

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10672

研究課題名(和文)バンキング肝幹細胞の臨床応用に向けた橋渡し研究

研究課題名(英文)Translational research for clinical apply using liver stem cells from cell banking

研究代表者

水口 徹(MIZUGUCHI, TORU)

札幌医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：30347174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝再生移植のドナー細胞として肝幹細胞をCD45・TER119・CD31・EpCAM陰性、ICAM-1陽性細胞から分離する方法を確立。この細胞集団からは肝幹細胞のクローン細胞を樹立。また、Oncostatin Mで処理した細胞は、再生置換効率が改善。細胞採取効率を改善するために肝容積評価を対象となる25の研究を改めて検証。標準肝容積の算出法として3次元散布図に投影すると2つのクラスターに分類。肝親型前区細胞の自己再生性能に関してラミニンの構造異形体の関与を明らかにした。ヒアルロン酸を基質にした場合、CD44陽性の小型肝細胞が増殖しマトリゲルを基質とした条件下において細胞回収率と再移植率が向上した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドナー細胞の抗原同定によって移植細胞源を最小限にし、再生効率を向上したことは学術的意義のみならず実用化に向けて大きな意義を持つ。安定した細胞源の確保と再生置換効率の向上は双方を兼ね備える必要がある。細胞採取時の画像評価法としてこれまで様々なものが考案されてきた。クラスター解析によって2群に分類されることを明らかにしたことは、多くの研究が固有の仮説と理論に従って報告してきたと思われるが、多くが同じものを検証していたにすぎないことが判明したことは社会的意義が大きい。ドナー細胞の改善のみならず増殖環境の細胞外基質との関連を明らかにした意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We established a method to identify and separate liver stem cells from CD45-, TER119-, CD31-, EpCAM-negative, and ICAM-1-positive cells as donor cells for hepatocyte-transplantation. From this cell population, cloned liver stem cells were established. Besides, donor cells treated with oncostatin M had improved regeneration replacement efficiency. Twenty-five studies targeting liver volume assessment were collected and reviewed to improve donor collection efficiency. When projected on a three-dimensional scatter plot as a standard liver volume calculation method, it was found that it was classified into two clusters.

The involvement of the structural variant of laminin could be on the self-renewal performance of the parental progenitor cells. When hyaluronic acid was used as a substrate, CD44-positive small hepatocytes proliferated, and the cell recovery rate and the retransplantation rate were improved under the conditions using Matrigel as a substrate.

研究分野：再生医療

キーワード：肝細胞移植 細胞バンク 肝切除 手術

## 1. 研究開始当初の背景

肝幹細胞の局在は、肝細胞と胆管細胞の移行帯である Canals of Hering に存在する。肝幹細胞は、両能性 (bipotentiality) を有しており、CD44 を抗原とする小型肝細胞と OV6 を抗原とする Oval 細胞が同定されている。Oval 細胞は、肝癌細胞へのがん化への関与が指摘されているが、小型肝細胞は肝機能を発現する肝幹細胞として機能していると想定される。これまでに三高が発見した小型肝細胞を研究し、20 年以上に及び人工肝臓や細胞移植といった臨床治療開発を念頭に基礎実験を継続してきた (Mitaka T, et al. Hepatology 1992、Sasaki K, Mizuguchi T, et al. Cell Transplant 2008)。小型肝細胞はヒアルロン酸受容体の CD44 を発現し (Chen Q, Mitaka T, et al. Nature Protocols 2007, Kon J, Mitaka T, et al, Am J Pathol 2009)、分離・培養法に関して知的財産権を獲得している (ヒト肝細胞培養液: 特願 2002-529470、凍結保存法: 特願 2002-500674)。In vitro における旺盛な増殖能は in vivo においても再現できることを証明した (Shibata C, Mizuguchi T, et al, Liver Transpl 2006)。障害肝の肝細胞を健常細胞で再生置換できることを証明し、効率化に関して研究してきた。結果として動物細胞による再生置換効率は 30%程度であるが、ヒト肝細胞では 10%以下と現状の方法では臨床応用に時間を要することがわかった。5 年後の前臨床研究や 10 年後の臨床治験や企業導出を狙うためには、低効率な細胞治療でも臨床応用可能なコンセプトを明確に提示する必要がある。効率化に関しては、継続したテーマにあることは申し述べるまでもないが、本研究では臨床試験を前提とした確実な成果を導くために 3 本の研究を中心に展開する。

**研究** としては、近年の臨床画像診断が進歩し、三次元画像を生体に直接投影する方法を考案した。画面を通さない AR (augmented reality) を利用することで、細胞採取にかかる治療の安全性を担保出来ることは勿論であるが、細胞の局在性と効率性の関係を明らかに出来る可能性が出てきた。正確なマッピングによる計画的な切除採取によって、再生効率化を明らかに出来るものと予測している。**研究** では、**バンキング凍結肝幹細胞を使用して、ハイブリットキメラ動物の供給・販売を目的とする。****研究** では、**研究** が低効率に終わった場合を想定し、インスリン産生する形質転換小型肝細胞を使用した**糖尿病治療法の開発**を目的とした。これらの 3 本の研究は、臨床治療に応用することを前提とした**前臨床的基礎研究と位置付けられる。**

## 2. 研究の目的

**研究 「肝幹細胞分離の効率化」**では、臨床切除例によって、肝区域ごとに細胞採取が可能である。肝機能に区域の偏在性が認められることは、肝幹細胞の偏在性を示唆するもので、**バイオプロジェクション技術**によって術前診断と細胞採取部位を正確に同定できる。これまでは無作為に細胞採取されてきた経緯があるため、バンク細胞の再構築を行いつつ、効率化に関しての偏在性を明らかにする。

**研究 「バンキング細胞を使用したハイブリットキメラ動物の作成」**では、**研究** の結果をもって高効率の細胞を使用し、NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ null (NOG)マウスへの細胞移植を行う事でハイブリットキメラ動物を作成する。これまでも、数体のハイブリットキメラ動物の作成に成功しているが、ヒト細胞の生着率が極めて予想外に低率である。**研究** によって細胞源を同定できれば、**研究** の方法は確立しているので、結果を得ることは難しくないとと思われる。最終的には供給・販売を目指すのが、効率性を証明できた場合には、**知的財産権の申請**までを目標とするため、成果発表は申請と受理次第となる。

**研究 「糖尿病のキメラ化再生治療の基礎実験」**では、ストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病モデルに対して、インスリン産生細胞へ形質転換したバンキング細胞を移植して、糖尿病治療への応用を念頭に置く。**Pdx1 遺伝子導入**を行い、どの程度の臨床効果が期待されるのかを明らかにする。これまでにラットを使用した STZ モデルは確立しており、縮小モデルでの作成が一つの課題となる。また、これまでに作成した Adv-Pdx1 を使用する予定ではあるが、いくつかのベクターを模索する必要もある。

## 3. 研究の方法

ヒト小型肝細胞分離はわれわれが定型化したマイクロ灌流法により行う。分離したヒト小型肝細胞を過冷却凍結法とプログラム凍結法を組み合わせることで得られた安定した凍結法により、凍結ヒト小型肝細胞バンクの構築を行う。凍結ヒト小型肝細胞の臨床細胞治療への有効性の検証のため、ヒト化肝臓ハイブリットキメラマウスを NOG マウスおよび NSG マウスを使用して行う。作製されたヒト化肝臓ハイブリットキメラマウスは、ヒト肝再生の分子機構の解析やヒト肝線維化の治療法開発に向けた基礎研究に利用することを目的としている。解析には細胞レベル、蛋白レベル、遺伝子発現レベルで行い、ヒト肝細胞に見られる固有の分子反応や分子機序を解明する。

### (1) ヒト小型肝細胞分離

札幌医大臨床研究倫理委員会の承認を得た研究計画に沿って、インフォームドコンセントの得られた感染症を認めない非腫瘍部の摘出物を手術場で切除し前灌流を行う。確立された方法であり、条件なども既に定型化されているので簡単に概要のみを記載する。ヒト小型肝細胞の分離方法は 0.05% コラゲナーゼ + 0.5% ディスパーゼ灌流法により行う。分離灌流は実体顕微鏡下 (Zeiss Stereo Zoom Microscope) に、肝切離面に露出する門脈枝に 27G 注射針を挿入して行う。得られた細胞は 10% FBS 含有 L-15 培養液で洗浄し、50g にて 1 分間の低速遠心から沈澱細胞を得る。詳細は既に発表済みである (Sugimoto S, Mizuguchi T, et al. Tissue Eng, 2005)。

## (2) バイオプロジェクションマップ

札幌医大附属病院には、画像処理ワークステーションとして Ziostation2 (ザイオソフト) と Synapse VINCENT (富士フィルム) が実装されており、2 種類の画像評価を行っている。院内 PACS に画像情報を転送し、手術場の PC と無影灯に添付した映像投射装置より情報を流す。サイトマーキングとして、肋骨情報や臍の位置情報で、ローカル補正を加えて投影を行う。3D-CT 画像は、生体内の位置情報と誤差が生じるが、これを修正する (Mizuguchi T, et al. RSNA Merit 賞受賞: 2014 年)。

## (3) 過冷却保存方法

生体肝細胞移植に臨床応用された凍結肝細胞に使用された凍結保存液は 15% DMSO, 85% UW 液とされている (Cell Transplant 2007;16:629-637.) が、これまでの研究でこの組成の保存方法が、市販の凍結保存液より有意に生存率が高い知見を再三の追加実験にもかかわらず得られることができなかった。さらに、ヒト血清やトレハロース、グリセオールに各種の蛋白分解酵素阻害薬、増殖因子を含んだあらゆる組成の凍結保存液の開発を試みたものの十分な結果が得られていない。今回は**不凍ポリアミノ酸含有**の凍結保存液も含めて検討する。具体的には mFreSR hESC freezing medium、セルバンカー-2、KM バンカー、バンバンカー、セルメニティ、CryoSure-DMSO、CryoScarless DMSO free を使用し比較検討する。これらの保存液はミリポアフィルターを使用し、細菌やウイルスの除去を行う。細胞数と保存液量は解凍後の生存率に影響し、これまでの研究で  $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  cells/ml が良く 2ml の凍結チューブに分注し保管する。保存液の添加方法は一括置換法と段階置換法で有意性を認めず、一括置換法で行う。

## (4) ヒト化肝臓ハイブリットマウスキメラ動物の作製

マウスには NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma^{\text{null}}$  (NOG) マウス、FAH $^{-/-}$  マウス、NOD.Cg-Prkdc $^{\text{scid}}$  Il2rg $^{\text{tm1Wjl}}$ /SzJ (NSG) マウスを使用する。肝臓には放射線を照射し、48 時間後に脾臓内過冷却保存ヒト肝細胞移植 ( $5 \times 10^5$  cell/animal) および新鮮ヒト肝細胞移植 ( $5 \times 10^5$  cell/animal) を行う。前回までの検討では、放射線照射を検討項目としていたが、重度免疫不全モデルでは持続する肝炎が観察されることから必ずしもこれを必要としない。そこで、複数の同様モデルの再生置換率を最長で 6 ヶ月の観察を行い比較検討する。脾内肝細胞移植では脾臓下極より 27G 針によりマイクロ顕微鏡下に移植を施行予定。

## (5) 凍結・解凍ヒト小型肝細胞培養実験

一部の細胞はわれわれの開発したヒト肝細胞培養を行う。凍結ヒト小型肝細胞を解凍し培養・薬物代謝酵素の誘導・確認試験を行う。培養後 1 日目に生着率および生存率 (細胞障害評価を参照) を検討し、リファンピシンによる Cytochrome P450 Cyp 3A の誘導実験を行い、RT-PCR 法および Western blot 法により酵素誘導能を確認する。また、BrdU ラベルによる免疫染色により細胞増殖能を評価し、in vitro 標準培養ヒト肝細胞の適正を検討する。

## (6) 糖尿病キメラ化再生治療の基礎実験

Pdx1 cDNA をアデノウイルスベクターに組み込み、肝幹細胞をインスリン産生へ形質転換させることは既に報告済みである (Kawasaki H, Mizuguchi T, et al.; J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008, 日本肝胆膵外科学会賞受賞)。ストレプトゾシン投与 (70 mg/Kg) によって作成される糖尿病モデルに対して、放射線照射による肝再生置換モデルを適用する (Shibata C, Mizuguchi T, et al. Liver Transpl, 2006)。

細胞生着評価は免疫染色 (hALB, hCK8/18) を施行し、イメージ解析による面積算出を行なう。また、血清中の hALB 濃度を ELISA 法で算出する。また、Western blot 法で hALB を検出し、ヒト組織とマウス組織を一定量混合した抽出タンパク質から定量直線を算出し、ハイブリット化率を計測する。DNA からは、hAlb 遺伝子を定量 PCR 法により検出し、ヒト DNA とマウス DNA を一定量混合した DNA から定量直線を算出し、ハイブリット化率を計測する。

## 4. 研究成果

(1) 肝幹細胞を同定・分離する方法として CD45 陰性、TER119 陰性、CD31 陰性、EpCAM 陰性、ICAM-1 陽性細胞から肝幹細胞を分離することに成功した。さらにこの細胞集団から肝幹細胞の

クローン細胞を樹立した。この細胞は増殖するのみならず、成熟肝細胞としての機能を発現できることも確認した。この細胞を Oncostatin M で処理したドナー細胞は、レシピエントの肝内において再生置換できることも確認した。体外で増殖させることが可能で、生体に移植して再生し置換現象を再現できた。さらに、正常の機能を発現し得ることは再生医療におけるスーパードナー細胞になりうる可能性が強く示唆される。

(2) 肝再生置換モデルでは、ガラクトサミンによる慢性肝炎から Thy1 陽性細胞を分離しドナー細胞として使用する方法論が確立している。ヒトへの臨床応用を念頭にすると、同様の手法は毒性が強く使用できない。再生置換の過程を再現し、遺伝子チップ解析を行うと IL17r b の発現が亢進していた。そこで、リガンドの発現を確認すると IL17b は類洞内皮細胞に発現し、IL25 はクッパー細胞に発現していた。一方で Thy1 陽性細胞の培養上清には細胞外小胞体が分泌されていることを発見した。この細胞外小胞体は小型肝細胞に IL17r b の発現を誘導し、類洞内皮細胞には IL17b の発現とクッパー細胞には IL25 の発現を誘導した。従って、細胞外小胞体によって肝再生置換現象が誘導されていた。

(3) 成熟肝細胞からは CD44 陽性の小型肝細胞が分離される。細胞の増殖能や分化機能を維持するために細胞外基質に工夫が必要である。マトリゲルを使用して、継代した CD44 陽性由来の

(4) 肝幹細胞は継代後も初代の細胞特性を維持できることを証明した。

幹細胞移植に必要な肝細胞採取は、準清潔手術であり感染管理が通常の細胞処理よりも厳重に行う必要がある。細胞凍結後の肝細胞移植の生着効率が改善せず、培養実験を行うと 50% のロットでコンタミネーションが確認され、感染管理や細胞採取に関しての問題点が明らかとなった。また、腹腔鏡手術の普及により、採取できる細胞数が激減し、より高い回収率が必要となっている。ICG 蛍光による生体細胞染色は、機種によって条件が大きく異なり、可視化の段階で補正する必要性のあることが判明した。

(5) 採取効率の改善するために肝容積評価を改めて検証した。767 研究から対象となる 25 研究であり、標準肝容積の算出法として BSA を使用しているものが 11 研究、その他は 14 研究である。BSA を使用した研究を 3 次元散布図に投影すると 2 つのクラスターに分類されることが判明した。これまでに多くの方法が提唱されてきたが、対象年齢によって使い分けが必要であることが判明した。肝機能と肝容積を相互に評価するためのアルゴリズムと予測式を作成し、手術成績や細胞生存率に関して検証を加えている。これまでに判明したのは、従来のアルブミンやビリルビンではなく、アンチトロピン III と ICG15 分値による複合式の診断予測能が最も良いことがわかっている。

(6) 細胞採取で使用する素材に関して検討した。1157 研究からランダム化比較試験を 10 研究、観察研究から 5 研究を採択した。ランダム化比較試験では、抗菌剤被覆縫合吸収糸は、非被覆吸収と比較しリスク比 0.67 (0.48-0.94) であり  $P=0.02$  をもって有意に感染予防効果のあることが判明した。また、観察研究においてもオッズ比 0.4 (0.30-0.54) であり  $P<0.01$  をもって有意に感染予防効果のあることが判明した。

(7) 肝細胞移植における自己再性能を解明し、移植効率の向上を企図した。肝親型前区細胞の自己再性能と機能成熟化に関してどのようにラミニンの構造異形体が機能しているかに関して明らかにした。ヒアルロン酸を基質に用いた培養条件で、CD44 陽性の小型肝細胞が増殖しマトリゲルを基質とした条件下において細胞の回収と再移植が可能である。2 回目の回収と再々移植をマトリゲル・ラミニン 111・ラミニン 511 で行うと、肝親型前区細胞はマトリゲル・ラミニン 111 の基質条件下には出現するが、ラミニン 511 の基質条件では出現しなかった。2 回目の回収と再移植においてマトリゲル基質条件下において、2 種類の細胞増殖を確認した。小さく球状の細胞と、大きく扁平状の細胞である。小さく球状の細胞はラミニン 111 の基質条件下で増殖し、大きく扁平状の細胞はラミニン 511 の基質条件下で増殖することが判明した。小さく球状の細胞は肝親型前区細胞の細胞集塊に起源を由来し、ラミニン 111 が自己再性能に重要なシグナルを伝達しているものと仮説を立てるに至った。ラミニンとの結合に関係するインテグリンでは、

3 と 1 がラミニン 111 で増殖する細胞群で ラミニン 511 比べて多く発現し、インテグリン 4 はラミニン 511 に強く発現していた。インテグリン 3 強発現 6 1 強発現の細胞はラミニン 511 ではなくラミニン 111 基質条件下において肝親型前区細胞を産生する。6 1 弱発現の細胞は、ラミニン 111 でもラミニン 511 でも増殖しない。インテグリン 1 やラミニン 111 の中和抗体により肝親型前区細胞の再性能を阻害することを確認した。したがって、肝細胞移植時の肝親型前区細胞の自己再性能を効率化するためにはインテグリン 1 とラミニン 111 のシグナル伝達が重要な役割を持つことが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Uchino M, Mizuguchi T, Ohge H, Haji S, Shimizu J, Mohri Y, Yamashita C, Kitagawa Y, Suzuki K, Kobayashi M, Kobayashi M, Sakamoto F, Yoshida M, Mayumi T, Hirata K; SSI Prevention Guideline Committee of the Japan Society for Surgical Infection.	4. 巻 22
2. 論文標題 The Efficacy of Antimicrobial-Coated Sutures for Preventing Incisional Surgical Site Infections in Digestive Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastrointest Surg.	6. 最初と最後の頁 1832-1841
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11605-018-3832-8.	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 Imamura M, Hirata K, Unno M, Kamiya K, Gotoh M, Konno H, Shibata A, Sugihara K, Takahashi A, Nishiyama M, Hakamada K, Fukui T, Furukawa T, Mizushima T, Mizuma M, Miyata H, Mori M, Takemasa I, Mizuguchi T, Fujiwara T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Current status of projects for developing cancer-related clinical practice guidelines in Japan and recommendations for the future.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 189-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-018-1340-1.	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 Shima H, Kutomi G, Satomi F, Imamura M, Kimura Y, Mizuguchi T, Watanabe K, Takahashi A, Murai A, Tsukahara T, Kanaseki T, Hirohashi Y, Iwayama Y, Tsuruma T, Kameshima H, Sato N, Torigoe T, Takemasa I.	4. 巻 67
2. 論文標題 Long-term survival of a pancreatic cancer patient immunized with an SVN-2B peptide vaccine.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother.	6. 最初と最後の頁 1603-1609
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-018-2217-x.	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 Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Sumiyama Y, Kitagawa Y, Nakajima K, Ueda T, Uchino M, Mizuguchi T, 他23名	4. 巻 24
2. 論文標題 Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 330-340
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2018.02.011.	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 Ogawa T, Hirohashi Y, Murai A, Nishidate T, Okita K, Wang L, Ikehara Y, Satoyoshi T, Usui A, Kubo T, Nakastugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Kutomi G, Furuhata T, Hirata K, Sato N, Mizuguchi T, Takemasa I, Torigoe T.	4. 巻 8
2. 論文標題 ST6GALNAC1 plays important roles in enhancing cancer stem phenotypes of colorectal cancer via the Akt pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 112550-112564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22545.	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 Ishii M, Kino J, Ichinohe N, Tanimizu N, Ninomiya T, Suzuki H, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Hepatocytic parental progenitor cells of rat small hepatocytes maintain self-renewal capability after long-term culture.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep46177.	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 Takesue Y, 274Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, Hanaki H, Sumiyama Y, Kitagawa Y, Mizuguchi T, 他23名	4. 巻 23
2. 論文標題 Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance studies conducted in 2010 and 2014-2015.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 339-348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.03.010.	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 Ichinohe N, Ishii M, Tanimizu N, Kon J, Yoshioka Y, Ochiya T, Mizuguchi T, Hirata K, Mitaka T.	4. 巻 35
2. 論文標題 Transplantation of Thy1+ Cells Accelerates Liver Regeneration by Enhancing the Growth of Small Hepatocyte-Like Progenitor Cells via IL17RB Signaling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Stem Cells.	6. 最初と最後の頁 920-931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.2548.	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 Harada K, Nagayama M, Ohashi Y, Chiba A, Numazawa K, Meguro M, Kimura Y, Yamaguchi H, Kobayashi M, Miyanishi K, Kato J, Mizuguchi T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Scoring criteria for determining the safety of liver resection for malignant liver tumors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Meta-Anal.	6. 最初と最後の頁 234-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.13105/wjma.v7.i5.234	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 Kikuchi A, Koide R, Iwasaki M, Teramoto M, Satohisa S, Tamate M, Sawada I, Shudo E, Niwa N, Saito T, Mizuguchi T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Quality assessment using Brief Cancer-Related Worry Inventory before and after gynecologic surgery for women.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World J Obstet Gynecol.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5317/wjog.v8.i1.1	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 Koide R, Kikuchi A, Miyajima M, Mishina T, Takahashi Y, Okawa M, Sawada I, Nakajima J, Watanabe A, Mizuguchi T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Quality assessment using EQ-5D-5L after lung surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg.	6. 最初と最後の頁 1056-1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-019-01136-0.	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 Kino J, Ichinohe N, Ishii M, Suzuki H, Mizuguchi T, Tanimizu N, Mitaka T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Self-Renewal Capability of Hepatocytic Parental Progenitor Cells Derived From Adult Rat Liver Is Maintained Long Term When Cultured on Laminin 111 in Serum-Free Medium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Commun.	6. 最初と最後の頁 21-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1442	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 Shima H, Tsurita G, Wada S, Hirohashi Y, Yasui H, Hayashi H, Miyakoshi T, Watanabe K, Murai A, Asanuma H, Tokita S, Kubo T, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Nakae Y, Sugita O, Ito YM, Ota Y, Kimura Y, Kutomi G, Hirata K, Mizuguchi T, Imai K, Takemasa I, Sato N, Torigoe T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Randomized phase II trial of survivin 2B peptide vaccination for patients with HLA-A24-positive pancreatic adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2378-2385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14106	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 Kubo T, Tsurita G, Hirohashi Y, Yasui H, Ota Y, Watanabe K, Murai A, Matsuo K, Asanuma H, Shima H, Wada S, Nakatsugawa M, Kanaseki T, Tsukahara T, Mizuguchi T, Hirata K, Takemasa I, Imai K, Sato N, Torigoe T.	4. 巻 110
2. 論文標題 Immunohistological analysis of pancreatic carcinoma after vaccination with survivin 2B peptide: Analysis of an autopsy series.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2386-2395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14099.	査読の有無 無
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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 永山 稔, 木村 康利, 山口 洋志, 藤野 紘貴, 吉田 瑛司, 水口 徹, 他
2. 発表標題 再肝切除症例に対する腹腔鏡下肝切除術の検討.
3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永山 稔, 木村 康利, 今村 将史, 山口 洋志, 吉田 瑛司, 藤野 紘貴, 水口 徹, 他
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除術における ICG 蛍光法を用いた術中ナビゲーションに関する検討.
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会.
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 水口 徹, 永山 稔, 山口 洋志, 藤野 紘貴, 吉田 瑛司, 今村 将史, 木村 康利, 他
2. 発表標題 手術の安全性向上のために 肝予備能評価の現状.
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水口 徹, 永山 稔, 山口 洋志, 今村 将史, 沖田 憲司, 西舘 敏彦, 伊東 竜哉, 信岡 隆幸, 木村 康利, 他
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除術における罨と修繕.
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水口 徹, 永山 稔, 山口 洋志, 今村 将史, 沖田 憲司, 西舘 敏彦, 木村 康利, 他
2. 発表標題 周術期感染管理におけるSSI予防を目指すwound careの課題点.
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuguchi T, Nagayama M, Imamura M, Yamaguchi H, Nobuoka T, Nishidate T, Okita K, Ito T, Kimura Y, Takemasa I.
2. 発表標題 Validation of Harada score for the assessment of liver function; Is it possible to predict it precisely?
3. 学会等名 The 6th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association The 29th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizuguchi T, Nagayama M, Yamaguchi H, Imamura M, Okita K, Hishidate T, Ito T, Nobuoka T, Kimura Y, Takemasa I.
2. 発表標題 Clinical value of the ATIII as of liver functional indicator and prediction of surgical stress using difficulty score for pure laparoscopic liver resection
3. 学会等名 The 72nd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水口 徹, 永山 稔, 山口 洋志, 沖田 憲司, 西舘 敏彦, 今村 将史, 木村 康利, 竹政 伊知朗,
2. 発表標題 腹部外科手術にドレーンは必要か? エビデンスの基礎から実践まで.
3. 学会等名 第32回日本外科感染症学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水口 徹, 真弓 俊彦, 大毛 宏喜, 吉田 雅博, 内野 基, 清水 潤三, 土師 誠二, 毛利 靖彦, 永山 稔, 竹政 伊知朗,
2. 発表標題 日本外科感染症学会ガイドライン作成委員会. 消化器外科領域の周術期感染症対策 エビデンスに基づくベストプラクティス.
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永山 稔, 木村 康利, 今村 将史, 山口 洋志, 吉田 瑛司, 待木 隆志, 水口 徹, 竹政 伊知朗.
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除術におけるICG蛍光法を用いた術中ナビゲーションの検討 転移性肝癌に対するsurgical margin確保へ向けた試み.
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019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
研究分担者	谷水 直樹 (TANIMIZU NAOKI) (00333386)	札幌医科大学・医学部・准教授  (20101)	
研究分担者	三高 俊広 (MITAKA TOSHIHIRO) (50231618)	札幌医科大学・医学部・教授  (20101)	
研究分担者	石井 雅之 (ISHII MASAYUKI) (50643201)	札幌医科大学・医学部・助教  (20101)	
研究分担者	市戸 義久 (ICHINOHE YOSHIHISA) (80452978)	札幌医科大学・医学部・助教  (20101)	