

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08535

研究課題名(和文)胆道閉鎖症の細胞性免疫環境構築に果たすオートファジーの役割

研究課題名(英文)Role of Autophagy in the Cellular Immunity of Biliary Atresia

研究代表者

齋藤 武 (Saito, Takeshi)

千葉県がんセンター(研究所)・がん治療開発グループ がん遺伝創薬研究室・主任医長

研究者番号：20406044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胆道閉鎖症(Biliary Atresia; BA)の病態形成における制御性T細胞(regulatory T cell; Treg)とautophagyの意義と役割につき、免疫学的側面より検証した。全身(末梢血)および局所におけるTregのfrequencyとfunctionには明らかな異常を指摘できなかったが、胆管上皮細胞と全身・局所CD4細胞(とりわけTreg細胞)ではautophagy活性の亢進を認めた。今後、BAで観察されるautophagy機能異常が獲得免疫系に寄与する可能性につき検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではBAの病態について、全身・局所環境においてTregのfrequencyは低下していなかった、全身性Tregの機能は低下していなかった、胆管上皮細胞と全身性T細胞でautophagy機能が亢進していた、特にCD4/8陽性細胞とTregでautophagy機能が活性化していた、ことが示された。autophagyの機能異常が獲得免疫系を破綻させ、BAの病態を形成している可能性は依然示唆されており、今後の病因研究の方向性を明示している。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the significance and role of regulatory T cell (Treg) and autophagy in the development of the immunological environment of biliary atresia (BA). It revealed that neither frequency or function of Treg in the systemic and local environment did show significant difference compared to the normal controls. On the other hand, the autophagic activities in the systemic CD4 positive cells, in particular Treg, and the local bile duct cells were significantly increased. The effect of the accelerated activity of autophagy in both systemic and local environment on the immunological aspects in BA remains to be clarified.

研究分野：小児外科学、肝胆道疾患、炎症性腸疾患、消化管機能

キーワード：制御性T細胞 オートファジー 胆道閉鎖症 先天性胆道拡張症 獲得免疫 自然免疫 免疫応答 ウイルス感染

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胆道閉鎖症(BA: biliary atresia)は、炎症性・線維性の胆道閉塞により、胆汁鬱滞と進行性肝不全を来すことを特徴とする重篤な疾患である。生存のためには手術が不可欠だが、手術により黄疸消失が得られるのは全体の約6割程度であり、最終的には半数以上の患者が成人までに肝移植を必要とする。

BAの病態仮説として免疫異常説がある。ヒト検体を用いた研究では、獲得免疫系であるT細胞について、Th1, Th2, Th17への偏向がいくつか報告されている。しかし、BAと制御性T細胞(Treg: regulatory T-cell)との関連に言及した報告は少なく、一定の見解は得られていない。

また真核細胞における autophagy は浄化・代謝・細胞死に関わり恒常性を維持するが、最近その免疫学的側面が注目されている。autophagy の機能異常が患児の免疫系を破綻させ BA の病態形成に寄与する可能性がある。

2. 研究の目的

(1) BA 患児における Treg の多寡及び機能を、全身及び局所で評価する。

(2) BA の末血 T 細胞と局所胆管上皮細胞における autophagy 機能を検索する。

上記より BA の病態形成における Treg と autophagy 機能の関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 血液中の Treg の多寡

フローサイトメトリーを用い、CD4+リンパ球に占める CD4+CD25^{high}Foxp3+細胞の割合を測定した。

(2) 血液中の Treg の機能

T細胞増殖抑制試験により血液中の Treg 機能を評価した。Ficoll PREMIUM (GE Healthcare Bio-Sciences AB) を用いた比重遠心で末梢血単核球を分離した。得られた末梢血単核球から CD4+CD25⁻ および CD4+CD25⁺ T細胞を、CD4+CD25⁺ Regulatory T Cell Isolation Kit (Miltenyi Biotec) を用いて Magnetic cell sorting (MACS) により単離した。得られた CD4+CD25⁻ T細胞を Carboxy fluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) で標識した。標識した細胞を Treg と共培養し、3日後に細胞増殖を解析した。

(3) 肝組織における Treg の多寡

CD4、Foxp3 による免疫染色を行い、門脈域に浸潤した CD4+T細胞、CD4+Foxp3+ Treg の数を計測した。門脈域はランダムに5つ選び、それぞれの平均細胞数と、CD4+細胞中の Treg の割合を求めた。

(4) 肝組織におけるオートファジーマーカーの発現

western blot により LC3- (lipidated form of microtubule associated protein 1 light chain 3) 分画と p62 の発現量を検索した。また免疫組織染色によりその局在を調べた。

(5) 電子顕微鏡下における胆管上皮細胞での autophagic vacuoles の観察

胆管上皮細胞と当該 T細胞 subset における細胞内の autophagic vacuoles の大きさ・数・分布を電子顕微鏡下に観察した。

(6) 末血 T細胞における autophagy 機能の解析

末血中 T細胞と、Treg を含む T細胞分画における autophagy 機能を(4)(5)と同様な手法で検索した。

4. 研究成果

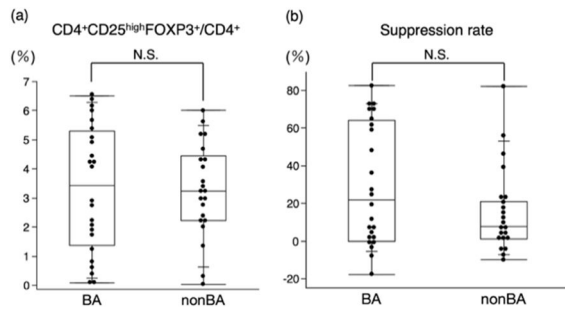
(1) 血液中の Treg の多寡

BA 群の CD4+CD25^{high}Foxp3+Treg の頻度と対照群の頻度に有意差はなかった(中央値[最小-最大]: BA: 3.4 [0.07-6.5] %; non-BA: 3.2 [0.04-6.0]; p = 0.97)(図 1a)。

(2) 血液中の Treg の機能

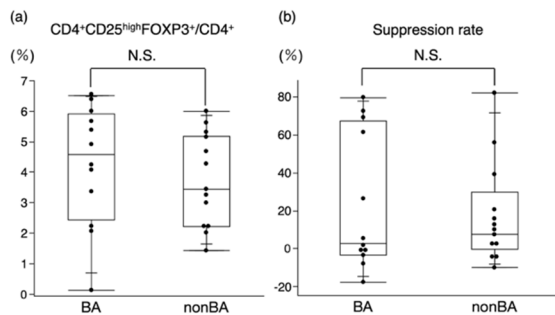
BA 群の抑制率と non-BA 群の抑制率に有意な差は見られなかった(BA: 22.0 [-17.7-82.5] %; コントロール: 7.5 [-10.1-82.1]; p = 0.23)(図 1b)。

図 1



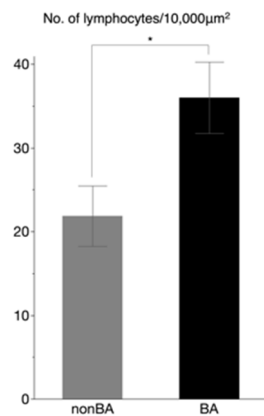
(3) 上記 2 項目について、年齢や治療バイアスを避けるため、術前の BA 患者 13 名と年齢をマッチさせた non-BA 14 名に焦点を当て解析したが、Treg の頻度 (BA: 4.6 [0.12-6.5] %; non-BA: 3.4 [1.4-6.0]; $p = 0.38$) と機能 (BA: 2.7 [-0.18-79.8] %; non-BA: 7.6 [-10.1-82.1]; $p = 0.89$) の両者において有意差を認めなかった (図 2)。

図 2



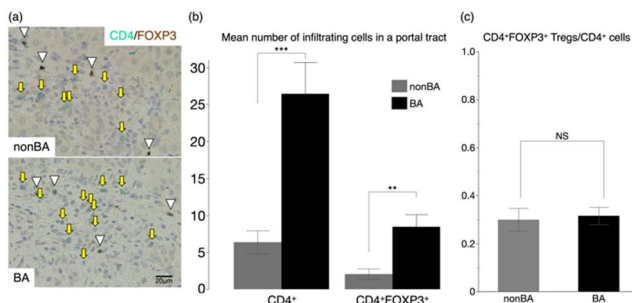
(4) BA 群と non-BA 群における局所 CD4+ T 細胞と CD4+FOXP3+ Treg の頻度門脈に浸潤しているリンパ球を数えた (図 3)。10,000 μm^2 あたりのリンパ球数は、non-BA 群と比較して BA 群で有意に多かった (平均 \pm 標準偏差 [SD]: BA: 36 ± 12 、non-BA: 22 ± 9.5 、 $p < 0.05$)。

図 3



次に、門脈に浸潤する CD4+細胞および CD4+FOXP3+細胞 (Treg) の数をカウントした (図 4a、b)。門脈に浸潤する CD4+ T 細胞 (BA: 26 ± 12 、non-BA: 6.4 ± 4.1 、 $p < 0.001$)、CD4+FOXP3+ Treg (BA: 8.5 ± 4.7 、非 BA: 2.1 ± 1.9 、 $p < 0.01$) とともに BA 群で高かった。しかし、CD4+細胞中の Treg の割合 (CD4+FOXP3+ Tregs/CD4+細胞) は両群で同程度であった (BA: 0.32 ± 0.10 ; non-BA: 0.30 ± 0.13 ; $p = 0.78$) (図 4c)。これらの結果から、BA 肝組織の門脈域では CD4+T 細胞と Treg の絶対数は高いことが示されたが、CD4+T 細胞に占める Treg の割合は一定であった。

図 4



(5) 肝組織における autophagy マーカーの発現

LC3- と p62 発現をみると、BA 群(n=13)は non-BA 群(n=8)に比し、各 3.2 ± 1.3 倍、 2.8 ± 2.5 倍、有意に高発現していた。免疫組織化学染色でその局在をみると、ともに胆管上皮細胞に集積していたが、電子顕微鏡下では、前者は上皮細胞核内に、後者は細胞質内に蓄積する傾向がみられた。

(6) 電子顕微鏡下における胆管上皮細胞での autophagic vacuoles の観察

Autophagosome と autolysosome の両者をカウントし、autophagic vacuoles として算出した。胆管上皮細胞 10 個当たりの vacuoles 数は BA 8.2 ± 4.5 、non-BA 群 2.3 ± 1.6 であり BA で有意に多かった。3 個以上の autophagic components を有する細胞数も BA で有意に高い傾向を示した。同結果は、BA 局所の胆管上皮細胞では autophagy 機能が亢進しているが、autophagy 過程の後半の構成要素である lysosome の機能異常を示唆する所見といえる。

(7) 末血 T 細胞における autophagy 機能の解析

末血 T 細胞 50 個当たりの vacuoles 数は BA 17.3 ± 7.5 、non-BA 8.5 ± 3.6 であり BA で有意に多かった。3 個以上の autophagic components を有する T 細胞数も、BA 3.3 ± 2.5 、non-BA 0.5 ± 0.7 であり、BA T 細胞の autophagy 機能が亢進が示唆された。1%FBS 培養にて飢餓状態を作り出し活性変化をみると、BA $12.1 \pm 4.5\%$ 、non-BA $3.0 \pm 2.1\%$ と増加し、BA で有意に活性が強化された。さらに末血 T 細胞各分画の活性では、CD8 と Treg(CD4+CD25+CD127-)で上記傾向が顕著であった。

以上の結果より、血液中及び局所環境での Treg の frequency 低下が BA の病態形成に関与している可能性は低い、全身性 Treg の機能低下が BA の病態に寄与する可能性は低い、

BA では胆管上皮細胞と全身性 T 細胞で autophagy 機能が亢進している、全身性 T 細胞中、特に CD4/8 陽性細胞と Treg(CD4+CD25+CD127-)で autophagy 機能が活性化している、などが示唆された。局所にリクルートされている Treg が局所炎症及び線維化を抑制できない原因は、Effector T cell 側の抑制への抵抗性や、微小環境の変化などの Treg 機能を低下させる外因性因子にあるのかもしれない。

本研究では、BA の病態形成への Treg の直接的関与を示唆する知見は得られなかった。一方で、BA の胆管上皮細胞と Treg を含む T 細胞における autophagy の機能が亢進していることが示唆された。autophagy 機能異常が獲得免疫系を破綻させ、BA の病態を形成している可能性は依然存しており、今後の病因研究の方向性を提示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinno Y, Terui K, Endo M, Saito T, Nakata M, Komatsu S, Oita S, Katsumata Y, Saeda Y, Ozeki G, Ohsone Y, Hishiki T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Optimization of surgical timing of congenital diaphragmatic hernia using the quantified flow patterns of patent ductus arteriosus.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 197-203.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00383-020-04788-9.	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 Ohara Y, Fujimura L, Sakamoto A, Teratake Y, Hiraoka S, Koseki H, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Yoshida H, Hatano M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genetic background-dependent abnormalities of the enteric nervous system and intestinal function in Kif26a-deficient mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82785-1.	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 Hiratsuka K, Nakamura N, Sato N, Saito T.	4. 巻 61
2. 論文標題 How Parents of Adolescents and Young Adults with Biliary Atresia Surviving with Native Livers Transfer the Responsibility of Medical Treatment to Their Children in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pediatr Nurs.	6. 最初と最後の頁 115-121.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pedn.2021.05.004.	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 古金遼也, 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾.	4. 巻 57
2. 論文標題 横紋筋肉腫との鑑別を要した膀胱原発炎症性筋線維芽細胞腫瘍の1小児例.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日小外会誌.	6. 最初と最後の頁 38-43.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 齋藤 武.	4. 巻 51増
2. 論文標題 先天性食道閉鎖症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 周産期医学.	6. 最初と最後の頁 795-797.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 工藤 涉, 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 秦 佳孝, 古金遼也.	4. 巻 57
2. 論文標題 臍・胆管合流異常を伴った重複胆管の1小児例.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日小外会誌.	6. 最初と最後の頁 618-624.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11164/jjsps.57.3_618	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 EY, Saito K, Hishiki T, Takenouchi A, Saito T, Sato Y, Terui K, Matsunaga T, Shirasawa H, Yoshida H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Sindbis viral structural protein cytotoxicity on human neuroblastoma cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 1173-1180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04719-8.	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 Fukahori S, Kawahara H, Oyama T, Saito T, Shimono R, Tanaka A, Noda T, Hatori R, Fujino J, Yagi M; Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG).	4. 巻 50
2. 論文標題 Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 664-671.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01833-6.	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 Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara SI, Murakoshi T, Yanagi T, Shimizu T, Kato S, Ishige T, Aomatsu T, Inoue M, Saito T, Iwama I, Kawashima H, Kumagai H, Tajiri H, Iwata N, Mochizuki T, Noguchi A, Kashiwabara T, Shimizu H, Suzuki Y, Hirano Y, Fujiwara T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan: results from a multicenter registry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intest Res.	6. 最初と最後の頁 412-420.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5217/ir.2019.00130.	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 T, Suzuki H, Nakajima T, Sakairi Y, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Yoshino I, Hishiki T.	4. 巻 57
2. 論文標題 Use of free thymic fat pad for recurrent tracheoesophageal fistula operation following esophageal atresia repair.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery Case Reports.	6. 最初と最後の頁 101444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ono S, Saito T, Terui K, Yoshida H, Enomoto H.	4. 巻 57
2. 論文標題 Generation of conditional ALK F1174L mutant mouse models for the study of neuroblastoma pathogenesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genesis.	6. 最初と最後の頁 e23323.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvg.23323.	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 T, Uesato M, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Acid and bolus exposure in pediatric reflux disease according to the presence and severity of esophageal mucosal lesions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 887-893.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04490-5.	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, Ihara F, Takami M, Kamata T, Mise N, Yoshizawa H, Hishiki T, Saito T, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Ikeuchi T, Nakayama T, Yoshida H, Motohashi S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Soluble factors derived from neuroblastoma cell lines suppress dendritic cell differentiation and activation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 888-902.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13933.	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 柴田涼平, 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 村田正太, 谷口俊史, 吉田英生	4. 巻 60
2. 論文標題 小児穿孔性虫垂炎における疾患特異的アンチバイオグラムの有用性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 1673-1681.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sh.0000001109	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 中田光政, 照井慶太, 小松秀吾, 秦 佳孝, 笈田 諭, 勝俣善夫, 佐永田友季子, 小関元太, 齋藤 武	4. 巻 51
2. 論文標題 外科的疾患 SMA症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1529-1531.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 笈田 諭, 秦 佳孝, 勝俣善夫, 佐永田有季子, 小関元太, 齋藤 武	4. 巻 51
2. 論文標題 臍帯ヘルニア 肝臓が還納できない	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 983-986.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 照井慶太, 遠藤真美子, 中田光政, 小松秀吾, 笈田 諭, 秦 佳孝, 勝俣善夫, 佐永田有季子, 小関元太, 大曾根義輝, 齋藤 武	4. 巻 51
2. 論文標題 特殊病態下の輸液管理 先天性横隔膜ヘルニア	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 1130-1133.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 小松秀吾, 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 原田和明, 秦 佳孝, 古金遼也, 工藤 渉, 吉田英生	4. 巻 51
2. 論文標題 進行神経芽腫外科治療における術中・術後合併症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 295-298.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H.	4. 巻 25
2. 論文標題 Significance and indications for reoperative portoenterostomy in biliary atresia in light of long-term outcome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hepatobiliary Pancreat Sci.	6. 最初と最後の頁 275-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.548.	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 Kawaguchi Y, Saito T, Mitsunaga T, Terui K, Nakata M, Matsuura G, Kouchi K, Yoshida H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Prediction of respiratory collapse among pediatric patients with mediastinal tumors during induction of general anesthesia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pediatr Surg.	6. 最初と最後の頁 1365-1368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2017.09.013.	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 Hishiki T, Mise N, Harada K, Ihara F, Takami M, Saito T, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H, Motohashi S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Frequency and proliferative response of circulating invariant natural killer T cells in pediatric patients with malignant solid tumors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 169-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4185-1.	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 Hishiki T, Mise N, Harada K, Ihara F, Takami M, Saito T, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H, Motohashi S.	4. 巻 34
2. 論文標題 Invariant natural killer T infiltration in neuroblastoma with favorable outcome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 195-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4189-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 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 柴田涼平, 原田和明, 小林真史, 勝俣善夫, 西村雄宏, 勝海大輔, 吉田英生.	4. 巻 50
2. 論文標題 胆道閉鎖症に対する再手術.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 55-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 柴田涼平, 原田和明, 勝俣善夫, 西村雄宏, 勝海大輔, 吉田英生.	4. 巻 50
2. 論文標題 胆道閉鎖症早期再手術: 再手術.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 257-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 吉田英生.	4. 巻 50
2. 論文標題 術後腸閉塞症に対する手術.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 815-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Nambu R, Arai K, Kudo T, Murakoshi T, Kunisaki R, Mizuochi T, Kato S, Kumagai H, Inoue M, Ishige T, Saito T, Noguchi A, Yodoshi T, Hagiwara SI, Iwata N, Nishimata S, Kakuta F, Tajiri H, Hiejima E, Toita N, Mochizuki T, Shimizu H, Iwama I, Hirano Y, Shimizu T; JPIBD-R.	4. 巻 58
2. 論文標題 Clinical outcome of ulcerative colitis with severe onset in children: a multicenter prospective cohort study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 472-480.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-01972-1.	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 Kumagai H, Shimizu T, Iwama I, Hagiwara SI, Kudo T, Takahashi M, Saito T, Kunisaki R, Uchino M, Hiraoka S, Naganuma M, Sugimoto K, Miyoshi J, Shibuya T, Hisamatsu T.	4. 巻 64
2. 論文標題 A consensus statement on health-care transition for childhood-onset inflammatory bowel disease patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 e15241.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15241.	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 Oita S, Saito T, Sakamoto A, Fujimura L, Ohara Y, Fumita T, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Matsuura G, Hatano M, Hishiki T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Frequency and function of circulating regulatory T-cells in biliary atresia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatr Surg Int.	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-022-05307-8.	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21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 齋藤 武, 安藤久實, 石原 慎, 糸井隆夫, 漆原直人, 大塚将之, 越永従道, 瀧田吉則, 諸富嘉樹.
2. 発表標題 Alonso-Lej/戸谷 型分類の意義.
3. 学会等名 第44回日本膵・胆管合流異常研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤江里子, 秦 佳孝, 佐永田友季子, 岩井 潤, 齋藤 武.
2. 発表標題 当院における胆道閉鎖症の治療成績と長期自己肝生存例の検討.
3. 学会等名 第48回日本胆道閉鎖症研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 武, 鈴木秀海, 中島崇裕, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 秦 佳孝, 笈田 諭, 勝俣善夫, 佐永田友季子, 吉野一郎, 菱木知郎.
2. 発表標題 気管食道瘻再開通に対する手術の工夫.
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 菱木知郎.
2. 発表標題 胆道閉鎖症術後長期自己肝生存例の管理上の諸問題.
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 武, 光永哲也, 岩井 潤, 齋藤江里子, 秦 佳孝, 勝海大輔, 夏井款子, 酒井 敦, 高居宏武, 陶山友徳.
2. 発表標題 小児クローン病に対するKono-S吻合の経験.
3. 学会等名 第21回日本小児IBD研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新井勝大, 南部隆亮, 村越孝次, 国崎玲子, 工藤孝広, 水落建輝, 角田文彦, 齋藤 武, 岩田直美, 加藤沢子, 井上幹大, 熊谷秀規, 野口篤子, 石毛 崇, 萩原真一朗, 佐々木美香, 田尻 仁, 吉年俊文, 西亦繁雄, 青松友槻, 望月貴博, 戸坂成昭, 清水泰岳, 岩間 達, 平野友梨, 清水俊明.
2. 発表標題 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究グループ. 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究2020:診断時情報.
3. 学会等名 第21回日本小児IBD研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 陶山友徳, 酒井 敦, 高居宏武, 勝海大輔, 秦 佳孝, 齋藤江里子, 岩井 潤, 光永哲也, 齋藤 武, 夏井款子.
2. 発表標題 口内炎と体重減少が症状だった小腸型Crohn病の1例.
3. 学会等名 第21回日本小児IBD研究会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口 雄之亮, 藤本 康介, 齋藤 武, 菱木 知郎, 植松 智.
2. 発表標題 粘膜ワクチンを用いた肥満や糖尿病に関連する腸内細菌Clostridium ramosumの制御
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笈田 諭, 坂本 明美, 藤村 理紗, 齋藤 武, 照井 慶太, 中田 光政, 小松 秀吾, 菱木 知郎, 幡野 雅彦.
2. 発表標題 Ncx-/-マウスを用いた腸管神経異常疾患発症の分子機構解析
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 秦 佳孝, 工藤 涉, 吉田英生
2. 発表標題 小児先天性胆道拡張症術後の肝内結石への対処
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 秦 佳孝, 工藤 涉, 吉田英生
2. 発表標題 小児胃食道逆流症の診断に対する更なる工夫: 食道インピーダンスpH検査の有用性 小児食道MII-pH検査における手動解析の意義
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 涉, 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 秦 佳孝, 古金遼也, 吉田英生
2. 発表標題 当科における胆道閉鎖症の治療変遷と長期自己肝生存に関わる因子の検討
3. 学会等名 第56回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito T, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Harada K, Shinno Y.
2. 発表標題 Strategy for Hepatolithiasis following Surgery for Pediatric Choledochal Cyst at a Single Institution.
3. 学会等名 66th Annual Meeting of the British Association of Pediatric Surgeons. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笈田 諭, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 秦 佳孝, 勝俣善夫, 佐永田友季子, 小関元太, 齋藤 武
2. 発表標題 口唇口蓋裂を共有する一絨毛膜二羊膜双胎の1児にのみ発症した胆道閉鎖症の1例
3. 学会等名 第46回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 勝海大輔, 古金遼也, 吉田英生.
2. 発表標題 先天性胆道拡張症術後の肝内結石症への対応.
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 Saito T, Uesato M, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Yoshida H.
2. 発表標題 Assessment of the role of MII-pH in the evaluation of pediatric erosive reflux esophagitis.
3. 学会等名 51st Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 武, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 勝海大輔, 古金遼也, 吉田英生.
2. 発表標題 Alonso-Lej/戸谷分類 型報告例の実際と同分類の課題.
3. 学会等名 第41回日本膵・胆管合流異常研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤 武, 吉富秀幸, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和明, 勝海大輔, 古金遼也, 大塚将之, 吉田英生.
2. 発表標題 小児膵solid pseudo-papillary neoplasmに対する腹腔鏡下脾温存膵体尾部切除術における工夫.
3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笈田 諭, 齋藤 武, 坂本明美, 照井慶太, 中田光政, 小松秀吾, 原田和 明, 秦 佳孝, 勝海大輔, 古金遼也, 藤村理紗, 幡野雅彦, 吉田英生.
2. 発表標題 胆道閉鎖症の病態形成における制御性T細胞の意義
3. 学会等名 第45回日本胆道閉鎖症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oita S, Saito T, Sakamoto A, Terui K, Nakata M, Komatsu S, Harada K, Shinno Y, Fujimura L, Hatano M, Yoshida H.
2. 発表標題 Analysis of the frequency and function of regulatory T-cell using human blood samples in biliary atresia.
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Saito T and Yoshida H.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer nature Singapore Pte Ltd	5. 総ページ数 -
3. 書名 Pancreaticobiliary Maljunction and Congenital Biliary Dilatation.	

〔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	幡野 雅彦 (Hatano Masahiko) (20208523)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	吉田 英生 (Yoshida Hideo) (60210712)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	坂本 明美 (Sakamoto Akemi) (90359597)	千葉大学・バイオメディカル研究センター・准教授 (12501)	

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