

平成21年 5月22日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19360375
 研究課題名（和文） ES細胞を細胞源とした肝移植代替治療としてのハイブリッド型人工肝臓の開発
 研究課題名（英文） Development of a Hybrid Artificial Liver Containing ES Cell-derived Hepatic Cells and Its Evaluation as an Alternative to Liver Transplantation
 研究代表者
 水本 博（MIZUMOTO HIROSHI）
 九州大学・大学院工学研究院・准教授
 研究者番号：90346817

研究成果の概要：本研究では肝移植を代替できる新規治療法の確立を目指し、胚性幹細胞（ES細胞）から肝細胞への分化誘導法の開発と、誘導された肝細胞を充填した人工肝臓装置の開発に取り組んだ。まず、培養細胞が組織様構造体を形成する培養法を ES 細胞に応用することにより肝機能を有する細胞が出現する分化誘導法を開発した。さらに、その手法を応用することで開発した人工肝臓装置を動物に適用した結果、本装置による血中生化学値の改善が示された。以上の結果、本研究は新しい肝疾患治療法開発において有望である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2008年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
年度			
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学 生物機能・バイオプロセス

キーワード：ハイブリッド型人工肝臓、胚性幹細胞、肝細胞、分化誘導、再生医療

1. 研究開始当初の背景

現在、末期肝不全患者の根本的治療法は肝移植のみである。これに対し、肝移植を取り巻く現状であるが、日本臓器移植ネットワーク及び日本肝移植研究会の報告によれば、脳死肝移植実施例は32例（2006年6月まで）、年間生体肝移植実施例は511例（2004年データ）であり、ドナー不足は否めない状況にある。ドナー不足は世界的に見ても深刻な問題であり、肝移植までの橋渡しとして、あるいは肝移植に代わる新たな治療法として人工肝臓の開発が強く望まれている。こうした背

景のもと、我々は培養肝細胞を利用し、生体外から強力な肝機能補助を行うハイブリッド型人工肝臓補助システムの開発を目指して検討を進めてきた。我々は独自に開発した器官様細胞組織体（オルガノイド培養法）を基盤技術とすることにより、従来技術では困難であった培養肝細胞の高機能発現と長期機能維持、さらには高密度培養が達成できる2種類の人工肝臓装置の開発に取り組んできた。その一つであるポリウレタン発泡体を用いた球状オルガノイド培養（PUF/スフェロイド培養法）を基盤技術とした人工肝臓装置は、

肝不全ブタを用いた前臨床試験において良好な治療効果を実証し、臨床スケールでの装置開発をほぼ完了した。また、中空糸を利用したオルガノイド培養法（中空糸/オルガノイド培養法）を基盤技術とした人工肝臓装置は、小動物スケールではあるが、3ヶ月以上の長期機能維持を達成するとともに、肝再生促進による著しい治療効果を実証し、肝移植までの橋渡しのみならず、肝移植の代替治療としての可能性を示してきた。

一方、細胞を積極的に利用するハイブリッド型人工肝臓の開発において、ヒト以外の動物細胞を治療に用いた場合のヒトへのウイルス感染や異種免疫反応が大きな問題となっており、ヒト由来の細胞源を十分量確保することが最重要課題となっている。近年、大きな注目を集めているのは、自己複製能と成熟した臓器細胞への分化能を有する幹細胞の利用である。

2. 研究の目的

我々は、胚から樹立され、あらゆる組織・臓器細胞への分化能を有する胚性幹細胞（ES細胞）に着目し、独自のオルガノイド培養法を応用することによってES細胞から肝細胞への分化誘導法の開発に取り組んでいる。そこで、本研究ではこの手法の最適化によりES細胞から肝細胞への効率的な分化誘導の達成を目指した。また、本手法を応用した人工肝臓装置を設計し、装置としての機能発現レベルを明らかにするとともに、人工肝臓装置を肝不全動物に適用し、その治療効果を評価することにより、ES細胞の細胞源としての有用性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) PUF/スフェロイド培養法を用いた検討

① PUF/スフェロイド培養法によるマウスES細胞から肝細胞への分化誘導

培養担体として、平板PUFプレート（25mm x 25mm x 1mm）を準備した。PUFプレートに対し、 2×10^6 個のマウスES細胞を播種し、IMDMを基本培地とした血清添加培地を用いて培養を行った。肝細胞への分化誘導因子として、酪酸ナトリウムに着目し、本培養法での肝細胞分化において最適な添加濃度と添加時期について検討を行った。

② ES細胞を固定化したPUF型人工肝臓装置の開発と性能評価

前述のPUF/スフェロイド培養法を利用した人工肝臓装置の開発と装置内でのES細胞の分化誘導を行った。開発したPUF型人工肝臓装置はES細胞の培養担体となる円筒状のPUFブロックに培地流動用の細管を多数設けたものである。本検討では小動物スケールとして、容積 3.8cm^3 の装置を作製した。作製し

たPUF型人工肝臓装置に対し、 3×10^6 個のES細胞を固定化し、灌流培養系にて培養を行い、肝細胞への分化誘導を行った。

作製した人工肝臓装置の動物実験による性能評価のために、実験動物から引き出した血液が循環する血液回路（生体側回路）と、血液回路中に組み込まれた血漿分離器によって分離した血漿が人工肝臓装置に導入される血漿回路（人工肝臓側回路）から構成される体外循環システムを構築した。本システムでは生体から引き出された血液から、有害物質を含む血漿のみが人工肝臓装置に導入される。そして、人工肝臓装置を通過し、有害物質の解毒と必要物質の供給がなされた血漿が再び生体に戻るにより治療を行うシステムである。体重約250gのラットに対して、70%の部分肝切除を施し、モデル動物とした。このモデル動物に対し、ES細胞の分化培養を行った人工肝臓装置を1時間適用し、適用中の生化学値の推移および適用後の生存率について評価を行った（ES細胞適用群）。比較として、同装置に初代マウス肝細胞を充填して適用した系（初代肝細胞適用群）、同装置に細胞を充填せずに適用した系（対照群）について同様の実験を行い、治療効果の比較を行った。

(2) 中空糸/オルガノイド培養法を用いた検討

① 中空糸/オルガノイド培養法によるマウスES細胞から肝細胞への分化誘導

培養担体として、長さ6cmの血漿分離用中空糸6本から構成される中空糸バンドルを作製した。作製した中空糸バンドルに 1×10^5 個のマウスES細胞を注入し、細胞の凝集を促進させるために $200 \times g$ 、300sの遠心条件にて遠心付加を行った。細胞を充填した中空糸バンドルは旋回培養下にて肝細胞への分化誘導を行った。分化誘導過程において前述の酪酸ナトリウムを含む幾つかの因子について肝細胞への分化における効果について評価を行った。

② ES細胞を固定化した中空糸型人工肝臓装置の開発と性能評価

前述の中空糸/オルガノイド培養法を利用した人工肝臓装置の開発と装置内でのES細胞の分化誘導を行った。本装置内では、ES細胞を充填する培養容器である中空糸は手織り機によって形成された編織層の形態で充填されている。このため、装置内で中空糸は規則的に配置され、中空糸間を流れる培養培地の均一な流動環境が達成されている。容積 3cm^3 の装置内に 6.5×10^6 個のマウスES細胞を注入し、①と同様に遠心力付加を行った。細胞を固定化した装置は灌流培養を行い、肝細胞への分化誘導を行った。

4. 研究成果

(1) PUF/スフェロイド培養を用いたマウス ES 細胞から肝細胞への分化誘導

PUF 孔内に播種したマウス ES 細胞は球状オルガノイド (スフェロイド) を形成した。また旺盛な増殖能を示し、スフェロイドの肥大化が観察された。肝細胞への分化誘導因子として酪酸ナトリウムの添加濃度と時期について検討した結果、スフェロイドを形成した ES 細胞は培養 12 日目以降、肝特異的 mRNA の発現やアンモニア除去能やアルブミン分泌能等の肝特異的機能の発現と経時的な発現レベルの上昇が観察された。以上の結果、本手法によって肝機能を発現する細胞の分化誘導が可能であることが示された。

(2) PUF 型人工肝臓装置内での ES 細胞から肝細胞への分化誘導

(1) で確立した条件を参考に、PUF 型人工肝臓装置内での ES 細胞から肝細胞への分化誘導を行った。その結果、アンモニア除去能については、培養 21 日目より、アルブミン分泌能については培養 15 日目より機能発現が確認された。それぞれの機能は少なくとも 30 日間は維持された。次にその機能発現レベルについて、同体積で初代肝細胞を固定化した人工肝臓装置で同様の評価を行い、装置単位体積あたりの機能発現レベルの比較を行った。初代肝細胞を固定化した人工肝臓装置は培養 1 日目が最も機能発現レベルが高く、そこから機能低下が起こる。そこで、培養 1、3 日目の発現レベルの平均値を ES 細胞を固定化した人工肝臓装置の 21 日目の発現レベルと比較した。その結果、初代肝細胞を固定化した装置に対する機能発現レベルはアンモニア除去能で約 20%、アルブミン分泌能で約 150%であった。本検討では人工肝臓装置内の細胞数の推移について十分に検討することが出来なかったが、ES 細胞を固定化した場合は細胞増殖によって初代肝細胞を固定化した場合と比較して高い細胞密度が達成されており、その結果、装置単位体積あたりのアルブミン分泌能は高い値が示されたと考えられる。一方、アンモニアは細胞が生存する際の代謝老廃物であり、肝細胞以外の細胞はアンモニアを生産する。従って、人工肝臓装置内に肝細胞以外の細胞が存在する場合は見かけ上アンモニア除去能の低下が観察される。すなわち、現在の条件では ES 細胞の分化誘導過程において分化の方向は一方方向ではなく、肝細胞以外の分化細胞が混入していることが考えられる。以上の結果、分化誘導についてさらに最適化を進める必要があるが、ES 細胞を細胞源として、実際に肝機能を発現する人工肝臓装置の開発に成功した。

(3) 動物実験による ES 細胞固定化 PUF 型人工肝臓の性能評価

70%肝切除を行ったラットに対し、細胞を用いていない対照群では、循環中の血中アンモニア濃度は経時的に増加した。一方、初代肝細胞適用群ではその血中アンモニア濃度の上昇が抑制されることが示された。これに対し、ES 細胞適用群では他の 2 群と比較して血中アンモニア濃度の初期値が高く、単純な比較はできないものの、初代肝細胞適用群と同様、適用中のアンモニア濃度の上昇を抑制できることが示された。また術後の生存率について、対照群と比較して生存率が改善する傾向が示された。ES 細胞を固定化した人工肝臓装置を用いた動物実験については過去に同様の研究がほとんど存在しないこと、マウス細胞をラットに適用する異種の実験系であり、我々も関連の知見が少なかったことから、まずは装置スケールを最小のスケールとして検討を行った。従って、今回の結果では適用細胞量の不足は明らかである。一方、本検討のスケールにおいても一定の治療効果が示されたことから、今後、人工肝臓装置のスケールアップとともに、分化誘導効率の向上を行うことにより、初代肝細胞を用いた人工肝臓装置と同等の治療効果を発揮することは十分に期待できる。以上の結果、本手法によって ES 細胞の分化誘導を行った人工肝臓装置が肝不全状態からの回復に有効な治療法になり得ることが示された。

(4) 中空糸/オルガノイド培養を用いたマウス ES 細胞から肝細胞への分化誘導

中空糸内に固定化したマウス ES 細胞は、中空糸バンドルの下端部において小型のオルガノイドを形成した。オルガノイドは中空糸の長さ方向に成長し、培養 9 日目には中空糸内部でほぼ飽和細胞密度に達した。肝細胞への分化誘導について、種々の分化誘導因子の効果について検討した結果、培養 9 日目より酪酸ナトリウムを添加することによって、Albumin、Carbamoyl phosphate synthetase 1 等の肝特異的遺伝子の発現レベルの増加が示された。また肝特異的機能であるアンモニア除去能、アルブミン分泌能の発現が示された。さらに、分化誘導された細胞の成熟化を目的として、Dexametason、Oncoostatin M 等の因子の添加について検討を行った結果、成熟肝マーカーである Tryptophan-2, 3-dioxygenase の遺伝子発現レベルの増加や、アンモニア除去能の維持が示された。

(5) 中空糸型人工肝臓装置の性能評価

(4) で確立した条件を参考に、中空糸型人工肝臓装置内での ES 細胞から肝細胞への分化誘導を行った。その結果、培養 2 週間目

降よりアンモニア除去能やアルブミン分泌能の発現が認められた。次に、装置あたりの機能発現レベルについて、初代マウス肝細胞を充填した装置と比較した。その結果、アンモニア除去能で約40%、アルブミン分泌能で約80%という発現レベルが示された。すなわち、本培養技術によってES細胞の分化誘導を行った人工肝臓装置は、初代肝細胞を用いた場合の2倍程度の体積を準備すれば、同等の治療効果が見込まれることが示された。以上の結果、今後条件の最適化を進める必要があるが、本技術はES細胞を細胞源とした人工肝臓開発において有望であることが示された。

(6) 総括と今後の展望

本研究では2種類のオルガノイド培養法を用いたES細胞から肝細胞への分化誘導法の開発とその技術を応用したハイブリッド型人工肝臓の開発に取り組んだ。その結果、肝機能を発現する人工肝臓装置の開発に成功し、また動物実験において一定の治療効果を確認することが出来た。一方、今後実用化に向けて検討を進めるにあたり、人工肝臓装置のさらなる機能発現レベルの向上は必須である。現在の手法では分化誘導過程において肝細胞以外の分化細胞の混入は避けられず、肝細胞への分化誘導率の向上が人工肝臓としての機能発現レベルの向上に直結する。従ってさらに効率的な分化誘導法の探索が必要である。さらに、分化誘導過程において肝細胞あるいは肝前駆細胞を分離する手法を確立すれば、その細胞を固定化した人工肝臓装置の開発が可能となる。本研究においても手法として確立するには至らなかったが、幾つかの肝マーカーに着目することにより、肝細胞様細胞の分離に関する基礎的な知見は得ることが出来た。そこでその知見を参考に、細胞分離手法の確立についても引き続き検討を行ってゆく。また、最終的にはヒト細胞が細胞源となるため、霊長類細胞を用いた検討が必要である。本研究では霊長類ES細胞については予備的な検討にとどまったが、分散状態で増殖能が著しく低下するサルES細胞が、オルガノイドを形成することにより増殖能を獲得し、マウスES細胞と同様に肝機能の発現が可能であることを確認した。今後はこれらの知見を基に霊長類細胞を用いた条件の最適化を進めてゆく。さらに、近年再生医療の細胞源として大きな注目を集めている人工多能性幹細胞(iPS細胞)についても同様の手法によって肝細胞への分化と人工肝臓装置の作製が可能であると考えており、今後はES細胞で得られた条件をiPS細胞に応用し、ハイブリッド型人工肝臓の実用化に向けて努力を続けてゆきたい。

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7件)

1. M. INAMORI, H. MIZUMOTO, T. KAJIWARA: An Approach for Formation of Vascularized Liver Tissue by Endothelial Cell-Covered Hepatocyte Spheroid Integration, *Tissue Engineering Part A*, in press, 査読有
2. T. KUSUMI, K. ISHIHARA, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: Evaluation of a Bioreactor with Stacked Sheet Shaped Organoids of Primary Hepatocytes: *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 107 (5), 552-555, 2009, 査読有
3. H. MIZUMOTO, K. ISHIHARA, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: A New Culture Technique for Hepatocyte Organoid Formation and Long-Term Maintenance of Liver Specific Functions: *Tissue Engineering Part C: Methods*, 14 (2), 167-175, 2008, 査読有
4. K. MATSUMOTO, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: Hepatic Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells in a Three-Dimensional Culture System Using Polyurethane Foam: *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 105 (4), 350-354, 2008, 査読有
5. H. MIZUMOTO, K. AOKI, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: Hepatic Differentiation of Embryonic Stem Cells in HF/Organoid Culture: *Transplantation Proceedings*, 40 (2), 611-613, 2008, 査読有
6. K. MATSUMOTO, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: Hepatic Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells in a Bioreactor Using Polyurethane/Spheroid Culture: *Transplantation Proceedings*, 40 (2), 614-616, 2008, 査読有
7. K. AOKI, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA: Evaluation of a Hybrid Artificial Liver Module with Liver Lobule-like Structure in Rats with Liver Failure: *The International Journal of Artificial Organs*, 31 (1), 55-61, 2008, 査読有

[学会発表] (計35件)

1. 水本博: 長期機能維持を実現する新規オ

- ルガノイド培養法の開発と人工肝臓への応用、化学工学会第 74 年会、2009 年 3 月 20 日、神奈川
2. 池田馨、青木健太郎、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：中空糸型人工肝臓装置内での胚性幹細胞から肝細胞への分化誘導、化学工学会第 74 年会、2009 年 3 月 18 日、神奈川
 3. 水本博、導寺香奈、梶原稔尚：攪拌培養による未分化 ES 細胞の大量培養に関する検討、化学工学会第 74 年会、2009 年 3 月 18 日、神奈川
 4. 水本博、林俊資、池田馨、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：胚性幹細胞を細胞源としたハイブリッド型人工肝臓の性能評価、平成 20 年度生体医工学会九州支部学術講演会、2009 年 3 月 7 日、福岡
 5. 稲森雅和、水本博、梶原稔尚：マルチスケール操作による肝組織内部への毛細血管網構築の試み、平成 20 年度生体医工学会九州支部学術講演会、2009 年 3 月 7 日、福岡
 6. 網本直記、野田康一、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：中空糸／オルガノイド培養法を利用した ES 細胞から肝細胞への分化誘導法の開発、第 8 回日本再生医療学会総会、2009 年 3 月 5 日、東京
 7. 池田馨、青木健太郎、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：ES 細胞を固定化した中空糸編織層構造型人工肝臓装置の性能評価、第 8 回日本再生医療学会総会、2009 年 3 月 5 日、東京
 8. 楠見智明、石原和久、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：初代肝細胞を用いたオルガノイドシート培養法の開発、シンポジウム「医薬品探索・開発のための細胞アッセイ技術」、2009 年 1 月 8 日、東京
 9. H. MIZUMOTO, K. IKEDA, N. AMIMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Generation of Functional Hepatocytes from ES Cells in a Hollow Fiber Bioreactor and Its Evaluation as A Hybrid Artificial Liver, The TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition, 2008.12.8, California, USA
 10. M. INAMORI, H. MIZUMOTO, T. KAJIWARA : Regular Alignment of Endothelial Cells within Tissue Using Endothelial Cell-covered Heterospheroids, The TERMIS-NA 2008 Annual Conference & Exposition, 2008.12.8, California, USA
 11. 水本博、池田馨、青木健太郎、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：ES 細胞を固定化した中空糸型人工肝臓装置の開発、第 46 回日本人工臓器学会大会、2008 年 11 月 29 日、東京
 12. 船津和守、水本博、梶原稔尚：Hybrid Artificial Liver の将来展望、第 46 回日本人工臓器学会大会、2008 年 11 月 29 日、東京
 13. M. INAMORI, H. MIZUMOTO, T. KAJIWARA : Integration of Endothelial Cell-covered Hepatocyte Spheroids for Construction of Vascularized Liver Tissue, The 21st Annual and International Meeting of the Japanese Association for Animal Cell Technology, 2008.11.26, Fukuoka, Japan
 14. 林俊資、松本欣也、青木健太郎、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：ES 細胞を固定化した PUF/スフェロイド型人工肝臓装置の性能評価、化学工学会第 40 回秋季大会、2008 年 9 月 24 日、宮城
 15. 導寺香奈、濱崎哲也、水本博、梶原稔尚：浮遊培養条件下における ES 細胞の大量培養に関する検討、化学工学会第 40 回秋季大会、2008 年 9 月 24 日、宮城
 16. 稲森雅和、水本博、梶原稔尚：内皮細胞に包括されたスフェロイドを組織単位とする毛細血管網構築の試み、化学工学会沖縄大会、2008 年 8 月 9 日、沖縄
 17. 池田馨、青木健太郎、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：ES 細胞を固定化した編織層構造型人工肝臓モジュールの開発、第 45 回化学関連支部合同九州大会、2008 年 7 月 5 日、福岡
 18. 水本博、稲森雅和、梶原稔尚：内皮細胞包括型ヘテロスフェロイドの集積による毛細血管様構造構築の試み、第 15 回肝細胞研究会、2008 年 6 月 28 日、静岡
 19. 稲森雅和、水本博、梶原稔尚：マトリックスコートによるヘテロスフェロイド内での細胞分布制御に関する検討、化学工学会第 73 年会、2008 年 3 月 18 日、静岡
 20. 稲森雅和、水本博、梶原稔尚：マトリックスコートによるヘテロスフェロイド内での細胞分布制御、第 7 回日本再生医療学会総会、2008 年 3 月 13 日、愛知
 21. H. MIZUMOTO, K. AOKI, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Generation of Functional Hepatocytes from Embryonic Stem Cells by Organoid Formation in The Lumen of Hollow Fibers, TERMIS-AP 2007, 2007.12.4, Tokyo, Japan
 22. K. MATSUMOTO, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA,

- H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Differentiation of Mouse ES Cells into Functional Hepatocytes by Using Polyurethane/Spheroid Culture Method, TERMIS-AP 2007, 2007.12.4, Tokyo, Japan
23. T. KUSUMI, K. ISHIHARA, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Development of a Hybrid Artificial Liver Using Hepatocyte Organoid-sheet, TERMIS-AP 2007, 2007.12.4, Tokyo, Japan
24. H. MIZUMOTO, K. AOKI, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : In Vitro Differentiation of Embryonic Stem Cells into Functional Hepatocytes in HF/organoid Culture, 2007 Joint Congress of JSAO and IFAO, 2007.10.30, Osaka, Japan
25. K. MATSUMOTO, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Differentiation of Mouse ES Cells into Functional Hepatocytes in PUF-type Artificial Liver Module, 2007 Joint Congress of JSAO and IFAO, 2007.10.30, Osaka, Japan
26. H. MIZUMOTO, K. AOKI, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Hepatic Differentiation of Mouse ES Cells in HF/organoid Culture, CTS-IPITA-IXA 2007 Joint Conference, 2007.9.19, Minneapolis, USA
27. K. MATSUMOTO, H. MIZUMOTO, K. NAKAZAWA, H. IJIMA, K. FUNATSU, T. KAJIWARA : Hepatic Differentiation of Mouse ES Cells in a Bioreactor Using Polyurethane/spheroid Culture, CTS-IPITA-IXA 2007 Joint Conference, 2007.9.19, Minneapolis, USA
28. 松本欣也、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：酪酸ナトリウムを用いた ES 細胞から肝細胞への分化誘導と人工肝臓への応用、化学工学会第 39 回秋季大会、2007 年 9 月 14 日、北海道
29. 導寺香奈、松本欣也、水本博、梶原稔尚：ES 細胞から形成されるオルガノイド内部の細胞分布解析、化学工学会第 39 回秋季大会、2007 年 9 月 14 日、北海道
30. 林俊資、松本欣也、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：中空糸/オルガノイド培養法を用いたカニクイザル ES 細胞から肝細胞への分化誘導法の開発、化学工学会第 39 回秋季大会、2007 年 9 月 14 日、北海道
31. 水本博：ハイブリッド型人工肝臓としてのホローファイバー型バイオリアクターの開発、第 38 回繊維学会夏季セミナー、2007 年 9 月 6 日、宮崎
32. 導寺香奈、松本欣也、水本博、梶原稔尚：ES 細胞から形成されるオルガノイド内部の細胞分布に関する研究、第 44 回化学関連支部合同支部九州大会、2007 年 7 月 7 日、福岡
33. 林俊資、松本欣也、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：中空糸/オルガノイド培養法を用いたカニクイザル ES 細胞の肝細胞への分化能評価、第 44 回化学関連支部合同支部九州大会、2007 年 7 月 7 日、福岡
34. 松本欣也、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：PUF/スフェロイド培養法を用いた ES 細胞から肝細胞への分化誘導法の開発、第 44 回化学関連支部合同支部九州大会、2007 年 7 月 7 日、福岡
35. 楠見智明、石原和久、水本博、中澤浩二、井嶋博之、船津和守、梶原稔尚：オルガノイドシートを利用した積層型人工肝臓装置の開発、第 14 回肝細胞研究会、2007 年 6 月 22 日、鹿児島

〔図書〕(計 1 件)

1. 水本博、船津和守、梶原稔尚：08 人工肝臓：人工臓器イラストレイティッド、日本人工臓器学会編、はる書房、40-43、2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水本 博 (MIZUMOTO HIROSHI)
九州大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号：90346817

(2) 研究分担者

梶原 稔尚 (KAJIWARA TOSHIHISA)
九州大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：10194747

井嶋 博之 (IJIMA HIROYUKI)
九州大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号：10274515

(3) 連携研究者

中澤 浩二 (NAKAZAWA KOHJI)
北九州市立大学・国際環境工学部・准教授
研究者番号：00304733