

創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした 肝組織・細胞の研究利用システムの構築

所属 国立成育医療センター研究所
研究者 絵野沢 伸

研究要旨：公共的ヒト組織バンクが創薬研究の即戦力資源を提供するために、手術摘出肝組織からミクロソーム、分離肝細胞、細胞アレイの供給システムを、組織資源の流れ、保管、保存、品質管理を含め総合的に検討する。この目標に向かい、倫理面、実働面、工学的改良、保存方法の検討といった多角的アプローチで研究を開始した。

分担研究者

- | | |
|--------------------|-------|
| (1) 昭和大学医学部第二薬理学教室 | 安原 一 |
| (2) 東京医科大学外科学第三講座 | 青木達哉 |
| (3) 東京大学大学院工学系研究科 | 片岡一則 |
| (4) (独)物質・材料研究機構 | 大塚英典 |
| (5) 自治医科大学臓器置換研究部 | 小林英司 |
| (6) (NPO) HAB研究機構 | 鈴木 聡 |
| (7) (株)アビー | 大和田哲男 |
| (8) 協和発酵工業(株) | 小林弘幸 |
| (9) エーザイ(株) | 吉村 勉 |
| (10) 田辺製薬(株) | 山田泰弘 |

A. 研究目的

創薬研究や医学研究のためにヒトに由来する組織、細胞を用いた検討が必須である。実際、輸入ヒト組織の供給量および質はここ数年で飛躍的に上昇し、我が国の企業、大学、研究機関における需要がいかに高いかがわかる。これらのヒト由来組織・細胞・組織抽出物(DNAなど)(以下、ヒト由来組織・細胞等)の研究資源はほぼ海外に依存しており、国内における供給体制はいまだ充足していない。つい2-3年前までは、海外から輸入されるヒト由来組織・細胞等は供給量が少なく、その点が問題とされたが、現在は供給は潤沢になりつつある。ただ、コストの上昇と入手経路の保証が得にくいことが問題である。後者には倫理性および品質の問題がある。我が国の各種指針は検体提供などを受け持つ共同研究先にも準拠してもらうことが謳われている。この指針が今後改訂される可能性はあるとしても、入手経路が我が国の管理下でないことは問題といえる。さらに最近では欧米だけでなくアジア諸国からのヒト組織も流入しており、それぞれの代理店が行っているヒト組織の入手経路に標準化を求めることは益々困難になっている。この問題は品質管理にも当てはまる。品質としては、1)研究者の受ける危険性を最小化すること、と、2)研究結果の信頼性確

保の二面が必須条件である。当然ながらこの両者とも国内で管理されることが望ましい。また、仮に研究のグローバル化に伴い、他国からのヒト組織資源も使用するとしても我が国独自の資源化ルートないしノウハウの存在は、我が国の創薬等先端医学研究が他国に互して行くために必須である。本研究では、平成10年の厚生科学審議会答申(黒川答申)に則り、手術摘出検体の中で特に肝組織の公共的バンクへの提供と、研究の即戦力になり得る資源形態の整備に力を注ぐ。具体的には、3年間の研究期間内に細胞下画分(ミクロソーム、可溶画分等)、新鮮あるいは凍結分離肝細胞、プレカルチャー細胞接着プレートの提供を可能とし、さらに将来の研究ツールとしての細胞アレイの実用化を目標とする。

B. 研究方法

1) 研究立案までの経緯

主任研究者絵野沢 伸は、平成11-12年度「KH72001 日本におけるヒト肝細胞の保存・管理に関する基盤の検討」、平成13-15年度「KH72076 公共的な研究利用ヒト組織バンクシステム構築の検討」(両プロジェクトとも主任研究者は小林英司自治医大教授)に協力及び分担として参加した。これらの研究は我が国のヒト組織利用研究のシステム整備の黎明期にあって、公正かつ公平な試料採取法の検討に多くの成果を残した。一方で、多大な努力で運営されるヒト組織資源化事業を有益なものにする検討も必要との考えから、平成15年から絵野沢および鈴木聡(HAB研究機構)が中心になり本研究班の枠組みを考え始めた。この研究を遂行する為には組織提供医療機関はもちろん、エンドユーザーである製薬企業、有効な資源形態を創造する工学研究者、保存技術の専門家などが融合した班構成が必要と考え、次ページの図1に示す陣営を組織した。また、今までのバンク構築研究に力を注いだ小林英司(自治医大)が班内の倫理監査機構として参加していることは、新しい試みといえる。

2) 研究体制：分担研究項目と担当

本研究では大きく分けて下記6項目の課題に取り組んだ。担当分担者を括弧内に記したように、分担者相互に協力体制を組んだ。

1. 手術摘出肝組織の研究利用についての大学内システム整備 (安原、青木、絵野沢)
2. ヒューマンサイエンス研究資源バンク(以下バンク)の肝組織資源を用いたプールドミクロソームの調製とバンクへの再提供、ならびに遺伝子解析可能検体を用いた日本人の CYP 多型解析 (鈴木、絵野沢、小林弘幸、吉村)
3. 実験動物肝およびHAB研究機構が入手した米国由来移植不適合肝からの肝保存ならびに細胞分離方法の最適化 (安原、絵野沢、鈴木、小林英司、大和田)
4. 細胞アレイ微細環境の改良と機能的評価 (片岡、大塚、山田)
5. 移植不適合肝に由来する肝細胞を提供している中国 RILD 社の視察 (絵野沢)
6. ヒト組織提供過程の倫理的監査 (小林英司) (倫理面への配慮)

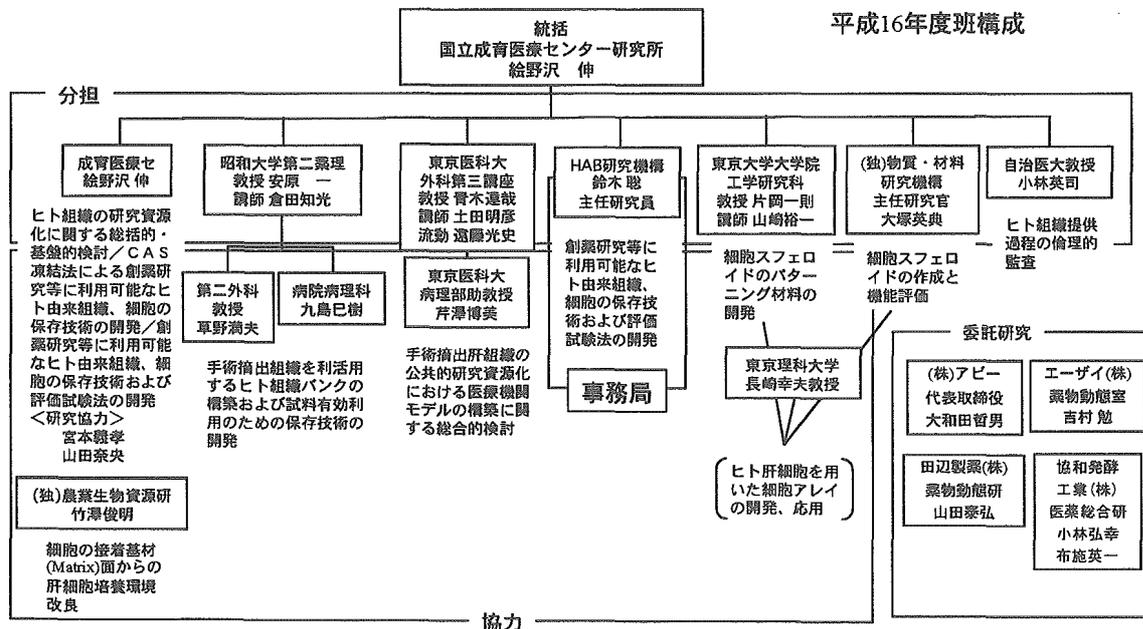
研究利用を目的とした手術摘出検体の採取ならびにヒト組織を利用する実験および一般市民を対象としたアンケート調査については各分担研究者所属機関の倫理審査を経て行った。

びユーザーサイドの要望である遺伝子解析研究が可能な検体の提供及びH I V陰性の保証という二条件が充足できるシステムの確立に努力した。このうち、東京医科大学では、平成 14 年 2 月に許可を受けた従来のインフォームド・コンセント書式を改訂し、この改訂案につき平成 16 年に倫理審査を受けた。結果、一部修正の後、新しい説明文書と同意書の使用が許可された (説明書・同意書は青木分担報告参照)

2. ヒューマンサイエンス研究資源バンク(以下バンク)の肝組織資源を用いたプールドミクロソームの調製とバンクへの再提供、ならびに遺伝子解析可能検体を用いた日本人の CYP 多型解析 (鈴木、絵野沢、小林弘幸、吉村)

創薬時に代謝研究の基本となるプールドミクロソームを日本人由来としては初めて調製し、品質をチェックした後に分譲を目的としてバンクへ再提供した。使用検体は 10 人からの手術摘出肝組織の正常部分で、P450 比活性 0.77nmol/mg タンパクが、タンパク量として約 30mg 得られた。これら 10 検体中遺伝子解析研究が可能である 7 検体について CYP 多型解析を行い、うち 6 検体から結果を得た。日本人に比較的多く見られる 2C19 の遺伝的多型は今回の 6 人からはみつからなかったが、2C9 に関しては*2、*3 がそれぞれ 1 名みつかった。また、2D6 に関しては*2 のホモ接合対が 1 名、*5 のヘテロが 1 名、

図 1 平成 16 年度研究班構成図。



C. 研究結果

1. 手術摘出肝組織の研究利用についての大学内システム整備 (安原、青木、絵野沢)

肝組織提供病院である昭和大学及び東京医科大学において、ヒューマンサイエンス研究資源バンク及

*10 が 2 名見つかった。今日、遺伝子型のみで表現型を判断することは難しいとされているため、今後、さらにこの遺伝的多型解析の試料数を増やしていくことは必要であると考えます。

3. 実験動物肝およびHAB研究機構が入手した米国由来移植不適合肝からの肝保存ならびに細胞分離方法の最適化（安原、絵野沢、鈴木、小林英司、大和田）

分離細胞ならびに組織状態での肝凍結保存の条件検討を行った。磁界内凍結法CAS（Cell Alive System）で市販保存液CP-1（極東製薬）とセルバンカー（十慈フィールド）を用いてラット肝細胞の凍結・解凍後の生存率を比較検討したところ、トレハロースの添加により解凍後の生細胞率および接着細胞率が高まることがわかった。また、分離前の肝組織を凍結保存する技法も試みた。以上、同様の実験をブタ肝細胞でも行っている。HAB研究機構が米国から輸入した移植不適合肝を用い、右葉および左葉から肝細胞を分離するシステムを確立した。また、パーコール遠心法による生細胞の選別では、細胞に見られる個人差のため、動物の肝細胞で従来確立している方法は使えず、その時々で予備遠心をする必要がわかり、その条件確定方法を確立した。

4. 細胞アレイ微細環境の改良と代謝機能評価（片岡、大塚、鈴木、山田泰弘）

高分子薄膜の表面ならびに内部の構造をナノレベルで精緻に制御した自由末端高分子鎖集積界面を構築し、さらに半導体集積化技術と連携し、細胞接着をパターン状に制御する表面を構築した。この表面を細胞培養基板として、機能細胞凝集塊（スフェロイド）の集積化を行った。特に、分子量の異なる2種類のポリエチレングリコールを用い、基板表面に混合ブラシを構築することによって高分子ブラシ密度を精密に制御し、細胞パターン間距離の観点からスフェロイドの形成を明らかとした。マイクロアレイ加工を施した親水性高分子修飾表面上に播種した内皮細胞上に、ラット肝細胞を播種するとほぼ100%の効率でスフェロイドを形成することを確認した。アルブミンの産生が1月以上初期値を維持し、また、薬物代謝活性の指標であるP450活性も2週間以上維持されることを確認した。続いてHAB研究機構で調製したヒト肝実質細胞を用いて実験を行ったところ、同様に肝細胞スフェロイドが形成されることが示された。さらに、田辺製薬の協力を得て、ヒト肝細胞アレイの薬物代謝動態のLC-MS分析を行っており、次年度にはその成果を報告できる見込みである。

5. 移植不適合肝に由来する肝細胞を提供している中国RILD社の視察（絵野沢）

RILD社は薬物動態試験の受託を主業務としているが、移植不適合肝から肝細胞を分離し、自社で使用するとともに創薬資源として外部にも供給し、日本では第一化学薬品が代理店となっている。今までのヒト細胞・組織は欧米からであったが、今や近隣アジア各国からの資源もわが国に輸入されるようになった。RILDの場合も移植不適合肝からの分離であるが、中国では脳死が法的に認められておらず心停止ドナーからのみ肝移植が行われていることが欧米と異なる。2003年に移植の中核病院である上海長征病

院では110例の肝移植と200例の腎移植が行われた。移植不適合肝はおよそ1ヶ月に1例程度とのことである。RILD社が分譲する凍結肝細胞は品質のよいものが多く、また日本への地理的条件のよさから新鮮分離初代細胞を無理なく提供できる。しかしながら、脳死を認めていない、救急体制の違い、など、社会的背景の差についてはもう少し調査する必要があると考えられた。一方、わが国でも心停止者からの肝組織提供についても考えるべきと思われた。

これに関連した研究として、鈴木聡分担研究者は、心停止ドナーが研究用に臓器・組織の一部を提供することへの市民意識調査を企画した（詳細は鈴木分担報告を参照）。

6. ヒト組織提供過程の倫理的監査（小林）

人から手術等で切り離された組織を研究利用するには、研究試料が提供者から時間的にも空間的にもリモート（遠隔）性が生じることを自覚しなければならない。したがって人そのものを対象に研究する治験以上のルールが必要となる。本研究班において倫理的・科学的側面を自主的に最大限重要視することとした。今年度は東海大学法学部宇都木伸氏の協力を仰ぎ、肝臓の組織をバンク化を試みている施設担当者とその守るべきルールを討議した。まず、本討議をまとめたものを本研究に参加している施設に「守るべき自主ルール」として配布し、次いでそれをもとに提供医療機関の現状把握を行い、現状よりさらに倫理的かつ実働的な枠組みを検討する。

D. 考察

創薬等ヒューマンサイエンス事業では平成11年から公共的ヒト組織バンクの整備を目指した研究に力を注いできた。ここで言う公共的ヒト組織バンクとは、平成12年10月に開設した大阪泉南市のヒューマンサイエンス研究資源バンクに他ならない。同バンクは細胞バンク、遺伝子バンク、動物胚バンクとともにヒト組織バンクを有し、平成13年12月からヒト組織の受け入れを開始した。我が国初の公共的なヒト組織分譲事業として慎重なスタートをきった。その後、徐々に活動が活発化し、平成16年12月までの受け入れ数は正常部位が58試料、悪性腫瘍部位が14試料、一方研究者への分譲は正常部位の24試料、悪性腫瘍部位7試料となっている。

このバンク事業をさらに有効なものにすることは、貴重な検体を十分に利用するというところで、科学性のみならず、倫理的にも囑望されるところである。そこで、本研究ではその有効利用に関する検討を、研究者が望む状態にすることを主眼に、細胞分離、保存、培養といった各ステップを多角的に行っている。また、官民共同の研究組織をとることにより、創薬側ニーズを研究者へ直接伝えるということも本研究班のひとつのテーマと考え、討議の機会を多く持つよう努めている。

さらに、本班では分担者相互の協力を努力している。例えば、安原分担者は従来よりヒト肝組織を用いた検討を行っており、その入手について昭和大学内によく整備されたシステムを構築している。しかしながら、近年の外科手技は極めて非侵襲的な方法が可能になり、研究用に提供される検体量は非常に少量になっている。実際、そのひとつの現れとして、ヒューマンサイエンス研究資源バンクの肝組織リストにも 1g 以下の極小サイズの検体が多くなっている。そこで、このような貴重な検体を余すところなく利用する為に、ブタの肝臓を実験材料として種々の検討をするよう、自治医大との共同研究体制をアレンジした。また、山田分担者（田辺製薬）は、東大、物質材料研究機構の細胞アレイ研究に、薬物動態分析の面から共同研究を進めている。これらの協力の表れとして、分担の共著論文が 15 報、共著の学会発表が 20 件に上っていることが挙げられる。

図2 本研究の年次計画について

年次計画		
平成16年度	平成17年度	平成18年度
1. 手術摘出肝のバンク提供システム構築（外科医・病理医との協力体制）		
2. 肝細胞・肝組織の長期保存法の確立		
3. ヒト肝を想定した効率的な肝細胞分離法の確立		
4. 肝細胞資源有効利用のための新しい細胞培養環境の開発		
5. ステム(幹)細胞から分化誘導した肝細胞の利用に関する研究		
6. 1~5の研究を通じて得られた成果物の創薬研究資源としての評価		
7. ヒト肝の研究利用に関する社会調査		
8. ヒューマンサイエンス研究資源バンクの肝組織資源の加工資源化		
9. ヒト組織の研究への提供過程の倫理的監査		

我が国では研究に供するヒト組織は手術摘出検体が望ましいとされているが（黒川答申）、前述のように、手術切除部位の正常組織は非常に小範囲になって来ている。この為、創薬研究、とくに薬物動態研究にはその他の資源ソースを考える必要があろう。ひとつには、欧米で行われている移植不適合肝の研究利用である。この点については次年度に一般市民の意識調査の結果が出る見込みである。一方、全く別の観点から、再生医療の一分野として行われている、幹細胞から分化させた肝実質細胞の利用が有力な方法と考えられる。このような新しい試みを加えて、次年度からの研究計画を企画、遂行中である（参考；図2年次計画）。

E. 結論

手術摘出肝組織の研究利用についての大学内システム整備として改訂説明書、同意書を使用できるようにした。即戦力研究資源調製の試みとして、ヒューマンサイエンス研究資源バンクの肝組織資源を用いたプールドミクロソームの調製とバンクへの再提供を行った。また、これらのうち、遺伝

子解析研究可能な検体については日本人の CYP 多型解析を行った。将来的に実施が想定されるヒト肝からの細胞分離方法について、実験動物肝および H A B 研究機構が入手した米国由来移植不適合肝を用いて検討し、方法を確立した。工学的アプローチにより、細胞アレイ微細環境の改良を行った。移植不適合肝に由来する肝細胞を提供している中国 RILD 社の視察し、ヒト組織の研究資源化に関する中国の取り組みを調査した。ヒト組織提供過程の倫理的監査を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Omasa T, Enosawa S. Construction of a liver model with genetically engineered human HepG2 cells. *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*, vol.13, pp.25-29, 2004
- Terui K, Haga S, Enosawa S, Onuma N, Ozaki M. Hypoxia/re-oxygenation-induced, redox-dependent activation of STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) confers resistance to apoptotic cell death via hsp70 induction. *Biochem J* 380: 203-9, 2004
- Omasa T, Yamanaka M, Tanimura N, Katakura Y, Kishimoto M, Suga K, Enosawa S. Expression and amplification of glutamine synthetase gene endows HepG2 cells with ammonia-metabolizing activity for bioartificial liver support system. *Enzyme Microbial Technology* 35(6-7): 519-524, 2004
- 位田隆一, 絵野沢 伸, 小林英司. ヒト組織の研究利用に対するインフォームド・コンセントの在り方. *Organ Biology* 11(1): 71-79, 2004
- 若林 正, 絵野沢 伸, 小林英司. シリーズ「倫理問題」：法学者と共に考えるヒト由来研究試料に関するインフォームド・コンセント(1)「インフォームド・コンセントとは何か」再生医療 3(1): 84-92, 2004
- 宇都木 伸, 絵野沢 伸, 若林 正, 小林英司. 研究協力に関するインフォームド・コンセントと説明責任. *Organ Biology* 11(3): 251-259, 2004
- Suzuki S, Satoh T, Yoshino H, Kobayashi E. Impact of warm ischemic time on microsomal P450 isoforms in a porcine model of therapeutic liver resection. *Life Sci*. 76:39-46, 2004.
- 鈴木 聡. 国内におけるヒト組織利用の現状と将来. *ファルマシア* 40:419-424 (2004).
- 雨宮 浩, 鈴木 聡. 再生医療産業の研究開発を目的とした新鮮ヒト由来試料の安定供給の方策を探る. 再生医療 3:21-26, 2004
- 鈴木 聡, 雨宮 浩. 遊離肝細胞の凍結保存について. *Organ Biology* 11:287-293, 2004
- Hirano A, Otsuka H, Nagasaki Y, Horiike Y, Okano T, Kataoka K. Creation of hepatocyte spheroid array for high throughput screening. *Materials Research Society Symposium Proceedings EXS-1* 43-

45, 2004

12. Hirano A, Iijima M, Emoto K, Nagasaki Y, Kataoka K. Multi-layered nanoball as high performance permselective membrane. *Materials Science and Engineering C* 24 761-767, 2004

13. Ishii T, Otsuka H, Kataoka K, Nagasaki Y. Preparation of Functionally PEGylated Gold Nanoparticles with Narrow Distribution through Autoreduction of Auric Cation by γ -Biotinyl-PEG-block-[poly(2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate)]. *Langmuir* 20(3), 561-564, 2004

14. Nagasaki Y, Ishii T, Sunaga Y, Watanabe Y, Otsuka H, Kataoka K. Novel Molecular Recognition via Fluorescent Resonance Energy Transfer Using a Biotin-PEG/Polyamine Stabilized CdS Quantum Dot. *Langmuir* 20(15), 6396-6400, 2004

15. Ishii T, Sunaga Y, Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. Preparation of water soluble US quantum dots stabilized by functional poly(ethyleneglycol) and its application for bioassay. *J Photopolym Sci Technol* 17 (1): 95-98, 2004

16. Otsuka H, Hirano A, Nagasaki Y, Okano T, Horiike Y, Kataoka K. Two-dimensional multiarray formation of hepatocyte spheroids on a microfabricated PEG-brush surface. *ChemBioChem* 5 850-855, 2004

17. Otsuka H, Nagasaki Y, Kataoka K. Characterization of aldehyde-installed PEG tethered surface; Influence of PEG chain length on the specific biorecognition. *Langmuir* 20 11285-11287, 2004

18. Otsuka H, Satomi T, Itadani-Harada J, Nagasaki Y, Okano T, Horiike Y, Kataoka K. Multi-array formation of hepatocyte hetero-spheroids on micro-fabricated PEG-brush surface. *Materials Research Society Symposium Proceedings EXS-1* 91-93, 2004

19. Otsuka H, Kataoka K. Polymer protected nanoparticles for bio-medical applications. *Mater Sci Technol* 2004, 41(4), 186-192, 2004

20. Otsuka H, Satomi T, Hirano A, Nagasaki Y, Kataoka K. Two-dimensional Array Formation of Multi-Cellular Spheroids on Micro-patterned Polymer Brush Surface. *Key Engineering Materials* (in press)

21. 大塚英典, 長崎幸夫, 片岡一則. ナノバイオエンジニアリングマテリアル (石原一彦; 監修)、2004、第5章、52 - 62. 機能性高分子表面の創製.

22. 大塚英典. プラスチック・機能性高分子材料辞典、2004、第6章、758-765. 細胞工学用材料

23. 小林英司. 最先端研究と社会の調和—ヒト組織の研究利用の現状と問題点—. *H A B 研究機構叢書* 4:56-72, 2004

24. 小林英司. ヒト組織研究利用の現状と今後: ヒト組織バンクの将来像. *HUMAN SCIENCE* 15(4):33,2004

25. 小林英司. 人由来組織の研究利用—バンク運営にあたって考慮すべき点—. 創薬等ヒューマン

サイエンス総合研究事業絵野沢班分担報告書.
2005

2. 学会等発表

1. 絵野沢 伸. ヒト組織を研究利用するためのインフォームド・コンセントの在り方. 第25回日本学術会議薬理学研連「臨床薬理シンポジウム」(静岡)、平成16年9月16日

2. 絵野沢 伸. ヒト肝細胞の研究利用への取り組みとその将来について. -特に創薬研究を中心として-. 第一回細胞アレイ研究会(東京)、平成16年10月30日

3. 絵野沢 伸. 先端医学研究へのヒト組織供給の沿革とこれからの在り方-研究者、提供者、社会の目から見て. 第4回バイオ・先端医療講座. 平成16年12月17日 専修大学大学院(神田、東京)

4. 遠藤光史、土田明彦、宮下智之、小澤 隆、井上敬一郎、齊藤 準、池田隆久、北村慶一、絵野沢 伸、青木達哉. 日本外科学会学術定期集会(大阪)、平成16年4月7日~9日

5. Suzuki S, Satoh T, Amemiya H, Yamada Y, Ogasawara Y. Recent progress of the cryopreservation of human hepatocytes 第31回日本低温医学会総会 平成16年11月18日-19日、東京コンファレンスセンター(東京)

6. 平野寛浩、大塚英典、堀池靖浩、鈴木 聡、絵野沢 伸、長崎幸夫、岡野光夫、片岡一則. 微細加工高分子表面に構築した肝スフェロイドアレイの生化学機能評価、第53回高分子年次大会、平成16年5月、神戸国際会議場

7. 里見智美、大塚英典、谷口彰良、長崎幸夫、片岡一則. パターン化細胞接着制御表面の構築と機能性細胞スフェロイドアレイの創製、第53回高分子年次大会、平成16年5月 神戸国際会議場

8. 市野正洋、伊藤徳之、長崎幸夫、大塚英典、片岡一則. シラノール基を有するPEG誘導体によるガラス表面処理とパターン化基板への応用、第53回高分子年次大会、平成16年5月 神戸国際会議場

9. 平野寛浩、大塚英典、鈴木 聡、絵野沢 伸、市野正洋、長崎幸夫、片岡一則. 肝スフェロイドアレイにおける肝特異的酵素の発現および活性評価 第33回医用高分子シンポジウム、平成16年7月 上智大学中央図書館棟

10. 平野寛浩、宮田完二郎、位高啓史、里見智美、大塚英典、池谷武志、渋谷 徹、市野正洋、長崎幸夫、片岡一則. フォトリソグラフィを用いた細胞マイクロアレイのハイスループット構築とその機能評価、第53回高分子討論会、平成16年9月 北海道大学

11. 市野正洋、平野寛浩、長崎幸夫、里見智美、大塚英典、片岡一則. 細胞アレイを目指したポリエチレングリコールによるパターン化基板の構築、第15回日本MRS学術シンポジウム、平成16年

12月 日本大学駿河台校舎。

12. 大塚英典. 細胞アレイによるセンサー開発、神奈川科学技術アカデミー教育講座、2004.12.2 - 2004.12.2、神奈川科学技術アカデミー
13. 大塚英典. 界面のナノ構造制御とスフェロイド(細胞)アレイ、21世紀COEプログラム 機械システムイノベーション 公開セミナー、2004.3.3 - 2004.3.3、東大工学部、東京
14. 大塚英典、小林尚俊、田中順三. 生体材料の合成と応用－電子顕微鏡観察の有用性－、日本顕微鏡学会第29回関東支部講演会、2004.3.5、東京医科大学病院、東京
15. 大塚英典. 高分子界面ナノ加工に基づく細胞アレイの構築とそのセンサー・再生医療分野への展開、つくば新技術講座、2004.1.12、つくば研究支援センター、つくば市
16. 大塚英典. Spheroid Engineering、Centenary Tissue Engineering Symposium、2004.10.11 - 2004.10.16、Westwood Hall, Leed, Manchester, England
17. 大塚英典. 微小组織アレイを用いたセンサー・再生医療への展開、2004 産学官技術交流フェア、2004.9.29、東京ビッグサイト、東京
18. 大塚英典、里見智美、長崎幸夫、黒澤康紀、谷口彰良、片岡一則. Two-dimensional Array Formation of Multi-Cellular Spheroids on Micro-Patterned Polymer Brush Surface、International Conference & Workshop on Physical Chemistry of Bio-Interfaces、2004.5.23 - 2004.5.26、Novotel Barossa Valley Resort, South Australia, Australia
19. 大塚英典、内村英一郎、越野広雪、岡野光夫、片岡一則. Anomalous Binding Profile of Phenylboronic Acid with N-acetylneuraminic Acid (Neu5Ac)、7th World Biomaterials Congress、Sydney Convention & Exhibition Centre, Sydney, Australia
20. 大塚英典、里見智美、板谷 純、堀池靖浩、長崎幸夫、片岡一則. Two-dimensional Multi-array Formation of Hepatocyte Spheroids、7th World Biomaterials Congress、2004.5.17 - 2004.5.21、Sydney Convention & Exhibition Centre, Sydney, Australia
21. 大塚英典、里見智美、長崎幸夫、谷口彰良、黒澤康紀、片岡一則. CONTROLLING PROTEIN AND CELL INTERACTIONS ON MICRO-PATTERNED POLYMER BRUSH SURFACE、2004.3.12 - 2004.3.13、つくば国際会議場エポカル、つくば市
22. 大塚英典、板谷 純、長崎幸夫、岡野光夫、堀池靖浩、片岡一則. 機能性高分子界面設計に基づく細胞スフェロイドアレイの開発、第3回つくばテクノロジー・ショーケース、2004.1.30、つくば国際会議場(エポカルつくば)、つくば市
23. 大塚英典. 高分子ブラシ界面設計に基づく細胞スフェロイドアレイの開発、マイクロ・ナノテクノロジーを利用したバイオチップ(バイオナ

- ノ) 技術調査専門委員会、2004.3.3、東京大学工学部、東京
 24. 石井武彦、松尾青剛、長崎幸夫、大塚英典、片岡一則. アセタール-PEG/ポリカチオンブロック共重合体による金ナノ粒子の調製とリガンド導入効果、第53回高分子討論会、2004.9.15 - 2004.9.17、北海道大学、札幌
 25. 内田勝美、加藤美紀、長崎幸夫、高橋唯仁、大塚英典、片岡一則. PEG ブラシ固定化 SPR センサーチップによる生体分子相互作用の速度論的解析、第53回高分子学会年次大会、2004.5.25 - 2004.5.27、神戸国際会議場、神戸
 26. 石井武彦、長崎幸夫、大塚英典、片岡一則. PEG-b-ポリアミン/DNA 共固定金コロイドの調製とその応用、第53回高分子学会年次大会、2004.5.25 - 2004.5.27、神戸国際会議場、神戸
 27. 内村英一郎、大塚英典、越野広雪、片岡一則. 細胞表面シアル酸を特異認識するボロン酸基含有ポリマーとそのコンプレックス構造解析、第53回高分子学会年次大会、2004.5.25 - 2004.5.27、神戸国際会議場、神戸
 28. 里見智美、高山 剛、長崎幸夫、谷口彰良、大塚英典、片岡一則. 細胞接着を制御するナノ界面の創製とその物性評価、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004、2004.11.15 - 2004.11.16、つくば国際会議場(エポカル)、つくば市
 29. 藤田 隆、大塚英典、小林尚俊、田中順三. エネルギーフィルター電子顕微鏡による生体材料の観察、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2004、2004.11.15 - 2004.11.16、つくば国際会議場(エポカル)、つくば市
 30. 里見智美、藤田 隆、田中順三、大塚英典、片岡一則. Microscopic- and nanoscopic- characterization of 3D cell spheroid、4th Asian International Symposium on Biomaterials、2004.11.17 - 2004.11.18、つくば国際会議場(エポカル)、つくば市
 31. 五十嵐 聡、大塚英典、大鷲圭吾、矢島博文、田中順三、小林尚俊. ポリグリコール酸を用いたナノファイバーの作製、評価とその機能化、第53回高分子討論会、2004.9.15 - 2004.9.17、北海道大学 札幌市
 32. 里見智美、大塚英典、堀池靖浩、長崎幸夫、片岡一則. Construction of micro-patterned poly(ethylene glycol) brush surface for controlling protein and cell interactions、7th World Biomaterials Congress、2004.5.17 - 2004.5.21、Sydney Convention & Exhibition Centre, Sydney, Australia
 33. 藤田 隆、大塚英典、小林尚俊、田中順三. Observation of biomaterials using an energy-filtering transmission electron microscope、第4回アジア生体材料国際シンポジウム、2004.11.16 - 2004.11.18、つくば国際会議場、つくば市
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし