

## 【基盤研究(S)】

総合・新領域系(総合領域)



### 研究課題名 細胞活性化型キメラマトリックスの設計による ES/iPS 細胞の機能と分化過程の制御

東京工業大学・フロンティア研究機構・教授

あかいけとしひろ  
赤池 敏宏

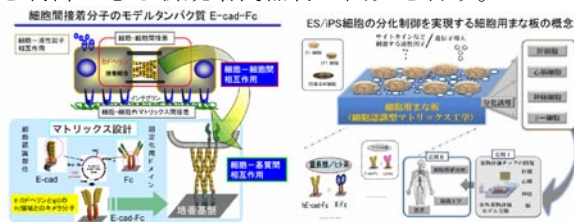
研究分野: 総合領域、人間医工学、医用生体工学、生体材料学

キーワード: 再生医工学、細胞用まな板、E-カドヘリン-Fc、ES/iPS 細胞、マトリックス工学

#### 【研究の背景・目的】

ES・iPS 細胞を用いる研究は、内外で爆発的に行われているが、真に実用化に向けた研究は限られている。その理由として、①ES/iPS 細胞の分化誘導の不均一性、②誘導させた分化細胞の未分化細胞との分離が困難、③得られる分化細胞数が絶対的に少ない、④フィーダー(MEF)細胞の共存による異種タンパク・糖鎖のコンタミネーション、など多くの問題をはらんでいるからである。

本研究課題では、申請者が近年開発した細胞接着分子 E-カドヘリン(E-cad)をベースとした新規人工細胞外マトリックス E-cad-Fc を用いる事で、ES/iPS 細胞の新規培養基質の開発を行うことを目的とする。過去に、申請者はこの E-cad-Fc を用いる事で、通常はコロニー化する ES/iPS 細胞を、①単細胞として、②長期間、③良好な増殖効率で、④Xeno フリーで培養、⑤肝細胞や心筋細胞への分化誘導が可能であることを示してきた。また申請者は、過去 30 年にわたり、細胞機能制御を行う人工細胞外マトリックスの設計を行ってきた。この技術は、いわば“細胞まな板”というコンセプトで ES/iPS 細胞の全く新しい培養器材の開発としての応用が期待されている。本申請課題では、申請者が培ってきた細胞まな板の設計コンセプトから、ES/iPS 細胞の未分化から分化誘導を制御できる新規培養器材の開発を行う。



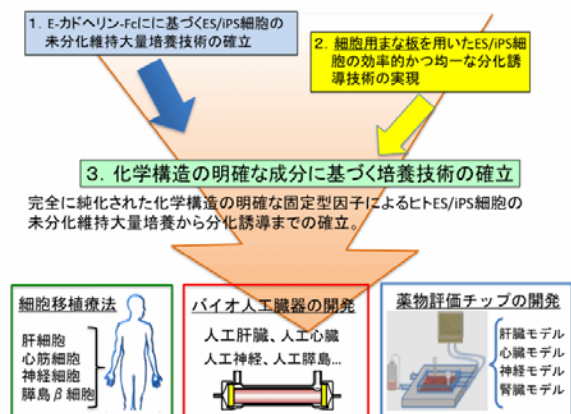
#### 【研究の方法】

申請者らは、E-cad-Fc を用いたマウス ES 細胞の単細胞培養系から大量培養法を確立している。平成 23 年度では、この技術をヒト ES 細胞に応用し、未分化を維持した大量培養系の構築を行う。さらにこの E-cad-Fc を用いることで、Xeno フリーの培養系の構築を行う。平成 24 年度では、ヒト ES・iPS 細胞の単細胞培養系と大量培養系から、選択的な遺伝子導入やキメラ固定型増殖因子などを用いて心筋細胞、肝細胞への分化制御を実現する。分化させた心筋細胞や肝細胞は、E-cad-Fc を用いた選択的培養器材を用いることで、選択的に純化することができる。以上のことから未分化細胞の大量培養から実際の再生医療に耐えうる心筋

細胞や肝細胞の確保を目指し、一貫した培養系の基盤技術の構築を行う。

#### 【期待される成果と意義】

- ①キメラ抗体を用いた ES・iPS 細胞の単細胞培養方法の一般化
  - ②E-cad-Fc キメラ抗体を用いた ES・iPS 細胞の単細胞培養による大量培養
  - ③ES・iPS 細胞の Xeno フリー培養による細胞純化
  - ④ES・iPS 細胞の細胞純化と効率的な分化誘導
- このような成果から、ES/iPS 細胞のための未分化維持から分化誘導までを一貫して自在に制御できる培養器材の開発が期待できる。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nagaoka M, Koshimizu U, Akaike T et al: E-Cadherin-Coated Plates Maintain Pluripotent ES Cells without Colony Formation. PLoS ONE., 1: e15, 2006.
- Haque, A. Hexig, B. Akaike, T. et al: The effect of recombinant E-cadherin substratum on the differentiation of endoderm-derived hepatocyte-like cells from embryonic stem cells. Biomaterials., 32 2032-2042, 2011.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 23 年度 - 26 年度  
157,300 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.akaike-lab.bio.titech.ac.jp/akaike/index.html>