

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 24 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390304

研究課題名(和文) 肝不全治療のための肝幹・前駆細胞移植療法及び類肝組織を用いた人工肝臓モデルの開発

研究課題名(英文) Establishment of cell transplantation therapy for hepatic failure by hepatic stem/progenitor cells and/or hepatic organoids

研究代表者

三高 俊広 (Mitaka, Toshihiro)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：50231618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、Galactosamine投与肝障害早期に出現するThy1陽性細胞の一部は肝幹細胞であり、HGF/FGFによりCD44陽性肝前駆細胞を介して肝細胞へ分化するが、十分に成熟化できないことを明らかにした。Thy1陽性細胞や骨髄間葉系細胞の移植は、レシピエント肝の内在性肝前駆細胞の増殖を促進した。類洞内皮細胞やKupffer細胞の産生するIL17BやIL25がそれら前駆細胞の増殖を促進していた。胎生期の胆管形成にはlaminin alpha1鎖が、成熟化にはalpha5鎖が必要であり、胆管上皮細胞の分化可塑性は出生後すぐに消失し、Grhl2発現が胆管上皮細胞成熟化に重要であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We showed that a small part of Thy1-positive cells isolated from galactosamine-treated rat livers were hepatic stem/progenitors and could differentiate into hepatocytes by HGF/FGF via CD44-positive ones. However, it was hard for the progenitors to fully differentiate into mature hepatocytes. Transplantation of the Thy1-positive cells or rat bone marrow-derived mesenchymal cells stimulated the growth of resident hepatocytic progenitors in recipient rat livers by IL17B and IL25 that were secreted by sinusoidal endothelial and Kupffer cells, respectively. Laminin alpha 1 chains are necessary to form bile ducts in fetal mouse livers and expression of laminin alpha 5 chains is critical to differentiate into mature cholangiocytes. Plasticity of cholangiocytes to hepatocytes was rapidly lost after birth and Grhl2 expression is crucial to maturation of the cells.

研究分野：実験病理学

キーワード：肝幹・前駆細胞 細胞移植 胆管上皮細胞 分化 組織化 管腔形成 IL17rb signal Sox9

1. 研究開始当初の背景

現在、肝不全に対する根治的な治療法は肝移植のみであるが、ドナー不足という問題点を抱えている。肝移植までの bridge-use として肝細胞移植が試みられているが、ヒト肝細胞の供給は肝移植には不適とされたドナー肝からの分離肝細胞のみであり、日本では認められていない。ヒト ES 細胞が樹立され、骨髄由来細胞が肝細胞に分化することが報告されて以来、幹細胞を用いて Ex vivo での肝細胞や肝組織の作成を目標とする研究が行われている。また、京都大学 山中ら (1) により iPS 細胞が作出されてから、世界中で iPS 細胞を用いた再生医療研究が行われている。

肝臓における肝細胞の役割は多彩である。血清タンパク質の産生、糖・タンパク質・脂質代謝、解毒、ビタミンや無機物質の貯蔵、アンモニア代謝、ビリルビン代謝・胆汁産生等、生体のホメオスターシスを維持する重要な機能を担っている細胞である。申請者が考える分化した肝細胞とは、これらの機能の多くを担うことが可能な細胞のことである。肝細胞としての機能を獲得し維持するためには、3次元化・組織化が必要である。3次元化により個々の肝細胞に極性が賦与され、毛細胆管を形成してはじめて生体内と同様に物質の吸収排泄や代謝、胆汁成分の分泌が可能になる (2,3)。申請者はこれまでに極性を持つ類肝組織を形成させることに成功し、また胆管上皮細胞から小胆管の形成に成功している (4)。

申請者が肝前駆細胞として主に用いる小型肝細胞 (Small hepatocytes) は、申請者が最初に見出した細胞で正常肝臓に存在する。成熟ラット肝臓においては肝細胞の約 2% がその能力を有していると推定される (5,6)。小型肝細胞はヒアルロン酸受容体である CD44 を特異的に発現し (7)、無血清下でもヒアルロン酸コートした培養皿上で選択的に増殖する (8)。この方法をヒト小型肝細胞の分離に応用することにより、正常肝組織 (外科手術材料) から小型肝細胞の分離培養を可能にした (9)。ヒト小型肝細胞は、肝前駆細胞としてのポテンシャルの高さから、その臨床応用の将来性は大きいと考えられる。

肝幹・前駆細胞の再生医療への応用を考えると、細胞移植又は組織移植と人工肝臓が想定される。細胞移植においては、2つの大きな問題がある。幹・前駆細胞の移植・置換効率が悪い (10) ことと、レシピエント肝臓内にドナー細胞が選択的に増殖する環境が必要なことである。この2つの問題を解決することが細胞移植療法の確立には必要である。

< 引用文献 >

- (1) Takahashi K, et al, Cell, 2007
- (2) Mitaka T & Ooe H. Drug Metab Rev, 2010
- (3) Oshima H, et al. J Cell Biochem, 2008
- (4) Hashimoto W, et al. Am J Pathol, 2008
- (5) Mitaka T et al, Cancer Res, 1993
- (6) Mitaka T et al, Hepatology, 1999
- (7) Kon J et al, J Hepatol, 2006

- (8) Chen Q, et al. Nature Protocols, 2007
- (9) Sasaki K, et al. Cell Transplantation, 2008
- (10) Ichinohe N, et al. Cell Transplantation, 2011

2. 研究目的

肝幹・前駆細胞の医療への応用を考えると、細胞移植又は組織移植と人工肝臓が想定される。細胞移植においては、2つの大きな問題がある。幹・前駆細胞の移植・置換効率が成熟肝細胞より悪いことと、ドナー細胞が選択的に増殖する環境が必要なことである。この2つの問題を解決することが細胞移植療法の臨床応用には必須である。また人工肝臓に関しては、肝分化機能を長期間維持できるデバイスの開発には未だ成功していない。本研究は、肝幹・前駆細胞を用いた効率的な肝組織置換による肝再生を促進することで肝不全を治療する手法の開発と、胆管や血管を組み込んだ類似肝組織形成を培養皿内で作成する手法の開発を主な研究目的とした。そのために大きく3つのテーマに分けて3年間かけて研究を行った。

- (1) **肝幹・前駆細胞を細胞ソースに移植する場合の肝細胞置換効率を上げる手法の開発**
- (2) **肝臓内在性幹・前駆細胞を活性化させることにより、肝再生を促進する手法の開発**
- (3) **胆管や血管を組み込んだ類肝組織の形成方法の確立**

3. 研究方法

研究は主にラットとマウスを用いて行った。ヒト正常肝組織を恒常的に入手することは難しく、大腸癌の肝転移や胆管癌で正常肝組織も十分含まれる症例で且つウイルスフリーの時に、患者に十分なインフォームドコンセントを行った上で肝組織の一部をいただき研究に用いた (札幌医科大学倫理委員会承認済み)。

(1) 動物

ラットは、雄 F344(DPPIV 陽性) 及び雌 F344(DPPIV 陰性; Charles River)ラットを用いた。マウスは、C57BL6, Sox9-EGFP, Mx1-Cre, ROSA26R LacZ reporter mice, nude mice を用いた。全ての実験は札幌医科大学動物実験委員会の承認を得て行った。

(2) 動物モデルの作成

ラットにコリン欠乏食を投与し、ヒト非アルコール性脂肪肝 (NASH) に類似した肝硬変モデルを作成した。Retrorsine (Ret) を2週間隔で2回腹腔内投与し、4週後に2/3部分肝切除 (PH) を行った Ret/PH モデルラットと、Ret を一週間隔で4回腹腔内投与し、1週後に PH を行った Ret/PH マウスモデルを細胞移植のレシピエント動物とした。0.1% 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydro-collidine (DDC) 食投与や胆管結紮による慢性的な肝障害をマウスに起こし、duct 様構造をとる小型の細胞をグリソン鞘域に誘導した [細胆管反応 DR: Ductular reaction (D

R)].

(3) 細胞の分離と培養

動物の肝臓をコラゲナーゼを含む緩衝液で灌流し、細胞を分離した。50xg 1分間の遠心により得られる沈殿から成熟肝細胞 (MHs) を、上清に含まれる細胞から MACS 法を用いてソーティングした細胞を肝幹又は前駆細胞として培養した。肝芽細胞は、胎仔肝臓から分離した Dlk(+)細胞や谷水らが分離した細胞株 HPPL を用いた。胆管細胞は、EpCAM(+)細胞を用いた。ラット Thy1(+), CD44(+)細胞は Galactosamine (GalN) を投与後、2 又は 3 日目の肝臓から分離した細胞から得た。

(4) 肝幹・前駆細胞の肝臓への移植

Ret を投与後に、2/3 部分肝切除 (PH) を行った Ret/PH モデルラット及びマウス肝臓に、脾臓経由で移植した。

(5) 組織学的検討及びマイクロダイセクション法

摘出した肝組織は、4% PFA にて固定するか、液体窒素で固定し凍結保存した。薄切した切片は、各種抗体を用いた免疫染色及び DPPIV 酵素活性染色を行った。パラフィン包埋切片は HE 染色に用いた。培養細胞は、培養皿又は chamber slides にエタノール又は 4% PFA を加えて固定した後、染色を行った。胆管の肝臓内の走行は、総胆管から肝臓に黒インクを注入し、摘出した肝臓を固定し benzyl benzoate : benzyl alcohol (2:1) 溶液で透明化した肝臓を用いて行った。Ret/PH モデル肝臓の凍結切片を hematoxylin で染色し、肝前駆細胞様細胞 (small hepatocyte-like progenitor cells: SHPCs) の部分をレーザーマイクロダイセクション法を用いて切り出し、RNA を抽出し、GeneChip (Affymetrix) で網羅的遺伝子解析を行った。

(6) その他

遺伝子発現は、PCR および quantitative PCR (qPCR) を行って解析した。遺伝子の機能解析を行うために retrovirus vectors を用いて HNF4 α 、C/EBP α 、Grhl2 遺伝子を細胞に導入した。転写活性は、Reporter assay を用いて測定した。

4. 研究成果

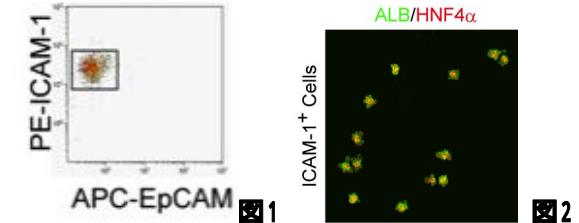
(1) 肝幹・前駆細胞を細胞ソースに移植する場合の肝細胞置換効率を上げる手法の開発

移植された細胞の生着・定着・細胞老化・排除機序の解明

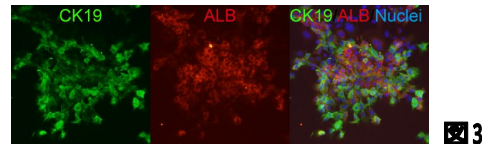
GalN 投与肝障害早期に出現する Thy1 陽性細胞の一部は肝幹細胞であり、HGF や FGF により肝前駆細胞である CD44(+)肝細胞を介して肝細胞分化するが、肝幹・前駆細胞から分化した肝細胞は既存の肝細胞と同等の分化能を持つ細胞まで成熟化できなかった。このことは MHs を Ret/PH モデルラットに移植すると 1 年以上生着し、大部分の肝細胞が置換されるにも拘わらず、幹・前駆細胞由来の肝細胞は 1 ヶ月を過ぎると細胞老化し、徐々に排除されていく理由の一つであると考えられた (業績 8, 11)。

分化誘導後の肝幹/前駆細胞由来細胞の移植効率の検討

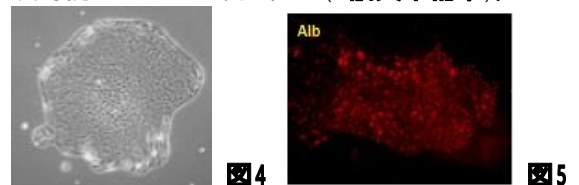
正常マウス肝臓から分離した肝細胞中に ICAM-1(+)EpCAM(-)細胞で肝細胞マーカータンパク質を発現する細胞が少数ではあるが存在する (図 1-3)。



細胞は小型で、Oncostatin M (OSM) と Matrigel 投与により様々な代謝機能を有する肝細胞へと成熟化を誘導することができる。増殖はゆっくりだが継代培養が可能で、一部は細胞株化できた (論文準備中)。免疫不全 Ret/PH モデルマウス肝臓に移植すると一部は生着し、肝細胞索に組み込まれ成熟化することも明らかになった。



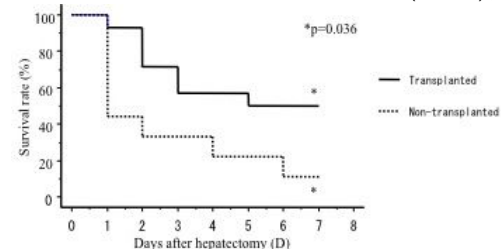
成熟ラット肝臓から分離培養し出現した CD44(+)小型肝細胞中にも、継代可能な細胞が存在し (図 4)、肝細胞機能 (図 5) を維持したまま 50 回以上分裂可能であることを見出した (論文準備中)。



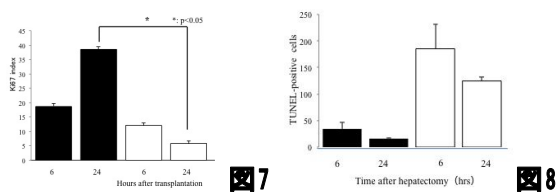
肝前駆細胞の細胞株化と疾患肝臓への移植による細胞移植医療への応用を検討している。

置換効率を上げるためのレシピエント肝のプレコンディショニングの検討

コリン欠乏食投与により NASH 肝硬変モデルを作成し、PH によりほぼ全例致死する条件で 1×10^7 個の MHs を PH 前に脾臓経由で移植すると PH 後の生存率が劇的に向上することがわかった (図 6)。



移植を受けたラット肝臓では既存の肝細胞の増殖が促進され (図 7)、細胞死が抑制されていた (図 8)。

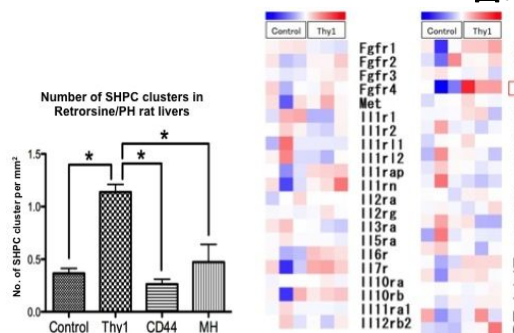
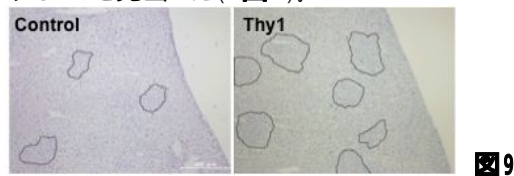


一部のドナー細胞は半年以上肝臓及び脾臓に生存し、レシピエント肝細胞の一部はドナー肝細胞によって置換されていた。以上の結果から、術前肝細胞移植は、肝硬変患者に対する拡大肝切除に応用の可能性があると考えられた(業績4)。

(2) 肝臓内在性幹・前駆細胞を活性化させることにより、肝再生を促進する手法の開発

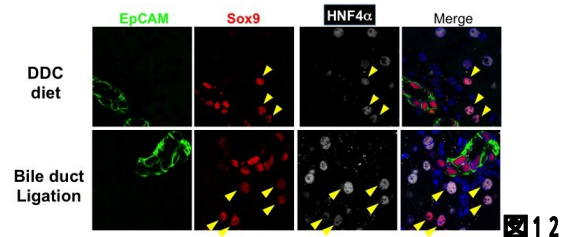
肝幹細胞移植による内在性前駆細胞 (SHPCs) の活性化機序の解明

GalN 投与によって出現する Thy1 陽性細胞の一部は肝幹細胞であるが、Ret/PH モデル肝臓に移植しても生着して肝細胞に分化し、長期間生存することはできなかった(業績8)が、SHPCs の増殖を促進することを見出した(図9)。

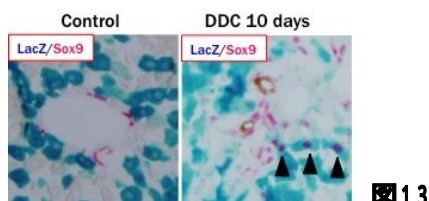


MHs や CD44(+)細胞は、SHPCs 増殖促進活性を示さなかった(図10)。Thy1(+)細胞を移植された肝臓に出現する SHPCs では *IL17rb* の発現が顕著に上昇していたことから(図11)、リガンドである IL17B または IL25 により SHPCs の増殖が促進されることが考えられた。検討の結果、Thy1(+)細胞の分泌する Microvesicles が類洞内皮細胞に IL17B を、Kupffer 細胞に IL25 の分泌を誘導していることが分かった。Microvesicles を直接肝臓内に投与しても SHPCs の増殖を促進することを確認している。また IL17B 及び IL25 は肝前駆細胞である小型肝細胞の増殖を促進した(論文投稿中)。

我々は、マウス DR 誘導モデル肝臓において、偽胆管構造の近傍に、本来胆管上皮細胞特異的であるはずの転写因子 Sox9 を発現する肝細胞 [Sox9(+)EpCAM(-)細胞] が出現することを見出した(図12)。



Mx1Cre:ROSA26-LacZ マウスに poly(IC)を投与して MHs をラベル後に、DR を誘導すると LacZ でラベルされた Sox9(+)肝細胞が出現したことから、これらの前駆細胞は成熟肝細胞由来であると考えられた(図13)。



さらに DDC 食を与えた Sox9-EGFP マウスから Sox9(+)肝細胞を GFP(+)EpCAM(-)細胞として分離し培養すると効率よく肝細胞へ分化する一方、胆管上皮細胞への分化は限定的であった(業績3、6)。成熟肝細胞と Sox9(+)肝細胞の比較から、Sox9(+)肝細胞は、さらに CD24(-)と CD24(+)細胞に分画できることが明らかになった。さらに、両細胞の比較から Sox9(+)肝細胞の誘導機構や分化可塑性の制御機構についての解析を進めている(論文準備中)。

活性化物質の探索

障害ラット肝臓から分離培養した Thy1(+)細胞の分泌する Microvesicles がどのような機序で類洞内皮細胞や Kupffer 細胞の IL17B/IL25 分泌を促進するか検討するために、Microvesicles に含まれる miRNAs を網羅的に解析した。現在、いずれの miRNA が IL17B/IL25 の分泌を促進するか検討中である。またラット骨髄より分離培養した間葉系細胞も SHPCs の増殖を促進することを見出した。間葉系細胞が分泌する液性因子が肝前駆細胞の増殖を促進することを確認している。Thy1(+)と同様な機序で肝前駆細胞の増殖を促進するのか検討中である。

(3) 胆管や血管を組み込んだ類肝組織の形成方法の確立

毛細胆管と胆管が結合した類肝組織の形成方法の確立

胎生期胆管は、門脈近傍の肝芽細胞から分化し、胆管上皮細胞は新生仔期にほぼ分化を終えると考えられている。そこで我々は、胎生期から新生仔期にかけての胆管形成と胆管上皮細胞の分化可塑性(二分化能)を詳細に検討した。肝臓の透明化とインクによって可視化された胆管組織は、生後1週間程経つと既に成体と同様な基本構築をしていた(論文準備中)。胎生後期から出生直後の胆管上皮細胞の多くは、二分化能を有しており、肝細胞へと分化誘導可能であった。しかしながら、週令と共に

急速に二分化能を失い(図14)、肝細胞への分化を誘導することができなかった(論文投稿中)。

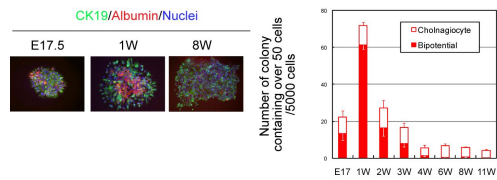


図14

このような分化の可塑性の変化には、胆管上皮細胞の成熟化に必須である Grhl2 の発現(図15)が関与していることを明らかにした。すなわち、Grhl2は肝細胞分化に必須の HNF4 α 、C/EBP α 、miR122 などの発現誘導を抑制する。(業績7、9)。また Grhl2は miR122 のプロモーターに作用して、その発現を抑制していることも明らかにした(業績2)。

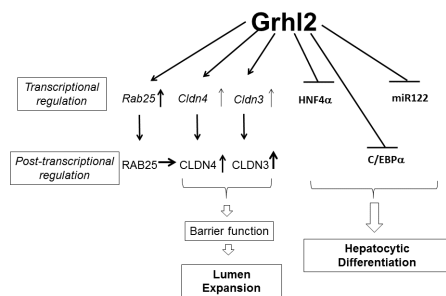


図15

障害肝における小葉内胆管の増殖 / 消退過程を詳細に検討した。肝細胞の一部が胆管上皮細胞に分化転換し、胆管構造を形成することや毛細胆管と小胆管の連結過程などが明らかになってきた。現在、この機序を利用して in vitro での肝細胞と胆管の組み込まれた類肝組織の形成を試みている。

疑似胆嚢の作製手法の確立

胆管上皮細胞による管腔形成は、基底膜に存在する laminin によって調節されている。胎生期の胆管形成には、laminin α 1 鎖が重要で、成熟化には α 5 鎖が必要であること、そのシグナルは integrin β 1 を介していることを明らかにした(業績12)。胆管上皮細胞の管腔の大きさは、Grhl2 によるタイト結合の成熟化促進によって調節されていることを明らかにした(図15、業績9)が、コラーゲンゲルを重層することによる管状構築の制御機構については未だ検討中である。

スキャフォールドを用いた肝類洞の再構築と類肝組織の一体化の検討

肝組織を in vitro で構築する研究を進めている。多孔性薄膜上で小型肝細胞と非実質細胞を共培養して類肝組織を形成させる実験系と内皮細胞を組み合わせる疑似類洞形成を行ない、星細胞が類洞形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした(業績1, 10)。

本研究により、我々は、成熟ラット及びマウス肝細胞中に小さな形態と肝細胞の特徴を維持した継代

可能な肝前駆細胞が存在することを明らかにした。また、肝障害時に肝細胞の一部は、胆管上皮細胞の表現型を呈し細胆管へ分化転換することを明らかにした。さらに胎仔期から成体にかけて胆管上皮細胞がどのような機序で分化し、成熟化に伴い可塑性を失うことを明らかにした。肝細胞が胆管上皮細胞へ分化転換する機序を応用して in vitro で毛細胆管と胆管上皮細胞が結合した組織を構築する手がかりがつかめたと考えている。また、肝細胞と胆管細胞の分化に関わる laminin 分子の発現とその分化段階における意味づけを明らかにし、肝細胞の癌化過程にも laminin 分子が関与していること(業績5)を明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計34 件)

Kasuya J, Sudo R, Masuda G, Mitaka T, Ikeda M, Tanishita K. Reconstruction of hepatic stellate cell-incorporated liver sinusoidal structures in small hepatocyte tri-culture using microporous membranes. *J Tissue Eng Regen Med*, 9(3): 247-256 (2015) doi: 10.1002/term.1630 査読有

Tanimizu N, Kobayashi S, Ichinohe N, Mitaka T. Downregulation of miR122 by grainyhead like-2 restricts the hepatocytic differentiation potential of adult liver progenitor cells. *Development*, 141(23): 4448-4456 (2014) doi: 10.1242/dev.113654 査読有

Tanimizu N, Nishikawa Y, Ichinohe N, Akiyama H, Mitaka T. Sry HMG box protein 9-positive (Sox9+) epithelial cell adhesion molecule-negative (EpCAM-) biphenotypic cells derived from hepatocytes are involved in mouse liver regeneration. *J Biol Chem*, 289(11):7589-7598 (2014) doi: 10.1074/jbc.M113.517243 査読有

Nakamura Y, Mizuguchi T, Tanimizu N, Ooe H, Ichinohe N, Hirata K, Mitaka T. Preoperative hepatocyte transplantation prevents cirrhotic rats from receiving the fatal damage by a liver resection. *Cell Transplant*, 23(10): 1243-1254 (2014) doi: 10.3727/096368913X668649 査読有

Kikkawa Y, Miwa T, Tanimizu N, Kadoya Y, Ogawa T, Katagiri F, Hozumi K, Nomizu M, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Soluble lutheran/basal cell adhesion molecule is detectable in plasma of hepatocellular carcinoma patients and modulates cellular interaction with laminin-511 in vitro. *Exp Cell Res*, 328(1): 197-206 (2014) doi: 10.1016/j.yexcr.2014.07.012 査読有

Tanimizu N, Mitaka T. Reevaluation of cell supply from liver stem/progenitor cells and the lineage conversion during liver development and regeneration. *Organogenesis*, 10(2): 208-215 (2014) http://dx.doi.org/10.4161/org.27591 査読有

Tanimizu N, Nakamura Y, Ichinohe N, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T. Hepatic biliary epithelial cells acquire epithelial integrity but lose plasticity to differentiate into hepatocytes in vitro during

development. *J Cell Sci*, 126(Ppt22): 5239-5246 (2013) doi: 10.1242/jcs.133082 査読有

Ichinohe N, Tanimizu N, Ooe H, Nakamura Y, Mizuguchi T, Hirata K, Kon J, Mitaka T. Differentiation capacity of hepatic stem/progenitor cells isolated from D-galactosamine-treated rat livers. *Hepatology*, 57(3): 1192-1202 (2013) doi: 10.1002/hep.26084 査読有

Senga K, Mostov K, Mitaka T, Miyajima A, Tanimizu N. Grhl2 regulates epithelial morphogenesis by establishing functional tight junctions through the organization of a molecular network among claudin3, claudin4, and Rab25. *Mol Biol Cell*, 23(15): 2845-2855 (2012) doi: 10.1091/mbc.E12-02-0097 査読有

Kasuya J, Sudo R, Mitaka T, Ikeda M, Tanishita K. Spatio-temporal Control of Hepatic Stellate Cell-Endothelial Cell Interactions for Reconstruction of Liver Sinusoids *in vitro*. *Tissue Engineer A*, 18(9-10): 1045-1056 (2012) doi:10.1089/ten.tea.2011.0351 査読有

Ichinohe N, Kon J, Mitaka T. Isolation of hepatic progenitor cells from the galactosamine-treated rat liver. *Methods Mol Biol*, 826: 49-58 (2012) DOI: 10.1007/978-1-61779-468-1_5 査読有

Tanimizu N, Kikkawa Y, Mitaka T, Miyajima A. α 1- and α 5-containing laminins regulate the development of bile ducts via β 1-intergrin signals. *J Biol Chem*, 287(34): 28586-28597 (2012) DOI 10.1074/jbc.M112.350488 査読有

[学会発表] (計73件)

Tanimizu N, Mitaka T. Molecular mechanisms defining the lineage plasticity of cholangiocytes. 2014 FASEB Summer Research Conference, July 6-11, 2014, Keystone Lodge, Keystone, CO, USA

Ichinohe N, Tanimizu N, Mitaka T. Thy1-positive cells transplantation activates the growth of hepatic progenitor cells in recipient rat livers. The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic cells. September 26 (26-27), 2013, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan

Tanimizu N, Mitaka T. Lineage plasticity of cholangiocytes and hepatocytes (Oral) The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic cells. September 26 (26-27), 2013, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan

Mitaka T, Ichinohe N, Kon J, Tanimizu N, Nakamura Y, Mizuguchi T, Hirata K. Thy1-positive cell transplantation activates the growth of small hepatocyte-like progenitor cells in rat livers treated with retrorsine and PH. Experimental Biology 2013, Boston Convention & Exhibition Center, Boston, Apr 20-24, USA

Tanimizu N, Mitaka T. Hepatic biliary epithelial cells alter the differentiation potential during the development. ASCB2012, Dec 15-19, San Francisco,

USA

Sudo R, Kalchman J, Fujioka S, Chung S, Kikkawa Y, Mitaka T, Kamm RD, Tanishita K. Three-dimensional liver cancer cell migration assay under interstitial flow in a microfluidic system. 1st Annual IEEE EMBS Micro and Nanotechnology in Medicine Conference, Dec 4, 2012, Ka'anapali, USA

三高俊広. ワークショップ15 「肝再生、幹細胞研究が臨床医学にもたらす可能性」基調講演 第48回日本肝臓学会総会、2012年6月7日、金沢 [図書] (計3件)

Tanimizu N, Kikkawa Y, Mitaka T. Roles of laminins in epithelial morphogenesis in the liver. Laminins: Structure, Biological Activity and Role in Disease. Nova Science Publishers, Inc. 105-116, 2013

市戸義久, 大栄秀和, 谷水直樹, 三高俊広. 「各種肝病態における肝オーバル細胞・小型肝細胞の同定」再生医学叢書第5巻、第5章肝細胞の機能制御・分化誘導」、朝倉書店、5.2: 102-110, 2012

[その他]

ホームページ:

http://web.sapmed.ac.jp/canpath/Tissue_Development_%26_Regeneration/Tissue_Development%26Regen.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三高 俊広 (MITAKA Toshihiro)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号 50231618

(2) 研究分担者

谷水 直樹 (TANIMIZU Naoki)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号 00333386

市戸 義久 (ICHINOHE Norihisa)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号 80452978

水口 徹 (MIZUGUCHI Toru)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号 30347174

平田 公一 (HIRATA Koichi)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号 50136959

須藤 亮 (SUDO Ryo)
慶應義塾大学・理工学部・准教授
研究者番号 20407141

吉川 大和 (KIKKAWA Yamato)
東京薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号 20274227