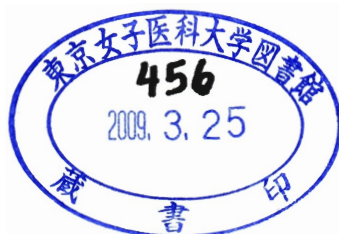


研究成果報告書

次世代肝疾患治療の確立にむけた3次元
的ティッシュエンジニアリング法の開発

18591957

平成18年度ー平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書



平成20年5月

研究代表者 大橋一夫
東京女子医科大学 准教授



〈はしがき〉

肝組織工学—機能的な肝組織を生体内に作製する手法—は、様々な肝疾患に対する次世代治療としてその確立が期待されている。しかしながら、その開発は途に着いたばかりであり、様々な点において技術的な改良／開発が必要である。本研究においては、3次元的な肝組織を作製することを目標として、必要な技術開発を行った。2年間の研究過程において、(1) 組織作製に必要な血管ネットワーク構築のためのデバイス作製、(2) 2次元的な肝組織シート作製技術の開発、(3) 肝組織シートを血管ネットワーク誘導箇所に移植することによる肝組織作製法の開発、に成功した。本研究成果は、立体的な機能的組織を作製するという世界に先駆けた肝組織工学的手法であり、肝疾患治療の発展に大きく貢献し得るものと考えている。

研究組織

研究代表者： 大橋一夫 (東京女子医科大学先端生命研究所准教授)

研究分担者： 大和雅之 (東京女子医科大学先端生命研究所准教授)

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成18年度	2,200,000	0	2,200,000
平成19年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,400,000	360,000	3,760,000

研究発表

(1) 学会雑誌等：次頁に別記載

(2) 学会発表：後頁に別記載

(3) 図書：後頁に別記載

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

工業所有権の名称	発明者	権利者	工業所有権の種類	出願年月日	取得年月日
肝組織細胞機能の長期維持方法	大橋一夫 大和雅之 岡野光夫	岡野光夫 大橋一夫	PCT/Sp2007/050360	平成19年1 月12日	
血友病B治療剤及びその製造方法	大橋一夫 他3名	広島県産業科 学技術研究所 他	2006-2227 87	平成18年8 月17日	

平成19年度科学研究費補助金研究成果報告書概要

1. 機関番号 3 2 6 5 3 2. 研究機関名 東京女子医科大学
3. 研究種目名 基盤研究(C) 4. 研究期間 平成18年度～平成19年度
5. 課題番号 1 8 5 9 1 9 5 7

6. 研究課題名 次世代肝疾患治療の確立にむけた3次元のティッシュエンジニアリング法の開発

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
4 0 3 6 4 0 6 2	フガナ オオハシ カズオ	医学部	准教授
	大橋、一夫		

8. 研究分担者(所属機関名は、研究代表者の所属機関と異なる場合に記入すること)

研究者番号	研究分担者名	所属機関名・部局名	職名
4 0 2 6 1 1 1 7	フガナ ヤマト マサユキ	医学部	准教授
	大和、雅之		
	フガナ		
	フガナ		

9. 研究成果の概要(当該研究期間のまとめ、600字～800字、図、グラフ等は記載しないこと)

下欄には、当該研究期間内に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

平成18年度において、マウスおよびラットの実験を行い、肝細胞から構成される肝細胞シートを貼布移植するための要素技術を確認した。研究の具体的内容について以下に列記する。

(1) 組織移植を目的とした血管網構築のためのデバイス作製- ポリエチレンテレフタレートメッシュ膜をもちいて、袋状のバッグを作製し、その中に血管誘導因子であるbFGFをアガロースに溶解して充填することにより、皮下に挿入可能な血管網構築のためのデバイスを作製した。

(2) 肝細胞シートの作製- マウスならびにラット成熟個体から、肝細胞を分離・精製し、温度応答性高分子を固定化した培養皿にて培養し、コンフルエントに成った段階で、培養温度を25℃に下げることにより、肝細胞シートを回収する技術を確認した。

平成19年度においては、肝細胞シートを生体内に貼布移植するというこれまでにない新しい肝ティッシュエンジニアリング手技の確立ならびに、シート組織の高機能化にむけた研究開発を行い、以下の成果を得た。

新しい肝ティッシュエンジニアリング手技の確立においては、第一に組織作製局所での血管網の確立、次いで肝細胞シート貼布移植という2段階手技を行った。平成18年度の本申請研究で作製技術を確認した血管網誘導デバイスをあらかじめマウス皮下に一時挿入して血管網を作製した。次いで、温度応答性培養皿にて2-3日間培養した肝細胞を、温度変化によりシート状組織として回収し、デバイスにより作製した血管網誘導皮下空間に貼布移植を行った。この手技により、200日を超えて安定して機能する肝組織の作製に至った。

次いで、シート組織の高い機能化にむけた開発においては、肝細胞のみであった細胞構成を、肝臓の非実質細胞の一つである類洞内皮細胞を肝細胞に加えて培養下でシート化させた。肝細胞と類洞内皮細胞を混合培養することにより、アルブミン産生が高いレベルで維持される肝シート作製に至った。

10. キーワード

- (1) 組織工学 (2) 肝細胞移植 (3) 細胞シート工学
- (4) 再生医療 (5) 肝不全 (6) 人工肝臓
- (7) _____ (8) _____ (裏面に続く)

11. 研究発表(印刷中も含む。)

【雑誌論文】 計(16)件

著者名	論文標題			
Pipe SW, High KA, Ohashi K, et al.	Progress in the molecular biology of the inherited bleeding disorders.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Haemophilia	有		2 0 10 18	in press

著者名	論文標題			
Tatsumi K, Ohashi K, Shima M, et al.	Therapeutic effects of hepatocyte transplantation on hemophilia B.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Transplantation	有		2 0 10 18	in press

著者名	論文標題			
Kasuda S, Kubo A, Sakurai Y, Iwari S, Ohashi K, et al.	Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Journal of Thrombosis and Haemostasis	有		2 0 10 18	in press

著者名	論文標題			
Ohashi K	Liver tissue engineering: The future of liver therapeutics.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Hepatology Research	有		2 0 10 18	in press

著者名	論文標題			
大橋一夫	肝組織工学—組織3次元化技術の開発による新展開			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
日本移植学会雑誌	有		2 0 10 18	in press

著者名	論文標題			
Tatsumi K, Ohashi K, et al.	Successful <i>in vivo</i> propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: potential for cell-based therapy in haemophilia B.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Thrombosis and Haemostasis	有	99	2 0 10 18	883-891

著者名	論文標題			
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, et al.	Engineering functional two- and three-dimensional liver systems <i>in vivo</i> using hepatic tissue sheets.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Nature Medicine	有	13	2 0 10 17	880-885

著者名	論文標題			
Yang J, Yamato M, Shimizu T, Sekine H, Ohashi K, et al.	Reconstruction of functional tissues with cell sheet engineering.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Biomaterials	有	28	2 0 10 17	5033-5043

著者名	論文標題			
Watanabe K, Yamato M, et al.	Development of transplantable genetically modified corneal epithelial cell sheets for gene therapy.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Biomaterials	有	28	2 0 0 7	745-749

著者名	論文標題			
Tsuda Y, Yamato M, et al.	Heterotypic cell interactions on a dually patterned surface.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Artif. Organs	有	9	2 0 0 6	745-749

著者名	論文標題			
大橋一夫、中島祥介	肝細胞シートを用いた肝組織工学の新展開			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
医学のあゆみ	無	220	2 0 0 7	581-586

著者名	論文標題			
大橋一夫、中島祥介	膵癌・胆道癌の発癌分子機構			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
日本臨床	無	65	2 0 0 7	165-174

著者名	論文標題			
Yokoyama T, Ohashi K, et al.	In vivo engineering of metaolically active hepatic tissues in a neovascularized subcutaneous cavity.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
American Journal of Transplantation	有	6	2 0 0 6	50-59

著者名	論文標題			
Kuge H, Ohashi K, et al.	Genetic modification of hepatocytes towards hepatocyte transplantation and liver tissue engineering.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Cell Transplantation	有	99	2 0 0 6	1-12

著者名	論文標題			
大橋一夫	肝ティッシュエンジニアリングにおける新展開- シート工学を応用した新規肝再生治療			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
東京女子医科大学雑誌	有	76	2 0 0 6	36-41

著者名	論文標題			
大橋一夫、大和雅之	肝再生医療- 局所環境制御と細胞環境制御に重点をおいた新たなアプローチ			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
医学のあゆみ	無	218	2 0 0 6	149-154

〔学会発表〕計 (33) 件

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Yokoyama T, Kuge H, et al.	Novel approaches for in vivo engineering of metabolically activate hepatic tissue in a neovascularized subcutaneous cavity.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
World Congress on Tissue Engineering and Regenerative Medicine	2006年4月25日	Pittsburgh (米国)	

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Tateno C, et al.	Hepatocyte propagation in vivo for liver tissue engineering		
学会等名	発表年月日	発表場所	
American Society of Gene Therapy, 10 th Annual Meeting	2007年6月1日	シアトル (米国)	

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Tateno C, et al.	Hepatocyte propagation in vivo for liver tissue engineering		
学会等名	発表年月日	発表場所	
American Society of Gene Therapy, 10 th Annual Meeting	2007年6月1日	シアトル (米国)	

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Tateno C, et al.	Hepatocyte propagation in vivo for liver tissue engineering		
学会等名	発表年月日	発表場所	
World Congress on Tissue Engineering and Regenerative Medicine	2007年6月15日	Toronto (カナダ)	

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, Kuge H, Kanehiro H, et al	In vivo engineering of hepatic tissues expressing factors VIII and IX as a potential new therapy toward hemophilia.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
9 th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy	2007年6月1日	Baltimore (米国)	

発表者名	発表標題		
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, et al	In vivo engineering of functionally active hepatic tissues in a neovascularized subcutaneous cavity.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
1 st European Meeting of Human Hepatocyte Transplantation	2006年11月10日	Valencia (スペイン)	

発表者名	発表標題		
Yasuda D, Aoki T, Ohashi K, et al	Cryopreservation of rat hepatocyte encapsulated with the extra-cellular matrix components (Matrigel)		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Annual Meeting of the Cell Transplantation Society	2007年9月16日	ミネアポリス (米国)	

発表者名	発表標題	
Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, et al	A successful in vivo proliferation of factor IX-producing hepatocytes in mice for cell-based therapy of hemophilia B	
学会等名	発表年月日	発表場所
Annual Meeting of the Cell Transplantation Society	2007年9月16日	ミネアポリス (米国)

発表者名	発表標題	
Ohashi K, Okano T	Liver tissue engineering: A Potential New Therapy for Liver Failure	
学会等名	発表年月日	発表場所
6 th JSH Single Topic Conference	2007年9月28日	Iwate (Japan)

発表者名	発表標題	
Ohashi K	Engineering 3-D liver tissues in vivo	
学会等名	発表年月日	発表場所
The 2 nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs	2007年10月29日	Osaka (Japan)

発表者名	発表標題	
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Utoh R, et al.	Hepatocyte Propagation In Vivo For Liver Tissue Engineering	
学会等名	発表年月日	発表場所
Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2007	2007年12月4日	Tokyo (Japan)

発表者名	発表標題	
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, Kuge H, et al.	Engineering Two-dimensional and Three-dimensional Functional Hepatic Tissue In Vivo Using Cell Sheet Engineering Technologies	
学会等名	発表年月日	発表場所
Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2007	2007年12月4日	Tokyo (Japan)

発表者名	発表標題	
Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, et al.	Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: Potential cell-based therapy in hemophilia B	
学会等名	発表年月日	発表場所
Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2007	2007年12月4日	Tokyo (Japan)

発表者名	発表標題	
Kano K, Yamato M, Ohashi K, et al.	Stratifying Endothelial Cell Sheet on Primary Hepatocyte Culture Allows Long-term Maintenance of Hepatocyte-specific Functions In Vivo	
学会等名	発表年月日	発表場所
Tissue Engineering International & Regenerative Medicine Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2007	2007年12月4日	Tokyo (Japan)

発表者名	発表標 題		
Okano T, Yamato M, Ohashi K	Engineering Functional Liver Systems In Vivo Using Cell-Sheet Technologies		
学会等名	発表年月日	発表場所	
The China-Japan Mini Symposium 2007 on Nanotechnology and Tissue Engineering	2007年12月8日	Tsukuba (Japan)	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、大和雅之、中島祥介、他	肝tissue engineeringによる新たな肝疾患治療法の開発に向けて		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第61回日本消化器外科学会定期学術総会	2006年7月14日	横浜	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、横山貴司、大和雅之、他	局所制御と細胞制御による肝組織作製技術の開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第42回日本移植学会総会	2006年9月8日	千葉	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、横山貴司、大和雅之、他	局所制御と細胞制御による肝組織作製技術の開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第13回肝細胞研究会	2006年6月30日	旭川	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、横山貴司、大和雅之、他	肝組織シート貼付による肝ティッシュエンジニアリング		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第5回 日本再生医療学会総会	2006年3月8日	岡山	

発表者名	発表標 題		
岡野光夫、大橋一夫	細胞シート工学による新規肝再生技術の開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
総合科学技術会議 科学技術連携施策群 第1回ナノバイオテクノロジー連携群 成果報告会	2006年12月21日	東京	

発表者名	発表標 題		
狩野恭子、大和雅之、大橋一夫、岡野光夫	初代培養肝細胞の長期機能維持を目標とした血管内皮細胞シート積層化技術の開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第14回肝細胞研究会	2007年6月22日	鹿児島	

発表者名	発表標 題		
辰巳公平、大橋一夫、他	血友病Bに対する細胞治療の実現化をめざした肝細胞増殖系の確立		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第14回肝細胞研究会	2007年6月22日	鹿児島	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	血友病Bに対する細胞治療の実現化をめざした肝細胞増殖系の確立		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第31回未来医学研究会大会	2008年2月9日	東京	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、他	皮下に第二の肝臓を創る		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第16回日本癌病態治療研究会	2007年6月27日	東京	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	肝ティッシュエンジニアリングー現況と展望		
学会等名	発表年月日	発表場所	
パイエルヘモフィリアセミナー	2007年9月22日	大阪	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	肝組織工学ー組織3次元化技術の開発		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第43回日本移植学会総会	2007年11月23日	仙台	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、他	肝組織シート移植による肝組織作製ー2次元化・3次元化の試み		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第43回日本移植学会総会	2007年11月23日	仙台	

発表者名	発表標 題		
辰巳公平、大橋一夫、他	血友病Bに対する肝細胞移植療法の有効性		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第43回日本移植学会総会	2007年11月23日	仙台	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	肝細胞シートを用いた肝組織構築3次元化の試み		
学会等名	発表年月日	発表場所	
東京女子医科大学21世紀COE公開シンポジウム	2008年1月21日	東京	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	多次元化肝組織作製による新規治療法創出への試み		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第20回肝再生研究会	2007年12月21日	東京	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫	肝細胞移植と肝組織工学の現状と展望		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第39回東京女子医科大学消化器病センター例会	2008年1月29日	東京	

発表者名	発表標 題		
大橋一夫、他	MRIからみた肝ティッシュエンジニアリングの機能的・構造的有用性		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第7回日本再生医療学会総会	2008年3月13日	名古屋	

発表者名	発表標題		
辰巳公平、大橋一夫、他	血友病Bマウスに対する肝細胞移植- 繰り返し移植の有効性		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第7回日本再生医療学会総会	2008年3月13日	名古屋	

〔図書〕 計(1)件

著者名	出版社		
大橋一夫、中島祥介	シーエムシー出版		
書名	発行年	総ページ数	
再生医療技術の最前線 組織工学的アプローチによる肝再生療法	2007	199・206	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(2)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
PCT/SP2007/050360	大橋一夫、岡野光夫	大橋一夫、岡野光夫	肝組織細胞機能の長期維持方法	2007年1月12日	国外

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別
血友病B治療剤及びその製造方法	大橋一夫、他3名	広島県産業科学技術研究所、他	2006-222787	2006年8月17日	国内

〔取得〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--

ABSTRACTS OF RESEARCH PROJECT, GRANT-IN-AID
FOR SCIENTIFIC RESEARCH (KIBAN(C))1. RESEARCH INSTITUTION NUMBER :
326532. RESEARCH INSTITUTION :
Tokyo Women's Medical University

3. CATEGORY : KIBAN(C)

4. TERM OF PROJECT (2006 ~ 2007)

5. PROJECT NUMBER : 18591957

6. TITLE OF PROJECT : Development of 3-dimensional liver tissue engineering procedure toward establishment of next generation therapies.

7. HEAD INVESTIGATOR REGISTERED NUMBER NAME INSTITUTION, DEPARTMENT, TITLE OF POSITION
40364062 Kazuo Ohashi Tokyo Women's Medical University
Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Associate Professor8. INVESTIGATORS (1) REGISTERED NUMBER NAME INSTITUTION, DEPARTMENT, TITLE OF POSITION
40261117 Masayuki Yamato Tokyo Women's Medical University, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science,
Associate Professor

9. SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

The application derived from the concept of tissue engineering have spurred significant interest into the field of regenerative medicine as novel, next generation therapies. Under circumstances in which a small, but functional liver tissue system could be engineered to provide the equivalent biological function proportional to a few percent of a normal, well-functioning liver, it would be possible to correct many disease phenotypes as a result of various forms of inherited metabolic deficiencies. However, it has been difficult to achieve sufficient engraftment of hepatocytes and persistent tissue functions. One of the major reasons for these poor functionalities has been insufficient cell-to-cell contact of the engrafted hepatocytes. Recently, our group has created cell sheet engineering technologies using culture surfaces grafted with the temperature-responsive polymer that allows for harvesting the cells as a 2-dimensional tissue sheet. In the present study, we established a procedure to create uniform hepatocyte sheet. Using the hepatocyte sheet, we then established a novel liver tissue engineering approach to create 2-dimensional and 3-dimensional liver tissue system in the subcutaneous space. Methods: In order to create vascularized subcutaneous compartments, we created bFGF-releasing device (Am J Transpl 6: 50, 2006). The device was inserted into the subcutaneous space. The days later, at a time when active vascularized compartments were formed around the device, we removed the device to obtain vascularized platform. To create hepatocyte sheets, isolated hepatocytes were plated on culture dishes covalently grafted with the temperature-responsive polymer, poly(*N*-isopropylacrylamide)(PIPAAm). After the plated hepatocytes reached confluency, hepatocytes were harvested as a uniformly connected tissue-sheet by spontaneous detachment from the PIPAAm dishes by lowering the culture temperature to 20C. The harvested tissue sheets were transplanted into the subcutaneous vascularized cavity. Results: Histological and ultrastructural analyses revealed that the harvested hepatocyte sheets contained intercellular microstructures including bile canaliculi, desmosomes, and gap junctions, which are essential traits that demonstrate differentiated hepatic functions. When we transplant single hepatocyte sheets into the vascularized subcutaneous compartment, the engineered tissues persisted for 235 days. Histological examination confirmed the formation of 2-D hepatic tissues. Subsequently, we transplanted 2 or more hepatic tissue sheets to determine whether the liver tissues would form structure in 3-D. Histological examination revealed that the layered tissues sheets formed 3-D hepatic tissues. Higher functionality of the engineered 3-D hepatic tissues were observed compared to 2-D hepatic tissues. We have also confirmed the liver-specific functions of these engineered subcutaneous liver system in terms of liver regenerative proliferation activity, glycogen synthesis, and drug intake followed by their metabolism. Conclusions: The present study describes a novel approach to create a uniformly continuous sheet of hepatic tissue in vitro, which can be transplanted to develop into a more spatial 2-D or 3-D miniature liver system.

10. KEY WORDS

- (1) tissue engineering (2) hepatocyte transplantation (3) cell sheet engineering
 (4) regenerative medicine (5) liver failure (6) artificial liver
 (7) _____ (8) _____

11. REFERENCES

[BOOKS OR JOURNAL PUBLICATIONS]

- | AUTHORS , TITLE OF ARTICLE | JOURNAL,VOLUME-NUMBER,PAGES
CONCERNED,YEAR |
|---|---|
| <u>Kazuo Ohashi</u> . Liver tissue engineering: the future of liver therapeutics. | Hepatology Research, 2008, in press. |
| Kazuo Ohashi. Liver tissue engineering: creation of 3-dimensional liver-like structure for functional tissue engineering (in Japanese). Isyoku, 2008, in press. | |
| Steve W Pipe, Katherine A High, <u>Kazuo Ohashi</u> , AU Ural, David Lillicrap. Progress in the molecular biology of inherited bleeding disorders. Hemophilia, 2008, in press. | |
| Kohei Tatsumi, <u>Kazuo Ohashi</u> , Midori Shima, Yoshiyuki Nakajima, Teruo Okano, Akira Yoshioka. Therapeutic effects of hepatocyte transplantation on hemophilia B. Transplantation, 2008, in press. | |
| Shogo Kasuda, Atsushi Kubo, Yoshihiko Sakurai, Stefan Irion, <u>Kazuo Ohashi</u> , Kohei Tatsumi, Yoshiyuki Nakajima, Yoshihiko Sato, Katsuhiko Satake, Steven W Pipe, Midori Shima, Yoshioka Akira. Establishment of embryonic stem cells secreting human factor VIII for cell-based treatment of hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2008, in press. | |
| Kuhei Tatsumi, <u>Kazuo Ohashi</u> , Miho Kataoka, Chise Tateno, Masaru Shibata, Hiroyuki Naka, Midori Shima, Michiyoshi Hisanaga, Hiromichi Kanehiro, Katsutoshi Yoshizato, Yoshioka Akira. Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: potential cell therapy in haemophilia B. Thrombosis and Haemostasis 99: 883-891, 2008. | |
| <u>Kazuo Ohashi</u> , Takashi Yokoyama, Masayuki Yamato, Hiroyuki Kuge, Hiromichi Kanehiro, Toshihiro Amanuma, Hiroo Iwata, Joseph Yang, Teruo Okano, Yoshiyuki Nakajima. Engineering functional two- and three-dimensional liver systems in vivo using hepatic tissue sheets. Nature Medicine, 13: 880-885, 2007. | |
| Joseph Yang, Masayuki Yamato, Tatsuya Shimizu, Hidekazu Sekine, <u>Kazuo Ohashi</u> , Masato Kanzaki, Koji Nishida, Takeshi Ohki, Teruo Okano. Reconstruction of functional tissues with cell sheet engineering. Biomaterials 28: 5033-5043, 2007. | |
| Takashi Yokoyama, <u>Kazuo Ohashi</u> , Hiroyuki Kuge, Hiromichi Kanehiro, Hiroo Iwata, Yoshiyuki Nakajima. In vivo engineering of metaolically active hepatic tissues in a neovascularized subcutaneous cavity. Am J Transplantation 6: 50-59, 2006. | |
| Taekeun Oh, Alexandra Peister, <u>Kazuo Ohashi</u> , Frank Park. Transplantation of murine bone marrow stromal cells under the kidney capsule to secrete coagulation factor VIII. Cell Transplantation 15: 637-645, 2006 | |
| Hiroyuki Kuge, <u>Kazuo Ohashi</u> , Takashi Yokoyama, Hiromichi Kanehiro, Michiyoshi Hisanaga, Fumikazu Koyama, Ginny L Bumgardner, Ken-Ichiro Kosai, Yoshiyuki Nakajima. Genetic modification of hepatocytes towards hepatocyte transplantation and liver tissue engineering. Cell Transplantation 15: 1-12, 2006 | |

PRESENTERS , TITLE OF PRESENTATION	CONFERENCE NAME, DATE, VENUE
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Tateno C, Yoshizato K, Yoshioka A, Okano T, Nakajima Y. Hepatocyte propagation in vivo for liver tissue engineering.	American Society of Gene Therapy 10 th Annual Meeting, June 1, 2007, Seattle, USA
Katsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, Yoshizato K, Hisanaga M, Kanehiro H, Shibata M, Shima M, Nakajima Y, Yoshioka A. A novel approach to proliferate factor IX-producing hepatocytes using urokinase-type plasminogen activator transgenic SCID mice for establishment of cell-based therapy of hemophilia B.	American Society of Gene Therapy 10 th Annual Meeting, June 1, 2007, Seattle, USA
Ohashi K, Okano T. Liver tissue engineering: A potential new therapy for liver failure.	6 th JSH Single Topic Conference, Sep 28, 2007, Iwate, Japan
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, Kuge H, Kanehiro H, Iwata H, Yang J, Okano T, Nakajima Y. Engineering of two-dimensional and three-dimensional functional hepatic tissues in vivo using cell sheet engineering technologies.	Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the International Pancreas and Islet Transplant Association, and the Cell Transplant Society, Sep 17, 2007, Minneapolis, USA
Yasuda D, Aoki T, Ohashi K, Jin Z, Koizumi T, Odairai M, Kusano M. Cryopreservation of rat hepatocyte encapsulated with the extra-cellular matrix components (Matrigel).	Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the International Pancreas and Islet Transplant Association, and the Cell Transplant Society, Sep 17, 2007, Minneapolis, USA
Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, Yoshizato K, Hisanaga M, Kanehiro H, Shima M, Nakajima Y, Yoshioka A. A successful in vivo proliferation of factor IX-producing hepatocytes in mice for cell-based therapy.	Joint Meeting of the International Xenotransplantation Association, the International Pancreas and Islet Transplant Association, and the Cell Transplant Society, Sep 17, 2007, Minneapolis, USA – TRAVEL AWARD-
Ohashi K, Nakajima Y, Okano T. Engineering 3-D liver tissues in vivo.	The 2 nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs. Oct 29, 2007, Osaka, Japan - Invited Symposium
Ohashi K, Tatsumi K, Kataoka M, Tateno C, Utoh R, Tateno C, Yoshizato K, Yoshioka A, Nakajima Y, Okano T. Hepatocyte propagation in vivo for liver tissue engineering.	Tissue Engineering & Regenerative Medicine Society Asia Pacific Chapter Meeting 2007. Dec 3, 2007, Tokyo, Japan, Symposium 5 Breakthrough technologies.
Ohashi K, Yokoyama T, Yamato M, Kuge H, Kanehiro H, Iwata H, Yang J, Nakajima Y, Okano T. Engineering two-dimensional and three-dimensional functional hepatic tissues in vivo using cell sheet engineering technologies.	Tissue Engineering & Regenerative Medicine Society Asia Pacific Chapter Meeting 2007. Dec 4, 2007, Tokyo, Japan
Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, Shibata M, Shima M, Hisanaga M, Kanehiro H, Yoshioka A. Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: potential for cell-based therapy in hemophilia B.	Tissue Engineering & Regenerative Medicine Society Asia Pacific Chapter Meeting 2007. Dec 3, 2007, Tokyo, Japan
Kano K, Yamato M, Ohashi K, Okano T. Stratifying endothelial cell sheet on primary hepatocyte culture allows long-term maintenance of hepatocyte-specific functions in vitro.	Tissue Engineering & Regenerative Medicine Society Asia Pacific Chapter Meeting 2007. Dec 3, 2007, Tokyo, Japan
Okano T, Yamato M, Ohashi K. Engineering functional liver system in vivo using cell-sheet engineering technologies.	The China-Japan Mini-Symposium 2007 on Nanotechnology and Tissue Engineering. Dec 8, 2007, Tsukuba, Japan
