

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K09104  
研究課題名(和文) 大動脈石灰化因子(アポリポ蛋白E)を介した肝内在性NK細胞機能制御機構の解明  
研究課題名(英文) Analysis of the regulatory mechanism of liver resident NK cell function through aortic calcification factor (apolipoprotein E)  
研究代表者  
大平 真裕(OHIRA, MASAHIRO)  
広島大学・病院(医)・助教  
研究者番号：30397947  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大動脈石灰化がアポリポ蛋白E(ApoE)を介して肝内在性ナチュラルキラー(NK)細胞の抗腫瘍活性に与える影響を解明した。マウスモデル及びヒトの肝切除症例の解析を行い、血管保護作用を持つオステオプロテゲリン(OPG)が肝内在性NK細胞活性を低下させ、肝腫瘍増大の一因であることを明らかにした。本研究成果は、肝臓内のOPGを標的とした新規抗癌剤の開発に向けた礎となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
高齢化社会の影響で大動脈石灰化症例は増加しており、心血管合併症のみならず癌増殖や外科手術後の合併症が懸念されている。本研究成果は、大動脈石灰化が肝臓内免疫に与えるメカニズムを初めて明らかにしたもので、特に、肝臓内の抗腫瘍免疫で重要な役割を果たすNK細胞機能低下機構が証明された。この結果から大動脈石灰化による癌増殖に対する新規抗癌治療法開発につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effect of aortic calcification on the antitumor activity of liver resident natural killer (NK) cells via apolipoprotein E (ApoE). We analyzed mouse models and human liver resection cases and found that osteoprotegerin (OPG), which has vasoprotective effects, decreased liver resident NK cell activity and contributed to the increase in liver tumors. The results of this study provide a basis for the development of novel anticancer drugs targeting OPG in the liver.

研究分野：消化器外科学

キーワード：NK細胞 肝細胞癌 動脈石灰化 肝臓内免疫

## 1. 研究開始当初の背景

臨床上肝切除を行う肝臓癌は、原発性肝癌のみならず大腸癌や胃癌の肝転移症例（肝臓癌は2017年統計で5番目に多い癌）が含まれる。肝臓癌に対する肝切除は唯一の根治療法だが、患者層の高齢化が進んでいる。高齢化に伴い、脂質異常から大動脈石灰化を来す。アポリポ蛋白E(ApoE)は脂質代謝のホメオスタシスを司り、血管内皮の石灰化を抑制する。つまり、ApoE機能低下は動脈石灰化を引き起こす。大動脈石灰化は心血管リスクを高めるのみならず、外科手術後の合併症や生存率に悪影響を与えると近年報告されている。

我々の臨床データでは、大動脈石灰化が肝臓癌肝切除後の再発リスクであった(Imaoka Y, Ohira M. Liver Transpl, 2019)。つまり、大動脈石灰化が手術部位の炎症や血流・抗腫瘍免疫に影響を及ぼしていることが推測される。

肝臓内には、他臓器と異なり強力な抗腫瘍活性を持つ肝内在性NK細胞が存在する。我々は、肝内在性NK細胞の抗腫瘍活性低下が肝切除後に低下し、腫瘍増大に関与することを報告した(Ohira M. J Clin Invest, 2009. Ohira M. Transplantation, 2006. Ishiyama K, Ohira M. Hepatology, 2006)。また、肝臓移植ドナー肝内在性NK細胞を活性化して肝癌合併肝臓移植患者に投与する細胞免疫療法を日本及び米国で行い、特にミラノ基準を超える進行肝細胞癌の無再発生存率を改善させた(Ohira M. Cell Transplantation, 2012. Ohira M. Transplant Proc, 2013. ClinicalTrials.gov # NCT01147380)。つまり、肝臓癌肝切除後の再発リスクを低下させるためには、肝内在性NK細胞活性を維持・増強させることが重要であると考えられる。

本研究の学術的な「問い」は、高齢化社会における大動脈石灰化が脂質代謝のホメオスタシスを司るApoEを介して肝臓内腫瘍免疫のうち強力な抗腫瘍活性を持つ肝内在性NK細胞活性に影響を及ぼすか、である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、大動脈石灰化が肝臓内免疫、特に肝内在性NK細胞の抗腫瘍活性にApoEが与える影響を解析し、その制御機構を解明することである。高齢化社会の影響で大動脈石灰化症例は増加しており、心血管合併症のみならず癌増殖や外科手術後の合併症へ関連することが報告されている。大動脈石灰化と外科疾患との関連に注目が集まっているが肝臓内抗腫瘍免疫を修飾するという報告はない。我々はこれまで、肝内在性NK細胞が他のNK細胞と異なり強力な抗腫瘍活性を有することを報告してきた。さらに、肝移植ドナー肝内在性NK細胞を用いた肝臓癌肝移植患者に対する肝癌再発抑止を目的とした細胞免疫療法を行ってきた。我々の強みである肝内在性NK細胞活性の解析手法を用いて、修飾メカニズムと大動脈石灰化に関わるApoEとの関連を明らかにする。本研究結果は大動脈石灰化による癌増殖に対する新規抗癌治療法開発(例えば脂質代謝異常に用いられるスタチン製剤をベースとした新規抗癌剤開発)につながる可能性がある。

## 3. 研究の方法

### (1) ApoEを介した肝内在性NK細胞機能の制御機序の解明

脂質代謝のホメオスタシスを司るApoE機能不全による大動脈石灰化マウスモデル(ApoE K0)を用いて、大動脈石灰化が肝内在性NK細胞の形態及び機能に与える解析する。

フローサイトメトリーを用いて肝内在性NK細胞の表現型、細胞内染色を用いたサイトカイン産生能解析とSTAT, Tim-1, NFkB, SP-1などのNK細胞内の抗腫瘍分子TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)表出に関わるシグナル解析を行う。肝内在性NK細胞の肝癌細胞株に対する抗腫瘍活性をクロミウム放出試験で解析する。本研究により、大動脈石灰化モデルの肝内在性NK細胞の表現型や抗腫瘍活性におけるApoEの制御機構が明らかとなる。

### (2) 肝切除後肝腫瘍増殖におけるApoE関連機能の解明

マウス肝切除、肝転移モデルを用いて、ApoEが肝内在性NK細胞の抗腫瘍活性及び肝腫瘍増殖に与える影響を解析する。また、肝癌腫瘍株のApoEノックダウンによる腫瘍増殖能、浸潤能を評価する。

ApoE K0及びWTマウスを肝切除して、肝内在性NK細胞のフェノタイプ及び抗腫瘍活性、肝臓内組織中の液性因子(サイトカイン・ケモカイン)を解析する。ApoE K0及びWTマウスの肝切除後肝転移モデルを用いて、in vivoにおける肝内在性NK細胞の抗腫瘍活性を解析する。さらに、増殖した肝腫瘍の細胞周期・転移・アポトーシスに関与するシグナルをRT-PCR及びウエスタンブロッティング法で解析する。肝癌腫瘍株のApoEをノックダウンすることで、ApoEシグナルが肝癌腫瘍株増殖に関与するか否かを解析する。本研究により、ApoEが肝切除、肝転移に関与する因子が明らかとなる。

### (3) 肝切除大動脈石灰化症例におけるApoEの意義

約200症例の肝癌組織サンプルを用いて、大動脈石灰化と肝組織ApoE、肝臓内NK細胞のフェ

ノタイプ解析、細胞傷害性解析、予後因子との関連について解析する。ApoE の一塩基多型と大動脈石灰化、予後との関連についても解析する。

当科で保存されている肝細胞癌肝切除サンプルの肝癌組織を用いて、肝組織 ApoE の免疫染色、血清中の ApoE 測定、肝内在性 NK 細胞のフェノタイプ解析・機能解析をフローサイトメトリーで行う。脂質代謝に影響を与える ApoE の一塩基多型と大動脈石灰化・肝内在性 NK 細胞機能と予後との関連を解析する。本研究により肝癌肝切除の臨床における ApoE と肝内在性 NK 細胞の役割が明らかとなる。

#### 4. 研究成果

##### (1) ApoE を介した肝内在性 NK 細胞機能の制御機序の解明

大動脈石灰化マウス (ApoE KO) の肝内在性 NK 細胞は、野生型マウス (WT) と比較して有意に活性化マーカー (CD69, TRAIL) が低下しており、肝癌細胞株に対する細胞傷害活性が低下していた (図 1)。血管石灰化の血管保護因子であるオステオプロテゲリン (OPG) は、TRAIL の阻害物質として知られている。そこで、大動脈石灰化マウスでは産生された OPG が肝内在性 NK 細胞活性を低下させるのではないかと仮説を立てた。ApoE KO マウスは末梢血、肝内ともに OPG 濃度が上昇していた (図 2)。肝内在性 NK 細胞と OPG を共培養すると、濃度依存性に TRAIL 発現が低下し、肝癌細胞株に対する細胞傷害活性が有意に低下した。以上の結果から大動脈石灰化が肝内在性 NK 細胞機能低下に OPG が関与している可能性が示された。

##### (2) 肝切除後肝腫瘍増殖における ApoE 関連機能の解明

大動脈石灰化患者は肝癌肝切除後の無再発生存率が低下した臨床解析を基に、大動脈石灰化マウス (ApoE KO) の肝切除モデルで解析を行った。WT マウスと比較して ApoE KO マウスは肝切除後に TRAIL, CD69, NKG2D が有意に低下する。また肝切除後肝転移モデルにおいて、WT マウスと比較して ApoE KO マウスは腫瘍の増殖が認められた。一方で、OPG KO マウスの肝切除を行うと WT マウスと比較して肝内在性 NK 細胞の活性は保たれており、肝腫瘍の増殖を抑制した。これらの結果から、大動脈石灰化は肝切除による侵襲で肝内在性 NK 細胞活性が著明に低下し、そのメカニズムとして OPG が関与していることが明らかとなった。

(3) 肝切除大動脈石灰化症例における ApoE の意義  
ヒトにおける大動脈石灰化が肝内在性 NK 細胞機能に及ぼす影響について解析するために、肝移植ドナーの肝灌流液中のリンパ球を IL-2 存在下で OPG と共培養した。マウス同様に、ヒトにおいても OPG 濃度依存性に肝内在性 NK 細胞活性は低下した。当院の肝細胞癌に対する初回肝切除 128 例に対する検討において、血中 OPG 濃度は無再発生存の独立した予後規定因子であり、OPG 高値群は有意にその予後が不良であった (図 4)。以上より、ヒトにおいても OPG が大動脈石灰化による肝内在性 NK 細胞活性低下の一因であることが明らかとなった。また、大腸癌肝転移に対する肝切除症例の検討においても、大動脈石灰化症例は無再発生存率が低下することが明らかとなった (Imaoka K. Int J Colorectal Dis 2023)。

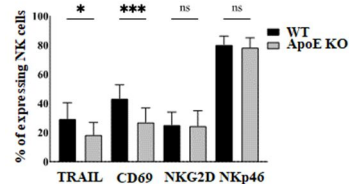


図 1: 肝内在性 NK 細胞活性 B6 野生型マウス (WT) と大動脈石灰化マウスモデル (ApoE KO) の活性化マーカーの比較

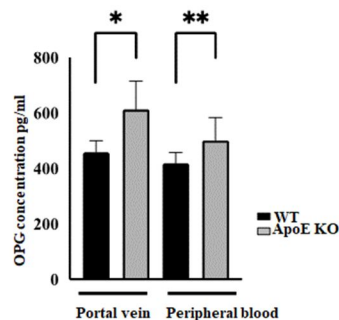


図 2: マウス OPG 濃度比較 B6 野生型マウス (WT) と大動脈石灰化マウスモデル (ApoE KO) の門脈血中 OPG 濃度 (左) と末梢血中 OPG 濃度 (右)。

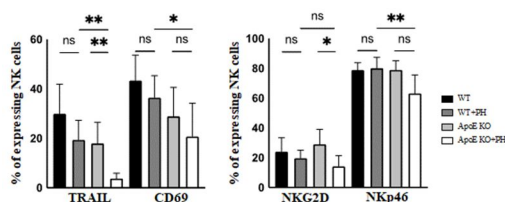


図 3: 肝切除後のマウス肝内 NK 細胞活性 B6 野生型マウス (WT) と大動脈石灰化マウスモデル (ApoE KO) の肝切除を行い、肝切除前後の肝内在性 NK 細胞活性化マーカーを比較した。

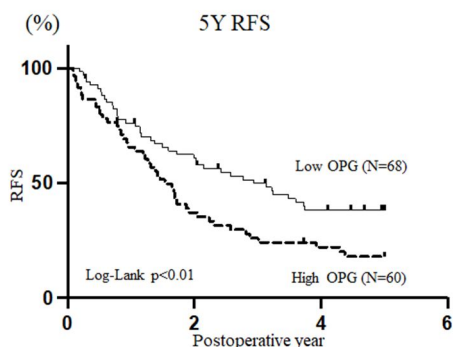


図 4: 肝細胞癌肝切除後無再発生存率 肝細胞癌に対する初回肝切除 128 例を血清 OPG 高値 (60 例) と低値 (68 例) に分けて、無再発生存率を比較した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Imaoka Yuki, Ohira Masahiro, Sato Koki, Imaoka Kouki, Kuroda Shintaro, Tahara Hiroyuki, Kobayashi Tsuyoshi, Ide Kentaro, Tanaka Yuka, Ohdan Hideki	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of abdominal aortic calcification on clinical outcomes following initial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 149 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohira Masahiro, Hotta Ryuichi, Tanaka Yuka, Matsuura Toshiharu, Tekin Akin, Selvaggi Gennaro, Vianna Rodrigo, Ricordi Camillo, Ruiz Phillip, Nishida Seigo, Tzakis Andreas G., Ohdan Hideki	4. 巻 71
2. 論文標題 Pilot study to determine the safety and feasibility of deceased donor liver natural killer cell infusion to liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 589 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-03005-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Imaoka Yuki, Sato Koki, Ohira Masahiro, Imaoka Kouki, Yano Takuya, Nakano Ryosuke, Tanaka Yuka, Ohdan Hideki	4. 巻 6
2. 論文標題 Acute portal hypertension using portal vein ligation abrogates TRAIL expression of liver resident NK cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 2551 ~ 2564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 IMAOKA YUKI, OHIRA MASAHIRO, SATO KOKI, IMAOKA KOUKI, BEKKI TOMOAKI, NAKANO RYOSUKE, KURODA SHINTARO, TAHARA HIROYUKI, IDE KENTARO, KOBAYASHI TSUYOSHI, TANAKA YUKA, OHDAN HIDEKI	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Abdominal Aortic Calcification After Major Hepatobiliary Pancreatic Surgery: A Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5983 ~ 5989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.16109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Masahiro, Imaoka Yuki, Sato Koki, Imaoka Koki, Nakano Ryosuke, Tanimine Naoki, Tahara Hiroyuki, Ide Kentaro, Kobayashi Tsuyoshi, Tanaka Yuka, Ohdan Hideki	4. 巻 7
2. 論文標題 A phase I/II study of adoptive immunotherapy using donor liver graft-derived natural killer cells to prevent bloodstream infection after liver transplantation: a study protocol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41231-022-00126-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Masahiro, Kobayashi Tsuyoshi, Tanaka Yuka, Imaoka Yuki, Sato Koki, Imaoka Koki, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Adoptive immunotherapy with natural killer cells from peripheral blood CD34+ stem cells to prevent hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy: a study protocol for an open-label, single-arm phase I study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e064526 ~ e064526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2022-064526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Seiichi, Ohira Masahiro, Tanaka Yuka, Ide Kentaro, Tahara Hiroyuki, Kuroda Shintaro, Tanimine Naoki, Dorskali Marlen, Hotta Ryuichi, Yano Takuya, Nakano Ryosuke, Imaoka Yuki, Sato Koki, Imaoka Kouki, Kobayashi Tsuyoshi, Ohdan Hideki	4. 巻 22
2. 論文標題 Adoptive immunotherapy overcomes genetic susceptibility to bloodstream infections due to fc-gamma receptor polymorphisms after liver transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 2392 ~ 2400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.17113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imaoka Kouki, Shimomura Manabu, Shimizu Wataru, Akabane Shintaro, Ohira Masahiro, Imaoka Yuki, Yoshinaka Hisaaki, Ono Kosuke, Mochizuki Tetsuya, Matsubara Keiso, Bekki Tomoaki, Hattori Minoru, Ohdan Hideki	4. 巻 38
2. 論文標題 Effect of abdominal aortic calcification on the prognosis and recurrence of colorectal cancer stages II/III: A retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Colorectal Disease	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00384-023-04321-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 外科治療における一塩基多型の役割
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Ohira
2. 発表標題 Novel cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (KM-CART) for refractory ascites in candidates for liver transplantation
3. 学会等名 ILTS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Imaoka, Masahiro Ohira
2. 発表標題 Portal hypertension abrogates TRAIL expression of liver resident NK cells via IL-33
3. 学会等名 ATC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Ohira
2. 発表標題 Adjuvant Immunotherapy For Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma Using Donor Liver-derived Natural Killer Cells
3. 学会等名 ATC2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤幸毅 大平真裕
2. 発表標題 肝内在性NK細胞におけるAryl hydrocarbon receptor (AhR)を介した細胞内シグナル伝達の解析
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今岡洸輝 大平真裕
2. 発表標題 動脈硬化が肝内免疫に与える影響についての検討
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Ohira
2. 発表標題 Adjuvant immunotherapy for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma using donor liver derived natural killer cells
3. 学会等名 American Transplant Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝臓移植の現状と問題点
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 脳死肝移植の課題と対策
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今岡祐輝、大平真裕
2. 発表標題 門脈結紮による門脈圧亢進に伴う肝臓内NK細胞抗腫瘍活性の低下
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤幸毅、大平真裕
2. 発表標題 Anti-tumor effect of liver-resident NK cells activity via the aryl hydrocarbon receptor (AhR)
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 新規適応基準における肝癌肝移植症例の検討
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 今岡祐輝、大平真裕
2. 発表標題 肝細胞癌肝切除後におけるGNRIの臨床的意義
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 新基準導入後の肝癌に対する肝移植の現状
3. 学会等名 第56回日本肝癌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今岡祐輝、大平真裕
2. 発表標題 Clinical factors of decreased anti-tumor activity of liver-resident NK cells
3. 学会等名 第32回肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 再発肝癌に対する肝切除の治療意義-HiSCO多施設肝癌データベース検討
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤幸毅、大平真裕
2. 発表標題 Analysis of intracellular signaling mediated by the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in liver-resident NK cells
3. 学会等名 ILTS 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝細胞癌に対するサルベージ肝移植の現状と対策
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 Clinical efficacy of adjuvant immunotherapy for liver transplant recipients with exceeding Japan criteria of hepatocellular carcinoma using donor liver derived natural killer cells
3. 学会等名 American Transplant Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 Phase I study of adjuvant immunotherapy using donor liver derived NK cells for preventing HCC recurrence after liver transplantation
3. 学会等名 ILTS 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡祐輝、大平真裕
2. 発表標題 Portal Hypertension Inhibits The Antitumor Effect Of Liver-resident Nk Cells Through Il-33 Signal
3. 学会等名 American Transplant Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝臓癌合併肝臓移植における新基準症例の検討
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝切除後の肝内在性NK細胞活性低下メカニズムの解明
3. 学会等名 JDDW2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 新基準における肝細胞癌合併肝臓移植症例の検討
3. 学会等名 第40回日本肝移植学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡洸輝、大平真裕
2. 発表標題 Atherosclerosis Reduced Anti-Tumor Activity of Liver-Resident NK Cells
3. 学会等名 American Transplant Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡洸輝、大平真裕
2. 発表標題 動脈硬化が肝内在性ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を低下させる
3. 学会等名 第19回癌免疫治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡洸輝、大平真裕
2. 発表標題 オステオプロテゲリンが肝内在性ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍活性を低下させる
3. 学会等名 第40回日本肝移植学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡洸輝、大平真裕
2. 発表標題 大動脈石灰化が病理学的ステージII, III大腸癌術後の予後や再発に及ぼす影響についての検討
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡洸輝、大平真裕
2. 発表標題 オステオプロテゲリンが肝内在性ナチュラルキラー細胞の抗腫瘍効果を低下させる
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝癌に対する肝移植症例の検討
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平真裕
2. 発表標題 肝移植後の肝細胞癌に対するNK細胞療法
3. 学会等名 Liver Transplant Postoperative Management Forum 2023 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------