

て、ハイドロゲルの生体内での分解が遅くなることがわかった。成長因子として、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) とトランスホーシング増殖因子 (TGF- β 1) を用いた。これらの成長因子のハイドロゲルからの in vivo における徐放試験を行ったところ、それぞれの成長因子がハイドロゲルから徐放されること、また、その徐放期間がハイドロゲルの分解期間によって、コントロールできることがわかった。グルタルアルデヒドを用いて作製したハイドロゲルと熱脱水処理により得られたハイドロゲルを、その生体分解吸収性と成長因子の徐放性の観点から比較した。その結果、いずれの架橋方法においても、その条件を変化させることによって、望む生体吸収性、徐放性をもつハイドロゲルを作製できることがわかった。

D 考察

ゼラチンハイドロゲルから生理活性をもつ bFGF と TGF- β 1 の徐放を実験的に確認していた。本年度の研究によって、グルタルアルデヒドを用いない熱脱水処理を利用したハイドロゲルの作製条件が明らかとなった。得られたハイドロゲルからは、それらの成長因子が異なる時間パターンで徐放化されること、また、そのパターンがハイドロゲルの生体吸収性パターンによって制御されることがわかった。加えて、人工膜との組み合わせを考えて、フィルム、粒子状などの異なる形状をもつハイドロゲルの作製条件も確立した。今後は、これらのハイドロゲルを利用して、人工膜との組み合わせ技術、方法論についての検討を行うとともに、成長因子の選択と創傷治癒促進について最適化を行っていく予定である。また、人工膜の孔径およびハイドロゲルからの成長因子の徐放が細胞増殖に与える影響についても検討を加えることによって、臨床応用を目指した人工膜の作製を行う。

E 結論

新規な多孔質薄膜を用いた細胞の増殖挙動について調べた。加えて、細胞の増殖を促す成長因子の徐放化ハイドロゲルシステムを調製した。今後は、これらの研究成果を組み合わせ、創傷治癒を促進させる人工膜の創製を目指す。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. Xue Lin, Masatoshi Fujita, Naoki Kanemitsu, Yu Kimura, Keiichi Tambara, Goditha U. Premaratne, Atsushi Nagasawa, Tadashi Ikeda, Yasuhiko Tabata, Masatoshi

- Komeda. Sustained-Release Erythropoietin Ameliorates Cardiac Function in Infarcted Rat-Heart Without Inducing Polycythemia *Circulation Journal*, 71(1), 132-137(2007)
2. Y. Arai , M. Fujita, A. Marui, K. Hirose, H. Sakaguchi, T. Ikeda, Y. Tabata, M. Komeda. Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia. *Circulation Journal*, 71(3), 412-7 (2007)
 3. Y. Takahashi, M. Yamamoto, K. Yamada, O. Kawakami, and Y. Tabata. Skull bone regeneration in nonhuman primates by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. *Tissue Engineering*, 13(2), 293-300 (2007)
 4. M. Nagae, T. Ikeda, Y. Mikami, H. Hase, H. Ozawa, KI. Matsuda, H. Sakamoto, Y. Tabata, M. Kawata, T. Kubo. Intervertebral Disc Regeneration Using Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel Microspheres. *Tissue Engineering*, 13(1), 147-157
 5. K. Hori, C. Sotozono, J. Hamuro, K. Yamasaki, Y. Kimura, M. Ozeki, Y. Tabata, S. Kinoshita. Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing. *J Control Release* , 118(2), 169-176(2007)
 6. H. Park, J.S. Temenoff, Y. Tabata, A.I. Caplan, and A.G. Mikos. Injectable Biodegradable Hydrogel Composites for Rabbit Marrow Mesenchymal Stem Cell and Growth Factor Delivery for Cartilage Tissue Engineering. *Biomaterials*, 28(21),3217-3227(2007)
 7. T. A. Holland, E. W. H. Bodde, V. M. J. I. Cuijpers, L. S. Baggett, Y. Tabata, A. G. Mikos, J. A. Jansen. Degradable hydrogel scaffold for in vivo delivery of single and dual growth factors in cartilage repair. *OsteoArthritis and Cartilage*, 15(2), 187-197(2007)
 8. Y. Kimura, Y. Tabata. Experimental tissue regeneration by DDS technology of bio-signaling molecules. *Journal of Dermatological Science*, in press
 9. Akishige Hokugo, Yasunori Sawada, Rie Hokugo, Hiromitsu Iwamura, Masakiyo Kobuchi, Toshiyuki Kambara, Shosuke Morita and Yasuhiko Tabata. Controlled release of platelet growth factors enhances bone regeneration at rabbit calvaria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* , 104(1), 44-48(2007)
 10. Kazunari Ishida, Ryosuke Kuroda, Masahiko Miwa, Yasuhiko Tabata, Akishige Hokugo, Teruya Kawamoto, Ken Sasaki, Minoru Doita and Masahiro Kurosaka. The Regenerative Effects of Platelet-Rich Plasma on Meniscal Cells In Vitro and Its In Vivo Application with Biodegradable Gelatin Hydrogel. *Tissue Engineering*, 13(5), 1103-1112(2007)

11. Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Akira Matsushita, Yasuhiko Tabata, Teruo Takano, Masaaki Miyamoto, Takashi Tajiri. Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: A novel approach toward zero pancreatic fistula. *Surgery*, 142(5), 734-740(2007)
12. N Kikuchi, C Kitamura, T Morotomi, Y Inuyama, H Ishimatsu, Y. Tabata, T Nishihara, M Terashita. Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels. *J. Endod.*, 33(10), 1198-202(2007)
13. A Marui, Y. Tabata, S Kojima, M Yamamoto, K Tambara, T Nishina, Y Saji, K Inui, T Hashida, S Yokoyama, R Onodera, T Ikeda, M Fukushima, M Komeda, A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study. *Circ. J.*, 71(8), 1181-1186(2007)
14. Miho Kusanagi, Osamu Matsui, Junichiro Sanada, Takahiro Ogi, Shigeyuki Takamatsu, Hongshan Zhong, Yu Kimura, and Yasuhiko Tabata. Hydrogel-Mediated Release of Basic Fibroblast Growth Factor From a Stent-Graft Accelerates Biological Fixation With the Aortic Wall in a Porcine Model. *J ENDOVASC THER*, in press

H 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金
(再生医療等研究事業)
分担研究報告書

人工膜の作製に関する研究

分担研究者 下村政嗣

東北大学・多元物質科学研究所・合成化学
教授

研究要旨

本研究の目的は、新規人工膜、新規徐放剤を用いた人工皮膚の作製である。これまでの人工皮膚は長期生着が困難であり、また ES 細胞などからの皮膚構成細胞分化誘導も実用レベルに達していない。本研究において用いる人工膜は、ハニカム構造を呈し、細胞へのダメージが小さく、膜内の小孔に徐放剤を蓄えることができる。この人工膜を用いることで、分化誘導因子の解明ならびに、より長期生着可能な人工膜の作製ができると考える。

平成19年度の研究では、孔径3ミクロンの多孔質薄膜の最適製膜条件を検討した。またこの膜上で皮膚由来細胞の増殖率が向上する理由について明らかにするために、血清からの吸着タンパク質の組成について調べた。また、多孔質薄膜の皮下埋め込みによる安全性を確認した。

A 目的

本研究の目的は、新しい発想に基づく皮膚再生の開発を行い、同時に創傷治療に応用することである。再生組織工学の分野において、いわゆる人工皮膚は同種表皮細胞を人工膜上に播種したものを用いていたが、この人工皮膚は創傷部に移植しても長期の生着をすることはできず、比較的短期間しか生存できない。また、従来の人工皮膚は、脆弱なため取り扱い困難、高価、作製に時間がかかる問題点があり、上皮細胞だけの細胞シートでは、真皮成分を欠損した皮膚欠損再生には適用できなかった。さらに、上皮細胞と真皮細胞を混合すると、バランス良い増殖が得られなかった。一方、幹細胞研究の分野において、皮膚構成細胞への分化を誘導する因子の解明は十分でなく、かつ分化しえた細胞が生物学的に機能しえるか検討もされていない。

本研究では、全く新しい人工膜（多孔質薄膜）を用いる。ハニカム構造を呈する多孔質薄膜は細胞接着時に、細胞と接する面積が小さいため、細胞へのダメージも小さい。かつ、その構造ゆえに膜内の小孔に徐放剤をはじめとする様々な極小物質を蓄えることができる。この膜は細胞を、特に3次元的に培養でき

ることを明らかにしており、今回の検討においても最適なものとする。また再生医学の両極的に重要な領域、すなわち幹細胞、前駆細胞を対象とする細胞の研究領域と、バイオエンジニアリングと呼ばれる人工生体物質を対象とする領域、それぞれを融合することでより革新的でかつ速やかな臨床応用ができる実用性の高い結果が得られる可能性がある。

B 研究方法

・孔径3ミクロンの多孔質薄膜の製膜条件の最適化

高湿度環境下で、生分解性高分子の非水溶性有機溶媒の希薄溶液を直径約10cmのガラスシャーレ上にキャストすることで多孔質薄膜の作製を行った。光学顕微鏡を用いてキャストした高分子溶液表面のその場観察を行った。溶液濃度、キャスト量などを変えることで多孔質薄膜の3次元構造制御を行った。

・多孔質薄膜への吸着タンパク質組成の検討

10%血清の培地を37℃、2時間浸漬し、緩衝溶液で洗浄後、アルブミン、フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチンそれぞれの抗体により染色を行った。緩衝溶液中で共焦点レーザー顕微鏡により吸着タンパク質の観察を行った。平膜を対照実験とした。

・多孔質薄膜の安全性試験

ウサギを用いる短期筋皮下埋植試験を行った。埋植期間は1週及び4週、動物数は各埋植期間につき6匹とし、肉眼的観察用及び病理組織学的観察用にそれぞれ3匹ずつ使用した。また、陰性対照試料として高密度ポリエチレンロッドを併せて埋植した。

C 研究成果

・孔径3ミクロンの多孔質薄膜の製膜条件の最適化

孔径制御には、溶媒蒸発時間を制御する溶液量、溶液の厚み、基板の温度が効果的なパラメーターであることがわかった。例えば、直径10cmのガラスシャーレ上で製膜する場合、溶液濃度1mg/mlの高分子溶液を2mlキャストすることによって、孔径3ミクロンの多孔質薄膜が製膜できることがわかった。

・多孔質薄膜への吸着タンパク質組成の検討

平膜には主にアルブミンが吸着し、フィブロネクチンはほとんど吸着していないのに対して、ハニカムフィルムではフィブロネクチンがハニカムの細孔内に選択的に吸着していた。また、ハニカムフィルムの孔径を3μm、5μm、20μmと変えることで、フィブロネクチンの吸着構造が大きく異なることが観測された。これらの結果から、フィブロネクチンの吸着構造がハニカムフィルムと平膜で大きく異なること、および、フィブロネクチンの吸着構造はハニカム

フィルムの孔径に依存することがわかった。

- ・ 多孔質薄膜の安全性試験

埋植部位では、肉眼的観察において埋植期間 1 週及び 4 週ともに出血、被包形成、変色などの異常は認められなかった。病理組織学的には、線維芽細胞の浸潤を伴う線維性皮膜及びマクロファージを主体とする細胞浸潤が若干認められた。

D 考察

本年度の研究で、皮膚由来細胞の接着率と増殖率が向上する孔径 3 ミクロン多孔質薄膜作製の最適条件を検討した。蒸発時間を決定する溶液の厚みの制御が重要であることがわかった。人工皮膚組織再生に必要とされる上皮細胞と真皮細胞からなる 3 次元組織形成には、孔の貫通した膜の孔径、膜厚の最適化が必要である。今後は、孔径 3 ミクロン以下の孔貫通膜の製膜条件検討を行う。フィブロネクチンなどの細胞接着性タンパク質が他のタンパク質（接着タンパク質の吸着を阻害する）が存在しても位置選択的にハニカムフィルムの細孔周囲に吸着し、細胞接着サイトを提供していることが初めて分った。細胞機能を決める細胞のハニカムフィルム上の接着点はフィブロネクチンの吸着位置と一致することも明らかとなった。これらの結果から代表的な細胞接着性のタンパク質であるフィブロネクチンの吸着構造がハニカムフィルムによって決定され、それが細胞の分化、増殖あるいは機能に影響を及ぼしているのではないかと考えられる。また、フィブロネクチンの多孔質薄膜への選択吸着により創処治癒が促進されることが示唆された。

多孔質薄膜をウサギ皮下へ埋植した場合の組織反応は、線維性被膜の増殖及びマクロファージによる異物処理反応を主体としたものであり、多孔質薄膜のウサギ皮下組織への炎症はないものと考えられる。多孔質薄膜は FDA 認可実績のある医療製品に使用されている生分解性高分子で作製しているため、安全性および生体適合性に優れていると考えられる。

E 結論

今回の研究で、孔径 3 ミクロンの多孔質薄膜の最適性膜条件を見出した。この多孔質薄膜には細胞接着性のフィブロネクチンが選択的に吸着することがわかった。また、多孔質薄膜の安全性を確認した。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. M. Tanaka, A. Tkayama, E. Ito, H. Sunami, S. Yamamoto, M. Shimomura, Effect of pore size of self-organized honeycomb-patterned polymer films on spreading, focal adhesion, proliferation, and function of endothelial cells *J. Nanosci. Nanotech*, 7, 763-772 (2007)
2. J.R. McMillan, M. Akiyama, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Goto, R. Abe, D. Sawamura, M. Shimomura, H. Shimizu, Small diameter porous biodegradable membranes enhance adhesion and growth of human cultured epidermal keratinocyte and dermal fibroblast cells, *Tissue Eng*, 13, 789-798 (2007)
3. T. Okajima, M. Tanaka, S. Tsukiyama, T. Kadowaki, S. Yamamoto, M. Shimomura, H. Tokumoto, Stress relaxation of HepG2 cells measured by atomic force microscopy, *Nanotechnology*, 18, 1-5 (2007)
4. S. Yamamoto, M. Tanaka, H. Sunami, S. Yamashita, Y. Morita, M. Shimomura, Effects of honeycomb-patterned surface topography on the adhesion and signal transduction of porcine aortic endothelial cells, *Langmuir*, 23, 8114-8120 (2007)
5. Y. M. Chen, M. Tanaka, JP Gong, K Yasuda, S. Yamamoto, M. Shimomura, Y. Osada, Platelet adhesion to endothelial cells cultured on various hydrogel scaffolds, *Biomaterials*, 28, 1752-1760 (2007)
6. M. Tanaka, K. Yoshizawa, A. Tsuruma, H. Sunami, S. Yamamoto, M. Shimomura, Formation of hydroxyapatite on self-organized honeycomb-patterned polymer film, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*, 313-314, 515-519 (2008)
7. K Arai, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Shimomura, Effect of pore size of honeycomb films on the morphology, adhesion and cytoskeletal organization of cardiac myocytes, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*, 313-314, 530-535 (2008)
8. Y. Fukuhira, H. Kaneko, M. Yamaga, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Shimomura, Effect of honeycomb-patterned structure on chondrocyte behavior in vitro, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*, 313-314, 520-525 (2008)
9. A. Tsuruma, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Shimomura, Control of neural stem cell differentiation on honeycomb films, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering* 313-314, 536-540 (2008)
10. Daisuke Ishii, Hiroshi Yabu, Masatsugu Shimomura, Selective metal deposition in hydrophobic porous cavities of self-organized honeycomb-patterned polymer films by all-wet electroless plating, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering*, 313-314, 590-594 (2008)
11. Y. M. Chen, M. Tanaka, JP Gong, K Yasuda, S. Yamamoto, M. Shimomura, Y. Osada, Tuning of cell proliferation on tough gels by critical charge effect, *J. Biomed.*

Mater. Res. A 2007 in press

12. Y. Fukuhira, M. Ito, H. Kaneko, Y. Sumi, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Shimomura, Prevention of postoperative adhesions by honeycomb-patterned poly(lactide)film in rat experimental model, J. Biomed. Mater. Res. in press.

13. T.Okajima, M.Tanaka, S.Tsukiyama, T.Kadowaki, S.Yamamoto, M. Shimomura, H.Tokumoto, Stress Relaxation and Fluctuation of Living Cells Measured by Atomic Force Microscopy, Jp. J. Appl. Phys. in press.

14. T. Hayashi, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Shimomura, M. Hara, Direct observation of biocompatibility of PMEAs(poly(2-methoxyethyl acrylate)) using Atomic Force Microscopy, Biointerphase, in press.

H 知的財産の出願・登録状況

- 1) 下村政嗣、田中賢、藪浩、「ハニカム状 多孔質体の製造方法」
特願 2005-115623 (2005/4/13)
- 2) 田中賢、山本貞明、下村政嗣、豊川秀英、「細胞増殖抑制法および医療用具」
特願 2005-162044 (2005/6/1)
- 3) 田中賢、浜田淳一、豊川秀英、山本貞明、下村政嗣、「腫瘍細胞転移抑制材料および腫瘍細胞増殖抑制材料、並びに医療器具」特願 2005-133320 (2005/4/28)
- 4) 田中賢、森田有香、山本貞明、下村政嗣、「間葉系幹細胞から軟骨細胞を調整する方法」
特願 2005-143162 (2005/5/16)
- 5) ジェイムズ ロバート マクミラン、田中賢、山本貞明、清水宏、下村政嗣、「皮膚再生用の細胞シートを作製するための構造体およびその利用」特願 2005-188948 (2005/6/28)
- 6) 田中賢、山本貞明、下村政嗣、豊川秀英、「細胞増殖抑制フィルムおよび医療用具」特願 2005-162043 (2005/6/1)
- 7) 田中賢、山本貞明、下村政嗣、豊川秀英、「積層フィルムおよび医療用具」
特願 2005-162043 (2005/6/1)
- 8) 陳咏梅、田中賢、グンチェンピン、安田和則、山本貞明、下村政嗣、長田義仁、「人工血管用材料」特願 2005-281268 (2006/5/22)
- 9) 浦木康光、生方信、藪浩、田中賢、下村政嗣、「微生物セルロースからなるハニカム状多孔質体とその製造方法」特願 2005-156882 (2005/5/30)
- 10) 田中賢、大里大輔、樋口剛志、藪浩、山本貞明、下村政嗣、「新規複合体とその製造方法」特願 2005-266439 (2005/9/14)
- 11) 下村政嗣、藪浩、田中賢、「パターン化ハニカム状多孔質体の製造方法」
特願 2005-303898 (2005/10/19)
- 12) 藪浩、下村政嗣、居城邦治、松尾保孝、山本貞明、田中賢、「パターンニングされた物質の製造方法」特願 2005-309601 (2005/10/25)

- 13) 桑原孝介、宮内昭浩、下村政嗣、藪浩、樋口剛志、「微細構造体および微細構造体の製造方法」特願 2005-321717 (2005/11/7)
- 14) 田中賢、吉澤恵子、鶴間章典、山本貞明、下村政嗣、「硬組織再生治療に用いるハニカム状多孔質体」特願 2006-18260 (2006/1/26)
- 15) 田中賢、鶴間章典、山本貞明、下村政嗣、「非スフェロイド化幹細胞の調製方法」特願 2006-237680 (2006/9/1)
- 16) 田中賢、築山周作、山本貞明、下村政嗣、成瀬英明、山崎英数「セルチップ」特願 2006-149284. (2006/5/30)
- 17) 田中賢、陳 咏梅、グンチェンピン、安田和則、山本貞明、下村政嗣、長田義仁、「人工血管の作製方法」特願 2006-141838 (2006/5/22)
- 18) 田中賢、山本貞明、下村政嗣、榊昭雄「浮遊系細胞に好適な材料」特願 2006-141093 (2006/5/22)
- 19) 田中賢、吉澤恵子、鶴間章典、山本貞明、下村政嗣「硬組織再生治療に用い得るハニカム状多孔質体」国際出願 P C T / J P 2007/051080 (2007/2/1)
- 20) 下村政嗣・石井大佑・藪浩「ハニカム状多孔質フィルムを利用した高吸着性超撥水基板」特願 2007-055467 (2007/3/6)
- 21) 「Method of culturing neurons, neuron culture substrate, neurons, neuron system, and method for manufacturing neuron system」
Kosuke Kuwabara, Akihiro Miyauchi, Masatsugu Shimomura, Masaru Tanaka, Hiroshi Yabu, Akinori Tsuruma, Hitachi Ltd, Hokkaido University, Patent Number:GB2423774 (2007/3/14)
- 22) 下村政嗣、藪浩、三木康史、山崎英数、伊藤晃寿「多孔フィルムの製造方法」特願 2007-081832 (2007/3/27)
- 23) 森永忠輔、日置岳彦、吉田光則、田中大之、金木則明、島田浩次、下村政嗣、藪浩、児島美季「バイオセンサーチップ」特願 2007-089850 (2007/3/29)
- 24) 西埜文晃、高木斗志彦、桑原昌宏、下村政嗣、居城邦治、山本貞明、松尾保孝、藪浩「周期的な構造が形成された樹脂フィルムの製造方法」特願 2007-146849 (2007/6/1)
- 25) 西埜文晃、高木斗志彦、桑原昌宏、下村政嗣、居城邦治、山本貞明、松尾保孝、藪浩「3次元構造が形成された樹脂フィルムの製造方法」特願 2007-145890 (2007/5/31)
- 26) 築山周作、田中賢、山本貞明、下村政嗣、松下通明、藤堂省「膝島細胞からなる3次元凝集体をインビトロで製造する方法」特願 2007-123708 (2007/5/8)
- 27) 下村政嗣、田中賢、藪浩、山崎英数、外園裕久、福平由佳子、兼子博章「ハニカム状多孔質体の製造方法」特願 2007-526838 (2007/10/11)
- 28) 山本貞明、田中賢、下村政嗣、井ノ口仁一、佐藤貴繁「ハニカム状多孔質体を用いた脂肪細胞の長期培養方法」特願 2008-6906 (2008/1/16)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, <u>McMillan JR</u> , Higashi A, Shimizu H:	Congenital ichthyosiform erythroderma mimicking ichthyosis bullosa of Siemens	Br J Dermatol	158	191-194	2008
Yamanaka Y, Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, Goto M, <u>McMillan JR</u> , Ota M, Sawamura D, Shimizu H	Expression of the keratinocyte lipid transporter ABCA12 in developing and reconstituted human epidermis.	Am J Pathol	171	43-52	2007
Sawamura D, Goto M, Sakai K, Nakamura H, <u>McMillan JR</u> , Akiyama M, Shirado O, Oyama N, Satoh M, Kaneko F, Takahashi T, Konno H, Shimizu H	Possible involvement of exon 31 alternative splicing in phenotype and severity of epidermolysis bullosa caused by mutations in PLEC1.	J Invest Dermatol	127	1537-1540	2007
Sakai K, Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, <u>McMillan JR</u> , Sawamura D, Shimizu H	Localization of ABCA12 from Golgi apparatus to lamellar granules in human upper epidermal keratinocytes.	Exp Dermatol	16	920-926	2007
Qiao H, <u>McMillan JR</u>	Gelsolin segment 5 inhibits HIV-induced T-cell apoptosis via Vpr-binding to VDAC.	FEBS Lett	581	535-540	2007

Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, <u>McMillan JR</u> , Sakai K, Nakamura H, Olasz E, Yancey KB, Akiyama M, Shimizu H	Humanization of autoantigen.	Nat Med	13	378-383	2007
<u>McMillan JR</u> , Akiyama M, Tanaka M, Yamamoto S, Goto M, Abe R, Sawamura D, Shimomura M, Shimizu H	Small-diameter porous poly (epsilon-caprolactone) films enhance adhesion and growth of human cultured epidermal keratinocyte and dermal fibroblast cells.	Tissue Eng	13	789-798	2007
<u>McMillan JR</u> , Akiyama M, Rouan F, Mellerio JE, Lane EB, Leigh IM, Owaribe K, Wiche G, Fujii N, Uitto J, Eady RA, Shimizu H	Plectin defects in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy.	Muscle Nerve	35	24-35	2007
Ito H, Akiyama M, Nakagawa H, Uematsu R, Deguchi K, <u>McMillan JR</u> , Nishimura S, Shimizu H	N-Linked neutral oligosaccharides in the stratum corneum of normal and ichthyotic skin.	Arch Dermatol Res	298	403-407	2007
Akiyama M, Titeux M, Sakai K, <u>McMillan JR</u> , Tonasso L, Calvas P, Jossic F, Hovnanian A, Shimizu H	DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of ABCA12 mutation consequences.	J Invest Dermatol	127	568-573	2007

Akiyama M, Sakai K, Sato T, <u>McMillan JR</u> , Goto M, Sawamura D, Shimizu H	Compound heterozygous ABCA12 mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis.	Dermatology	215	155-159	2007
Akiyama M, Sakai K, Ogawa M, <u>McMillan JR</u> , Sawamura D, Shimizu H	Novel duplication mutation in the patatin domain of adipose triglyceride lipase (PNPLA2) in neutral lipid storage disease with severe myopathy.	Muscle Nerve	36	856-859	2007
Akiyama M, Sakai K, Arita K, Nomura Y, Ito K, Kodama K, <u>McMillan JR</u> , Kobayashi K, Sawamura D, Shimizu H	A novel GJB2 mutation p.Asn54His in a patient with palmoplantar keratoderma, sensorineural hearing loss and knuckle pads.	J Invest Dermatol	127	1540-1543	2007
Shinkuma S, Nishie W, <u>Shibaki A</u> , Sawamura D, Ito K, Tsuji-Abe Y, Natsuga K, Chan P, Amagai M, Shimizu H:	Cutaneous type pemphigus vulgaris with skin manifestations similar to the classical mucocutaneous type: a case report and review of the literature.	Clin Exp Dermatol			in press.
Aoyagi S, Akiyama M, Mashiko M, <u>Shibaki A</u> , Shimizu H	Extensive proliferative nodules in a case of giant congenital naevus.	Clin Exp Dermatol	33	125-127	2008

Moriuchi R, <u>Shibaki A</u> , Yasukawa K, Onozuka T, Sato T, Kaneda M, Iguchi A, Kobayashi R, Shimizu H	Neonatal vesiculopustular eruption of the face: a sign of trisomy 21-associated transient myeloproliferative disorder.	Br J Dermatol	156	1373-1374	2007
Hoshina D, <u>Shibaki A</u> , Aoyagi S, Kimura K, Shimizu H	Giant dermatofibroma: a rare variant of dermatofibroma preferentially developing on the lower limbs.	Clin Exp Dermatol	32	132-134	2007
Yamagishi S, <u>Abe R</u> , Jinnouchi Y, Matsui T, Imaizumi T, Inoue H	Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced vascular hyperpermeability both in vitro and in vivo.	J Int Med Res			in press.
<u>Abe R</u> , Murase S, Nomura Y, Natsuga K, Tateishi Y, Tomita Y, Tsuji-Abe Y, Matsumura T, Shimizu H,;	A case of acquired perforating dermatosis manifesting as elastosis perforans serpiginosa and perforating folliculitis.	Clin Exp Dermatol			in press.
<u>Abe R</u> , Hirayama T, Shimizu H	Disseminated subcutaneous nodules alone as manifestations of Churg-Strauss syndrome.	Int J Dermatol			in press.

Sasaki M, <u>Abe R</u> , Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H	Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type.	J Immunol	180	2581-2587	2008
Honda A, <u>Abe R</u> , Makino T, Norisugi O, Fujita Y, Watanabe H, Nishihira J, Iwakura Y, Yamagishi S, Shimizu H, Shimizu T	Interleukin-1beta and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in dermal fibroblasts mediate UVA-induced matrix metalloproteinase-1 expression.	J Dermatol Sci	49	63-72	2008
Asano Y, Makino T, Norisugi O, Watanabe H, <u>Abe R</u> , Shimizu H, Shimizu T	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	49	95-97	2008
Yaosaka M, <u>Abe R</u> , Ujii H, Abe Y, Shimizu H	Unilateral periorbital oedema due to sarcoid infiltration of the eyelid: an unusual presentation of sarcoidosis with facial nerve palsy and parotid gland enlargement.	Br J Dermatol	157	200-202	2007
Natsuga K, <u>Abe R</u> , Ujii H, Shibaki A, Sawamura D, Nishio M, Fujimoto K, Koike T, Shimizu H	Non-Hodgkin lymphoma preceded by recalcitrant eczema.	Eur J Haematol	79	369-370	2007

Murata J, <u>Abe R</u>	Soluble Fas ligand: is it a critical mediator of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome?	J Invest Dermatol	127	744-745	2007
Chen KR, Sakamoto M, Ikemoto K, <u>Abe R</u> , Shimizu H	Granulomatous arteritis in cutaneous lesions of Churg-Strauss syndrome.	J Cutan Pathol	34	330-337	2007
<u>Abe R</u> , Fujita Y, Yamagishi S	Angiogenesis and metastasis inhibitors for the treatment of malignant melanoma.	Mini Rev Med Chem	7	649-661	2007
Xue Lin, Masatoshi Fujita, Naoki Kanemitsu, Yu Kimura, Keiichi Tambara, Goditha U. Premaratne, Atsushi Nagasawa, Tadashi Ikeda, <u>Yasuhiko Tabata</u> , Masatoshi Komeda.	Sustained-Release Erythropoietin Ameliorates Cardiac Function in Infarcted Rat-Heart Without Inducing Polycythemia	Circulation Journal	71(1)	132-137	2007
Y. Arai , M. Fujita, A. Marui, K. Hirose, H. Sakaguchi, T. Ikeda, <u>Y. Tabata</u> , M. Komeda	Combined treatment with sustained-release basic fibroblast growth factor and heparin enhances neovascularization in hypercholesterolemic mouse hindlimb ischemia.	Circulation Journal	71(3)	412-7	2007

Y. Takahashi, M. Yamamoto, K. Yamada, O. Kawakami, and <u>Y. Tabata</u>	Skull bone regeneration in nonhuman primates by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel.	Tissue Engineering	13(2)	293-300	2007
M. Nagae, T. Ikeda, Y. Mikami, H. Hase, H. Ozawa, KI. Matsuda, H. Sakamoto, <u>Y. Tabata</u> , M. Kawata, T. Kubo	Intervertebral Disc Regeneration Using Platelet-Rich Plasma and Biodegradable Gelatin Hydrogel Microspheres.	Tissue Engineering	13(1)	147-157	2007
K. Hori, C. Sotozono, J. Hamuro, K. Yamasaki, Y. Kimura, M. Ozeki, <u>Y. Tabata</u> , S. Kinoshita	Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing.	J Control Release	118(2)	169-176	2007
H. Park, J.S. Temenoff, <u>Y. Tabata</u> , A.I. Caplan, and A.G. Mikos	Injectable Biodegradable Hydrogel Composites for Rabbit Marrow Mesenchymal Stem Cell and Growth Factor Delivery for Cartilage Tissue Engineering.	Biomaterials	28(21)	3217-3227	2007
T. A. Holland, E. W. H. Bodde, V. M. J. I. Cuijpers, L. S. Baggett, <u>Y. Tabata</u> , A. G. Mikos, J. A. Jansen	Degradable hydrogel scaffold for in vivo delivery of single and dual growth factors in cartilage repair.	OsteoArthritis and Cartilage	15(2)	187-197	2007

Y. Kimura, <u>Y. Tabata</u> ,	Experimental tissue regeneration by DDS technology of bio-signaling molecules.	J DermatolSci			in press
Akishige Hokugo, Yasunori Sawada, Rie Hokugo, Hiromitsu Iwamura, Masakiyo Kobuchi, Toshiyuki Kambara, Shosuke Morita and <u>Yasuhiko Tabata</u>	Controlled release of platelet growth factors enhances bone regeneration at rabbit calvaria.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.	104(1)	44-48	2007
Kazunari Ishida, Ryosuke Kuroda, Masahiko Miwa, <u>Yasuhiko Tabata</u> , Akishige Hokugo, Teruya Kawamoto, Ken Sasaki, Minoru Doita and Masahiro Kurosaka	The Regenerative Effects of Platelet-Rich Plasma on Meniscal Cells In Vitro and Its In Vivo Application with Biodegradable Gelatin Hydrogel.	Tissue Engineering	13(5)	1103-1112	2007
Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Akira Matsushita, <u>Yasuhiko Tabata</u> , Teruo Takano, Masaaki Miyamoto, Takashi Tajiri	Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: A novel approach toward zero pancreatic fistula.	Surgery	142(5)	734-740	2007

N Kikuchi, C Kitamura, T Morotomi, Y Inuyama, H Ishimatsu, <u>Y. Tabata</u> , T Nishihara, M Terashita	Formation of dentin-like particles in dentin defects above exposed pulp by controlled release of fibroblast growth factor 2 from gelatin hydrogels.	J. Endod	33(10)	1198-202	2007
A Marui, <u>Y. Tabata</u> , S Kojima, M Yamamoto, K Tambara, T Nishina, Y Saji, K Inui, T Hashida, S Yokoyama, R Onodera, T Ikeda, M Fukushima, M Komeda	A novel approach to therapeutic angiogenesis for patients with critical limb ischemia by sustained release of basic fibroblast growth factor using biodegradable gelatin hydrogel: an initial report of the phase I-IIa study.	Circ. J.	71(8)	1181-1186	2007
Miho Kusanagi, Osamu Matsui, Junichiro Sanada, Takahiro Ogi, Shigeyuki Takamatsu, Hongshan Zhong, Yu Kimura, and <u>Yasuhiko Tabata</u> .	Hydrogel-Mediated Release of Basic Fibroblast Growth Factor From a Stent-Graft Accelerates Biological Fixation With the Aortic Wall in a Porcine Model.	J ENDOVAS C THER			in press
M. Tanaka, A. Tkayama, E. Ito, H. Sunami, S. Yamamoto, <u>M. Shimomura</u>	Effect of pore size of self-organized honey comb-patterned polymer films on spreading, focal adhesion, proliferation, and function of endothelial cells	J. Nanosci. Nanotech	7	763-772	2007

J.R. McMillan, M. Akiyama, M. Tanaka, S. Yamamoto, M. Goto, R. Abe, D. Sawamura, <u>M.</u> <u>Shimomura</u> , H. Shimizu	Small diameter porous biodegradable membranes enhance adhesion and growth of human cultured epidermal keratinocyte and dermal fibroblast cells,	Tissue Eng,	13	789-798	2007
T. Okajima, M. Tanaka, S. Tsukiyama, T. Kadowaki, S. Yamamoto, <u>M.</u> <u>Shimomura</u> , H. Tokumoto	Stress relaxation of HepG2 cells measured by atomic force microscopy	Nanotechno logy	18	1-5	2007
S. Yamamoto, M. Tanaka, H. Sunami, S. Yamashita, Y. Morita, <u>M. Shimomura</u>	Effects of honeycomb-patterned surface topography on the adhesion and signal transduction of porcine aortic endothelial cells	Langmuir	23	8114-81 20	2007
Y. M. Chen, M. Tanaka, JP Gong, K Yasuda, S. Yamamoto, <u>M. Shimomura</u> , Y. Osada	Platelet adhesion to endothelial cells cultured on various hydrogel scaffolds	Biomaterial s	28	1752-17 60	2007
M. Tanaka, K. Yoshizawa, A. Tsuruma, H. Sunami, S. Yamamoto, <u>M. Shimomura</u>	Formation of hydroxyapatite on self-organized honeycomb-patterned polymer film, Colloids and Surfaces A	Physicoche mical and Engineering	313-314	515-519	2008