

令和 3 年 5 月 4 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04058

研究課題名(和文)ブタをin vivo bioreactorとした移植可能なヒト肝臓再生戦略

研究課題名(英文)Transplantable liver fabrication in a xenogeneic porcine as in vivo bioreactor

研究代表者

上本 伸二 (Uemoto, Shinji)

滋賀医科大学・医学部・学長

研究者番号：40252449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ニホンザルから摘出した肝臓を、自己肝臓を温存したブタ体内へ異所性に移植し、肝グラフトが移植後7日間に渡って安定的に生着しうる可能性を示した。さらに移植後24時間の急性期において、ニホンザルからブタへの移植では異種移植に特有な超急性拒絶反応が認められないことが確認された。免疫学的にもブタ体内にはニホンザルに対するDonor specific antibody(ドナー特異的抗体)が存在せず、ニホンザルからブタへの移植が超急性拒絶反応を生じにくい組み合わせであると示すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブタやサルといった大動物のレベルで、超急性拒絶反応を生じない、いわゆるconcordantな組み合わせを発見した報告はこれまでになく本研究の新規性の一つである。本研究結果を応用することで、ドナーから取り出した小さな肝グラフトを異種動物である第1レシピエントへ移植し、大きい肝グラフトへと再生させた上で第2レシピエントへ再移植する、つまり異種動物であるブタをin-vivo bioreactorとして利用した肝臓再生戦略の実用化に向けた研究へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Our study showed that after auxiliary liver transplantation, the liver graft from Japanese monkey could survive 7days inside the pig body. Furthermore, we demonstrated that the signs of hyperacute rejection, which is specific in xenotransplantation were almost lacked in monkey to pig liver xenotransplantation within 24-hours after transplantation. This study also showed that donor specific antibodies against monkeys were absent in pigs i.e., the xenotransplantation from monkey to pig is an immunologically concordant combination. This suggests the possibility of the use of pig as an in-vivo bio reactor for liver regeneration.

研究分野：肝移植、異種移植、肝再生

キーワード：肝移植 異種移植 肝再生 in vivo bioreactor

1. 研究開始当初の背景

我が国において、生体肝移植は多くの患者の救命と社会復帰に貢献してきた。しかし、今なお年間約 2,000 人近くの方々が、グラフト不足のために亡くなっている。生体肝移植は、肝臓が持つ豊富な予備能と自己再生能力を前提として、部分肝での移植を行う。それでも通常は肝左葉または右葉といったサイズのグラフトが必要となり、ドナーにとっては大きな負担となる。

異種動物の臓器を利用する異種移植は、このような問題の魅力的な解決策である。近年、国内外で異種移植に関するガイドラインが作成され、その臨床応用が模索されつつある。しかしながら異種移植では、超急性拒絶反応という課題があり、免疫抑制療法の進歩にも関わらず、異種臓器の生着はごく短期間に限られてしまうのが現状である。

これに対して我々は、「ドナーとなるヒトの肝臓を異種動物体内で再生させ、大きくした上で摘出し、レシピエントに再移植」すれば、短期間の生着であっても異種移植の利点を活かせるのではないかと考えた。すなわち、本研究課題の核心をなす問いは「異種動物を、ヒトの肝グラフトを再生させる場=in-vivo bioreactor として利用することで、新たな異種移植医療を実現できないか」というものである。我々はラットに移植したハムスターの肝グラフトが、1週間で約3倍の重量に再生することを確認した。この結果を応用し「ドナーから取り出した小さな肝グラフトを、異種動物である第1レシピエントへ移植し、大きい肝グラフトへと再生させた上で、第2レシピエントへ再移植する」ことができないかと考えた。つまり「異種動物であるブタを in-vivo bioreactor として利用する」という発想である。本研究ではドナーとしてヒトに近いニホンザル、レシピエントにブタを用いた大動物での移植実験を行う。本研究の成果はドナー手術の安全性や、グラフト不足といった問題に加え、得られた肝細胞を用いた創薬の分野にも貢献すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の包括的なコンセプトは「異種免疫の拒絶反応を抑制しつつ、短期間で肝グラフトを再生させ、レシピエントに再移植する」という着想に基づく、新たな『異種移植』の可能性を検討することにある。今回の研究ではその第一段階として、ニホンザルから摘出した肝臓がブタの体内で安定的に生着し、異種移植に伴う超急性拒絶反応を回避しうるのかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では将来的に、ヒトのごく小さい肝組織を異種動物の体内で再生させ、十分な大きさにしてから本来のレシピエントに移植するという工程を想定している。そのため今回の研究では、レシピエントの肝臓を温存したままグラフトを移植する、肝異所性移植モデルを採用した(Fig. 1)。移植手技の詳細は以下の通りである。

レシピエントとなるブタに術前 4 日前よりミコフェノール酸モフェチル 25mg/kg/day, タクロリムス(FK506) 0.2mg/kg/day を投与。

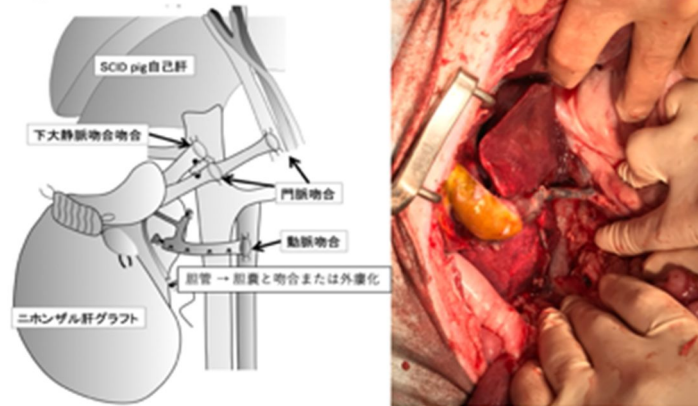
イソフルレンによる全身麻酔下にニホンザルより全肝を血管グラフト付きで摘出。

肝グラフトの上下大静脈と門脈をそれぞれレシピエントの上下大静脈・門脈と端側吻合。

グラフトの肝動脈はレシピエントの腹部大動脈または脾動脈と吻合。

胆道は胆嚢-胆嚢吻合またはカテーテル外瘻。

Fig. 1 肝異所性移植の手技



上記モデルを採用し、以下2つの段階(実験1, 2)に分けて研究をおこなった。なお本実験に使用したブタ(クラウン系ミニブタ)は鹿児島ミニブタ研究所より、ニホンザルは National Bioresource Project より購入。実験動物はいずれも特別な病原体フリーの環境下で the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prepared by the National Academy of Sciences and published by the National Institutes of Health (publication number 86-23, revised in 1985)に基づいて飼育された。ニホンザルのグラフト摘出に関わる人員は National Bioresource Project ニホンザルが主催する倫理講習会を受講した。

実験1

ニホンザルからブタへの肝異所性移植後(Monkey to Pig liver xenotransplantation, 以下 M to P LXT と略記)、麻酔を覚醒し術後7日間のレシピエント及びグラフト生存を確認。移植後の免疫抑制剤は術中に作成した胃瘻からミコフェノール酸モフェチル 25mg/kg/day, タクロリムス(FK506) 0.2mg/kg/day の投与を継続した。

実験2

ニホンザルからブタへの肝異所性移植に加え、ブタからブタへの肝異所性移植(Pig to Pig liver transplantation, 以下 P to P LT と略記)を施行。移植後は麻酔を覚醒しない状態で術後24時間のバイタルサイン変化、及びグラフトに生じる拒絶反応について、当教室で以前に行ったビーグル犬 ブタへの肝異所性移植(Beagle to Pig liver xenotransplantation, 以下 B to P LXT と略記)の結果とも比較しながら検討を行った。拒絶反応の評価には血清生化学検査や組織所見(HE染色)、抗C4d染色を用いた。抗C4d染色は Complement C4d Mouse anti-Human Monoclonal Antibody (LS-C140137 - LSBio C4d)を使用し avidin-biotin-peroxidase complex (ABC-Elite, Vector Laboratories, Burlingame, CA)法にて行った。

実験3

さらにニホンザル ブタ、ビーグル犬 ブタ、ブタ ブタ間での拒絶反応の差を規定する因子として Donor specific antibody (DSA)測定を行った。ニホンザル、ビーグル犬、ブタの全血から分離したリンパ球に実験2で用いたブタの血清 50 µL を加え 60 分間 incubation。洗浄2回行ったのちに FITC-conjugated Goat Anti-Pig IgG H&L (abcam 102134) or FITC-conjugated Goat Anti Pig IgM (BioRad AAI48F)で標識し BD Accuri C6 Flow Cytometer (Becton Dickinson, Mountain View, CA)にて測定を行った。

4. 研究成果

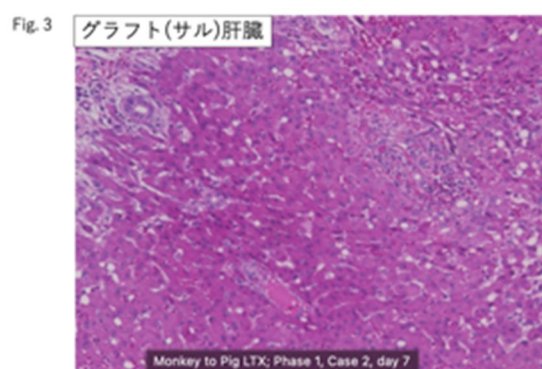
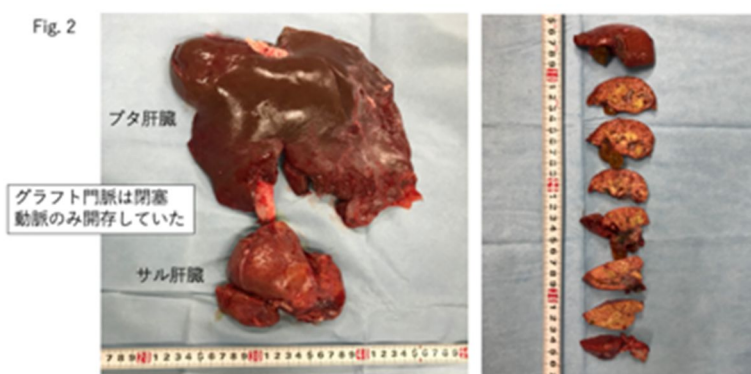
実験1 : M to P LXT 後 7日間生存の検証 (Table 1)

計7件の肝異所性移植術を行い、うち2例(Case 2, 4)でレシピエントブタは7日間生存が確

認められ、残り 5 件ではレシピエントブタは移植後 24 時間以内に死亡した。7 日間生存した 2 例のうち 1 例(Case 2)は、門脈こそ閉塞していたものの動脈は開存しており、組織所見でも viable な肝細胞が確認された(Fig.2, 3)。7 日間の血液検査でも AST/ALT の値や末梢血中血小板数は安定しており、本プロトコールにてニホンザルの肝グラフトはブタの体内で 7 日間生存可能であり、超急性拒絶反応を回避できる可能性が示された。移植後 7 日間生存した残り 1 例(Case 4)

Table 1

Case	1	2	3	4	5	6	7
SCID pig作成日時	2018/4/2	2018/5/1	2018/9/3	2018/10/4	2018/11/1	2018/11/29	2019/4/8
移植手術日時	2018/4/12	2018/5/14	2018/9/10	2018/10/15	2018/11/12	2018/12/10	2019/4/15
ブタ体重(kg)	27.4	32.4	22.8	24.5	21.8	20.0	26.5
ブタ性別	M	M	M	M	M	M	M
サル体重(kg)	NA	6.6	6.9	7	4.6	5.2	10.6
サル性別	F	F	NA	NA	NA	NA	M
グラフト重量(g)	183	150	140	133	109	140	190
結果	術中VT発生し死亡	術後1週間生存	術中VT発生し死亡	術後1週間生存	翌日死亡	翌日死亡	翌日死亡



については門脈動脈とも閉塞しグラフトは壊死に陥っていた。移植後 24 時間以内に死亡した 5 例については、移植直後はバイタルサインも安定し麻酔覚醒も良好であったものの、翌日までに状態変化して死亡していた。なお翌日の剖検時には肝グラフトに拒絶の所見を認めなかった。これら 5 例の死因を検証し、異種移植による超急性拒絶反応の評価を行う目的で以降の実験をおこなった。

実験 2 : 肝異所性移植後 24 時間に生じる変化について

M to P LXT (n=4), P to P LT(n=1)の結果を Table 2 に示す。M to P LXT では 4 例中 2 例(Case 1, 2)が 24 時間生存に成功。残り 2 例がそれぞれ移植後 12 時間で門脈閉塞により実験中断(Case 3)と移植後 9 時間で血圧低下し死亡(Case 4)という結果であった。組織学的所見並びに C4d 染色でもこれら 4 個体の肝グラフトに超急性拒絶の所見は認められなかった。P to P LT ではレシピエントは術後 24 時間生存に成功し、超急性拒絶の所見も認められなかった (Fig.4)。血液検査では移植後の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数において、M to P LXT、P to P LT 間で目立った差は見られず、AST 値は P to P LT で、ALT 値は M to P LXT case 1 で顕著な増加が見られた(Fig.5)。抗 C4d 染色では、ブタの腎メサンギウム細胞を利用して positive control と negative control を作成し条件設定を行った。その上で M to P LXT case 2, 3, 4 及び P to P LT での肝異所性移植後のグラフトを同条件にて染色した。結果としては、M to P LXT では P to P LT と同様に C4d 陽性細胞は認められなかった(Fig.6)。

当研究室では以前にビーグル犬からブタへの異所性肝移植を行った経験があるが(B to P LXT, 成果未報告)、その際は再灌流直後よりグラフトが黒色に色調変化し、レシピエントブタのバイタルサインも不安定となったため再灌流後 1 時間で実験中断となりグラフトの摘出をおこなった。レシピエントブタは移植後 13 時間後に死亡した。摘出されたグラフトには広範な肝実質の出血、類洞の拡張、門脈域の出血といった超急性拒絶に矛盾しない所見が認められた (Fig.7)。

Table 2

	M to P 1	M to P 2	M to P 3	M to P 4	P to P
実施日	2020/11/2	2020/11/16	2020/12/7	2021/1/18	2020/12/21
ドナー	♀ 9.7kg	♀ 9.6kg	♀ 7.6kg	♂ 15.6kg	♀ 17.2kg
レシピエント	♀ 26kg	♀ 21.8kg	♀ 21kg	♀ 19.5kg	♀ 21.3kg
グラフト重量 (g)	167	220	166	230	375
OT (hr)	5:00	4:17	4:42	4:30	3:17
WT (min)	44	31	42	38	33
術後バイタル	やや不安定	安定	安定	不安定	不安定
術後最低体温 (°C)		35.6	33.1	31.1	32.6
術後最高体温 (°C)	39.2	37.6	38.4	33.5	37.7
観察期間	RP24	RP24	RP12	RP9	RP24
門脈血流	あり	あり	なし	あり	あり
動脈血流	あり	なし	なし	あり	あり
門脈圧(再灌流時/手術終了時, mmHg)	10 / 15	7 / 8	10 / 14	12 /	10 / 11
胆汁産生量 (mL)	なし	15	なし	なし	60
グラフト状態	壊死あり	壊死なし	壊死あり		

Fig. 4

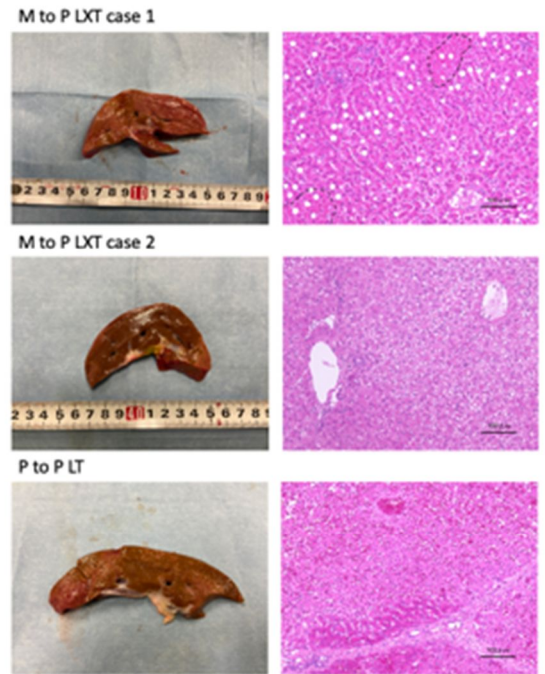


Fig. 5

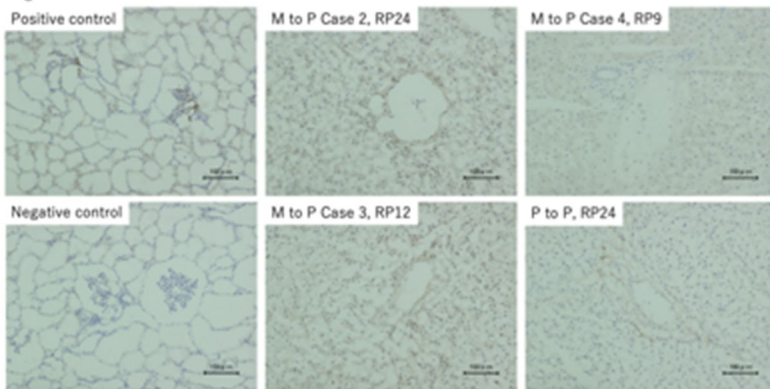
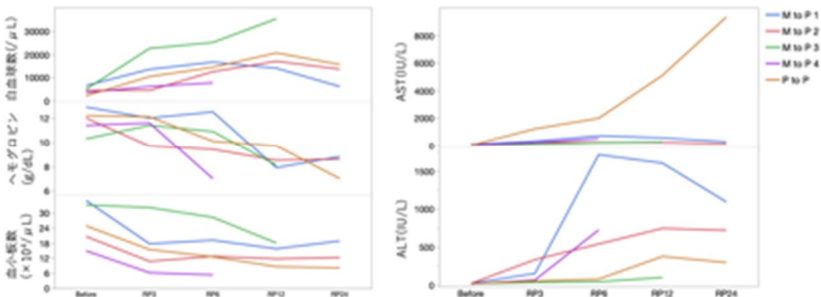
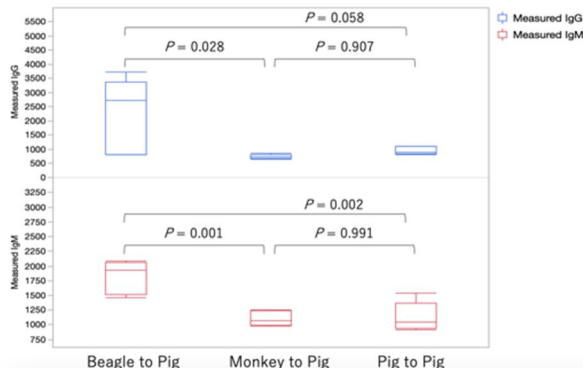


Fig. 7

実験 3 : ニホンザル ブタ、ビーグル犬 ブタ、ブタ ブタ間での DSA 測定結果

今回検証した 3 種類の組み合わせのうち、ビーグル犬 ブタの組み合わせでは IgG, IgM 両クラス の DSA が認められた。一方ニホンザル ブタの組み合わせはブタ ブタの組み合わせでの結果と比較して有意差はなく、この組み合わせにおいて DSA は検出されなかった (Fig. 8)。

Fig. 8



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計47件（うち査読付論文 47件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yao Siyuan, Yagi Shintaro	4. 巻 NA
2. 論文標題 Analyses Focused on Organisms Would Enhance the Value of Detecting Occult Bacteremia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Surgeons	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) 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.031	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 Kusakabe Jiro, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 105
2. 論文標題 Reply to: "Predicted Volume or Actual Weight for Graft Selection Policy in Living-donor Liver Transplantation"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 e44 ~ e45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003584	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 Okumura Shinya, Yagi Shintaro, Hamaguchi Yuhei, Yoshioka Yuji, Yao Siyuan, Kamo Naoko, Taura Kojiro, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 105
2. 論文標題 Pretransplant Body Composition Abnormality Has a Negative Impact Especially on Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 e37 ~ e38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000003562	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 Yagi Shintaro, Hirata Masaaki, Miyachi Yosuke, Uemoto Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8414 ~ 8414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218414	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 Nam Nguyen Hai, Taura Kojiro, Yao Siyuan, Kaido Toshimi, Uemoto Yusuke, Kimura Yusuke, Anazawa Takayuki, Fukumitsu Ken, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Hata Koichiro, Uemoto Shinji	4. 巻 33
2. 論文標題 Pretransplantation splenomegaly frequently persists after liver transplantation and can manifest as hypersplenism and graft fibrosis a retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant International	6. 最初と最後の頁 1807 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tri.13761	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 Nagai Kazuyuki, Kiguchi Gozo, Yogo Akitada, Anazawa Takayuki, Yagi Shintaro, Taura Kojiro, Takaori Kyoichi, Masui Toshihiko	4. 巻 405
2. 論文標題 Left-posterior approach for artery-first en bloc resection in laparoscopic distal pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 1251 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-020-02021-8	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 Ataka Ryo, Tanaka Hirokazu, Yagi Shintaro, Yamane Kei, Yoshino Kenji, Miyauchi Tomoyuki, Yoh Tomoaki, Arafuka Keiichi, Fujita Shinichi, Hamada Akihiko, Endo Bunji, Uemoto Shinji	4. 巻 20
2. 論文標題 Eosinophilic peritonitis with colon cancer: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	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/s12876-020-01500-y	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 Hirata Masaaki, Yagi Shintaro, Shindo Takero, Yoshizawa Atsushi, Kiguchi Gozo, Kaneshiro Masakatsu, Yurugi Kimiko, Miyachi Yosuke, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Uemoto Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Donor dominant one way matching of human leukocyte antigen A/B/DR alleles predicts graft versus host disease following living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 135 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13579	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 Kusakabe Jiro, Yagi Shintaro, Sasaki Kazunari, Uozumi Ryuji, Abe Hiroyasu, Okamura Yusuke, Taura Kojiro, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Is 0.6% reasonable as the minimum requirement of the graft-to-recipient weight ratio regardless of lobe selection in adult living-donor liver transplantation?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation	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) 10.1097/TP.00000000000003472	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 Kusakabe Jiro, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 27
2. 論文標題 Reply	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 307 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25900	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 Sharshar Mohamed, Yagi Shintaro, Iida Taku, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Macshut Mahmoud, Iwamura Sena, Hirata Masaaki, Ito Takashi, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 168
2. 論文標題 Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis: A strategic road map throughout management	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1160 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2020.07.023	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 Goto Ryoichi, Kosai Fujimoto Yukiko, Yagi Shintaro et al.	4. 巻 50
2. 論文標題 De novo hepatocellular carcinoma in living donor liver grafts: A Japanese multicenter experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1365 ~ 1374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13565	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 Ito Takashi, Ishii Takamichi, Sumiyoshi Shinji, Ogiso Satoshi, Fukumitsu Ken, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Seo Satoru, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Uemoto Shinji	4. 巻 74
2. 論文標題 Living donor liver transplantation for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A case series of four patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 46 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2020.07.069	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 Kimura Yusuke, Taura Kojiro, Hai Nam Nguyen, Uemoto Yusuke, Yoshino Kenji, Ikeno Yoshinobu, Okuda Yukihiko, Nishio Takahiro, Yamamoto Gen, Tanabe Kazutaka, Koyama Yukinori, Anazawa Takayuki, Fukumitsu Ken, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Seo Satoru, Iwaisako Keiko, Hata Koichiro, Imai Takumi, Uemoto Shinji	4. 巻 27
2. 論文標題 Utility of Mac 2 Binding Protein Glycosylation Isomer to Evaluate Graft Status After Liver Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 403 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25870	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 Macshut Mahmoud, Kaido Toshimi, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Sharshar Mohamed, Iwamura Sena, Hirata Masaaki, Shirai Hisaya, Kamo Naoko, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 40
2. 論文標題 Visceral adiposity is an independent risk factor for high intra-operative blood loss during living-donor liver transplantation; could preoperative rehabilitation and nutritional therapy mitigate that risk?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 956 ~ 965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2020.06.023	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 Yao Siyuan, Kaido Toshimi, Uozumi Ryuji, Hirata Masaaki, Iwamura Sena, Miyachi Yosuke, Macshut Mahmoud, Sharshar Mohamed, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 27
2. 論文標題 Diagnostic potential of presepsin in bacterial infection following hepato biliary pancreatic surgery: A prospective observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 756 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.802	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 Yagi Shintaro, Singhal Ashish, Jung Dong-Hwan, Hashimoto Koji	4. 巻 82
2. 論文標題 Living-donor liver transplantation: Right versus left	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 128 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijssu.2020.06.022	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 Kamo Naoko, Kaido Toshimi, Uozumi Ryuji, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Uemoto Shinji	4. 巻 79-80
2. 論文標題 Effect of administration of α -hydroxy- β -methyl butyrate-enriched formula after liver transplantation: A pilot randomized controlled trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110871 ~ 110871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2020.110871	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 Miyachi Yosuke, Yagi Shintaro, Hirata Masaaki, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Shirai Hisaya, Okumura Shinya, Iida Taku, Ito Takashi, Uozumi Ryuji, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Etiology of Liver Steatosis Influences the Severity of Ischemia/Reperfusion Injury and Survival After Liver Transplantation in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25814	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 Ogiso Satoshi, Seo Satoru, Ishii Takamichi, Anazawa Takayuki, Nagai Kazuyuki, Uchida Yoichiro, Fukumitsu Ken, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Hata Koichiro, Masui Toshihiko, Taura Kojiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Middle Hepatic Vein Branch-Guided Approach for Laparoscopic Resection of Liver Segment 8 Is Simple, Reliable, and Reproducible	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 5195 ~ 5195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-020-08652-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 Kamo Naoko, Kaido Toshimi, Miyachi Yosuke, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Shirai Hisaya, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 77
2. 論文標題 Preoperative abnormal body composition is closely related to bacteremia after living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 110798 ~ 110798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2020.110798	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 Miyachi Yosuke, Kaido Toshimi, Hirata Masaaki, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Shirai Hisaya, Kamo Naoko, Uozumi Ryuji, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 20
2. 論文標題 The combination of a male donor's high muscle mass and quality is an independent protective factor for graft loss after living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 3401 ~ 3412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.15884	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 Sharshar Mohamed, Kaido Toshimi, Shirai Hisaya, Okumura Shinya, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Iwamura Sena, Kamo Naoko, Yagi Shintaro, Macshut Mahmoud, Uemoto Shinji	4. 巻 50
2. 論文標題 Impact of the preoperative bone mineral density on the outcomes after resection of pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 757 ~ 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01954-y	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 Takamichi, Fukumitsu Ken, Ogawa Eri, Okamoto Tatsuya, Uemoto Shinji	4. 巻 18
2. 論文標題 Living donor liver transplantation in situs inversus totalis with a patient specific three dimensional printed liver model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ptr.13675	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 Kusakabe Jiro, Hata Koichiro, Tanaka Shiro, Omae Katsuhiko, Okamura Yusuke, Tajima Tetsuya, Tamaki Ichiro, Miyauchi Hidetaka, Kubota Toyonari, Tanaka Hirokazu, Uemoto Shinji	4. 巻 3
2. 論文標題 Prognostic index consisting of early post transplant variables <2?weeks in adult living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13489	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 Yamashiki Noriyo, Haga Hironori, Ueda Yoshihide, Ito Takashi, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Hata Koichiro, Mori Akira, Kaido Toshimi, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 18
2. 論文標題 Use of Nakanuma staging and cytokeratin?7 staining for diagnosing recurrent primary biliary cholangitis after living donor liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13476	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 Tajima Tetsuya, Hata Koichiro, Okajima Hideaki, Nishikori Momoko, Yasuchika Kentaro, Kusakabe Jiro, Yoshizawa Atsushi, Fukumitsu Ken, Anazawa Takayuki, Tanaka Hirokazu, Wada Seidai, Doi Junshi, Takaori-Kondo Akifumi, Uemoto Shinji	4. 巻 5
2. 論文標題 Bortezomib Against Refractory Antibody-Mediated Rejection After ABO-Incompatible Living-Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation Direct	6. 最初と最後の頁 e491 ~ e491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000000932	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 Yoshikawa Junichi, Hata Koichiro, Nakamura Kojiro, Okamura Yusuke, Uemoto Shinji	4. 巻 6
2. 論文標題 The Impact of Biliary Reconstruction Methods on Small Partial Liver Grafts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Direct	6. 最初と最後の頁 e523 ~ e523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000000966	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 Nam Nguyen Hai, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 33
2. 論文標題 Assessment and significance of sarcopenia in liver transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.13741	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 Kuramitsu Kaori, Fukumoto Takumi, Egawa Hiroto, Ohdan Hideki, Umeshita Koji, Uemoto Shinji, Hibi Taizo, Kasahara Mureo, Yoshizumi Tomoharu, Mizuta Koichi, Shimamura Tsuyoshi, Furukawa Hiroyuki	4. 巻 104
2. 論文標題 A Multicenter Japanese Survey Assessing the Long-Term Outcomes of Liver Retransplantation using Living Donor Grafts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002958	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 Yoshino Kenji, Taura Kojiro, Ikeno Yoshinobu, Kimura Yusuke, Hai Nam Nguyen, Uemoto Yusuke, Okuda Yukihiko, Nishio Takahiro, Yamamoto Gen, Iwaisako Keiko, Seo Satoru, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 20
2. 論文標題 Long term impact and clinical significance of living donor liver transplantation with respect to donor liver restoration and spleen size: A prospective study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 808~816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.15627	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 Kusakabe Jiro, Yagi Shintaro, Okamura Yusuke, Iida Taku, Ogawa Eri, Ito Takashi, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Anatomical Pitfall in Right Posterior Sector Graft Procurement in Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 299~303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25648	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 Czigany Zoltan, Hata Koichiro, Lai Wei, Schwandt Timo, Yamamoto Yuzo, Uemoto Shinji, Tolba Rene H.	4. 巻 8
2. 論文標題 A Dual Protective Effect of Intestinal Remote Ischemic Conditioning in a Rat Model of Total Hepatic Ischemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1546 ~ 1546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8101546	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 Hamaguchi Yuhei, Kaido Toshimi, Okumura Shinya, Kobayashi Atsushi, Shirai Hisaya, Yao Siyuan, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Uemoto Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Including body composition in MELD scores improves mortality prediction among patients awaiting liver transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2019.08.012	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 Masano Yuki, Yagi Shintaro, Miyachi Yosuke, Okumura Shinya, Kaido Toshimi, Haga Hironori, Kobayashi Eiji, Uemoto Shinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Auxiliary xenotransplantation as an in vivo bioreactor?Development of a transplantable liver graft from a tiny partial liver	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Xenotransplantation	6. 最初と最後の頁 e12545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/xen.12545	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 Iwaki Kentaro, Yagi Shintaro, Morita Satoshi, Hamaguchi Yuhei, Masano Yuki, Yamamoto Gen, Ogawa Eri, Nagai Kazuyuki, Kamo Naoko, Hata Koichiro, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 51
2. 論文標題 Impact of Graft Quality and Fluid Overload on Postoperative Massive Ascites After Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 1779 ~ 1784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2019.03.038	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 Doi Junshi, Fujimoto Yasuhiro, Teratani Takumi, Kasahara Naoya, Maeda Masashi, Tsuruyama Tatsuaki, Iida Taku, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Bolus Administration of Polyamines Boosts Effects on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury and Regeneration in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Surgical Research	6. 最初と最後の頁 63 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000497434	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 Iwasaki Junji, Afify Mamdouh, Bleilevens Christian, Klinge Uwe, Weiskirchen Ralf, Steitz Julia, Vogt Michael, Yagi Shintaro, Nagai Kazuyuki, Uemoto Shinji, Tolba Rene H.	4. 巻 20
2. 論文標題 The Impact of a Nitric Oxide Synthase Inhibitor (L-NAME) on Ischemia?Reperfusion Injury of Cholestatic Livers by Pringle Maneuver and Liver Resection after Bile Duct Ligation in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2114 ~ 2114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20092114	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 Hamaguchi Yuhei, Kaido Toshimi, Okumura Shinya, Kobayashi Atsushi, Shirai Hisaya, Yao Siyuan, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Seo Satoru, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Preoperative Visceral Adiposity and Muscularity Predict Poor Outcomes after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 1 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000488779	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 Yao Siyuan, Kaido Toshimi, Yagi Shintaro, Uozumi Ryuji, Iwamura Sena, Miyachi Yosuke, Shirai Hisaya, Kamo Naoko, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Impact of imbalanced graft to spleen volume ratio on outcomes following living donor liver transplantation in an era when simultaneous splenectomy is not typically indicated	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.15337	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 Yao Siyuan, Kaido Toshimi, Okumura Shinya, Iwamura Sena, Miyachi Yosuke, Shirai Hisaya, Kobayashi Atsushi, Hamaguchi Yuhei, Kamo Naoko, Uozumi Ryuji, Yagi Shintaro, Uemoto Shinji	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Bone mineral density correlates with survival after resection of extrahepatic biliary malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2018.12.004	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 Yao Siyuan, Yagi Shintaro, Nagao Miki, Uozumi Ryuji, Iida Taku, Iwamura Sena, Miyachi Yosuke, Shirai Hisaya, Kobayashi Atsushi, Okumura Shinya, Hamaguchi Yuhei, Masano Yuuki, Kaido Toshimi, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 37
2. 論文標題 Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial cholangitis after living donor liver transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1973 ~ 1982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10096-018-3333-4	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 Kamo Naoko, Kaido Toshimi, Yagi Shintaro, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Liver Transplantation for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 179 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000487058	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 Kamo Naoko, Kaido Toshimi, Hamaguchi Yuhei, Uozumi Ryuji, Okumura Shinya, Kobayashi Atsushi, Shirai Hisaya, Yagi Shintaro, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of Enteral Nutrition with an Immunomodulating Diet Enriched with Hydrolyzed Whey Peptide on Infection After Liver Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 3715 ~ 3725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-018-4680-0	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 Yao Siyuan, Kaido Toshimi, Uozumi Ryuji, Yagi Shintaro, Miyachi Yosuke, Fukumitsu Ken, Anazawa Takayuki, Kamo Naoko, Taura Kojiro, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Is Portal Venous Pressure Modulation Still Indicated for All Recipients in Living Donor Liver Transplantation?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1578 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25180	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 Yoshino Kenji, Taura Kojiro, Ikeno Yoshinobu, Okuda Yukihiko, Nishio Takahiro, Yamamoto Gen, Seo Satoru, Yagi Shintaro, Hata Koichiro, Kaido Toshimi, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Low Preoperative Platelet Count Predicts Risk of Subclinical Posthepatectomy Liver Failure in Right Lobe Donors for Liver Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1178 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25181	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 Badawy Amr, Kaido Toshimi, Yoshizawa Atsushi, Yagi Shintaro, Fukumitsu Ken, Okajima Hideaki, Uemoto Shinji	4. 巻 32
2. 論文標題 Human leukocyte antigen compatibility and lymphocyte cross-matching play no significant role in the current adult-to-adult living donor liver transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Transplantation	6. 最初と最後の頁 e13234 ~ e13234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ctr.13234	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1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 八木真太郎、政野裕紀、宮地洋介、平田真章、白井久也、姚思遠、上本伸二、小林英司
2. 発表標題 異種動物を In vivo bioreactor とした肝再生戦略 ヒト過小グラフトへの展望
3. 学会等名 第22回日本異種移植研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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	小林 英司 (Kobayashi Eiji) (00245044)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任教授 (32612)	
研究分担者	羽賀 博典 (Haga Hironori) (10252462)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	伊佐 正 (Isa Tadashi) (20212805)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	八木 真太郎 (Yagi Shintaro) (60447969)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	政野 裕紀 (Masano Yuki) (50806718)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	削除：2018年8月1日

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
---------	---------