

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02871

研究課題名(和文) 非アルコール性脂肪肝炎における肝再生機能不全の解明と統合的治療法の開発

研究課題名(英文) Development of integrated treatment for impaired liver regeneration on non-alcoholic steatohepatitis

研究代表者

島田 光生 (SHIMADA, Mitsuo)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：10216070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：メタボリック症候群増加に伴う非アルコール性脂肪肝炎(NASH)における肝再生不全は肝臓外科領域において克服すべき課題である。我々は、NASH肝再生機能不全の解明と統合的治療法の開発に関する研究を行い、NASH肝再生不全が小胞体ストレス応答不全に起因する再生制御因子・エネルギー不全により誘導されることや、細胞治療を目的とした3次元培養法による脂肪由来幹細胞からの肝細胞様細胞分化誘導法の確立、肥満手術が腸肝連関によりNASHを改善することなど、NASH肝再生機能不全のメカニズムや制御法に関する新たな知見を得た。今後はこれらの研究をさらに推進するとともに臨床応用に向けた研究を継続する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝臓外科領域において、NASH術後機能不全は明らかで、術前後に何らかのInterventionを加えるべきとの意見がある一方、肝再生不全治療ターゲットとなる病態解明には至っていなかった。しかしながら、メタボリック症候群に伴うNASHに対する外科治療は急激に増加の一途をたどっている。そのような現状のもと、NASH術後機能不全の原因究明と統合的治療戦略の確立を目指すことは社会的にも意義のあることである。

研究成果の概要(英文)：Impaired liver regeneration on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) induced by metabolic syndrome should be an important theme, which is overcome in liver surgical field. We examined the mechanism of NASH liver regenerative insufficiency and explored integrated treatment for such pathophysiology. We firstly obtained several novel findings regarding the mechanism of NASH liver regeneration, which ER stress response disorder induced liver regenerative insufficiency through the growth factor dysfunction and the energy shortage. And we established 3-dimension culture method for hepatocyte like cell from adipose-tissue derived regenerating cell for cell therapy. We also revealed bariatric surgery improved NASH pathophysiology through the gut-liver axis. Therefore, we must develop some possible therapeutic treatment for the target of NASH liver regenerative insufficiency, and continue the study toward clinical application for NASH liver regeneration.

研究分野：医歯薬学・外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：脂肪肝炎 肝再生 肝微小環境 脂肪組織 腸肝連関

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、メタボリック症候群の増加が社会問題となり、成人の10-20%が脂肪肝 (NAFL) に罹患している。さらに肝細胞の壊死や炎症性変化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) が一定の割合 (NAFL の10-20%) で発症し、肝硬変・肝癌にまで進行する。

肝臓外科における NASH 肝再生不全は、(1) 悪性腫瘍に対する肝切除後再生不全、(2) マージナルグラフトとしての生体部分肝移植後グラフト不全、があげられる。NASH による肝予備能低下は、従来正常肝では可能な根治的肝切除を不可能とし、治癒切除率低下や合併症増加を引き起こす。また生体部分肝移植に頼らざるを得ない本邦では、ドナー不足による NASH 肝移植 (Marginal/Risky graft) による移植後グラフト機能不全が懸念される。これらのことから肝臓外科における NASH 肝再生不全に対する統合的治療戦略確立は喫緊の課題である。

2. 研究の目的

一般に NAFL は肥満・糖尿病 (インスリン抵抗性) における肝内脂肪酸流入・中性脂肪蓄積増加により形成 (First hit) する。NASH は、肝内酸化ストレス (ROS) ・炎症性サイトカイン・ER (endoplasmic reticulum : 小胞体) ストレスの他、腸管エンドトキシン・アディポサイトカイン異常などの障害腸管・過剰脂肪炎症も含めた複合的臓器要因により成立 (Multiple parallel hits) し、肝内の無秩序なサイトカインストーム状態であることが、肝再生遅延を惹起しているものと考えられる。本研究では上記の知見をふまえ、NASH 肝再生不全の制御法の確立を目的とした研究を行った。(1) NASH・NAFLD 肝切除後肝再生における ER ストレス制御の可能性、(2) 細胞治療を目指した脂肪組織由来間葉系幹細胞 (Adipose-tissue derived regenerating cell: ADRC) からの肝細胞様細胞分化の試み、(3) 肥満手術による NASH・NAFLD 制御の可能性、により NASH 肝再生不全メカニズムの解明とともに、統合的治療戦略の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) NASH・NAFLD 肝切除後肝再生への ER ストレス制御の可能性

ER ストレスは NAFLD・NASH に至る過程で段階的に増強し、さらに ER ストレス応答経路の一つである IRE1 α が STAT3 を介して肝再生を誘導していることも報告されている。このことから、NASH モデルの作成と肝切除後肝再生不全について、特に ER ストレス応答に着目し、検討することとした。

徳島大学オリジナル NAFLD/NASH マウスモデルを用いて、肝切除術後肝再生不全メカニズムについて解析した。NAFLD モデルは6週齢の B6 マウスに、high fat diet (HFD : MF 基礎資料+パーム椰子 25%+コレステロール 1.25%) を10週給餌し、NASH モデルは徳島大学疾患病理学分野より提供された特殊飼料 iHFD (MF 基礎資料+パーム椰子 25%+コレステロール 1.25%+コロール酸 0.25%) を16週給餌することにより作成した。コントロール群とあわせた3群に70%肝切除を施行し、肝再生率や組織所見、ER ストレス関連因子とともに炎症性サイトカインや肝再生関連因子について検討した (図1)。

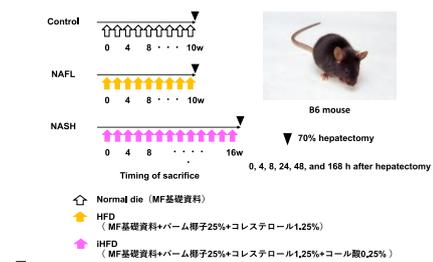


図1

(2) 細胞治療を目指した脂肪由来間葉系幹細胞からの肝細胞様細胞分化の試み

多分化能をもつ幹細胞による再生医療研究では間葉系幹細胞が臨床導入され、肝硬変に対する同所性幹細胞移植や NAFL 肝切除に対する骨髄幹細胞移植による肝再生補助効果が報告されている。ADRC は皮下脂肪から低侵襲に採取でき、骨髄に比べ数百倍の幹細胞が含まれ、細胞資源としてのアドバンテージを有している。このことから NASH 肝切除術後肝再生不全に対する細胞治療の可能性を検討するため、ADRC から肝細胞様細胞

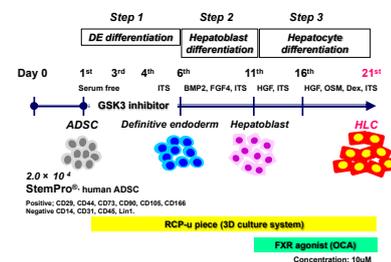


図2

(Hepatocyte like cell: HLC) 作成し、細胞補助治療の可能性を検討した。

StemPro[®] (human ADRC) 4x10⁴cells/cm² を 6-well plate に播種し、それぞれのステップ (もしくは days) において以下のプロトコールに従った各種培養液・薬剤により肝細胞様細胞に分化誘導させる (図2)。

Step 1: Day1~2; serum-free DMEM/F-12 medium, Day3; DMEM/F-12 containing 2 μ M GSK3 inhibitors Chir99021 \cdot 0.5 mg/mL albumin fraction V, Day4~5; DMEM/F-12 containing 1% ITS \cdot 0.5 mg/mL albumin fraction V Step 2: Day6~10; MEM/NEAA containing 1% ITS \cdot 0.5 mg/mL albumin fraction V \cdot 20ng/ml BMP2 \cdot 30ng/ml FGF4 Step 3: Day11~15: MEM/NEAA containing 1% ITS \cdot 0.5 mg/mL albumin fraction V \cdot 20ng/ml HGF \cdot 10ng/ml OSM \cdot 10-6M Dexamethasone

通常の 2D 培養と RCP μ piece (FUJI FILM) を用いた 3D 培養における分化誘導効率を、胚体内胚葉 (Definitive endoderm: DE) \cdot 肝芽細胞 (Hepatoblast: HE) \cdot HLC それぞれの時期で比較検

討した。また 2D HLC・3D HLC を whole Human Genome DNA microarray 4x44K Ver. 2.0 (Agilent) により、遺伝子発現の比較解析した。最後に、さらなる HLC 機能向上を求めた分化誘導プロトコール確立のため、farnesoid X receptor (FXR) 作動薬である OCA: Obeticholic acid を step 3 に追加し、その効果についても解析を加えた。

(3) 肥満手術による NASH・NAFLD 制御の可能性

我が国においても病的肥満患者が増加し、NASH 発症と密接に関係している。病的肥満に対する減量手術である肥満手術が積極的に行われ、良好な成績が報告されていることから、肥満手術による NASH 改善効果とともに肝臓と臓器関連を有する腸管炎症改善効果についても検討することとした。

雄性肥満・糖尿病ラット OLETF rat は 16 週齢で糖尿病を発症するが、さらに MCD+HF diet を 8 週間給餌することにより NASH を発症する。肥満手術には胃調節性バンディング術、スリーブ状胃切除術、胃バイパス術があるが、糖尿病発症時の胃バイパス術 (Duodeno-jejunal bypass: DJB) 導入による NASH 予防効果とともに腸管炎症や腸内細菌叢変化に対する効果を検討した。

DJB モデルは、トライツから肛門側 10cm で空腸を切離、その空腸と十二指腸—空腸吻合を行い、同吻合部から 15cm の部位で空腸—空腸吻合することにより作成した。DJB 群、内科治療としてインスリン刺激作用のある GLP-1 アゴニストであるリラグルチド群、開腹のみを行った Sham 群の 3 群で比較検討した (図 3)。

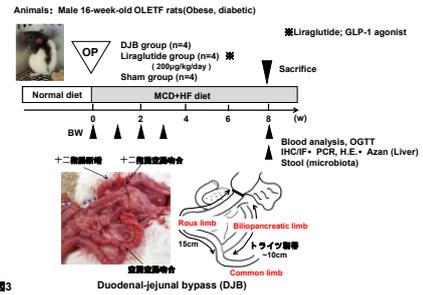


図3

4. 研究成果

(1) NASH・NAFLD 肝切除後肝再生への ER ストレス制御の可能性

体重・肝重量比に関して、体重増加は NAFLD・NASH 群で認めたが、肝重量比は NASH 群のみで有意に高値であった。また肝組織所見は、NAFLD・NASH 群ともに肝脂肪沈着・Ballooning を認めていたが、NASH 群においては炎症も伴い、NASH モデルとしての妥当性が示された (図 4)。70%肝切除術後肝重量比は NASH 群で、術後 24 時間以降、コントロール群・NAFLD 群より有意に低く、肝再生不全を認めた。さらに有意差はないものの、NASH 群の生存率は術後 96 時間以降 40%にまで低下しており (図 5)、NASH 肝切除術後肝再生不全の再現モデルとしての有用性が実証された。

肝内炎症性サイトカイン・肝再生制御因子に関して、TNF- α は肝切除術前から NASH 群で高値であり、術後 4 時間まで他群と比較して高値を維持していた。IL-6 は肝切除術前では 3 群とも同等であったが、術後 4 時間において、NASH 群で著明に高値を示した。さらに HGF は肝切除術前後ともに 3 群間で差を認めてなかったが、TGF- β は肝切除術後 4、8 時間において NASH 群で有意に高値を示し、肝再生抑制状態であると思われた (図 6)。ER ストレス応答は、IRE1 α 、PERK、ATF6 α 経路があり、特に IRE1 α 経路活性化は下流シグナルとして XBP-1s (splicing) 発現を増強し、PERK 経路活性化は CHOP 発現を増強する。CHOP・IRE-1 α ・XBP-1s mRNA 発現において、CHOP は NASH 群で肝切除術前高値であったが、術後に他群と差を認めなかった。IRE-1 α は、NAFLD・NASH 群で肝切除術前低値であったものの、術後コントロール群との差を認めなかった。しかしながら、XBP-1s は NAFLD・NASH 群ともに肝切除術前には低値で、NASH 群でのみ、術後低値を持続した (図 7)。さらに XBP-1s の下流経路で肝再生制御因子である STAT3 も NASH 群で同様に低値であった。結果として PCNA 陽性細胞も NASH 群で有意に低値であった (図 8)。さらに NASH 群においては、肝切除術後 24 時間における Caspase 3 発現 (免疫染色) が NAFLD 群はコントロール群より、NASH 群はコントロール・NAFLD 群より有意に高値であり、アポトーシスが誘導されてい

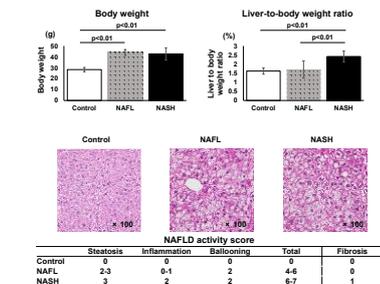


図4

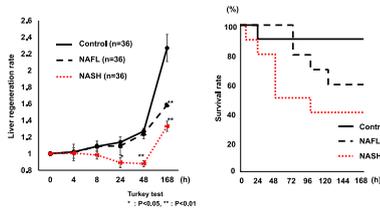


図5

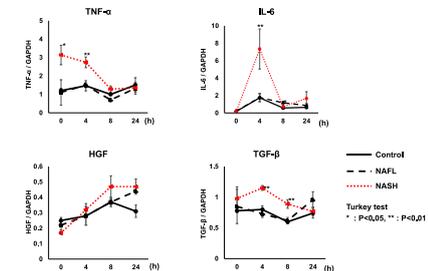


図6

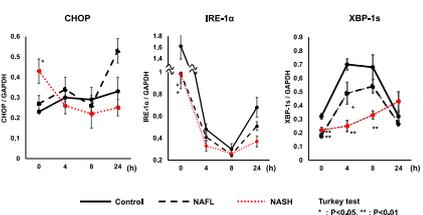


図7

た。これらのことは、XBP-1sはSTAT3を介した肝再生のkey moleculeで、NASH肝再生不全において重要な役割を担っている可能性が示唆された。

NASH肝切除術後の特徴的組織所見として、術前から散見された大脂肪滴が、肝切除術後にはさらに著明となっていた。10 μ m以上の大脂肪滴はNAFLD・NASH群ともに肝切除術後4時間まで増加し、NASH群では術後4時間以降も増加し続けた(図9)。さらに脂肪滴に肥大化を誘導するFSP27(脂肪滴蛋白質27: Fat-specific protein 27)も肝切除術後8時間以降もNASH群で増加傾向を示した(図9)。

これらの結果を考察すると、NASH肝切除術後肝再生不全には、XBP-1s発現低下によるERストレス応答不全が関与していることが示唆された(図10)。しかしながら、XBP-1sの上流のIRE-1 α の発現低下を認めないという矛盾点も示された。通常、肝再生におけるXBP-1s発現はIRE-1 α 経路だけでなく、TNF- α などの炎症性サイトカインを介した経路も関与している。NASH進展による肝内高サイトカイン血症がXBP-1sのサイトカインレジスタンスを誘導する報告もあり、本検討においてもNASH群で肝切除術前から高値であったTNF- α によるXBP-1sサイトカインレジスタンスの誘導が、この矛盾点の理由の一つと考えられた。さらにXBP-1s機能不全はIRE-1 α からのJNK経路へのシフトによりアポトーシスを誘導すると考えられた。肝切除術後NASH再生肝においてのみ大脂肪滴が顕著となった理由は、肝再生エネルギー代謝が関与していると予想できる。通常、肝再生エネルギーは脂肪酸代謝により補われているが、NASHにおける脂肪代謝効率の悪化が大脂肪滴沈着、さらに肝再生エネルギーの枯渇を誘導し、肝再生不全の要因にもなると考えられた。今後は、NASH肝切除術後肝再生不全に対するERストレス応答をターゲットとした治療法について検討をすすめるとともに、肝再生エネルギー代謝不全メカニズムについても検討を加えていく予定である。

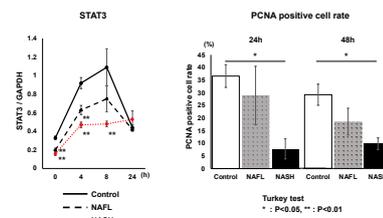


図8

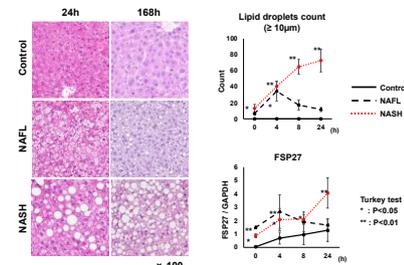


図9

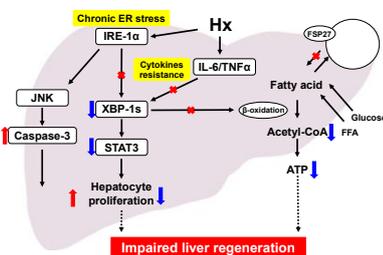


図10

(2) 細胞治療を目指した脂肪由来間葉系幹細胞からの肝細胞様細胞分化の試み

RCP μ pieceはスキャホールド型物質であり、ADRC培養においてspheroidを形成する。本検討においても、培養21日目の2D HLCは多角の肝細胞様の細胞形態を示し、3D HLCではspheroidを形成し、AAT(α -1アンチトリプシン)mRNAも3D HLCで最も高値であった。またHLC分化過程におけるDefinitive endoderm(DE)マーカーのSOX17、Hepatoblast(HE)マーカーのAFP、HLCマーカーのAlbumin(ALB)発現も3D培養で最も高値であったことから、3D培養によるHLC誘導は効率は2D培養と比較して高いことが示された(図11)。

また肝細胞機能評価として、アンモニア代謝能について解析すると、3D HLCで最も代謝能が良好で、Cyp3A4活性も実際の肝細胞までは至っていないが、3D HLCで最も高値であった(図12)。現在、検討をin vivoに移行中で、四塩化炭素(CCl₄)のbalb/c nu-nuマウス(6週齢)腹腔内投与による急性肝不全モデルに対する2D HLC・3D HLC腎被膜移植実験を開始しており、移植14日後のHE染色・HLA染色によりHLCの良好な生着を確認している(図13)。今後、急性肝不全における機能解析をin vivoで加える予定である。

また現時点での3D培養による分化誘導プロトコルの評価として、ADRC・2D HLC・3D HLC・PLCの4群における遺伝子発現をマイクロアレイで解析したところ、3D HLCはPLCと比較的類似のクラスターを形成していた。さらに、機能的成熟が認められる遺伝子群クラスターを抽出したところ、イオン輸送、凝固能、Cell communicationに関与する遺伝子群において、3D HLCはPLCと同等の結果が得られた(図14)。

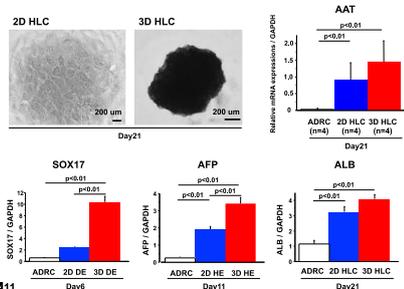


図11

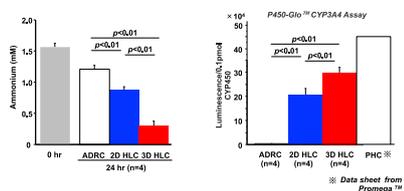


図12

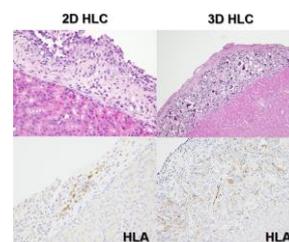


図13

さらなる 3D HLC 機能向上を目的とし、FXR agonist を追加した分化誘導プロトコールを評価した。これまでに FXR agonist はマウス肝細胞のアンモニア代謝能向上に有用であることが報告されている。実際に、FXR agonist である OCA (Obeticholic acid) 追加により、Urea 産生の向上とともに Urea cycle 関連遺伝子発現も FXR agonist 追加プロトコールで増強し、結果として、アンモニア代謝能も有意に増強していた (図 15)。今後、3D HLC 誘導の標準プロトコールとして確立していく予定である。

これらの結果をまとめると、HLC 分化誘導における RCPμ piece を用いた 3D 培養は、HLC 分化誘導効率と機能を増強することが証明された。また、通常の HLC 分化誘導プロトコールに FXR agonist を追加することで、さらに高機能な HLC 分化誘導が可能となる。今後は、さらなる機能向上を目指すとともに、in vivo における HLC 細胞治療効果について検討をすすめる予定としているが、豊富な細胞資源である ADRC から分化誘導された HLC 細胞治療は、肝再生不全治療における重要な位置づけになる可能性がある。

(3) 肥満手術による NASH・NAFLD 制御の可能性

糖尿病発症後の Sham 群・liraglutide 群・DJB 群の体重変化に関して、DJB・liraglutide 群は Sham 群と比較して、術後 2 週以降から有意に体重増加抑制効果を示し、術後 8 週に施行した OGTT においても DJB・liraglutide 群は sham 群より血糖上昇抑制効果を示した。さらにインスリン分泌刺激作用を有する GLP-1 も DJB 群で最も増強していた (図 16)。

肝組織所見に関しては、術後 8 週の HE 染色で、DJB 群は他の 2 群と比較して、肝組織炎症や Ballooning を有意に改善していた。Azan 染色による肝線維化の評価では DJB・Liraglutide 群ともに有意に肝線維化を抑制していた (図 17)。さらに腸内細菌叢の変化を解析すると、DJB 群においてのみ、Proteobacteria の増加や Bacteroides の減少を認めた。

腸管炎症サイトカイン発現に関しては、IFN γ ・IL-1 β ・IL-6・TNF- α mRNA はともに、DJB 群で有意に抑制する一方、Liraglutide 群では明らかな炎症性サイトカイン抑制効果を確認できなかった (図 18)。腸管接着因子でタイトジャンクション構成蛋白である claudine-1 の蛍光免疫染色では、DJB 群でのみ発現が確認でき、腸管バリア機能が維持されていることが示された (図 19)。肥満手術による腸内細菌叢の変化が、これらの腸管炎症性サイトカイン・バリア機能に影響を与えていると考えられ、結果として NASH 進展にも関与している可能性が示唆された。

これらの結果をまとめると、NASH は糖尿病治療薬である liraglutide でも改善傾向を示すものの、DJB がより NASH 改善効果を有することが示された。さらに DJB は腸管炎症抑制効果とともに細菌叢変化を誘導し、さらにはタイトジャンクション機能を維持することも、NASH 改善に寄与している可能性が示唆された。今後は、DJB 導入による NASH 肝切除後再生不全の克服を目指した実験プロトコールを計画していく予定である。

本研究では、NASH 肝再生不全メカニズムの解明とともに、統合的治療戦略の確立を目的として、(1)NASH・NAFLD 肝切除後肝再生における ER ストレス制御の可能性、(2)細胞治療を目指した ADRC からの HLC 分化の試み、(3)肥満手術による NASH・NAFLD 制御の可能性、に関する検討を行った。それぞれの検討において、NASH 肝再生不全における新たな知見が得られるとともに、さらに継続すべき研究テーマや課題を設定することができた。これらの研究成果をさらに統合することで、本邦で社会問題となりつつある NASH 肝再生不全の克服に寄与すると思われる。

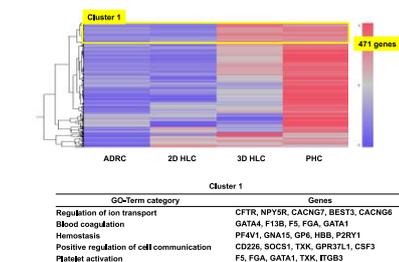


図14

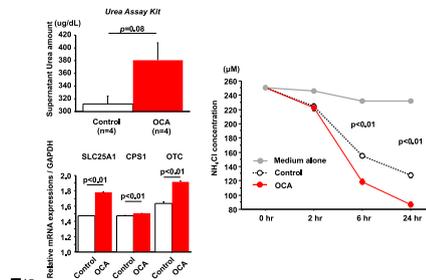


図15

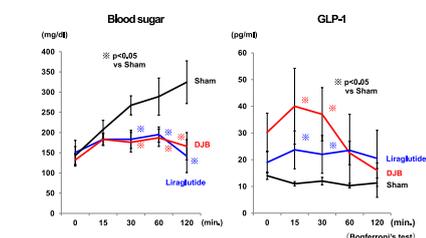


図16

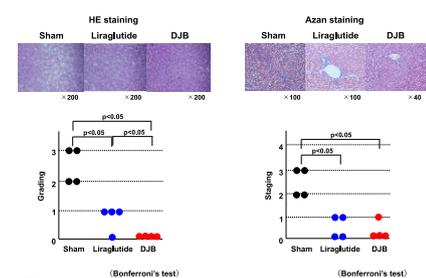


図17

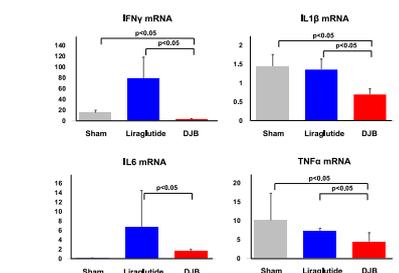


図18

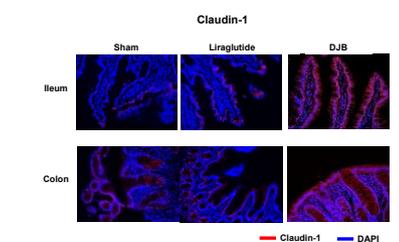


図19

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Katsuki Miyazaki, Shinichiro Yamada, Yu Saito, Masaaki Nishi, Takuya Tokunaga, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Mitsuo Shimada	4. 巻 12
2. 論文標題 The interaction between cancer associated fibroblasts and tumor associated macrophages via the osteopontin pathway in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 333-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27881.	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 Yu Saito, Satoru Imura, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Shinichiro Yamada, Mitsuo Shimada	4. 巻 21
2. 論文標題 Preoperative prognostic nutritional index predicts short- and long-term outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letter	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12414.	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 Yu Saito, Ikemoto T, Morine Y, Shimada M	4. 巻 51
2. 論文標題 Current status of hepatocyte-like cell therapy from stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 340-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02092-6.	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 Yu Saito, Satoru Imura, Yuji Morine, Tetsuya Ikemoto, Shinichiro Yamada, Mitsuo Shimada	4. 巻 -
2. 論文標題 A Hepatectomy Based on a Hybrid Concept of Portal Perfusion of Anterior Segment and Venous Drainage Area of Superior Right Hepatic Vein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Surgeon	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0003134820984872.	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 Hitoshi Ozawa, Akiyoshi Hirayama, Futaba Shoji, Midori Maruyama, Kumi Suzuki, Hisami Yamanaka-Okumura, Hiroshi Tatano, Yuji Morine, Tomoyoshi Soga, Mitsuo Shimada, Masaru Tomita	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive Dipeptide Analysis Revealed Cancer-Specific Profile in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo10110442.	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 Satoru Imura, Shinichiro Yamada, Yu Saito, Tetsuya Ikemoto, Yuji Morine, Mitsuo Shimada	4. 巻 -
2. 論文標題 Utility of cone unit liver resection for small hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HPB (Oxford)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hpb.2020.09.010.	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 Yuji Morine, Tohru Utsunomiya, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Satoru Imura, Tetsuya Ikemoto, Akihiro Kitagawa, Yuta Kobayashi, Seiichiro Takao, Keisuke Kosai, Koshi Mimori, Yasuhito Tanaka, Mitsuo Shimada	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduction of T-Box 15 gene expression in tumor tissue is a prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4803-4812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27852.	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 Yuma Wada, Kazunori Tokuda, Yuji Morine, Shohei Okikawa, Shoko Yamashita, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Yu Saito, Shinichiro Yamada, Mitsuo Shimada	4. 巻 11
2. 論文標題 The inhibitory effect of TU-100 on hepatic stellate cell activation in the tumor microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4593-4604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27835.	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 Saito Yu, Sugimoto Maki, Imura Satoru, Morine Yuji, Ikemoto Tetsuya, Iwahashi Shuichi, Yamada Shinichiro, Shimada Mitsuo	4. 巻 271
2. 論文標題 Intraoperative 3D Hologram Support With Mixed Reality Techniques in Liver Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 e4-e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003552	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 Kashihara Hideya, Shimada Mitsuo, Yoshikawa Kozo, Higashijima Jun, Miyatani Tomohiko, Tokunaga Takuya, Nishi Masaaki, Takasu Chie, Hamada Yasuhiro	4. 巻 66
2. 論文標題 The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Obesity and Obesity-related Disease:the Results of 10 Initial Cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 289-292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.289	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 Hiroki Mori, Y U Saito, Shuichi Iwahashi, Tetsuya Ikemoto, Satoru Imura, Yuji Morine, Mitsuo Shimada	4. 巻 33
2. 論文標題 Impact of Bevacizumab on Liver Damage After Massive Hepatectomy in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1469-1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11626	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 Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada, Kozo Yoshikawa, Jun Higashijima, Tomohiko Miyatani, Takuya Tokunaga, Masaaki Nishi, Chie Takasu	4. 巻 29
2. 論文標題 Duodenal-jejunal Bypass Maintains Gut Permeability by Suppressing Gut Inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obesity Surgery	6. 最初と最後の頁 2745-2749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000003552	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 Yamada Shinichiro, Shimada Mitsuo, Morine Yuji, Imura Satoru, Ikemoto Tetsuya, Saito Yu, Takasu Chie, Yoshikawa Masato, Teraoku Hiroki, Yoshimoto Toshiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 A new formula to calculate the resection limit in hepatectomy based on Gd-E0B-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0210579	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 Feng Rui, Morine Yuji, Ikemoto Tetsuya, Imura Satoru, Iwahashi Shuichi, Saito Yu, Shimada Mitsuo	4. 巻 16
2. 論文標題 Nrf2 activation drive macrophages polarization and cancer cell epithelial-mesenchymal transition during interaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Communication and Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12964-018-0262-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 Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada, Kozo Yoshikawa, Jun Higashijima, Tomohiko Miyatani, Takuya Tokunaga, Masaaki Nishi, Chie Takasu	4. 巻 38
2. 論文標題 The Effect of Roux-en-Y Reconstruction on Type 2 Diabetes in the Early Postoperative Period	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4901-4905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12805	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 Saito Yu, Morine Yuji, Iwahashi Shuichi, Ikemoto Tetsuya, Imura Satoru, Yamanaka-Okumura Hisami, Hirayama Akiyoshi, Soga Tomoyoshi, Tomita Masaru, Shimada Mitsuo	4. 巻 2
2. 論文標題 Changes of liver metabolites following hepatectomy with ischemia reperfusion towards liver regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 204-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12058	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 Feng Rui, Morine Yuji, Ikemoto Tetsuya, Imura Satoru, Iwahashi Shuichi, Saito Yu, Shimada Mitsuo	4. 巻 48
2. 論文標題 Photobiomodulation with red light-emitting diodes accelerates hepatocyte proliferation through reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinase pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 926-936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13182	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39件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 齋藤裕, 池本哲也, 荒川悠佑, 宮崎克己, 山田眞一郎, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 GSK3 inhibitorsを用いた脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞への3次元分化誘導
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳田和憲, 池本哲也, 高露萍, 森根裕二, 居村暁, 齋藤裕, 山田眞一郎, 吉川雅登, 宮崎克己, 島田光生
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞 (ADSC) から肝細胞様細胞 (HLC) への分化誘導における3D培養の有用性
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 齋藤裕, 池本哲也, 荒川悠佑, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 3次元培養によるヒト脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞への効率的な分化誘導
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池本哲也, 徳田和憲, 齋藤裕, 宮崎克己, 山田眞一郎, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 再生医療技術による1型糖尿病根治へ向けたシーズの臨床応用に関する検討
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 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 江藤祥平, 良元俊昭
2. 発表標題 肥満患者に対する術後合併症の回避を目指した術前減量プログラムの有用性
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 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 宮谷知彦, 西正暁, 高須千絵, 良元俊昭, 武原 悠花子
2. 発表標題 肥満外科における術後体重減少・糖尿病寛解予測因子としてのNLRの有用性
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 宮崎克己, 齋藤裕, 高露萍, 池本哲也, 山田眞一郎, 居村暁, 森根裕二, 三宅雅人, 親泊政一, 島田光生
2. 発表標題 ヒト脂肪由来間葉系幹細胞から分化誘導した 肝細胞様細胞の遺伝子発現解析
3. 学会等名 第56回日本移植学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 宮谷知彦, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 良元俊昭
2. 発表標題 肥満外科における術後体重減少・糖尿病寛解予測因子としてのNLRの有用性
3. 学会等名 第57回日本外科代謝栄養学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤裕, 高露萍, 池本哲也, 荒川悠佑, 宮崎克己, 吉川雅登, 山田眞一郎, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 GSK3 inhibitorsを用いた脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞への3次元分化誘導
3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 山田眞一郎, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 ホログラム術中胆道造影とウェアラブル近赤外蛍光法による肝切除手術支援
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 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 宮谷知彦, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 濱田康弘
2. 発表標題 スリーブ状胃切除における多職種介入術前減量入院の効果とNLRによる術後減量効果予測
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 柏原秀也, 良元俊昭, 島田光生
2. 発表標題 NASH治療におけるMetabolic surgeryの意義
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 居村暁, 山田眞一郎, 齋藤裕, 岩橋衆一, 池本哲也, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 Evaluation of liver function using signal intensity of EOB-MRI for safe hepatectomy
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 山田眞一郎, 島田光生
2. 発表標題 Goal for board certified HBP surgeon
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 宮谷知彦, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 濱田康弘
2. 発表標題 スリーブ状胃切除における多職種介入術前減量入院の効果とNLRによる術後減量効果
3. 学会等名 日本外科代謝栄養学会第56回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 宮谷知彦, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 濱田康弘
2. 発表標題 スリーブ状胃切除における術前NLRと糖尿病改善についての検討
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 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 山田眞一郎, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 ホログラム術中胆道造影とウェアラブル近赤外蛍光法による肝切除手術支援
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 荒川悠佑, 齋藤裕, 高露萍, 池本哲也, 宮崎克己, 吉川雅登, 居村暁, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 GSK3 inhibitorsを用いた脂肪由来間葉系幹細胞から肝細胞様細胞への分化誘導
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 宮崎克己, 吉川雅登, 荒川悠佑, 池本哲也, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 脳死肝移植ドナー不足解消にむけての取り組み- 医療系学生に対するDonor Action (命の授業) の必要性
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 寺奥大貴, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 肝予備能を加味したOne Stop Shop SimulationとMixed realityによる新たなNavigation
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 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 石川大地
2. 発表標題 肥満患者に対する腹腔鏡下胃・大腸切除術における 術前減量プログラムの効果
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 岩橋衆一, 島田光生, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 齋藤裕, 寺奥大貴
2. 発表標題 発光ダイオード(LED)の波長強度可変装置による肝細胞保護に関する研究
3. 学会等名 第36回日本肝移植研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 居村暁, 寺奥大貴, 齋藤裕, 岩橋衆一, 池本哲也, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 手技定型化とstepwise training による安全な腹腔鏡下肝左葉切除
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 岩橋衆一, 島田光生, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 寺奥大貴
2. 発表標題 EOB-MRIは肝予備能を加味した術前simulationとして有用である
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 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 寺奥大貴, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 肝切除における解剖把握のためのVirtual Reality(VR)によるSimulationと術中手術支援
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 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 徳永卓哉, 西正暁, 高須千絵, 石川大地
2. 発表標題 Metabolic surgeryのNASH改善メカニズムに関する研究
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 岩橋衆一, 島田光生, 森根裕二, 居村暁, 池本哲也, 齋藤裕, 寺奥大貴
2. 発表標題 肝癌細胞におけるNrf2に着目した腫瘍関連マクロファージ活性化の検討
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤裕, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 肝胆膵手術における解剖把握のためのVirtual Reality(VR)によるSimulationと術中手術支援
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤裕, 居村暁, 森根裕二, 池本哲也, 岩橋衆一, 山田眞一郎, 杉本真樹, 島田光生
2. 発表標題 肝切除における術中手術支援のブレイクスル- -Virtual Reality & 肝離断Navigation-
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 居村暁, 山田眞一郎, 齋藤裕, 岩橋衆一, 池本哲也, 森根裕二, 島田光生
2. 発表標題 Evaluation of liver function for safe and radical hepatectomy in elderly patients
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018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	平山 明由 (HIRAYAMA Akiyoshi) (00572405)	慶應義塾大学・政策・メディア研究科(藤沢)・特任講師 (32612)	

6. 研究組織 (つづき)

	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	常山 幸一 (TSUNEYAMA Koichi) (10293341)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	池本 哲也 (IKEMOTO Tetsuya) (20398019)	徳島大学・病院・特任教授 (16101)	
研究分担者	安友 康二 (YASUTOMO Koji) (30333511)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	濱田 康弘 (HAMADA Yasuhiro) (30397830)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	齋藤 裕 (SAITO Yu) (50548675)	徳島大学・病院・特任助教 (16101)	
研究分担者	片桐 豊雅 (KATAGIRI Toyomasa) (60291895)	徳島大学・先端酵素学研究所・教授 (16101)	
研究分担者	森根 裕二 (MORINE Yuji) (60398021)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・准教授 (16101)	
研究分担者	居村 暁 (IMURA Satoru) (90380021)	徳島大学・病院・特任教授 (16101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	親泊 政一 (OYADOMARI Seichi) (90502534)	徳島大学・先端酵素学研究所・教授 (16101)	
研究分担者	岩橋 衆一 (IWAHASHI Shuichi) (30531751)	徳島大学・病院・特任助教 (16101)	

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