

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10506

研究課題名(和文) 肝幹細胞移植を用いた肝再生の支援を目指して 肝上皮性細胞とMuse細胞の比較検討

研究課題名(英文) A study aiming an enhanced liver regeneration using liver stem cell transplantation-Comparative analysis between liver epithelial cells and Muse cells-

研究代表者

吉岡 政人 (Yoshioka, Masato)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40375275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：幹細胞移植への肝上皮細胞(LEC)応用の可能性を検討した。幹細胞であるMuse細胞との相同性を検索したが、LECでは間葉系・多能性マーカーのほとんどが発現しておらず、分化段階がかなり異なると思われた。しかしLECは低酸素耐性を持ち、移植細胞としての有用性は示された。低酸素耐性遺伝子を探るため、網羅的解析を行うこととした。しかしLECの増殖能力が低下し研究継続不能となったため、ヒト高分化型細胞癌のHepG2細胞を用い網羅的遺伝子解析を行った。adrenomedullinとarrestin domain containing 4が抽出され、新たな低酸素耐性に関する遺伝子の存在が指摘された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素耐性は細胞移植において移植細胞生存のために非常に重要な要素である。また、低酸素耐性が治療抵抗性の肝細胞癌の生存に寄与しているため、低酸素耐性に関する遺伝子を見いだすことは、臨床医学において非常に重要な意味を持つ。本研究では低酸素耐性に関する可能性のあるadrenomedullinとarrestin domain containing 4という遺伝子の存在が浮き彫りになった。低酸素耐性との関連を明らかにすることで、移植細胞への低酸素耐性の導入や、臨床における低酸素耐性肝細胞癌治療に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：The possibility of using hepatic epithelial cells (LEC) for stem cell transplantation was examined. We investigated the homology between LEC and Muse cells, which are stem cells, but most of the mesenchymal/pluripotency markers were not expressed in LEC. Therefore, LEC was thought to be in different stages of differentiation with Muse cells. However, LEC has very strong potency for hypoxia, indicating its usefulness for transplantation. In order to search for hypoxia-tolerant genes, microarray system was performed. Since LEC could not proliferate caused by repeated cryopreservation and subculture was, we used HepG2 cells of human well-differentiated hepatocellular carcinoma. Genes of adrenomedullin and arrestin domain containing 4 were extracted. New hypoxia tolerance genes were pointed out.

研究分野：消化器外科

キーワード：LEC Muse細胞 幹細胞 肝細胞移植 肝切除 低酸素耐性 Microarray

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌や胆管細胞癌、あるいは転移性肝癌で大量肝切除を必要とする場合、残肝容量が少ないため術後の肝不全が危惧されるが、これを予防するための門脈塞栓術が開発され、手術適応が拡大された。しかしながら門脈塞栓術後の肝容量増大には2~8週間の待機期間を必要とするため、その間の腫瘍進展や、容量増加が不十分な症例が存在する。他の残肝の容量を増やす新しい手段として、Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)が2012年に報告されたが、そのメカニズムの解明は研究の緒に就いたばかりで、合併症による危険性も報じられている。これら残肝を直接増大させる以外に肝細胞を増量させ、肝不全を予防する方法として、肝幹細胞移植が挙げられる。肝幹細胞は分化能と自己複製能を持ち、保存可能なため肝細胞移植に有用な細胞として注目されている。しかし、肝幹細胞における肝細胞への誘導は化学発癌剤や肝切除などの臨床応用不能な方法で行われており、安全に効率よく分離回収する方法は開発されていない。肝上皮細胞(liver epithelial cell: LEC)は肝幹細胞の一種であるとされており、我々は門脈塞栓術に出現してくることを確認し、これを分離・培養可能な状態にした。

一方、培養幹細胞の問題点として分化誘導後の腫瘍化がある。ヒト iPS/ES 細胞の細胞移植では腫瘍化の問題が言われており、それらの解決には至っていない。しかし、2011年に腫瘍化を伴わない新たなタイプの体性幹細胞 Multilineage-differentiating stress enduring (Muse) 細胞が発表された(Kuroda et al. Proceeding of National Academy of Science 2010)。Muse 細胞は間葉系幹細胞であるが、多能性幹細胞として振る舞い、間葉系マーカーである CD29, CD105, CD90 と同時に、未分化ヒト ES 細胞のマーカーである stage specific embryonic antigen-3 (SSEA-3)のダブル陽性、すなわち間葉系と多能性幹細胞の両方のマーカーを発現しているという特徴を持つ。細胞塊はアルカリフォスファターゼ反応に陽性を示し、Naog, Sox2, Oct3/4 などの多能性マーカーを発現し、これをゲラチン上で培養すると、平滑筋・骨格筋・肝細胞(AFP 陽性)・胆道系細胞(cytokeratin-7 陽性)・神経などの三胚葉性細胞へ分化する。よって、Muse 細胞は今後各領域における臨床応用に非常に有用な細胞の一つと考えられる。しかしながら実際の肝切除においては血流低下に伴う低酸素状態が続くため、その条件下でのストレス耐性を保持した幹細胞が望ましいが、Muse 細胞におけるストレス耐性に関しては未だ検討課題である。

## 2. 研究の目的

Muse 細胞に対し LEC は、培養時は AFP 陽性・Albumin 陰性であるが、肝内への移植後早期に AFP 陰性・Albumin 陽性細胞塊へと変化する特徴を持ち、肝内の環境に速やかに適応する能力を備えていると考えられる。そこで今回我々は、Muse 細胞ではなく、我々が継代・保持し肝内環境に適応しやすい LEC が肝幹細胞移植のための新たな肝細胞源として利用できるかどうかを検討するため、Muse 細胞と LEC との相違(発現遺伝子の違い)について、LEC が低酸素耐性を保持しているかどうか、低酸素耐性があるとすれば、その遺伝子は何か、の3点について検討することとした。

## 3. 研究の方法

Muse 細胞と LEC との相違(発現遺伝子の違い)について

Muse 細胞で発現している間葉系マーカーである CD29, CD105, CD90 や、多能性マーカーである hESC, Nanog, Oct3/4, Sox2 および ES 細胞マーカーである stage specific embryonic anti-gen (SSEA-3)等の発現確認を行う。また、Muse 細胞では発現していない NG2 (perivascular cell: PCs), CD34 (endothelial progenitors: EPs), von Willebrand factor (endothelial progenitors: EPs), CD31 (EPs), CD117(melanoblasts), CD146 (PCs), CD271 (neural crest-derived stem cells), Tyrp1 (melanoblasts), Dct (melanoblasts)等の各種マーカーについて発現確認を行った。

LEC における低酸素耐性の有無の把握と低酸素耐性遺伝子発現に関する検討

LEC が肝細胞移植時の低酸素状態に耐えうる細胞の候補になりうるかどうかを検討するため、LEC 細胞における低酸素耐性能と、それに関与する遺伝子および蛋白の解析を行った。O<sub>2</sub> 2%, CO<sub>2</sub> 5%まで低下させたインキュベーターで 12 時間培養し、細胞生存の有無と細胞数の変化をトリパンプルで確認する。増殖因子の確認として cyclin D1, D2, A, VEGF-A, VEGFR-2 の mRNA とタンパク発現の確認を行う。明らかな低酸素耐性があるようであれば、低酸素誘導因子である HIF-1 や、HIF-1 によって誘導されるケモカイン SDF-1 の発現を確認することとした。

#### 低酸素耐性関連遺伝子の網羅的発現検索

通常言われている低酸素耐性関連遺伝子以外の関連を検索するため、microarray assay による cRNA を用いた網羅的遺伝子解析を行う。これにより、新たな低酸素関連遺伝子の発見を通じ、より低酸素耐性に強い移植細胞の開発を目指す。

#### 4. 研究成果

Muse 細胞と LEC との相違（発現遺伝子の違い）について

LEC における間葉系マーカーおよび多能性マーカーを検索した。PCR 結果を以下に示す。

表の如く間葉系マーカーや多能性マーカー、さらに ES 細胞で発現しているマーカーもほとんど発現を認めなかった。

#### 【PCR 結果】

No.	Primer	Amplicon	Expression	No.	Primer	Amplicon	Expression
1	Thy-1 (CD90)	108 bp	×	21	Zfp42 (Rex1)	213 bp	×
2	Nanog	207 bp	×	22	Tyrp1	140 bp	×
3	Oct3/4 (POU5F1)	100 bp	×	23	GATA6	247 bp	
4	Integrin 1 (CD29)	208 bp	×	24	UTF1	237 bp	×
5	c-Myc	215 bp	×	25	LNGFR (CD271)	232 bp	×
6	Sox2	145 bp	×	26	Dct	152 bp	×
7	Musashi (Msi1)	173 bp	×	27	Alb (albumin)	153 bp	×
8	Endoglin (CD105)	132 bp	×	28	Dnmt3	233 bp	×
9	Nestin	134 bp	×	29	Cdx2	194 bp	×
10	von Willebrand factor	247 bp	×	30	Abcg2	154 bp	×
11	Neuro D1	175 bp	×	31	TERT	222 bp	×
12	CD34	205 bp	×	32	MAP2	102 bp	×
13	Klf4	215 bp	×	33	Nkx2.5	196 bp	×
14	MCAM (CD146)	140 bp	×	34	Tbxt (Brachyury)	108 bp	×
15	c-Kit (CD117)	231 bp	×	35	Podocalyxin (TRA-1-81)	117 bp	
16	PECAM-1 (CD31)	242 bp	×	36	mouse SSEA-1	139 bp	×
17	NG2 (Cspg4)	196 bp	×	37	-fetoprotein	248 bp	×
18	Lin28	183 bp	×	38	PCNA	121 bp	
19	HGF	114 bp	×	39	p53	123 bp	
20	c-Met (HGFR)	123 bp	×				

以上から、LEC は間葉系あるいは多能性の幹細胞ではなく、すでに肝胆道系に分化したものであり、Muse 細胞や ES 細胞とは全く異なるものであると考えられた。

#### LEC における低酸素耐性の有無の把握と低酸素耐性遺伝子発現に関する検討

培養している LEC 細胞を、酸素濃度 2% まで低下させたインキュベーターで培養し、その生存能を検討した。低酸素 12 時間の時点で通常の肝細胞はトリパンブルー法で 10% 程度まで減少したが、LEC 細胞はほぼ 100% 生存できることが確認できた。また、細胞数においても 12 時間の時点で LEC は、さらに増加することが可能であった。細胞数増加に関与する因子を検討するため、cyclin D1, D2 の mRNA を検討したが、LEC の株によって、反応がバラバラであり、一定した結果を示せなかった。次に cyclin A の蛋白発現を western blotting で検討したが、LEC において cyclin A の発現を描出できなかった。さらに他の増殖関連因子を検索することとし、血管内皮増殖因子の発現を検討した。LEC で VEGF-A、VEGFR-2 の発現を確認できたため、低酸素 6 時間における mRNA 発現量の変化を検討した。その結果、VEGF-A、VEGFR-2 共に、低酸素 6 時間後でも発現量は減少することがなかった。これを踏まえ VEGF の転写を促進する低酸素誘導因子：Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 の発現変化を検討した結果、低酸素でも HIF-1 の活性は保持されていた。さらに HIF-1 の活性化によって誘導されるケモカイン Stromal Cell-Derived Factor (SDF)-1 も、低酸素で発現は低下しなかった。これらの結果から、HIF-1, SDF-1 を介することによって LEC の低酸素耐性が獲得できていると考えられた。

#### 低酸素耐性関連遺伝子の網羅的発現検索

研究 において HIF-1 や SDF-1 が、LEC の低酸素耐性に関与していることが示唆された。しかし、これらの遺伝子だけではなく、いくつかのシグナル経路が連携して低酸素耐性が作られている可能性が高いため、より低酸素耐性に有効な遺伝子を見いだすことで、更なる移植細胞への有用性が高まる。そこで低酸素にした LEC を microarray system にて網羅的遺伝子解析を行う予定としたが、保存・継代を繰り返すうちに LEC 細胞の増殖が徐々に衰えていき、細胞の維持が困難となったため、研究目標を変えざるを得なかった。そこで、臨床で問題となっているヒト高分化細胞癌に対する TAE 耐性、すなわち動脈血現象による低酸素耐性に関与する遺伝子を探るため、培養細胞である HepG2 を用いて低酸素関連遺伝子を検索することとした。

2% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> 下に 3 時間インキュベートした HepG2 を低酸素群とし、通常のインキュベートを行った HepG2 をコントロール群として cRNA を microarray system で検討した。まずは、通常の低酸素耐性に関連すると思われる各遺伝子の結果を示す。

#### 【Microarray 結果】

Genes	Ratio	Genes	Ratio	Genes	Ratio	Genes	Ratio
HMOX1	1.6	IGF2R	0.9	VEGFA	0.7	ENO2	2.2
HMOX2	1.1	IGFBP1	0.6	VEGFB	1.1	ENO3	1.8
ADM	3.5	IGFBP2	1.5	VEGFC	1.0	ENO4	1.1
IGF1	0.9	IGFBP3	0.6	FLT1	1.2	ENOPH1	0.9
IGFR1	0.7	IGFBP4	1.7	ALDOA	1.2	ENOSF1	1.2
IGF2	0.8	IGFBP5	1.0	ALDOB	1.0	TPI1	1.4
IGF2BP1	1.3	IGFBP6	1.0	ALDOC	2.3	CP	0.3
IGF2BP2	0.8	IGFBP7	0.7	ENO1	1.2	TF	0.4
IGF2BP3	1.0	IGFBPL1	1.1				

このうち、有意差を持って 2 倍以上 up-regulate されていたのは adrenomedullin (AD) のみであった。AD はヒト褐色細胞腫から発見された強力な血管拡張作用を有する生理活性ペプチドであり、循環器疾患や炎症性疾患で産生が増加することが知られている。AM の強力な血管拡張作用が低酸素耐性能につながっている可能性が示唆された。

Up-regulate されていた遺伝子は約 300 に及んだ。その一部を下記に示す。

Genes	Ratio	Genes	Ratio	Genes	Ratio	Genes	Ratio	Genes	Ratio
ACOX3	2.1	CYP2E1	2.3	HIVEP2	2.6	MYBBP1A	2.1	SEMA7A	2.1
ACSS2	4.3	CYR61	2.5	HMGCS1	2.7	NDRG4	2.0	SERPINE1	2.3
ACTN4	2.0	CYTH3	2.3	HN1	2.1	NDUFA10	2.6	SFN	2.8
ADM	3.5	DAB2IP	2.1	HNF1B	2.1	NES	2.5	SGTA	2.1
ADORA2B	2.5	DAPK3	2.1	HORMAD1	2.1	NET1	2.2	SH2D4A	2.4
AHNAK	2.1	DCLRE1B	2.3	HSPA12A	2.1	NEXN	2.4	SH3BGRL3	2.1
AKAP2	3.8	DDHD1	2.2	HSPA1A	3.6	NISCH	2.2	SKIL	2.1
ALDOC	2.3	DEPDC7	2.5	HSPA1B	3.1	NKD1	2.6	SLC25A10	2.7
ANKRD1	2.2	DIXDC1	4.6	ID1	5.8	NOL4L	2.1	SLC2A14	3.8
APOL2	2.3	DTL	2.7	ID2	4.1	NSDHL	2.3	SLC2A3	5.8

これらのうち、有意差を持って上昇していたのは、arrestin domain containing 4 (ARRDC4) が 27 倍と著明に上昇していた。ARRDC4 自体の働きは現在まだ判明しておらず、活性化 G タンパク質共役受容体 (GPCR) のエンドサイトーシスに関与しているのではないかと考えられている。この事自体が低酸素耐性にどのように関与しているのか、今後の研究が必要である。

## 5. 研究のまとめ

肝切除後の肝不全予防を目的とした新たな手段として幹細胞移植を考え、その材料となる細胞を見いだすために本研究を始めた。我々が培養維持している LEC は肝への生着が可能であり、容易に肝細胞へ分化できるため、幹細胞移植の新たな材料の一つとなりうるかを検討した。幹細胞移植で問題となるのは腫瘍化であるが、腫瘍化しないと考えられている体性幹細胞である Muse 細胞との相同性を検索した。その結果、間葉系マーカーおよび多能性マーカーのほとんどが LEC で発現しておらず、これらとは全く異なる細胞であることが判明した。おそらく LEC は肝胆道系細胞にすでに何段階か分化してしまった細胞と思われる。この事とは別に、移植細胞として肝内の低酸素に耐えうるかを検討した。0.2% の低酸素化で 10 時間培養しても 100% 生存しており、非常に強い低酸素耐性能があることが証明され、さらに HIF-1 , SDF-1 を介することによって LEC の低酸素耐性が獲得できていることが判明した。しかし、低酸素耐性はこの系列だけでなく、多様な遺伝子の共同作業によってなされると考えられる。よって LEC の低酸素耐性に関連する遺伝子を網羅的に解明することによって、より低酸素耐性を誘導できないかと考えた。LEC で網羅的遺伝子解析を行う予定であったが、保存・継代を繰り返しているうちに増殖能力が著しく低下してしまい、残存する LEC では研究継続不能となってしまった。再度 LEC を分離培養し研究に用いるには時間が限られていたため、最終年は本来の研究を継続できなくなった。そこで、現在臨床で問題となっている低酸素耐性の肝細胞癌に対する治療の一端を担えるよう、ヒト高分化型細胞癌の HepG2 細胞を用い、低酸素耐性関連遺伝子を網羅的に解析することに切り替えた。3 時間の 2% O<sub>2</sub> の低酸素下培養ののち、microarray system にて検索した結果、adrenomedullin と arrestin domain containing 4 が抽出された。これらの遺伝子と低酸素耐性との関連を明らかにすることで、移植細胞への低酸素耐性能の導入や、臨床における低酸素耐性肝細胞癌治療に貢献できると考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takahashi T, Yoshioka M, Uchinami H, Nakagawa Y, Otsuka N, Motoyama S, Yamamoto Y.	4. 巻 60(1-2)
2. 論文標題 Hepatic stellate cells play a functional role in exacerbating ischemia-reperfusion injury in rat liver.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 74-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000499750.	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 Yoshioka M, Watanabe T, Iida M, Nakagawa Y, Uchinami H, Watanabe G, Abe Y, Yagi F, Yokoyama N, Yamamoto Y.	4. 巻 58(12)
2. 論文標題 Effect of lansoprazole on the control of the intragastric pH in a patient with short bowel syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2221-2218
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2221-18.	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 Kumagai K, Yoshioka M, Otsuka N, Yamamoto Y.	4. 巻 58(10)
2. 論文標題 Venous Aneurysm of the Jejunum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1517
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2213-18.	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 Yoshioka M, Uchinami H, Watanabe G, Iida M, Nakagawa Y, Miyazawa H, Yoshida M, Yamamoto Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Domino Reconstruction of the Portal Vein Using the External Iliac Vein and an ePTFE Graft in Pancreatic Surgery.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 1278-1286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11605-017-3413-2	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 -

[学会発表] 計25件(うち招待講演 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Otsuka N, Yoshioka M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 Rapid liver hypertrophy would be regulated through jak/stat3 pathway in a rat ALPPS (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) model.
3. 学会等名 54rd Congress of the European Society for Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 打波 宇, 渡辺 剛, 吉岡政人, 中川康彦, 阿部ゆき, 飯田正毅, 南條 博, 山本雄造
2. 発表標題 細胞外に逸脱したCA19-9が肝内胆管癌の予後を悪化させる
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

1. 発表者名 阿部ゆき, 熊谷健太, 八木史生, 中川康彦, 渡辺 剛, 飯田正毅, 吉岡政人, 打波 宇, 山本雄造
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除後に膵管内蛋白栓による膵炎を繰り返す1例
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 大塚直彦, 吉岡政人, 山本雄造
2. 発表標題 ALPPSにおける急速な肝容量増大のメカニズムにはJAK2/STAT3経路が関与する
3. 学会等名 第46回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 剛, 打波 宇, 吉岡政人, 飯田正毅, 中川康彦, 阿部ゆき, 山本雄造
2. 発表標題 術前胆汁監視培養における真菌検出例のリスク因子解析
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 Kaga M, Yoshioka M, Munemura N, Akagawa Y, Fukuda H, Ando H.
2. 発表標題 Maintenance of cardiopulmonary resuscitation skills in nursing students.
3. 学会等名 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otsuka N, Yoshioka M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 The impact of liver partition site on the hypertrophy of the future liver remnant in a rat ALPPS model.
3. 学会等名 53th Congress of the European Society For Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otsuka N, Yoshioka M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 Mechanism of liver hypertrophy in a rat ALPPS model.
3. 学会等名 8th International Forum of liver Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otsuka N, Yoshioka M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 Speed of liver hypertrophy in ALPPS procedure is affected by the partition site of the liver in a rat model.
3. 学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchinami H, Watanabe G, Abe Y, Yoshioka M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 Comparison of gemcitabine pharmacokinetics and toxicity in adjuvant setting following pancreaticoduodenectomy and major hepatectomy.
3. 学会等名 第30回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 打波 宇、中川康彦、八木史生、渡辺 剛、吉岡政人、飯田正毅、山本雄造.
2. 発表標題 安全性向上を目指した当科のALPPS手術
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 打波 宇、渡辺 剛、大塚直彦、吉岡政人、山本雄造.
2. 発表標題 胆道手術における術後感染性合併症予測因子としての術後1日目の可溶性フィブリン値の意義
3. 学会等名 第54回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚直彦、吉岡政人、山本雄造。
2. 発表標題 ALPPSにおける急速な肝容量増大に関わる因子についての検討
3. 学会等名 第45回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshioka M, Uchinami H, Watanabe G, Iida M, Nakagawa Y, Miyazawa H, Yoshida M, Yamamoto Y.
2. 発表標題 A pragmatic measure to cope with an evil effect upon harvesting the external iliac vein as a portal vein conduit in aggressive pancreatectomy.
3. 学会等名 Joint congress of the 6th A-PHPBA & the 29th JSHBPS (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamamoto, Y., Yoshioka, M., Uchinami, H., Watanabe, G., Iida, M., Nakagawa, Y., Miyazawa, H.
2. 発表標題 Domino compensation of the external iliac vein using an ePTFE graft after its procurement for portal vein reconstruction in pancreatic surgery.
3. 学会等名 12th Biennial E-AHPBA Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 翼, 吉岡政人, 打波 宇, 渡辺 剛, 飯田正毅, 中川康彦, 八木史生, 熊谷健太, 大塚直彦, 山本雄造
2. 発表標題 C-ペプチドインデックスと膵臓体積の測定を用いた術後耐糖能変化予測に関する検討
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 打波 宇, 渡辺 剛, 吉岡政人, 飯田正毅, 中川康彦, 山本雄造
2. 発表標題 肝内胆管癌リンパ節転移陽性患者の治療経過から鑑みたリンパ節郭清の意義
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八木史生, 吉岡政人, 中川康彦, 熊谷健太, 打波 宇, 飯田正毅, 渡辺 剛, 阿部ゆき, 渡邊 翼, 大塚直彦, 横山直弘, 南條 博, 山本雄造
2. 発表標題 回腸間膜原発の神経内分泌腫瘍の1例
3. 学会等名 第5回日本神経内分泌腫瘍研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚直彦, 中川康彦, 吉岡政人, 打波 宇, 山本雄造
2. 発表標題 病理診断で明らかとなった胃癌胆管転移の1例
3. 学会等名 第53回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚直彦, 吉岡政人, 高橋香奈, 打波 宇, 渡辺 剛, 渡邊 翼, 熊谷健太, 横山直弘, 八木史生, 中川康彦, 阿部ゆき, 飯田正毅, 山本雄造
2. 発表標題 肺切除を繰り返し長期生存を得た膵癌術後孤立性肺転移の2例
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 熊谷健太, 渡辺 剛, 渡邊 翼, 吉岡政人, 打波 宇, 山本雄造
2. 発表標題 胆嚢内の浮遊塊として存在した胆嚢癌の1例
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 打波 宇, 飯田正毅, 渡辺 剛, 吉岡政人, 山本雄造
2. 発表標題 術式別にみたGemcitabineによる胆膵癌術後補助療法時の血液毒性
3. 学会等名 第25回日本消化器関連学会週間
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚直彦, 吉岡政人, 山本雄造
2. 発表標題 ALPPS手技における肝容量増大機構
3. 学会等名 第44回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中川康彦, 吉岡政人, 大塚直彦, 熊谷健太, 八木史生, 阿部ゆき, 飯田正毅, 打波 宇, 山本雄造
2. 発表標題 高度血管浸潤を伴う進行膵頭部癌に対し化学療法後にconversion切除を行った1例
3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 打波 宇, 飯田正毅, 吉岡政人, 中川康彦, 八木史生, 熊谷健太, 山本雄造
2. 発表標題 モノポーラ式ボール電極を併用した肝切離手技
3. 学会等名 第79回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2017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	山本 雄造 (Yamamoto Yuzo)  (70281730)	秋田大学・医学系研究科・教授  (11401)	
研究分担者	阿部 ゆき (Abe Yuki)  (50813979)	秋田大学・医学系研究科・助教  (11401)	