドの変性状態によるニューロンに対する毒性を示すことができた。さらに、アンモニア毒性では、ニューロンに対する毒性の他にアストロサイトの肥大化や線維化も観察できた。

#### 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13件)

1. K. Nakajima, M. So, K. Takahashi, Y. Tagawa, M. Hirao, Y. Goto, and \*H. Ogi: Optimized Ultrasonic Irradiation Finds Out Ultra-stable A<sub>1</sub>-40 Oligomer, *J. Phys. Chem. B* 121:2603-2613, 2017. doi: 10.1021/acs.jpcc.7b01409 (査読有)
2. \*Furuzono, S., M. Meguro, S. Miyauchi, S. Inoue, T. Homma, K. Yamada, Y. Tagawa, F. Nara, and T. Nagayama: A novel aldosterone synthase inhibitor ameliorates mortality in pressure-overload mice with heart failure. *European Journal of Pharmacology*, 795:58-65, 2016. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.049 (査読有)
3. Adachi, E., M. Tamai, and \*Y. Tagawa: Collagen: The Oldest Scaffold for Tissue Regeneration. *Current Tissue Engineering*, 5(2):85-102, 2016 (査読有)
4. Yagi, S., Y. Tagawa, and \*N. Shiojiri: Transdifferentiation of mouse visceral yolk sac cells into parietal yolk sac cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 470(4):917-923, 2016, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.149. (査読有)
5. 玉井美保、田川陽一: 哺乳類の合成生物学、そして人工生命体へ、特集:「細胞を創る」研究とその展開、*生物工学会誌*、93: 620-622, 2015 (査読無し)
6. Ahn, S., M. Tamai, K. Nakashima, M. Ito, T. Suzuki, and \*Y. Tagawa: An in vitro liver model consisting of endothelial vascular networks surrounded by human hepatoma cell lines allows for improved hepatitis B virus replication. *J. Biosci. Bioeng.* 118:107-111, 2014. (査読有)
7. Aratsu, F., I. Harada, S. Yoshimura, C.-S. Cho, T. Akaike, and Y. Tagawa: Dynamic chemotactic response of fibroblasts to local stimulation using EGF-immobilized microbeads. *Biomaterials* 35:2471-2476, 2014 (査読有)
8. Aikawa, H., M. Tamai, K. Mitamura, F. Itmainati, G. N. Barber, and \*Y. Tagawa: Innate immunity in an in vitro murine blastocyst model using embryonic and trophoblast stem cells. *J. Biosci. Bioeng.* 117:358-365, 2014 (査読有)
9. Shang, Y., M. Tamai, R. Ishii, N. Nagaoka, Y. Yoshida, M. Ogasawara, J. Yang, and \*Y. Tagawa: Hybrid sponge comprised of galactosylated chitosan and hyaluronic acid mediates the co-culture of hepatocytes and endothelial cells. *J. Biosci. Bioeng.* 117:99-106, 2014 (査読有)
10. Miyanokoshi, M., T. Tanaka, M. Tamai, Y. Tagawa, and K. Wakasugi: Expression of the rodent-specific alternative splice variant of tryptophanyl-tRNA synthetase in murine tissues and cells. *Sci. Rep.* 3:3477. doi:1038/srep03477, 2013 (査読有)
11. Tamai, M., M. Aoki, A. Nishimura, K. Morishita, and \*Y. Tagawa: In vitro recapitulation of the urea cycle using murine embryonic stem cell-derived in vitro liver model. *Amino Acids* 45:1343-51, 2013 (査読有)
12. Tamai, M., E. Adachi, and \*Y. Tagawa: Characterization of a liver organoid tissue composed of hepatocytes and fibroblast in dense collagen fibrils. *Tissue Engineering part A* 19:2527-2535, 2013 (査読有)
13. Ryu, J.-Y., A. Siswanto, K. Harimoto, and \*Y. Tagawa: Chimeric analysis of EGFP and DsRed2 transgenic mice demonstrates polyclonal maintenance of pancreatic acini. *Transgenic Res.*

## 〔学会発表〕(計 45 件)

1. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一：流体デバイスを用いた組織チップの開発、デザイン生命工学研究会 第 2 回大会、神戸、2017 年 3 月 21 日(口頭)
2. 真保 恵美子、高橋 和雅、玉井 美保、田川 陽一：改変 SDIA 法による神経組織分化誘導と毒性試験への応用、デザイン生命工学研究会 第 2 回大会、神戸、2017 年 3 月 21 日(ポスター)
3. 大田 拓穂、玉井 美保、田川 陽一：細胞培養系を用いた発生プロセスにおける自然免疫システム確立の解明、デザイン生命工学研究会 第 2 回大会、神戸、2017 年 3 月 21 日(ポスター)
4. 進藤 寛将、玉井 美保、田川 陽一：培養腸管上皮組織の構築と腸内環境様刺激への応答、デザイン生命工学研究会 第 2 回大会、神戸、2017 年 3 月 21 日(ポスター)
5. 阿部 一成、玉井 美保、村上 努夢、田川 陽一：肝細胞、内皮細胞および肝星細胞を用いた *in vitro* 肝組織モデル、第 39 回 日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 12 月 2 日、(ポスター)
6. 高橋 和雅、中島 吉太郎、玉井 美保、荻 博次、田川 陽一：化学処理フィーダーを用いた神経分化誘導と神経毒性試験、第 39 回 日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 12 月 1 日、(ポスター)
7. 鴨志田 美里、玉井 美保、弘瀬 雅教、田川 陽一：胚性幹細胞由来心筋組織への概日リズム導入、第 39 回 日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 11 月 30 日、(ポスター)
8. 守矢 恒司、玉井 美保、小松 銀河、上平 正道、田川 陽一：概日リズムを導入した *in vitro* 肝毒性試験モデルの構築、第 39 回 日本分子生物学会年会、横浜、2016 年 11 月 30 日、(ポスター)
9. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一：動物実験代替法を目指した哺乳類 *in vitro* システム、日本薬物動態学会 第 31 回年会、松本、2016 年 10 月 14 日、招待講演
10. 高橋 和雅、玉井 美保、田川 陽一：Neural differentiation derived from mouse ES cells on chemical treated feeder、日本組織培養学会 第 89 回大会、大阪、2016 年 5 月 25 日、(ポスター)
11. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一：細胞間等コミュニケーションを考慮した合成生物学 - デザイン生命工学 - . 日本農芸化学会 2016 2016 年 3 月 30 日、北海道(シンポジウム)
12. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一：哺乳類 *in vitro* モデル構築の試み Mammal *in vitro* model using fluidic culture device. 日本農芸化学会 2016 2016 年 3 月 30 日、北海道(シンポジウム)
13. 石部 恵子、松原 英理子、工藤 忍、玉井 美保、田川 陽一：マウス ES 細胞の胚様体形成および初期胚発生改善のためのミネラルオイルの 影響と精製法. 第 15 回 日本再生医療学会総会 2016 年 3 月 19 日、横浜(ポスター)
14. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一：デザイン生命工学による最小哺乳類 *in vitro* システム. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(講演)
15. 玉井 美保、田川 陽一：免疫細胞応答を考慮した *in vitro* 肝炎モデル構築の試み. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
16. 苅谷智行、玉井美保、Jonathan Hol lmann、相川博明、田川陽一：ES 細胞および TS 細胞の共培養系による 胚盤胞 *in vitro* モデルにおけるサイトカイン応答の解析. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
17. 古賀 匠、玉井 美保、守矢 恒司、田川 陽一：マウス ES 細胞由来 *in vitro* 肝組織モデルへの概日リズム導入の試み. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
18. 阿部 一成、玉井 美保、村上 努夢、田川 陽一：肝細胞・内皮細胞・星細胞による *in vitro* 肝組織モデル. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
19. 高橋 和雅、玉井 美保、田川 陽一：化学処理フィーダー上における マウス ES 細胞の神経系への分化誘導. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
20. 鴨志田 美里、玉井 美保、弘瀬 雅教、田川 陽一：胚性幹細胞由来心筋組織への概日リズム導入の試み. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
21. 石部 恵子、松原 英理子、工藤 忍、玉井 美保、田川 陽一：ES ならびに iPS 細胞から作製する肝組織の薬の代謝及び 毒性評価への応用におけるミネラルオイルの影響とその精製. 第 1 回 デザイン生命工学研究会 2016 年 3 月 8 日、横浜(ポスター)
22. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一：流体デバイスを用いた肝組織チップによる肝機能の向上 Recapitulation of the hepatic functions in liver tissue chips using fluidic cell culture device. 第 38 回分子生物学会年会・第 88 回生化学会大会合同大会 BMB2015 2015 年 12 月 2 日、神戸(ポスター)
23. Yue YU、玉井 美保、田川 陽一：肝再生における一酸化窒素の機能解析. 第 80

- 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2015年7月17日、東京 (ポスター)
24. 守矢 恒司、玉井 美保、小松 銀河、上平 正道、田川 陽一: 概日リズムによるアセトアミノフェン代謝の制御及びIL-6の関与. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2015年7月17日、東京 (ポスター)
  25. 苅谷 智行、玉井 美保、相川 博明、田川 陽一: 動物実験代替法としての胚盤胞 *in vitro* モデルを用いた自然免疫システム. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2015年7月18日、東京 (ポスター)
  26. 田川陽一、玉井美保、藤山陽一: 動物実験代替法を目指した最小哺乳類 *in vitro* システム. 第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 2015年7月18日、東京 (講演)
  27. Tamai, M., Y. Fujiyama, Y. Tagawa: Murine ES/iPS cell-derived *in vitro* liver model on a micro-fluidic device. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (ISSCR), 25 June 2015, Stockholm Sweden (Poster)
  28. 玉井 美保、酒井 宏司、宮川 眞一、田川 陽一: 門脈枝結紮誘導肝前駆細胞株樹立における IL-6 依存性について. 第22回肝細胞研究会 2015年6月4日、米子 (ポスター)
  29. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 最小哺乳類 *in vitro* モデルの構築と応用 -ES/iPS 細胞を用いた試み-. 第14回分子予防環境医学研究会 2015年2月13日、大阪
  30. Tagawa, Y., M. Tamai, S. Ahn, K. Nakashima, M. Ito, and T. Suzuki: Human iPS cell-derived *in vitro* model for Hepatitis B virus infection and proliferation. 2014 World Stem Cell Summit 4 December 2014, San Antonio
  31. Tamai, M., Y. Fujiyama, Y. Tagawa: High- and multi-functional *in vitro* liver model derived from mouse ES/iPS cells on micro-fluidic device. 2014 World Stem Cell Summit 4 December 2014, San Antonio
  32. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 再生医学研究オーバービュー:ES 細胞から分化細胞、組織、そして、生命システム. 「細胞を創る」研究会 7.0 2014年11月14日、北海道
  33. 田川 陽一、玉井 美保、藤山 陽一: 最小哺乳類 *in vitro* システムの戦略と応用. 第66回日本生物工学会大会 2014年9月10日、北海道
  34. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一: 流体デバイスを用いたマウス ES 細胞由来 *in vitro* 肝組織モデル. 第66回日本生物工学会大会 2014年9月10日、北海道
  35. 玉井 美保 田川陽一: マウス ES/iPS 細胞由来 *in vitro* 肝組織モデルにおける肝代謝能. 第21回肝細胞研究会 2014年6月27日、東京
  36. 玉井 美保、酒井 宏司、宮川 眞一、田川 陽一: マウス門脈結紮による肝再生モデルにおける IL-6 依存性. 第79回日本インターフェロン・サイトカイン学会 2014年6月19日、北海道
  37. 玉井 美保、藤山 陽一、田川 陽一: *In vitro* liver model derived from murine ES/iPS cells for animal use alternative, 動物実験代替を目指した *in vitro* 肝組織モデル. 日本組織培養学会第87回大会 2014年5月29日、東京
  38. Tamai, M. and Y. Tagawa: マウス ES/iPS 細胞由来 *in vitro* 肝器官形成モデルにおける肝細胞極性. 第13回日本再生医療学会総会 2014年03月15日、京都
  39. Tamai, M. and Y. Tagawa: Recapitulation of the hepatic function using *in vitro* liver model from murine ES/iPS cells. 情報計算化学生物学会 2013年大会 2013年10月29日~2013年10月31日、東京
  40. Tamai, M., H. Sakai, S. Miyagawa, E. Adachi, Y. Tagawa: Reconstruction of Liver Tissues Model Composed of Murine Hepatic Progenitor Cells and Fibroblasts in Dense Collagen Fibrils. 第20回肝細胞研究会 2013年09月27日、大阪
  41. 玉井美保、田川陽一: マウスES細胞由来 *in vitro* 肝組織における糖レベル調節能. 日本生化学会大86回大会 2013年09月11日~2013年09月12日、横浜
  42. 田川 陽一: 最小哺乳類システム構築の試み. 2013年度生物工学フォーラム (招待講演) 2013年07月19日、東京
  43. Tagawa, Y., M. Tamai, Y. Fujiyama: Mouse ES cell-derived *in vitro* heart, liver, and pancreas model on microfluidic device. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013) 2013年06月12日、米国 ボストン
  44. Tamai, M., H. Sakai, S. Miyagawa, E. Adachi, Y. Tagawa: Characterization of Liver Organoid Tissues Composed of Murine Hepatic Progenitor Cells and Fibroblasts in Dense Collagen Fibrils. International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (2013) 2013年06月12日、米国 ボストン
  45. Tagawa, Y. and M. Tamai: Super-functional and high responsive

in vitro liver model derived from mouse ES cells and its application to a liver chip. 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2013年06月09日, シンガポール

機能の評価方法、発明者：藤山陽一、田川陽一、権利者：島津製作所、東工大、種類：特許番号：PCT/JP2013/080207、出願年月日：2013年11月08日、国内外の別：外国

〔図書〕(計6件)

1. 玉井 美保、田川 陽一：哺乳類生命体培養モデルの創成：人工細胞の創製とその応用：株式会社シーエムシー出版、第4章、第6節、p.195-206 (2017)
2. 玉井美保、小池 亨、田川 陽一：肝組織構築における培養条件の設定とシステム開発。動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術：動物細胞の培養を成功させる条件設定集：技術情報協会。第9章、第14節 p.431-435 (2014)
3. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一：霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍、最新動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術、(株)技術情報協会、p.504-508 (2014)
4. 田川陽一、他 12 名：生命理工系のための大学院基礎講座 生物化学 工学図書株式会社(2013) 総ページ187
5. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一：霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍 「再生医療における臨床研究と製品開発」 技術情報協会 p.129-132 (2013)
6. 今松 伸介、安 成皓、馬場 憲三、岡崎 宏悟、田川 陽一：霊長類 ES/iPS 細胞の凍結保存・輸送・解凍 「再生医療・細胞培養の開発状況」シーエムシー出版 p.89-96 (2013)

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織
- (1)研究代表者  
田川 陽一 (TAGAWA, Yoh-ichi)  
東京工業大学・生命理工学院・准教授  
研究者番号：70262079
- (2)研究分担者  
なし
- (3)連携研究者  
藤山 陽一 (FUJIYAMA, Yoichi)  
株式会社島津製作所・デバイス部・  
グループ長  
研究者番号：80396093
- (4)研究協力者  
なし

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

1. 名称：細胞培養用デバイス、細胞培養用システム及び細胞培養方法、発明者：藤山陽一、田川陽一、権利者：島津製作所、東工大、種類：特許、番号：PCT/JP2014/060572、出願年月日：2014年4月14日、国内外の別：外国
2. 名称：肝炎組織体、肝炎ウイルスの感染方法、肝炎組織体の製造方法、肝炎ウイルスの増殖方法、肝炎ワンクチンの製造方法、スクリーニング方法、およびキット、発明者：田川陽一、玉井美保、アンソンホ、鈴木哲朗、伊藤昌彦、中島謙治、権利者：東工大、浜松医科大、種類：特許番号：特開2015-173635(特願2014-052754)、出願年月日：2014年03月14日、国内外の別：国内
3. 名称：肝組織培養用デバイス、肝組織培養用システム、肝組織の培養方法及び肝