

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)**

**小児重症拡張型心筋症への
bridge-to-transplantation/recovery を目指した
骨格筋芽細胞シートの開発と実践**

平成 24 年～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 澤 芳樹

平成 27 (2015) 年 5 月

目次

. 総合研究報告

小児重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した 骨格筋芽細胞シートの開発と実践-----	1
研究代表者 澤 芳樹	
研究分担者 宮川 繁、松山 晃文、早川 堯夫	

. 研究成果の刊行に関する一覧表（別紙 4）-----	5
-----------------------------	---

. 研究成果の別刷

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)）
総合研究報告書

小児重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した
骨格筋芽細胞シートの開発と実践

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 教授 澤 芳樹

研究要旨

既に、成人の心不全患者に対して開発が進められている自己由来骨格筋芽細胞シート移植を、小児重症拡張型心筋症患者へ適応することを目的とする。小児患者に対する本再生細胞治療法の安全性と有効性を検証し、医師主導治験実施と保健医療化を目指し、小児重症心不全患者に対する新たな治療法を確立する。

研究分担者

宮川 繁

大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授(常勤)

松山 晃文

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 招聘教授

早川 堯夫

近畿大学薬学総合研究所 所長

A. 研究目的

小児拡張型心筋症は予後不良な難治性疾患であり、重症例に対しては心臓移植が究極の治療である。2010年に臓器移植法が改正されたものの、それ以後の小児ドナーからの臓器提供は未だに少なく、心臓移植の実施例は欧米諸国と比べると稀有である。そのため、心臓移植待機期間は長期間におよび、我が国では心臓移植に到達するまでの橋渡しとして、新たな治療法を開発する必要がある。

自己由来骨格筋芽細胞シート移植治療は、当科において既に成人の心不全患者に対する再生治療として開発してきた。本治療法を小児患者に対して応用することにより、小児重症心不全に対する新たな治療戦略を確立することが可能と考えられる。

本研究の目的は、小児重症拡張型心筋症に対する自己由来骨格筋芽細胞シート移植の安全性と有効性を検証し、医師主導治験・保険診療化を目指すことである。

B. 研究方法

1) 幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植における安全性と有効性の確認

幼若ミニプタ虚血性心疾患モデルを作成し、骨格筋芽細胞シート移植前後での心機能評価を心臓超音波検査、心臓 MRI 検査を用いて行った。病理組織学的に細胞シート移植前後での検討を行った。それぞれの結果は、成獣動物を用いた同実験結果と比較し、幼若動物での本治療法の効果について検証を行った。

幼若動物から作成した筋芽細胞シートの特性を、免疫染色を用いて成獣動物のものと比較検討した。

本治療法の医師主導治験を実施するため、非臨床安全性試験を実施した。幼若ミニプタ虚血性心疾患モデルに対して、骨格筋芽細胞シート移植前後での心室性不整脈の発生頻度を確認した。心電図解析の方法は、Medtronic 社製植込み型心電計

Reveal®をシート移植前に、モデル動物の前胸部に植込み、プロトコル治療終了後に心電計を取り出し不整脈に発生状況を検証した。

2) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症心筋症患者に対する臨床研究

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に沿って、臨床研究計画書作成を行った。

小児重症心筋症患者を対象として、標準的心不全治療を行っても有症状の患者に対して、骨格筋芽細胞シート移植術に基づく再生療法の安全性を評価することを目的とした。選択基準として、1) 18歳以下、2) 重症心筋症の診断、3) NYHA 度以上の重症心不全、4) 左室駆出率 35%以下などの項目を設定した。主要評価項目は、研究期間中の有害事象の発現の有無等の観察で安全性を評価することとした。

3) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症拡張型心筋症患者に対する医師主導治験

非臨床試験の終了を見越して、医師主導治験の準備を行った。各種の法令・告示・通知に基づき、実施計画書、治験物概要書の作成を行った。先行する成人患者を対象とした、臨床研究や企業治験で本治療法の安全性と有効性は示されており、保険診療化へ向けた開発が進んでいた。小児患者に対する適応拡大を目指して、再生医療新法に基づき、治験物を GCTP 準拠で作成する準備、実施体制整備を行った。

(倫理面への配慮)

1) 動物実験においては、本学動物実験規程に従って行った。

2) 臨床研究の実施に際しては、研究計画書、試験薬概要書、手順書など臨床研究に必要な文書は、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して作成し、院内ヒト幹細胞臨床研究審査委員会での承認を受けた。その後、厚生労働大臣の承認を受け実施を行った。本研究の対象は小児であるために、同意説明には十分に配慮を行い、容易な文章を用いて作成した補助文書(アセント)

などを使用し、可能な限り患者本人への説明も十分に行ったうえで、代諾者への informed consent を行い、同意を得て実施した。

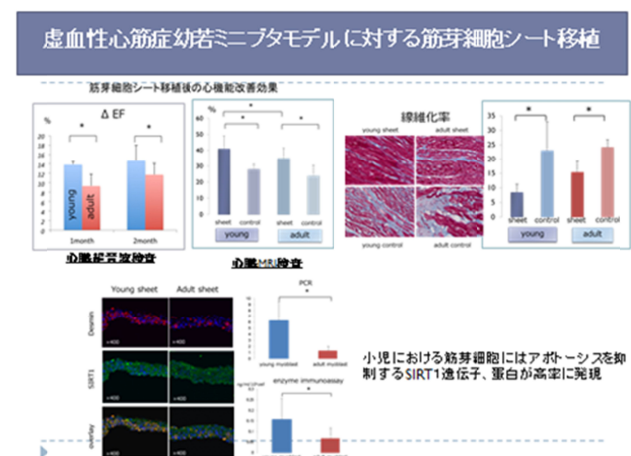
3) 医師主導治験においては、各種法令・告示・通知に基づき実施し、研究計画書(プロトコル)に関して PMDA での審査、院内治験審査委員会での承認を受け、再生医療新法に基づき実施を予定する。

C. 研究結果

1) 幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植における安全性と有効性の確認

幼若動物に対する骨格筋芽細胞シート移植では、治療前後で有意な心機能改善効果を確認した。線維化率の検討等、組織学的検討でも、有意な心機能改善効果を確認した。これらの結果は、成獣動物の結果と比べても、幼若動物での結果の方が有意に心機能改善効果が高い結果が得られた。

幼若動物から作成された骨格筋芽細胞シートからは、成獣動物のものとは比べ、HGF、VEGF など、本治療法の中心的役割となるパラクリン効果を示すサイトカイン分泌が有意に多いことが分かった。また、アポトーシス抑制遺伝子の一つである Sirtuin1 蛋白の発現が高率であることが分かった。



骨格筋芽細胞シート移植に伴う、重篤な有害事象として心室性不整脈の増悪が懸念されているが、幼若ミニブタ虚血性心筋症モデルを用いた筋芽細胞シート移植において、治療前後での心室性不整

脈の発生頻度、重症度に関して、有意な変化は認められなかった。

2) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症心筋症患者に対する臨床研究

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守し研究計画書など臨床研究に必要な文書作成を行った。これらは、平成 24 年 11 月に実施された大阪大学ヒト幹細胞臨床研究審査委員会において、承認された。その後、厚生労働省へ実施承認申請。平成 25 年に厚生労働省より実施承認を受けた、小児重症心筋症に対する骨格筋芽細胞シート移植のヒト幹細胞臨床研究 (HM1401 号) を実施した。プロトコルに沿って、患者選定ならびに 1 例の被験者登録とシート移植術を施行し、6 カ月のフォローアップを終了した。

小児拡張型心筋症患者 1 例に対して、骨格筋芽細胞シート移植術を行い、プロトコルに沿って 6 カ月間のフォローアップを完遂した。フォローアップ期間中、シート移植治療が原因となる重篤な有害事象は認めなかった。左室収縮能は、増悪を認めず、拡張能に関しては軽度の改善を認めた。臨床症状の改善 (NYHA 度から 度へ) と、6 分間歩行において、運動耐容能の改善を認めた。

3) 骨格筋芽細胞シート移植による小児重症拡張型心筋症患者に対する医師主導治験

先行する成人を対象とした骨格筋芽細胞シート移植治療は、臨床研究、企業治験、医師主導治験と保険診療化を目指した開発が進行していた。小児患者に対する本治療法の適応拡大をめざし、前述した非臨床試験結果をもとに、医師主導治験実施のための準備を行った。平成 26 年 3 月 27 日に、薬事戦略相談 (対面助言) を PMDA と行った。その結果を受け、プロトコルの改正等を行って、平成 26 年 6 月 16 日フォローアップ面談を実施した。非臨床安全性試験を追加する必要があるということで助言を受け、幼若動物を用いた、骨格筋芽細胞シート移植前後での心室性不整脈発生頻度について検証を行った。治験文書の作成、CRO との業務

契約締結などを行い、院内 IRB 申請準備と実施体制の整備を行った。

D. 考察

非臨床安全性試験では、幼若動物において骨格筋芽細胞シート移植治療が、成獣動物のものに比べてより高い心機能改善効果が期待できる可能性が示唆された。組織学的にも結構動態的にも本治療法の有効性を認められた。メカニズムとしては、幼若細胞から作成された筋芽細胞シートから分泌されるサイトカイン量が多いということ、アポトーシスを抑制遺伝子が高率に発現していることが挙げられた。また、骨格筋芽細胞シート移植後に予想される有害事象として、心室性不整脈の増悪があげられるが、細胞シート移植前後で増悪は認められなかった。既に実施されている成人患者に対する本治療法による臨床研究でも、シート移植前後での不整脈の増悪は認められず、その安全性は担保されつつある。小児患者に対する細胞シート移植後も、心室性不整脈が増悪しない可能性が示唆された。

臨床研究では、1 例の小児拡張型心筋症患者に対して、本治療法が適応された。細胞シート移植後の 6 カ月フォローアップ期間中、重篤な有害事象は報告されず、安全性を示すことができた。本症例の経時的推移としては、心機能ならびに臨床症状の改善が認められ、有効性も示唆される所見が得られた。安全性及び有効性評価に関しては、さらなる症例数の蓄積が必要であり、今後も被験者選定とリクルートを継続する。

医師主導治験実施を予定しており、実施体制の整備と必要な安全性試験の実施を行うことができた。先行する成人に対する本試験では、テルモ株式会社が企業治験の後に、平成 26 年 11 月に薬事承認申請を行っている。これを受け、小児患者に対して本治療法を適応拡大する戦略が現実的となった。平成 27 年度以降、院内での治験審査委員会での承認、治験届の提出等、治験実施に向けての準備を

継続する予定である。

E. 結論

本研究は、自己骨格筋芽細胞シート治療による新たな小児心不全治療体系の確立を目的として実施された。非臨床試験と臨床研究実施での本治療法の安全性が示唆されたため、今後、医師主導治験へと展開することが可能であり、保険診療化を目指した開発が進むものと思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. *Mol Ther.* 2015 Feb;23(2):374-86. doi: 10.1038/mt.2014.225. Epub 2014 Nov 25.
2. Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats. Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y. *Circ J.* 2013;79(1):169-79. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0840. Epub 2014 Nov 5.
3. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure due to Ischemic Heart Disease. Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, Fukushima S, Yamazaki K, Ono M, Sakata Y, Hagiwara N, Kinugawa K, Miyagawa S. *Circ J.* 2015;79(5):991-9 doi: 10.1253/circj.CJ-15-0243
4. Addition of Mesenchymal Stem Cells Enhances the Therapeutic Effects of Skeletal Myoblast Cell-Sheet Transplantation in a Rat Ischemic Cardiomyopathy Model. Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(3-4):728-39
5. Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction. Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y. *Surg Today.* 2013;43(9):970-6
6. Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model. Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y. *Circ J.* 2013;78(1):222-31
7. Myocardial layer-specific effect of myoblast cell-sheet implantation evaluated by tissue strain imaging. Shudo Y, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Sakaguchi T, Saito A, Asanuma T, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. *Circ J.* 2013;77(4):1063-72
8. Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium.

- Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y, Woo YJ. *Circulation*. 2013;128:S59-68
9. Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts. Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. *Cardiovasc Res*. 2013;99(1):102-10
 10. Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66274
 11. Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy. Saito S, Miyagawa S, Sakaguchi T, Imanishi Y, Iseoka H, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. *Transplantation*. 2012;Jun 15;93(11):1108-15
 12. Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction. Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425:859-65
 13. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. *BMC Cell Biol*. 2012;13:21
 14. Adipose Tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells as a Promising Tool for In Situ Stem Cell Therapy. Okura H, Saga A, Soeda M, Ichinose A, Matsuyama A. *Current Tissue Engineering*. 2012;1:43
 15. 再生細胞治療とレギュラトリーサイエンス. 松山晃文. *臨床血液*. 2012;53:1801-1807
 16. 再生医療とレギュラトリーサイエンス. 大倉華雪, 松山晃文. *Medical Science Digest*. 2012;39:486-489
 17. 再生医療における臨床試験のあり方. 松山晃文. *最新医学*. 2012;67:2660-2664
 18. 再生医療とレギュラトリーサイエンス. 大倉華雪, 松山晃文. *整形・災害外科*. *in press*.
 19. Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. *J Hepatol*. 2012;Sep;57(3):628-36
 20. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D

co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Biomaterials. 2012;Jun;33(18):4526-34

21. Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction. Tashiro K, Kawabata K, Omori M, Yamaguchi T, Sakurai F, Katayama K, Hayakawa T, Mizuguchi H. Stem Cell Res. 2012;Mar;8(2):300-11

22. Efficient Generation of Functional Hepatocytes from Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by HNF4 α Transduction. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, Nonaka A, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Mol. Ther. 2012;20(1):127-137

2 . 学会発表

1. 幼若ブタ虚血性心筋症モデルに対する自己骨格筋芽細胞シート移植の有効性の検討
小澤 秀登、宮川 繁、澤 芳樹、他
第 13 回再生医療学会学術集会 2014. 3.4 京都

2. Juvenile Skeletal Myoblast Has Greater Therapeutic Potentials Of Regenerative Therapy Than Adult Sheet For Treating Chronic Myocardial Infarction In Infarct Porcine
Ozawa H, Miyagawa S, Sawa Y, et al
American Heart Association Scientific Sessions
2013 11.16-11.20 : Dallas, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1 . 特許取得 該当なし
- 2 . 実用新案登録 該当なし
- 3 . その他 該当なし

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
Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y.	Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart.	Mol Ther.	2015Feb;23(2)	374-86	2014Nov 25.
Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y.	Targeted delivery of adipocytokines into the heart by induced adipocyte cell-sheet transplantation yields immune tolerance and functional recovery in autoimmune-associated myocarditis in rats.	Circ J.	2015;79(1)	169-79	2015
Yoshiki Sawa, MD, PhD1, Yasushi Yoshikawa, MD, Koichi Toda, MD, PhD1, Satsuki Fukushima MD, PhD1, Kenji Yamazaki, MD, PhD2, Minoru Ono, MD, PhD3, Yasushi Sakata, MD, PhD4, Nobuhisa Hagiwara, MD, PhD5, Koichirou Kinugawa, MD, PhD6, Shigeru Miyagawa, MD, PhD1	Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure due to Ischemic Heart Disease.	Circ J.	2015;79(5):	991-9	2015
Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y.	Addition of Mesenchymal Stem Cells Enhances the Therapeutic Effects of Skeletal Myoblast Cell-Sheet Transplantation in a Rat Ischemic Cardiomyopathy Model.	Tissue Eng Part A	20(3-4)	728-39	2014

Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y.	Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction	Surg Today	43(9)	970-6	2013
Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y.	Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model	Circ J	78(1)	222-31	2013
Shudo Y, Miyagawa S, Nakatani S, Fukushima S, Sakaguchi T, Saito A, Asanuma T, Kawaguchi N, Matsuura N, Shimizu T, Okano T, Sawa Y	Myocardial layer-specific effect of myoblast cell-sheet implantation evaluated by tissue strain imaging	Circ J	77(4)	1063-72	2013
Shudo Y, Cohen JE, Macarthur JW, Atluri P, Hsiao PF, Yang EC, Fairman AS, Trubelja A, Patel J, Miyagawa S, Sawa Y, Woo YJ	Spatially oriented, temporally sequential smooth muscle cell-endothelial progenitor cell bi-level cell sheet neovascularizes ischemic myocardium.	Circulation	128	S59-68	2013
Uchinaka A, Kawaguchi N, Hamada Y, Mori S, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N	Transplantation of myoblast sheets that secrete the novel peptide SVVYGLR improves cardiac function in failing hearts	Cardiovasc Res	99(1)	102-10	2013
Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T	Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system.	PLoS ONE	8(6)	e66274	2013
Saito S, Miyagawa S, Sakaguchi T, Imanishi Y, Iseoka H, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y.	Myoblast sheet can prevent the impairment of cardiac diastolic function and late remodeling after left ventricular restoration in ischemic cardiomyopathy.	Transplantation	Jun 15;93(11)	1108-15	2012

Okura H, Saga A, Soeda M, Miyagawa S, Sawa Y, Daimon T, Ichinose A, Matsuyama A.	Intracoronary artery transplantation of cardiomyoblast-like cells from human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction and survival in a swine model of chronic myocardial infarction.	Biochem Biophys Res Commun	425	859-65.	2012
Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T.	Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling.	BMC Cell Biol.	13	21	2012
Okura H, Saga A, Soeda M, Ichinose A, Matsuyama A.	Adipose Tissue-Derived Multi-lineage Progenitor Cells as a Promising Tool for In Situ Stem Cell Therapy.	Current Tissue Engineering,	1	43	2012
Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H.	Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction.	J Hepatol.	Sep;57(3)	628-36	2012
Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H.	The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets.	Biomaterials.	Jun;33(18)	4526-34	2012
Tashiro K., Kawabata K., Omori M., Yamaguchi T., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Mizuguchi H.	Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction.	Stem Cell Res.	Mar;8(2)	300-11	2012

<p>Takayama K, Inamura M, Kawabata K., Katayama K., Higuchi M., Tashiro K., Nonaka A., Sakurai F., Hayakawa T., Furue MK., Mizuguchi H</p>	<p>Efficient Generation of Functional Hepatocytes from Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by HNF4α Transduction.</p>	<p>Mol. Ther.</p>	<p>20(1)</p>	<p>127-137</p>	<p>2012</p>
--	---	-------------------	--------------	----------------	-------------