

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：20101
 研究種目：基礎研究(B)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22390259
 研究課題名（和文）肝修復・肝再生における肝組織幹細胞の臨床的・基礎的役割に関する
 基盤的研究
 研究課題名（英文）Clinical and Basic Researches of Hepatic Stem Cells on
 Liver Regeneration as Defense Mechanism.
 研究代表者
 平田 公一(HIRATA KOICHI)
 札幌医科大学・医学部・教授
 研究者番号：50136959

研究成果の概要（和文）：以下の基礎的研究、臨床的研究の成果を得られた。

【研究 1】NASH 関連肝硬変に対する 2/3 肝切除を急性肝不全モデル(CDAA 授与モデル)に対し行ない、そこに肝細胞移植(HT)の効果を検討したところ、術前 HT による急性肝不全防止効果が証明された。

【研究 2】肝切除前後の周術期肝機能評価について、GSA を用いた ABC 曲線が構成する結果の統計学的処理を、慢性肝炎(CH)、肝硬変(LC)等を合併した肝切除例についてその有用性を AUC により比較検討したところ GSA の HH15 と LHL15 の双方因子について有用性が示唆され、ABC の優秀性が伺われ、ABC は新規機能評価因子と考えられた。

研究成果の概要（英文）：We have achieved the results by the clinical and basic studies.

【Study 1】We developed a rat model of acute liver failure after 2/3 partial hepatectomy (PH) for non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related cirrhosis. The mechanism by which HT improved the survival of the model rats was examined in short- and long-term investigations. Overall survival was significantly longer in the HT group than the non-HT group (7-day survival rates: 46.7% and 7.7%, respectively). Preoperative HT might improve the survival of rats with NASH-related cirrhosis after PH by preventing the host hepatocytes from accelerating their growth and falling into apoptosis.

【Study 2】We developed software to calculate the pixels of interest in the area between the hepatic and heart curves (ABC) of 99mTc-galactocyl human serum albumin (GSA) scintigraphy. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated for evaluation of Child-Pugh score grade B (Child B), pathological chronic hepatitis (CH), and liver cirrhosis (LC). We developed a novel liver functional indicator, the ABC, to count radioactivity in sequence.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2010 年度 | 8,800,000 | 2,640,000 | 11,440,000 |
| 2011 年度 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |
| 2012 年度 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |
| 総計 | 14,800,000 | 4,440,000 | 19,240,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：肝臓外科学、肝再生、組織肝細胞、細胞移植、肝予備能

1. 研究開始当初の背景

肝幹細胞は、肝実質細胞と胆管上皮細胞へ分化しうる両能性(bipotentiality)を有する。成熟肝に少数の存在を認め、肝修復・肝再生に主要な役割を果たしていると思定されている。その機能と増殖に対し人為的制御が可能になると、安全な肝切除の予知予測や、重症肝障害や肝不全の治療に結びつくことが考えられる。肝幹細胞については、各種の報告があるが、これら各種報告の見られる幹細胞は同一のものか否かについては、明らかでない。AFP、CK19、DKK1、A16、CD45、EpCAMなどの肝幹細胞の指標についてはその特性として紹介されている。これまでに教室では、ヒトあるいはマウス、ラットの肝幹細胞としての小型肝細胞を分離・培養に成功し、その再現性を確認してきた(Mitaka et al. *Hepatology* 1992;16:440-7, Sasaki K, Hirata K, et al. *Cell Transplant* 2008; 17:1221-30)。そのような研究実績を重ねてきた経緯の中で、障害肝治療として、肝幹細胞応用すなわち細胞移植により肝実質領域を置換(repopulation)することへ期待が寄せられている。この分野の正確な研究については、これまでも動物細胞を用いた実験的研究範囲にとどまり、実験的成果を得たものとしてはオーバル細胞、マウス ES 細胞あるいは胎児肝幹細胞などがあげられている。無処置肝に生着したとの実績のある研究はヒトの Wilson 病モデルとして名高い LEC ラットに対するオーバル細胞移植のみである。われわれが用いる小型肝細胞はその意味でオーバル細胞に匹敵する能力を有する幹細胞であると認識している。小型肝細胞およびその周辺に位置する類縁細胞による肝病態の制御技術が次代の肝修復・再生医学の主役として期待される。

動物肝細胞移植による細胞置換(Shibata C, Hirata K et al, *Liver Transpl* 2006;12:78-87)等に加え、肝線維化制御治療(Kikuchi H, Hirata K et al. *Wound Repair Regen* 2007;15:881-8), ヒト肝からの progenitor 細胞分離(Sasaki K, Hirata K, et al *Cell Transplant* 2008;17:1221-30), ラット肝幹細胞の遺伝子導入による肝幹細胞のインスリン産生化などの膵内分泌細胞化(Kawasaki H, Hirata K et al. *J Hepato-biliary Pancreat Surg* 2008; 15:310-9, 同 2008:403-9), 肝再生におけるプロテアーゼインヒビターの役割(Nobuoka T, Hirata K, et al, *Liver Int* 2009; 29:979-87), ヒト肝再生への HGF の影響(Mizuguchi T, Hirata K et al. *J Gastrointest Surg*, 2009;13:325-33)などの多くの経験を重ねてきた。小動物と、ヒト肝幹細胞の移植研究の達成が可能となったと考えられる。

次の課題として今日の高度な消化器外科

周術期管理によって日常外科臨床が円滑に成されている中で、稀ながらも高額治療継続を必要とする臓器不全、なかでも肝不全の発生がある。その診断については必ずしも永代に渡りうる定義や評価法があるとは言えず、さらなる厳格な臨床のために、肝予備能・再生能の質と量の両面から高質な肝予備能・再生能評価法の確立が望まれている。特に、肝不全時の低肝予備能症例の厳密な機能判定にて確信をもって治療方針を立てることができぬことが課題として残されている。これまで教室では手術あるいは重症感染性侵襲に伴う非閉塞性胆汁うっ滞や可逆的・不可逆的肝不全の発生機序に関する臨床的・基礎的研究の経緯がある。肝微小循環としての類洞内細胞変化と肝実質細胞死との関与(Hirata K et al, *Lab Invest* 1980; 41:869-874)や肝類洞血管内皮細胞の特異マーカーとしてのモノクロナル抗体作製とそれを応用した肝病態解析(Ohmura T, Hirata K et al, *J Histochem Cytochem* 1993; 41:1253-1257)に始まり、その後、術前減黄と免疫担当細胞機能の相関、肝特異的マーカーを用いた肝予備能評価法(Mizuguchi T, Hirata K, et al. *World J Surg* 2004;28: 971)などの臨床的研究がある。さらに近年では、毛細胆管に関わる分子と接着装置に関わる分子を中心とした肝予備能評価に関わりうる分子を探る基礎研究を実践してきた(Ohshima H, Hirata K, et al. *J Cell Biochem* 2008;104:68-81)。この他 couplet 肝細胞を用いた胆汁排泄研究(Ikeda S, Hirata K et al., *Surgery* 2003;133:101)、in vitro 下での三次元類肝組織作成研究(Sugimoto S, Hirata K et al., *Tissue Eng.*, 2005;11:626)、また再生肝あるいは成熟肝細胞や組織幹細胞の毛細胆管機能や肝実質細胞機能における間葉系細胞の関与についての研究(Sudo R, Hirata K, et al, *J Cell Physiol* 2004;199:252)、iNOS の肝細胞への関与(Kukita K, Hirata K, et al, *J Surg Res* 2005;125:78)、線維化の肝細胞機能への影響(Kawamoto M, Hirata K, et al, *World J Gastroenterol* 2006;12:4325-30)などの研究で肝病態を多面的に基礎的解析を可能とする研究条件がそろいつつある。

2. 研究の目的

肝組織幹細胞(以下、肝幹細胞)の機能と増殖に対し人為的制御が可能になると、肝切除後の安全な予知予測や、重症肝障害の治療成績向上に結びつくことが考えられる。その一策として肝幹細胞移植により肝実質領域を置換(repopulation)への期待が寄せられている。とくに申請者らが報告を繰り返してきた小型肝細胞を用いた動物実験での細胞移植研究を、その後に成人ヒト肝より小型肝細胞を分離同定しえていることで次のステップ

としてヒト小型肝細胞を動物肝への移植あるいは動物肝硬変への小型肝細胞移植を試みる時期を迎えている。そこで術後肝不全の発生を軽減すべく残肝機能の改善効果を期待した治療法として肝細胞移植の可能性を検討した。また、肝細胞移植において異所性に生着したドナー肝細胞はレシピエントの肝機能を補填できることも証明されており、肝切除を回避できない肝機能不良例の肝細胞癌症例には術後における残肝機能補助を目的とした肝細胞移植も有用と考えられる。そこで、脂肪肝から肝硬変へ移行しうるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食(以下 CDAA 食)によるラット肝硬変モデルを作成し、肝切除の負荷に対し、肝細胞移植が肝機能補助治療として有用か否かまたその安全性に関し検討した。

臨床研究としては、肝機能は肝線維化の進行に伴って悪化するが、これまで様々な血清蛋白質が術前肝機能評価のための評価指標として提唱されているが、特定の蛋白質が肝線維化の程度や経過をどのように反映するのかに関しては明確な基準がない。99mTc-ガラクトシルヒト血清アルブミン(以下 99mTc-GSA)シンチグラフィは、肝機能評価として最も良い指標の一つと提唱されている。時間放射能集積曲線は、99mTc-GSA が肝臓に集積していく状態と心臓での消失していく状態を継時的に描出している。この時間放射能集積曲線における検査開始後 15 分時の心-肝カウント比率が HH15(血中における停滞率を示す指標)や LHL15(肝臓への集積率を示す指標)の算出に使用されている。しかし、これまでの 99mTc-GSA シンチグラフィの時間放射能集積曲線は、曲線が常に線形ではなく、肝機能が正常の場合は上方へ大きく凸面であり、肝機能が不良な場合には限りなく直線に近いという実態に着目し、時間放射能集積曲線の肝集積曲線と心消褪曲線で囲まれた領域(肝心集積曲線間面積)を計測することを可能にしたソフトウェアを開発した。本研究においては、肝心集積曲線間面積の肝切除術前における肝機能指標としての有用性に関して評価することを目的とした。

3. 研究の方法

上記基礎的研究については、以下の如くである。

成熟雌 DPPIV(-)F344 ラットに CDAA 食を 12 週間給餌し、脂肪性肝炎・肝硬変に至るモデルを作成した。肝切除 24 時間前に分離肝細胞を脾臓に移植後、肝切除を行い、予後解析及び定点解析を行なった。移植細胞の置換率に関しては DPPIV 活性染色および SRY 遺伝子のプライマーを用いて PCR 解析を行なった。移植細胞による予後改善が示唆された。臨床研究では、術後肝不全と Grade IV 以上の合

併症を指標とし、評価指標を 4 段階に分け 12 段階にスコアリング化した。CT 肝容積計測は MDCT による 4 相動態解析にて行なった。ICGR 15、ATIII、手術時間、修正基準スコア、損失肝容積について AUC から術後肝不全の予測推定を検討し、一定の限界値が求められた。

上記臨床的研究については、下記の如くである。

幹細胞機能評価・肝再生予知に関する研究。研究 1 で得られた移植肝を用い、Ki67 と CK8 の二重染色により増殖活性を解析した。アポトーシスの解析は cleaved caspase-3、Annexin V の発現を測定した。移植群では組織中 PCNA および NF κ B が非移植群と比較し有意に高く発現していた。TUNEL 染色陽性細胞数は非移植群において有意に増加し、組織中の cleaved caspase-3、Annexin V の発現も非移植群で発現増加していた。DPPIV 活性染色と CD44 又は SE-1 の免疫二重染色では移植細胞がアルブミンの他、Ki67 の陽性も確認した。臨床的研究では、99mTc-GSA シンチグラフィにより取得した時間放射能集積曲線から得られる領域(以下 ROI)をピクセル数で計測し、ROC 解析にて病理組織学的背景に対する応答性を AUC を用いて各種因子を比較したところ、LC 群では多くの指標が優位に抽出された。

4. 研究成果

1. 小型肝細胞特殊マーカーを用いた肝細胞評価・肝再生・修復能予知を目指した研究

choline deficient 食 (CDAA) を 12 週間投与することにより、組織の 23 \pm 3.45% に線維化が起こる安定した肝硬変モデルを作製した。この肝硬変ラットに対して 70% 肝切除を施行すると、その生存期間は 2.67 \pm 0.75 日であった。一方、Collagenase perfusion 法により得られた新鮮肝細胞 1.0 \times 10⁷ 個を脾臓内に移植する肝細胞移植を施行後に 70% 肝切除を施行すると 5.11 \pm 0.78 日であり、有意な生存期間の延長を認めた。以上の実験に関しては、新鮮肝細胞および肝前駆細胞とされる小型肝細胞において条件検討を行ったが、新鮮肝細胞においてより良好な結果を得た。この結果は小型肝細胞の増殖能は旺盛であるが、その幼若さゆえ、肝機能代替の面では未だ検討の余地があるものと考えられた。移植後早期においてはレシピエント肝への移植細胞の生着はわずかであったが、DPPIV 活性染色および性染色体の解析により、移植細胞の経時的な増加を認めた。

Ki67 index による細胞増殖能の解析では、肝細胞移植群の増殖能は有意に高く、また TUNEL 法による解析では肝細胞移植群の Apoptosis 細胞数は有意に少なかった。更に、細胞内シグナル伝達因子の発現解析では、増殖に関連する PCNA、STAT3 の核内蛋白発現が肝細胞移植群で増加し、アポトーシスに関連

する Cleaved caspase-3 は、非移植群で増加していた。従って肝細胞移植は肝硬変における肝切除術に対して、肝細胞増殖を促進しアポトーシスを抑制していたことが示され、これが生存期間の延長に寄与したものと考えられた。

2. 肝細胞の分離およびハイブリッドキメラ動物作製に関する研究

ヒト肝組織より成熟肝細胞および小型肝細胞を分離し、ハイブリッド移植実験に使用するために細胞の冷凍保存を行っている。ヒト肝細胞移植モデルとしてまず、高度免疫不全マウス3体に移植を行い、現在のところ解析中である。今後さらに移植実験をすすめ、キメラマウスの安定的作製を行う予定である。

3. 小型肝細胞特殊マーカーを用いた肝細胞評価・肝再生・修復能予知を目指した研究

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の増加は、臨床上的の問題となっている。Choline deficient食(CDAA)はNASHの動物モデルの一つとして有用であり、これを投与することにより肝硬変が起きることを確認した。この肝硬変ラットに対し70%肝切除術を施行すると平均生存期間は2.67±0.75日であったが、新鮮肝細胞1.0×10⁷個を移植した後に70%肝切除術を施行すると平均生存期間は5.11±0.78日と有意な延長を認めた。移植群においてレシピエント肝細胞における増殖能が有意に改善し、TUNEL法による細胞死は非移植群で高率に観察された。蛋白発現解析では、肝細胞移植群において細胞増殖に関連した蛋白の発現が有意に増加し、細胞死に関連した蛋白の発現は有意に減少していた。従って、肝細胞移植はNASHに関連した肝硬変における肝切除術に対して、肝細胞増殖を促進しアポトーシスを抑制することで生存期間の延長に寄与していたものと考えられた。

4. 肝再生能を予測する肝機能評価に関する臨床研究

肝再生を予測する肝機能評価は、多岐にわたる臨床的評価指標が存在している。本研究ではクラスター解析を行い、肝機能指標は5つのクラスターに分類された。分類されたクラスターを利用し、肝機能の改善治療を評価できる因子としてBTRを基準とし、同一クラスターおよび相違クラスターからALBおよびHGFによってALB-BTRおよびHGF-BTRを各々分類すると特定のサブグループにおいて無再発生存期間が短縮していることを証明した。また、肝機能の画像表評価法としてアジアロシンチグラフィにおいて継時的にGSAのスペクトカウンタを算出するソフトウェアを開発し、AACとした新規指標を開発した。従来のHH15やLHL15と比較し、肝炎や肝硬変の診断能としてAUCにおいて改善しており、AACは肝機能評価法として有用である

と考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携協力者には下線)

[雑誌論文] (計18件)

① Tanimizu N, Mitaka T. Role of Grainyhead-like 2 in the formation of functional tight junctions. Tissue Barriers, Commentaries, Jan;1(1) in press, 2013 査読有

② 平田公一. 肝硬変患者における集中治療. The World on Digestive Surgery. 12(2), 5, 2012 査読有

③ 平田公一、及能大輔、太田盛道、島宏彰、九富五郎、木村康利、水口徹. epithelial-mesenchymal transition(EMT)とは、Surgery Frontier, 19(3), 13-19, 2012 査読有

④ 河野豊、菊池尚平、宮西浩嗣、永島裕之、平川昌弘、田村文人、吉田真誠、高橋祥、高田弘一、林毅、佐藤勉、佐藤康史、滝本理修、小船雅義、川本雅樹、水口徹、平田公一、長谷川匡、加藤淳二. 非アルコール性脂肪性肝炎に細胆管細胞癌と肝細胞癌を合併した1例. 肝臓, 53(10), 615-623, 2012 査読有

⑤ 孫 誠一、木村 康利、今村 将史、今野 愛、鶴間 哲弘、目黒 誠、水口 徹、平田 公一. 胆道閉塞(解説/特集) 消化器外科 35(3) 301-309, 2012 査読有

⑥ 水口 徹、中村 幸雄、三高 俊広、平田 公一. 肝不全に対する再生医療(総説/特集) 侵襲と免疫 21(2) 59-65, 2012 査読有

⑦ 水口 徹、中村 幸雄、平田 公一、三高 俊広. 最新の脂肪酸バイオロジー研究 脂肪組織炎症(解説) Surgery Frontier, 19(4) 440-443, 2012 査読有

⑧ Shibata T, Mizuguchi T, Nakamura Y, Kawamoto M, Meguro M, Ota S, Hirata K, Ooe H, Mitaka T. Low-dose steroid pretreatment ameliorates the transient impairment of liver regeneration. World J Gastroenterol. Mar 7; 18(9): 905-914, 2012 Doi: 10.3748/wjg.v18.i9.905 査読有

⑨ 中村幸雄、水口徹、平田公一、三高俊広. 脂肪組織炎症. Surgery Frontier, 19(4), 64-67, 2012 査読有

⑩ 三高俊広、市戸義久、谷水直樹. 肝再生における幹細胞の機能. 肝胆膵, 65 巻、1号、37-46, 2012 査読有

⑪ Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Son S, Nakamura Y, Harada K, Shibata T, Ota S, Hirata K: Serum Antithrombin III Level is Well Correlated with Multiple Indicators for Assessment of Liver Function and Diagnostic Accuracy for Predicting Post-operative Liver Failure in Hepatocellular Carcinoma Patients. Hepatogastro-

enterology. 59, 551-557, 2012, DOI: 10.5754/hge10052 査読有

⑫ Mizuguchi T, et al: Serum antithrombin III level is well correlated with multiple indicators for assessment of liver function and diagnostic accuracy for predicting postoperative liver failure in hepatocellular carcinoma patients. Hepatogastroenterology Mar-Apr;59(114): 551-7. 2012 doi: 10.5754/hge10052. 査読有

⑬ Harada K, Mizuguchi T, Katagiri Y, Kawamoto M, Nakamura Y, Meguro M, Ota S, Sasaki S, Miyanishi K, Sonoda T, Mori M, Shinomura Y, Kato J, Hirata K: Area between the hepatic and heart curves of (99m)Tc-galactosyl-human serum albumin scintigraphy represents liver function and disease progression for preoperative evaluation in hepatocellular carcinoma patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012 Nov;19(6):667-73. doi:10.1007/s00534-011-0486-2. 査読有

⑭ Nakamura Y, Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Harada K, Ota S, Hirata K: Cluster analysis of indicators of liver functional and preoperative low branched-chain amino acid tyrosine ration indicate a high risk of early recurrence in analysis of 165 hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. Surgery 150, 250-262, 2011 DOI: 10.1016/j.surg.2011.06.001 査読有

⑮ Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Nakamura Y, Harada K, Kukita K, Hirata K: Prognostic impact of preoperative the branched-chain amino acid to the tyrosine ratio in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. J Gastrointest Surg. 15, 1433-1439, 2011 DOI: 10.1007/s11605-011-1566-y 査読有

⑯ Mizuguchi T, et al: Laparoscopic hepatectomy: a systematic review, meta-analysis and power analysis. Surg Today 41, 3-47, 2011 査読有

⑰ 水口徹、他: 消化器外科と再生医療-肝細胞移植研究の現状と将来展望. 消化器外科 33 巻 3 号, 373-380, 2010 査読有

⑱ 平田公一: -特集 必読最新の肝切除その1- 3. 最新の肝予備能評価. 臨床雑誌「外科」第 72 巻第 4 号 356-362, 2010 査読有

[学会発表] (計 18 件)

① 吉川大和、水口徹、平田公一、野水基義、三高俊広. Shedding of Lutheran/basal cell adhesion molecule (Lu/B-CAM) from hepatocellular carcinoma. 第 71 回日本癌学会学術

総会、2012 年 9 月 21 日、札幌

② 吉川大和、谷水直樹、水口徹、平田公一、野水基義、三高俊広. 「肝細胞癌における細胞接着分子ルテランの shedding メカニズムの解明」第 19 回肝細胞研究会、2012 年 6 月 29 日、札幌

③ 水口徹、川本雅樹、中村幸雄、目黒誠、佐々木茂、篠村恭久、宮西浩嗣、加藤淳二、三高俊広、平田公一. 「初回肝切除術 165 症例における術前 BTR の臨床意義に関する検討」第 47 回 日本肝臓学会総会、2012 年 6 月 7 日、金沢

④ 三高俊広. 肝再生、幹細胞研究が臨床医学にもたらす可能性「基調講演」第 48 回 日本肝臓学会総会、2012 年 6 月 7 日、金沢

⑤ Mizuguchi T, Kawamoto K, Meguro M, Nakamura Y, Harada K, Nobuoka T, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K: Extracorporeal hepatic inflow control method for pure laparoscopic liver resection. 7th Annual Academic Surgical Congress February 14-16, 2012 Las Vegas, NV, USA

⑥ Nakamura Y, Mizuguchi T, Ohe H, Kawamoto K, Meguro M, Ota S, Mitaka T, Hirata K: Hepatic Progenitor Cell Transplantation for Improving Survival after Liver Resection of Rat Non-alcoholic Steatocirrhotic Liver Model. 7th Annual Academic Surgical Congress, February 14-16, 2012 Las Vegas, NV, USA

⑦ 中村幸雄、水口徹、川本雅樹、太田盛道、目黒誠、信岡隆幸、木村康利、古畑智久、平田公一: 肝切除における創感染のリスク因子に関する検討 第 24 回外科感染症学会 2011.12.1 三重県

⑧ 中村幸雄、水口徹、川本雅樹、太田盛道、目黒誠、信岡隆幸、木村康利、古畑智久、平田公一、永島裕之、宮西浩嗣、加藤淳二: Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) による肝部分切除への応用に向けて 第 73 回臨床外科学会総会 2011.11.17 東京都

⑨ 中村幸雄、水口徹、三高俊広、平田公一: ラット肝硬変モデルにおける肝細胞移植の影響についての検討 第 66 回消化器外科学会総会 2011.7.13 愛知県名古屋

⑩ 市戸義久、今純子、大柴秀和、中村幸雄、谷水直樹、三高俊広. 「Thy1 陽性細胞移植における肝再生機構の解析」第 101 回日本病理学会総会、2011 年 4 月 28 日、東京

⑪ 中村幸雄、他: ラット肝障害モデルに対する肝細胞移植の影響についての検討 第 10 回日本再生医療学会総会 2011.3.1 東京都

⑫ Mizuguchi T, et al.: Cluster analysis of liver functional indicators and ALB-BTR classification to predict postoperative prognosis in 165 HCC patients. 6th Annual Academic Surgical Congress, 2011.2.1-3,

CA, USA,

⑬Hirata.K, et al.: Intrahepatic distribution, preservation and transplantation of hepatocyte progenitor cells isolated from adult liver in human and rat. 18th United European Gastroenterology Week 2010.10.23-27, Barcelona, Spain

⑭中村幸雄、他: ラット肝障害モデルに対する肝細胞移植の効果についての検討 第99回北海道癌談話会例会(第90回北海道医学大会腫瘍系分科会)2010.10.23 北海道札幌市

⑮中村幸雄、他: 肝硬変ラットモデルにおける肝細胞移植の有用性についての検討 J D D W 2010.10.13 神奈川県横浜市

⑯中村幸雄、他: 食餌により作成した肝障害ラットモデルにおける肝細胞移植の有用性についての検討 第17回肝細胞研究会 2010.6.18 秋田県

⑰水口 徹、他: 肝不全予測因子の多変量解析とクラスター解析による分類 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2010.5.26-28 宮城県仙台市

⑱中村幸雄、他: 肝硬変ラットモデルにおける肝細胞移植の肝機能改善効果についての検討 第110回日本外科学会定期学術集会 2010.4.8 愛知県名古屋市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平田 公一(HIRATA KOICHI)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50136959

(2) 研究分担者

三高 俊広(MITAKA TOSHIHIRO)

札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50231618

水口 徹(MIZUGUCHI TORU)

札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30347174

中村 幸雄(NAKAMURA YUKIO)

札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 50516648

目黒 誠(MEGURO MAKOTO)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50448601

川本 雅樹(KAWAMOTO MASAKI)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70404605

今村 将史(IMAMURA MASAFUMI)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00404608

山口 洋志(YAMAGUCHI HIROSHI)

札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 80457704

(H22)

山 直也(YAMA NAOYA)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20404709

巽 博臣(TATSUMI HIROOMI)

札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70404613

太田 盛道(OTA SHIGENORI)

札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 90457705

(3) 連携研究者

小島 隆(KOJIMA TAKASHI)

札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30260764

澤田 典均(SAWADA NORIMASA)

札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30154149