



# 細胞材料開発室

## Cell Engineering Division

### ミッションと事業概要 Mission

**約** 100年前に開発された細胞培養技術は、生命科学に大きな発展をもたらした。特に、長期培養が可能で繰り返し使用できる不死化細胞株の樹立は、より多くの研究者が共通して同質の研究材料を使用できるという画期的な状況を生み出した。当室では、研究者コミュニティで樹立された不死化細胞株を中心に収集し、品質管理検査を厳密に実施し、実験再現性のある細胞材料を、広く国内外の研究者に提供する業務を遂行している。

The method to culture cells in vitro has been developed approximately one hundred years ago and has contributed very much to the development of life science. In particular, establishment of immortalized cell lines enabled the cells to be utilized repetitively and by many scientists as the common research materials. Our division has been collecting and providing such immortalized cell lines mainly. In addition, as a most important work we are strictly performing quality control of the cell lines so as to maintain the reproducibility of experimental results using the cell lines.

#### 1 バイオリソースの収集・保存・提供 Collection, Preservation and Distribution

##### (1) バイオリソースの収集

研究には複数種類の細胞材料が必要となることが多いが、必要となる細胞を多数の研究者又は機関から個別に調達しなければいけない状況は、研究の迅速な発展の妨げとなる。そこで、様々な種類の細胞材料を一括して管理する「細胞バンク」が必要である。また、細胞株を樹立した研究者が現役を退いた後は、樹立研究者に代わって細胞を管理する組織がなければ、貴重な細胞株材料は消滅することになってしまうため、貴重な細胞株の恒久的な利用という観点からも「細胞バンク」が必要である。加えて、近年の医学を含む生命科学分野の発展に伴う研究の細分化によって、研究に必要な細胞材料はきわめて多岐にわたることとなったため、益々「細胞バンク」の役割が重要となっている。

上記のような研究者コミュニティのニーズに応えるべく、理研細胞バンクでは、より多くの細胞材料を収集する努力を続けている。従来の細胞バンク事業の中心は上述した不死化細胞株であった

が、近年隆盛している再生医学研究分野においては、体性幹細胞のようなプライマリー細胞のニーズも高くなっており、こうした細胞材料の収集にも取り組んでいる。特に、ヒト由来の体性幹細胞のようなプライマリー細胞の利用には倫理的な対応も必須であるため、こうした対応を含めて一般の研究者がヒト細胞をより迅速に使用できる体制の整備に努めている。

##### (1) Collection of bio resources

In many kinds of research, several or more cell lines are required. If researchers should obtain all cell lines from different scientists or institutes, it takes a lot of time to obtain all of them and results in a retardation of research. Therefore, "cell bank" in which many kinds of cell lines are preserved is required for life science research community. In addition, if cell bank was not present, many precious cell lines would disappear after the scientists who established the cell lines retired. As such, cell bank is also necessary for sustainable preservation of cell materials. Furthermore, due to the diversity of biological fields today, the cell materials required by life science research community are tremendously increasing. Thus, the role of cell

bank is becoming bigger and bigger.

In order to respond to such requests of life science research community, the RIKEN Cell Bank is collecting cell materials enthusiastically. Until recently the main cell materials are immortalized cell lines such as human cancer cell lines. However, in the fields of regenerative medicine and developmental biology, the needs of primary cells (non-cultured cells or the cells cultured for a short term) such as somatic stem cells are increasing. Therefore, the RIKEN Cell Bank has established a system to collect such cells and now providing human umbilical cord blood cells and human mesenchymal stem cells. Needless to say, ethical issues should be taken into account when we utilize human cell materials. All works relating to human cells have been approved by the ethical committee of the RIKEN Tsukuba Institute before the works were initiated.

##### (2) バイオリソースの保存・整備

科学とは、時と場所を超えて再現可能な「事実(真理)」や「技術」を発見したり開発したりすることである。従って、科学材料である細胞自身にも材料としての再現性が要求される。細胞バンク機関が細胞を保存・整備するということは、実験再現性の担保された細胞を確認し、これを維持する、ということに他ならない。

細胞の基本的な品質管理として、「微生物汚染」と「他の細胞との誤認」に関する検査がある。微生物汚染としては、細菌、真菌、ウイルスなどのありとあらゆる微生物汚染の可能性があるが、最も注意を払わなければいけないのが、マイコプラズマ汚染である。何故ならば、マイコプラズマ汚染を起こした細胞のほとんどは死滅することなくそのまま増え続けるからである。細胞バンクでは古くからマイコプラズマ汚染検査をルーチン検査として取り入れ、汚染のない細胞を提供している。(図1)

細胞は形態的にはきわめて類似した細胞が多く、ほとんどの細胞に関して形態観察のみでは区別が不可能である。それ故に、遺

伝子レベルでの識別検査が開発される以前の段階で、細胞誤認(他の細胞株との取り違い)ということが多発してしまっ。現在では、遺伝子多型解析を用いた検査により、細胞誤認を検出可能であり、当該検査は世界の主要な細胞バンクにおいてルーチン検査となっている。

##### (2) Preservation of bioresources

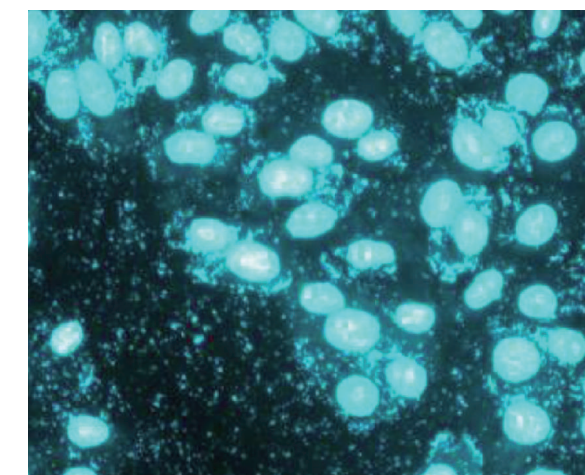
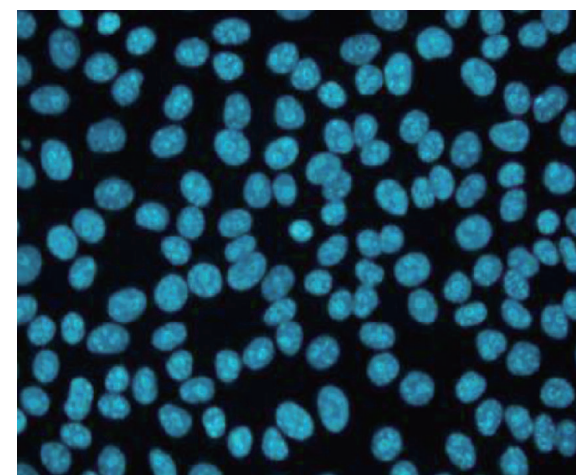
The aim of science is to discover truths or to develop technologies. Such truths and technologies must be reproducible beyond time and space. To ensure the reproducibility of truths and technologies, the quality of experimental materials is very critical. The most important work of cell bank is the quality control of cell materials.

The most fundamental qualities that cell materials should maintain are two things, free of microorganism and free of misidentification. Microorganism such as bacteria, fungus, virus, and mycoplasma can infect the culturing cells. The contamination of bacteria and fungus does not matter so much, since bacteria or fungus overwhelms the culture and as a result researchers cannot continue the culture. In contrast, mycoplasma infection is very problematic, since the cells infected by mycoplasma can survive, usually without any damage to cell growth. Therefore, the examination to evaluate the mycoplasma infection in cells has been performed routinely in cell banks around the world.(Fig.1)

Most of cell materials resemble each other very much in morphology. For example, adherent cells are just divided into a few groups; fibroblast-like cells, epithelial-like cells and so on. Thus, it is impossible to distinguish cell lines solely by morphology. This fact has resulted in many cases of misidentification between cell lines. Nowadays, the analysis to detect misidentification in genetic levels has been established and major cell

マイコプラズマ汚染検査。陰性細胞(左)と陽性細胞(右) (図1)

Mycoplasma infection. Negative cells (left) and positive cells (right).(Fig.1)





banks around the world are routinely performed such analysis and providing the cells free of misidentification.

### (3) バイオリソースの提供

細胞バンクが細胞を一括管理することの意義は、研究に必要な細胞材料のすべてを研究者は細胞バンクから一度に入手できることである。「一度に入手できる。」とは、言い換えれば、必要な細胞を即座に入手できるということである。幸いなことに、細胞材料(特に不死化細胞株)はほぼ例外なく凍結保存が可能であるため、即時提供可能な状態に整備することが可能である。理研細胞バンクでは、約1500種類の細胞を即時提供可能な状態に整備している。その数は、今後も順次増やしていく予定である。平成21年度の提供総数は5000件近くに達し、国の内外、非営利機関・営利機関を含め、広く多くの研究者に細胞材料を提供し、生命科学分野に貢献している。

### (3) Distribution of bio resources

One required role of cell bank is to provide all cell lines at once on demand of researchers, i.e., to provide all cell lines as immediately as possible after demand. Fortunately, the vast majority of cell lines can be cryo-preserved very easily, and thus it is possible to prepare the cells that can be immediately supplied. At the moment, the RIKEN Cell Bank possesses approximately 1,500 cell lines as immediately available cells and the number of such cells will increase gradually. In 2009 fiscal year, the RIKEN Cell Bank provided nearly 5,000 cell samples to institutes around the world including not-for-profit and for-profit institutes. We believe that our activity forms an essential

infrastructure for sustainable and rapid development of life sciences.

## 2 平成21年度の成果 Development of Technology in 2009-2010

### (1) 各種分化細胞の前駆細胞株の樹立

当室では以前に、マウス胚性幹(ES)細胞から「成熟赤血球を産生する能力を有する赤血球系細胞株」を樹立することに成功している。平成21年度は、ヒトES細胞やヒトiPS細胞(次項参照)から血液系細胞株を樹立する技術開発を実施し、複数の血液系細胞株の樹立に成功した。樹立した細胞株が赤血球系の細胞であることは確認できており、現在は、樹立した細胞株から成熟赤血球を生産する技術開発に取り組んでいる。今後は、赤血球系のみならず、他の血液系細胞株、さらには、非血液系細胞株の樹立へと発展させていく予定である。

### (1) Establishment of progenitor cell lines

We have previously succeeded to establish mouse erythroid progenitor cell lines able to produce mature red blood cells by continuous culture of progenitor cells derived from mouse embryonic stem (ES) cells. In 2009, we have succeeded to establish human hematopoietic progenitor cell lines by continuous culture of progenitor cells derived from human induced Pluripotent Stem (iPS) cells. The established progenitor cell lines possess the characteristics of erythroid cells. We are now

attempting to induce mature red blood cells from those progenitor cell lines. In future, we will try to establish various progenitor cell lines other than hematopoietic progenitor lines.

## 3 平成21年度のトピック Topics in 2009-2010

京大山中伸弥教授が開発した人工多能性幹細胞(induced Pluripotent Stem cells: iPS cells)樹立技術は、生命科学分野に新しいページを開く画期的な技術である。理研細胞バンクは、京大山中教授グループが樹立したiPS細胞に関する世界で唯一の細胞バンク機関として、その整備・提供を実施している。平成21年度中に、マウスiPS細胞4株、ヒトiPS細胞2株を即時提供可能な細胞として整備を完了し、総数にして1年間で540本の提供を実施した。加えて、山中教授より新規に、マウスiPS細胞3株及びヒトiPS細胞3株の寄託も受け、これも提供準備を進めている。これらiPS細胞のすべては、主要科学雑誌に掲載されたものであり、iPS細胞研究分野において先導的な役割を担っている細胞である。(図2)

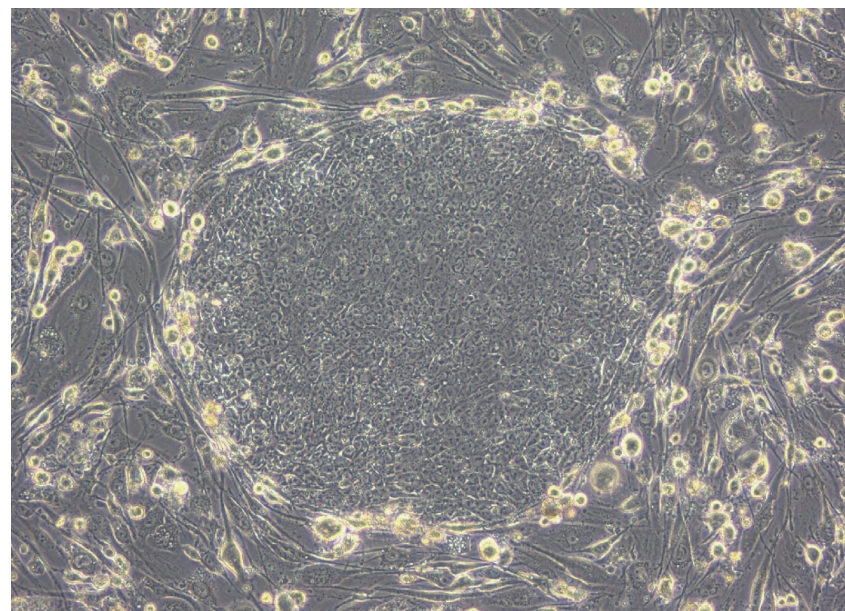
iPS細胞技術は、再生医学研究分野のみならず、疾患研究への応用も期待されている。例えば、脳神経疾患の患者から脳神経を採取することは不可能であるが、患者の皮膚細胞等からiPS細胞を樹立し、そのiPS細胞から脳神経細胞を作成(分化誘導)すれば、これを疾患研究に応用することが可能である。

The technology to establish iPS cells, which has been developed by Dr. Yamanaka belonging to Kyoto University in Japan, is a historical breakthrough in life science field. The RIKEN Cell Bank is providing all iPS cell lines that have been established by Dr. Yamanaka and published in major journals such as Nature, Science, and Cell. At the moment, four mouse iPS cell lines and two human iPS cell lines are immediately available from the RIKEN Cell Bank. In 2009, 540 ampoules have been provided to scientists around the world. In addition, we have newly accepted depositions of three mouse iPS cell lines and three human iPS cell lines from Dr. Yamanaka and are preparing for distribution.(Fig.2)

The technology to establish iPS cell lines is also very attractive in the field of research of diseases. For example, we can obtain neural cells from iPS cells established with the cells of neural disease patients. Such iPS cells are called disease-specific iPS cells. Cell banks around the world have to possess and supply a huge amount of disease-specific iPS cells in future.

### ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)。万能細胞の一種(図2)

Human induced Pluripotent Stem (iPS) cells. A kind of totipotent stem cells.(Fig.2)



## 職員とメンバー構成 Members

室長 Head of Cell Engineering Division  
中村 幸夫 Yukio NAKAMURA, M.D., Ph.D.

専任研究員 Research Scientist  
寛山 隆 Takashi HIROYAMA, Ph.D.

専任技師 Senior Technical Scientist  
永吉 満利子 Mariko NAGAYOSHI/西條 薫 Kaoru SAIJO

協力研究員 Contract Researcher  
須藤 和寛 Kazuhiro SUDO, Ph.D.  
藤上 稲穂 Inaho DANJO, Ph.D./栗田 良 Ryo KURITA, Ph.D.

特別研究員 Postdoctoral Researcher  
加藤 裕子 Yuko KATO, Ph.D.

テクニカルスタッフI Technical Staff I  
野口 道也 Michiya NOGUUCHI, Ph.D.

テクニカルスタッフII Technical Staff II  
小川 早英里 Saeri OGAWA/藤岡 剛 Tsuyoshi FUJIOKA  
栗田 香苗 Kanae KURITA/飯村 恵美 Emi IIMURA  
青木 尚子 Naoko AOKI

アシスタント Assistant 井原 彩絵 Ayae IHARA

研究生 Research Fellow  
中村 由美子 Yumiko NAKAMURA, Ph.D.  
玉川 朝治 Tomoharu TAMAGAWA

研修生 Student Trainee  
石垣 太郎 Taro ISHIGAKI

派遣職員 Agency Staff  
吉野 佳織 Kaori YOSHINO/菅野 恵 Megumi KANNO  
新倉 潤子 Jyunko NIKURA/水越 久美子 Kumiko MIZUKOSHI  
野田 なほみ Honami NODA/小野木 成美 Narumi ONOGI  
渡邊 宏 Hiroshi WATANABE/小林 尚洋 Naohiro KOBAYASHI  
福田 龍樹 Tatsuki FUKUDA/須田 教子 Kyoko SUDA  
岡田 奈緒子 Naoko OKADA/高井 則子 Noriko TAKAI  
江原 多賀子 Takako EHARA

パートタイマー Part-Timer  
中村 真理子 Mariko NAKAMURA/青木 ひろみ Hiromi AOKI  
小平 洋子 Yoko KODAIRA/楠美 美知子 Michiko KUSUMI  
内山 幸子 Sachiko UCHIYAMA

