

厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

間葉系幹細胞に由来する
ヒト肝細胞の移植に関する基盤開発研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 落谷 孝広

平成19（2007）年4月

目 次

I. 総括研究報告		
間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞の移植に関する基盤開発研究		
落谷 孝広	-----	1
II. 分担研究報告		
1. 肝細胞の遺伝子発現解析		
畑田 出穂	-----	5
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7

間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞の移植に関する基盤開発研究

主任研究者 落谷 孝広 国立がんセンター研究所 がん転移研究室長

研究要旨：間葉系幹細胞は、*in vitro*の分化により、肝臓の機能を持つ細胞へと変化した。これらの細胞を、SCID マウスやヌードマウスに移植し、その安全性を確認する実験を行った。経過観察では、ヒト間葉系幹細胞から分化した肝細胞様細胞の染色体は正常であるほか、これらの細胞を肝臓に移植した群のマウスは全て健康であり、血液検査によるGOT, GPTなどの値も正常値である。また皮下に移植した群では、肉眼的には全く腫瘍の形成等の所見は得られていない。未分化の間葉系幹細胞を移植したマウス全20匹を移植後1年6ヶ月で解剖して検討したところ、肝臓を始め、全身での腫瘍等の所見は認められなかった。肝細胞に分化した細胞の造腫瘍性に付いては継続観察中であり、最終年度にその結果がでそう。

分担研究者：畑田出穂

群馬大学生体調節研究所助教授

A. 研究目的

末期の肝不全に陥った患者を救う唯一の方法は肝移植であるが、慢性のドナー不足や高いコストなどの問題から、肝移植に代わる新たな治療法の開発が急務である。本研究の目的は、間葉系幹細胞から分化誘導したヒト肝細胞の再生医療への応用を目指して、この細胞の肝細胞としての能力と安全性を*in vitro*での培養実験や、実験動物モデルにおける安全性などの観点から徹底的に検討することに重点を置く。本研究によってヒト肝細胞の機能と安全性が証明されれば、この細胞を実際の移植用細胞として利用するための臨床応用研究の基礎を確立することが出来る。これによって、成人では肝炎ウイルスなどによる重篤な肝不全や、小児の場合の胆道閉鎖症などに対する画期的な新規治療法の確立への道が開けるものと期待される。さらに新規薬物の毒性試験や安全性試験にも本研究によって得られるヒト肝細胞は有用であり、従来の動物などに代わる信頼性の高いヒト肝細胞の利用が可能になればその経済的効果は大である。

B. 研究方法

平成18年度は安全性に関して、分化誘導した

ヒト肝細胞の正常マウス肝臓への移植や皮下への移植をすでに行ったマウス群に関して、長期観察による（1-2年）造腫瘍性の有無の検討を開始した。平成18年度末の時点で、各群20匹のマウスは、移植後すでに1年以上を経過しており、マウスの寿命から推察すると、平成19年の中頃には解剖所見を整え、造腫瘍性の有無の安全性に関する判定を行う予定である。さらに分化した肝細胞の網羅的遺伝子発現解析やメチル化解析に必用なRNAやDNAを採取し、そのクオリティーを評価し、解析を実施する。

（倫理面への配慮）

本報告に関わるヒト骨髓組織由来間葉系幹細胞は、米国内の倫理審査を得て採取され、販売されているものである。ヒト脂肪組織由来の間葉系幹細胞はインフォームドコンセントを得て患者から得られたサンプルであり、分化実験は、国立がんセンター生命倫理委員会に提出し、承認を得た実験計画に従っている。

C. 研究結果

ヒト間葉系幹細胞は、*in vitro*の分化により、肝臓の機能を持つ細胞へと変化した。これらの細胞を、SCID マウスやヌードマウスに移植し、そ

の安全性を確認する実験を行った。経過観察では、ヒト間葉系幹細胞から分化した肝細胞様細胞の染色体は正常であるほか、これらの細胞を肝臓に移植した群のマウスは全て健康であり、血液検査による GOT, GPT などの値も正常値である。また皮下に移植した群では、肉眼的には全く腫瘍の形成等の所見は得られていない。未分化の間葉系幹細胞を移植したマウス全 20 匹を移植後 1 年 6 ヶ月で解剖して検討したところ、肝臓を始め、全身での腫瘍等の所見は認められなかった。肝細胞に分化した細胞の造腫瘍性については継続観察中であり、最終年度にその結果がでそう。

間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞のエピジェネティックな情報の網羅的解析を開始した。比較としては (1) 間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と間葉系幹細胞の比較と (2) 間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と実際の成人の肝細胞との比較をおこなった。まだ結果は 1 種類の間葉系幹細胞を用いたものであるが、結果は予想に反し、間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と分化前の間葉系幹細胞とのメチル化の違いはあるものの、実際の成人の肝細胞と比較したときの違いと比べると少ないことがわかった。つまり間葉系幹細胞から分化させた肝細胞のメチル化は実際の肝細胞よりは間葉系幹細胞に近いことがわかった。

D. 考察

間葉系幹細胞から *in vitro* にて分化した肝細胞様細胞の動物個体レベルでの移植による安全性の検討は順調に進みつつあり、肝臓や骨髄に置ける急性の毒性や造腫瘍性は今までのところ見られていない。分化した肝細胞の網羅的な遺伝子発現解析、ならびにメチル化の網羅的解析にも既に着手し、データが蓄積している。最終年度はこれらの動物での移植実験の結果や、ヒト正常肝細胞と

比較した遺伝子発現や遺伝子のメチル化の状態を網羅的に把握し、遺伝子のエピジェネティックな変化や、遺伝子発現の変化等にも注目した検討も加え、移植細胞としての安全性に関する総合評価を行う。間葉系幹細胞から分化させた肝細胞が実際の成人の肝細胞の表現型の多くを示すことを考えると間葉系幹細胞はメチル化の変化があまり起こることなく肝細胞に変化することができることになる。これは間葉系幹細胞が通常の分化経路を経ず分化転換により肝細胞に分化していることが原因なのかもしれない。

E. 結論

本研究では間葉系幹細胞を単層培養の系で、血清もフィーダー細胞も必要とすることなく、数週間成熟したヒト肝細胞を誘導することが可能なため、ヒトへの移植応用に適した系である。本研究の最重要課題である、移植細胞としての適合性の問題に関して、まず SCID マウスへの細胞移植により、この細胞は宿主の肝臓組織へ問題なく組み込まれることが判明し、移植細胞として有用であることが推測でき、また移植されたマウスの経過観察では重篤な副作用の発症や移植細胞による腫瘍が観察されていない。これらは当初の計画を十分に達成した成果である。またゲノム DNA メチル化の網羅的解析法である MIAMI 法の改良をはかり、これまでの 10 倍量のメチル化の変化を検出できるようにした。まだ結果は 1 種類の間葉系幹細胞を用いたものであるが、結果は予想に反し、間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と分化前の間葉系幹細胞とのメチル化の違いはあるものの、実際の成人の肝細胞と比較したときの違いと比べると少ないことがわかった。つまり間葉系幹細胞から分化させた肝細胞のメチル化は実際の肝細胞よりは間葉系幹細胞に近いことがわかった。これより、

間葉系幹細胞が通常の分化経路を経ず分化転換により肝細胞に分化する可能性が考えられた。

E. 健康危険情報

本研究では健康を害するようなウイルスや、薬物の使用は無いことから、健康危険に関する問題は生じないと考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Banas A, Quinn G, Yamamoto Y, Teratani T, Ochiya T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology*, in press.

1) Morita S, Horii T, Kimura M, Goto Y, Ochiya T, Hatada I. One Argonaute family member, eIF2c2 (Ago2), is essential for development and appears not to be involved in DNA methylation. *Genomics*, in press

1) Watanabe H, Ochiya T, Ueda S, Kominami Y, Gon R, Nishiki M, Hayashi M, Sasaki A, Shiraishi M, Kashimoto N, Myojin Y, Kamiya K. Differentiation of a hepatic phenotype after heterotropic transplantation of heart, kidney, brain, and skin tissues into liver in F344 rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 354: 841-845, 2007.

1) Banas A, Quinn G, Yamamoto Y, Teratani T, Ochiya T. "Stem cells into liver"--basic research and potential clinical applications. *Adv Exp Med Biol*. 585: 3-17, 2006.

1) Takeshita F, Kodama M, Yamamoto H, Ikarashi Y, Ueda S, Teratani T, Yamamoto Y, Tamatani T, Kanegasaki S, Ochiya T, Quinn G. Streptozotocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells. *Diabetologia*. 49: 2948-2958, 2006.

1) Kosaka N, Kodama M, Sasaki H, Yamamoto Y, Takeshita F, Takahama Y, Sakamoto H, Kato T, Terada M, Ochiya T. FGF-4 regulates neural progenitor cell proliferation and neuronal differentiation. *FASEB J*. 20: 1484-1485, 2006.

1) Katsumoto T, Aikawa Y, Iwama A, Ueda S, Ichikawa H, Ochiya T, Kitabayashi I. MOZ is essential for maintenance of hematopoietic stem cells. *Genes Dev*. 20:1321-1330, 2006.

1) Fukaya M, Isohata N, Ohta H, Aoyagi K, Ochiya T, Nakanishi Y, Taniguchi H, Sakamoto H, Shimoda T, Nimura Y, Yoshida T, Sasaki H. Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse type gastric cancer. *Gastroenterology*, 131: 14-29, 2006.

1) Ochiya T, Honma K, Takeshita F, Nagahara S. Atelocollagen-mediated Drug Discovery

Technology. *Expert Opin. Drug Discov*. 2: 159-167, 2007.

1) Hanai K, takeshita F, Honma K, nagahara S, maeda M, Minakuchi Y, Sano A, Ochiya T. Atelocollagen-mediated systemic DDS for nucleic acid medicines. *Ann N Y Acad Sci*. 1082: 9-17, 2006.

1) Kurokawa Y, Honma K, Takemasa I, Nakamori S, Kita-Matsuo H, Motoori M, Nagano H, Dono K, Ochiya T, Monden M, Kato K. Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: A new approach to identify novel tumor markers. *Int J Oncol*, 28: 383-391, 2006.

1) Fujii T, Saito M, Iwasaki E, Ochiya T, Takei Y, Hayashi S, Ono A, Hirao N, Nakamura M, Kubushiro K, Tsukazaki K, Aoki D. Intratumor injection of small interfering RNA-targeting human papillomavirus 18 E6 and E7 successfully inhibits the growth of cervical cancer. *Int J Oncol*. 29: 541-548, 2006.

1) Yanagihara K, Takigahira M, Takeshita F, Komatsu T, Nishio K, Hasegawa F, Ochiya T. A new photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination. *Cancer Res*. 66: 7532-7539, 2006.

1) Takeshita F, Ochiya T. Therapeutic potential of RNA interference against cancer. *Cancer Sci*. 97: 689-696, 2006.

1) Fukasawa M, Morita S, Kimura M, Horii T, Ochiya T, Hatada I. Genomic imprinting in *Dicer1*-hypomorphic mice. *Cytogenet Genome Res*. 113: 138-143, 2006.

1) Ueda S, Fukamachi K, Matsuoka Y, Takasuka N, Takeshita F, Naito A, Iigo M, Alexander DB, Moore MA, Saito I, Ochiya T, Tsuda H. Ductal origin of pancreatic adenocarcinomas induced by conditional activation of a human Ha-ras oncogene in rat pancreas. *Carcinogenesis*. 27: 2497-2510, 2006.

1) Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Matsubara K, Yamanaka S, Endo C, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Horii A, Sasaki H, & Hatada I. Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers. *J. Hum. Genet*. 51: 368-374 (2006)

1) Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamanaka S, Sakurada A, Sato M, Endo C, Kondo T, Horii A, Ushijima T, & Sasaki H. Genome-wide profiling of promoter methylation in human. *Oncogene* 25: 3059-3064 (2006)

1) Hatada I. Emerging technologies for genome-wide DNA methylation profiling. *Critical Rev. Oncogenesis*, in press

1) Morita S, Horii T, Kimura M, Ochiya T & Hatada I. An Argonaute family, Eif2c2 is essential for development and not for epigenetic silencing. *Genomics*, in press

2. 学会等発表

(国内発表)

1) イメージング技術によるがん細胞の可視化とRNAi治療評価系への応用、落谷孝広、第1回医療バイオワークショップ (2006.4.24 東京工業大学) 招待講演

1) ヒト幹細胞から分化した肝細胞、落谷孝広、第13回HAB研究機構学術年会 シンポジウム (2006.5.19 東京) 招待講演

1) Functional screening of the genes correlated with drug resistance in breast cancer using Atelocollagen-mediated siRNA delivery *in vitro* and *in vivo*. Kimi Honma, Kyoko Iwao-Koizumi, Fumitaka Takeshita, Kazuki Nemoto, Jun Onodera, Yu Aso, Hiroshi Itoh, Kikuya Kato, Takahiro Ochiya 第20回国際生化学・分子生物学会議 (2006.6.22 京都)

1) ステム細胞の肝細胞分化制御、落谷孝広、(シンポジウム) 第13回肝細胞研究会 (2006.7.1 旭川) 招待講演

1) アテロコラーゲンDDSによるsiRNAのがん治療モデル、落谷孝広、(シンポジウム) 第65回日本癌学会学術総会 (2006.9.30 横浜)

1) 転移性ヒト乳がん細胞に対するRNAiによる治療効果の検討、竹下文隆、アグネスバナス、落谷孝広、第65回日本癌学会学術総会 (2006.9.30 横浜)

1) アテロコラーゲンsiRNA導入技術による薬剤耐性関連遺伝子の機能解析、本間紀美、小泉恭子、竹下文隆、西尾和人、加藤菊也、落谷孝広、第65回日本癌学会学術総会 (2006.9.30 横浜)

1) アテロコラーゲンDDSでsiRNAのがん治療は可能なのか、落谷孝広、バイオテクノロジージャパンセミナー (2006.11.13 東京) 招待講演

1) がん転移モデルの*in vivo*イメージング、落谷孝広 (シンポジウム) 第23回日本疾患モデル学会総会 (2006.11.30 群馬) 招待講演

1) アテロコラーゲンDDSによるRNAi創薬、落谷孝広 (セミナー) 第27回ヒューマンサイエンス総合セミナー (2007.1.23 東京) 招待講演

1) siRNAによるがん治療モデル: RNA干渉による抗がん剤増感の試み、落谷孝広 (シンポジウム) 第9回癌治療増感研究シンポジウム (2007.2.11 奈良) 招待講演

1) ゲノムワイドなDNAメチル化プロファイリングと脱メチル化のターゲットの解析 畑田出穂、木村美香、森田純代、波平昌一、中島欽一、山中澄隆、桜田晃、佐藤雅美、遠藤千顕、近藤丘、堀井明、日本分子生物学会2006フォーラム (口頭発表)

(海外発表)

1) FASEB Liver Conference on Liver Growth, Development & Disease, (July 22-27 2006,

Colorado, USA) Ochiya T. Title: Generation of hepatocytes from ES cells. 招待講演

2) The 5th Sino-Japan Joint Conference, (October 5-8 2006, Shanghai, China) Ochiya T. Title: Therapeutic potential of atelocollagen-mediated delivery of siRNA against cancer. 招待講演

3) Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutic Society, (Oct 19-21, 2006, NY, USA) Ochiya T., Honma K, Takeshita F, Nagahara S. Title: Atelocollagen-mediated delivery of siRNA against cancer.

4) 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan, June 18-23, 2006 Yamamoto Y, Teratani T, Murata S, Matsubara K, Kato T, Ochiya T. Transcriptome profiling of hepatic differentiation from mesenchymal stem cell.

5) Gordon Research Conference-Molecular cell biology July 2-7, 2006, USA, Yamamoto Y, Teratani T, Murata S, Matsubara K, Kato T, Ochiya T. Transcriptome Analysis to Define the Hepatic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cell.

6) 9th International Conference Drug and Gene-based Therapeutics, Agia Pelagia, island of Crete, Greece, September 2-8, 2006. Takeshita F., Ochiya T.: Efficient Small Interfering RNA delivery to metastatic tumors. 招待講演

7) International Genomic Imprinting Workshop 2006, Morita S, Fukasawa M, Horii T, Kimura M, Goto Y, Ochiya T., Hatada I. Genomic imprinting in dicer 1-hypomorphic mice and EIF2C2-deficient mice. (poster)

8) Hatada I. Microarray-based Genome-Wide Methylation Analysis. First JCA-AACR Special Joint Conference 2007 (Invited Speaker)

9) Morita S., Fukasawa M, Horii T, Kimura M, Goto Y, Ochiya T & Hatada I GENOMIC IMPRINTING IN DICER1-HYPOMORPHIC MICE AND EIF2C2-DEFICIENT MICE, International Genomic Imprinting Workshop 2006 (poster)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

出願中: 「ヒト肝細胞様細胞及びその利用」特許出願番号2005-042364

EPC出願準備中

1. 実用新案登録 なし

1. その他 なし

肝細胞の遺伝子発現解析

分担研究者 畑田 出穂 群馬大学 生体調整研究所助教授

研究要旨：臓器移植に頼らず欠損した臓器の機能を再生する方法を開発するため、主任研究者らはヒト間葉系幹細胞から形態的、機能的にヒトの成熟肝細胞と判断できる細胞の誘導することに成功した。分担研究者らは細胞の分化において重要な役割をはたすエピジェネティックな情報の検討をおこなうため自ら開発したマイクロアレイを用いたメチル化の網羅的解析法で誘導分化された肝細胞のメチル化の検討をおこなった。

A. 研究目的

臓器移植に頼らず欠損した臓器の機能を再生する方法を開発するため、主任研究者らはヒト間葉系幹細胞から形態的、機能的にヒトの成熟肝細胞と判断できる細胞の誘導することに成功した。一方近年、DNAのメチル化などのエピジェネティックな情報は細胞の分化において重要な役割をはたしており、エピジェネティックな情報の異常は癌化につながることで知られている。そこで分担研究者らが開発したマイクロアレイを用いたメチル化の網羅的解析法で誘導分化された肝細胞のメチル化の検討をおこなう。

B. 研究方法

MIAMI (Microarray-based Integrated Analysis of DNA Methylation by Isoschizomers) 法は分担研究者らが独自に開発したマイクロアレイを用いたゲノム DNA メチル化の網羅的解析法である。この方法ではおのおのの遺伝子について 2 サンプル間でメチル化感受性の制限酵素である Hpa II で切れる DNA 量と、同じ認識部位を持つメチル化非感受性の制限酵素の Msp I で切れる DNA 量を比較する。そして Hpa II で差があるときに、Msp I で差がなければメチル化の差があると判断する。また両方に差があるときはメチル化によらない多型などの差であるというように判断する。このように単にメチル化感受性の酵素による比較だけでなく、

同じ認識部位をメチル化非感受性の酵素を用いることにより正確にメチル化を比較できるところが、他の方法と比べてこの方法の独創的なところである。この方法のさらに改良をおこなうとともに、誘導分化された肝細胞のメチル化の検討をおこなう。

(倫理面への配慮)

本報告に関わるヒト骨髄組織由来間葉系幹細胞は、米国内の倫理審査を得て採取され、販売されているものである。

C. 研究結果

(1) マイクロアレイの改良

マイクロアレイに固定するオリゴヌクレオチドの数を 8 千から 4 万まで増やすことにより、より網羅的な解析ができるとともにオリゴヌクレオチドの長さの調節により T_m の最適化をおこなった。改良の結果、メチル化の検出を 10 倍に増やすことができた。

(2) マイクロアレイデータ解析の自動化

マイクロアレイデータからメチル化が変化したものを選り出してくるには、かなり複雑な統計的処理をおこなっていた。そこでこの作業をプログラム作成により自動化をはかり約 10 分で処理できるようにした。その結果多量のサンプルを短時間で簡便に処理することが可能になった。

(3) ヒト間葉系幹細胞から誘導された肝細胞のメチル化の検討

このように MIAMI 法が有効な方法だとわかったので、間葉系幹細胞に由来するヒト肝細胞のエピジェネティックな情報の網羅的解析をはじめた。比較としては (1) 間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と間葉系幹細胞の比較と (2) 間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と実際の成人の肝細胞との比較をおこなった。まだ結果は1種類の間葉系幹細胞を用いたものであるが、結果は予想に反し、間葉系幹細胞から分化させた肝細胞と分化前の間葉系幹細胞とのメチル化の違いはあるものの、実際の成人の肝細胞と比較したときの違いと比べると少ないことがわかった。つまり間葉系幹細胞から分化させた肝細胞のメチル化は実際の肝細胞よりは間葉系幹細胞に近いことがわかった。

D. 考察

間葉系幹細胞から分化させた肝細胞が実際の成人の肝細胞の表現型の多くを示すことを考えると間葉系幹細胞はメチル化の変化があまり起こることなく肝細胞に変化することができることになる。これは間葉系幹細胞が通常分化経路を経ず分化転換により肝細胞に分化していることが原因なのかもしれない。

E. 結論

ゲノム DNA メチル化の網羅的解析法である MIAMI 法の改良をはかり、これまでの10倍量のメチル化の変化を検出できるようにした。またこの方法を用いて予備的に1例の間葉系幹細胞から分化させた肝細胞のメチル化の検討をおこなったが予想と反し間葉系幹細胞から分化させた肝細胞のメチル化は実際の肝細胞よりは間葉系幹細胞に近いことがわかった。これは間葉系幹細胞が通常

の分化経路を経ず分化転換により肝細胞に分化していることなのかもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukasawa M, Morita S, Kimura M, Horii T, Ochiya T, & Hatada I. Genomic imprinting in Dicer1-hypomorphic mouse. *Cytogenetics & Genome Res.* 113:138-143 (2006)
 - 2) Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Matsubara K, Yamanaka S, Endo C, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Horii A, Sasaki H, & Hatada I. Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers. *J. Hum. Genet.* 51: 368-374 (2006)
 - 3) Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamanaka S, Sakurada A, Sato M, Endo C, Kondo T, Horii A, Ushijima T, & Sasaki H. Genome-wide profiling of promoter methylation in human. *Oncogene* 25: 3059-3064 (2006)
 - 4) Hatada I, Emerging technologies for genome-wide DNA methylation profiling. *Critical Rev. Oncogenesis*, in press
 - 5) Morita S, Horii T, Kimura M, Ochiya T, & Hatada I. An Argonaute family, Eif2c2 is essential for development and not for epigenetic silencing. *Genomics*, in press
- ##### 2. 学会発表
- 1) Morita S, Fukasawa M, Horii T, Kimura M, Goto Y, Ochiya T, & Hatada I. GENOMIC IMPRINTING IN DICER1-HYPOMORPHIC MICE AND EIF2C2 DEFICIENT MICE, International Genomic Imprinting Workshop 2006 (poster)
 - 2) 畑田出穂、木村美香、森田純代、波平昌一、中島欽一、山中澄隆、桜田晃、佐藤雅美、遠藤千頭、近藤丘、堀井明、ゲノムワイドな DNA メチル化プロファイリングと脱メチル化のターゲットの解析 日本分子生物学会 2006 フォーラム (口頭発表)
 - 3) Hatada I. Microarray-based Genome-Wide Methylation Analysis. First JCA-AACR Special Joint Conference 2007 (Invited Speaker)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Banas A, Quinn G, Yamamoto Y, Teratani T, <u>Ochiya T.</u>	Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes.	Hepatology	45		in press
Morita S, Horii T, Kimura M, Goto Y, <u>Ochiya T.</u> , <u>Hatada I.</u>	One Argonaute family member, eIF2c2 (Ago2), is essential for development and appears not to be involved in DNA methylation.	Genomics			in press
<u>Hatada I.</u>	Emerging technologies for genome-wide DNA methylation profiling.	Critical Rev. Oncogenesis			in press
Watanabe H, <u>Ochiya T.</u> , Ueda S, Kominami Y, Gon R, Nishiki M, Hayashi M, Sasaki A, Shiraishi M, Kashimoto N, Myojin Y, Kamiya K.	Differentiation of a hepatic phenotype after heterotropic transplantation of heart, kidney, brain, and skin tissues into liver in F344 rats.	Biochem Biophys Res Commun	354	841-845	2007
<u>Ochiya T.</u> , Honma K, Takeshita F, Nagahara S.	Atelocollagen-mediated Drug Discovery Technology.	Expert Opin. Drug Discov	2	159-167	2007
Banas A, Quinn G, Yamamoto Y, Teratani T, <u>Ochiya T.</u>	Stem cells into liver-basic research and potential clinical applications	Adv. Exp. Biol. Med	585	3-17	2006
Takeshita F, Kodama M, Yamamoto H, Ikarashi Y, Ueda S, Teratani T, Yamamoto Y, Tamatani T, Kanegasaki S, <u>Ochiya T.</u>	Streptozotocin-induced partial beta cell depletion in nude mice without hyperglycaemia induces pancreatic morphogenesis in transplanted embryonic stem cells.	Diabetologia	49	2948-2958	2006
Fukasawa M, Morita S, Kimura M, Horii T, <u>Ochiya T.</u> , & <u>Hatada I.</u>	Genomic imprinting in Dicer1-hypomorphic mouse.	Cytogenetic & Genome Res.	131	138-1436	2006
Fukasawa M, Kimura K, Morita S, Matsubar K, Yamanaka S, Endo C, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Horii A, Sasaki H, & <u>Hatada I.</u>	Microarray analysis of promoter methylation in lung cancers	J Hum Genet	51	368-374	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kosaka N, Kodama M, Sasaki H, Yamamoto Y, Takeshita F, Takahama Y, Sakamoto H, Kato T, Terada M, <u>Ochiya T.</u>	FGF-4 regulates neural progenitor cell proliferation and neuronal differentiation.	FASEB J.	20	1484-1485	2006
Katsumoto T, Aikawa Y, Iwama A, Ueda S, Ichikawa H, <u>Ochiya T.</u> , Kitabayashi I.	MOZ is essential for maintenance of hematopoietic stem cells.	Genes Dev	20	1321-1330	2006
Fukaya M, Isohata N, Ohta H, Aoyagi K, <u>Ochiya T.</u> , Nakanishi Y, Taniguchi H, Sakamoto H, Shimoda T, Nimura Y, Yoshida T, Sasaki H.	Hedgehog signal activation in gastric pit cell and in diffuse type gastric cancer.	Gastroenterology	131	14-29	2006
Hanai K, takeshita F, Honma K, nagahara S, maeda M, Minakuchi Y, Sano A, <u>Ochiya T.</u>	Atelocollagen-mediated systemic DDS for nucleic acid medicines.	Ann N Y Acad Sci	1082	9-17	2006
Kurokawa Y, Honma K, Takemasa I, Nakamori S, Kitamatsuo H, Motoori M, Nagano H, Dono K, <u>Ochiya T.</u> , Monden M, Kato K.	Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: A new approach to identify novel tumor markers.	Int J Oncol	28	383-391	2006
Fujii T, Saito M, Iwasaki E, <u>Ochiya T.</u> , Takei Y, Hayashi S, Ono A, Hirao N, Nakamura M, Kubushiro K, Tsukazaki K, Aoki D.	Intratumor injection of small interfering RNA-targeting human papillomavirus 18 E6 and E7 successfully inhibits the growth of cervical cancer.	Int J Oncol	29	541-548	2006
Yanagihara K, Takigahira M, Takeshita F, Komatsu T, Nishio K, Hasegawa F, <u>Ochiya T.</u>	A new photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination.	Cancer Res	66	7532-7539	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeshita F, Ochiya T.	Therapeutic potential of RNA interference against cancer.	Cancer Sci	97	689-696	2006
Ueda S, Fukamachi K, Matsuoka Y, Takasuka N, Takeshita F, Naito A, Iigo M, Alexander DB, Moore MA, Saito I, Ochiya T., Tsuda H.	Ductal origin of pancreatic adenocarcinomas induced by conditional activation of a human Ha-ras oncogene in rat pancreas	Carcinogenesis.	27	2497-2510	2006
Hatada I., Fukasawa M, Kimura M, Morita S, Yamada K, Yoshikawa T, Yamanaka S, Sakurada A, Sato M, Endo C, Kondo T, Horii A, Ushijima T, & Sasaki H.	Genome-wide profiling of promoter methylation in human.	Oncogene	25	3059-3064	2006