

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08690

研究課題名（和文）慢性炎症を基盤とする臓器線維化病態の進展を抑制しうる新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of new therapeutic agents for organ fibrosis based on chronic inflammation

研究代表者

竹村 茂一（Takemura, Shigekazu）

大阪公立大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：00322363

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）：本研究ではマクロファージ（MF）の分極制御を介した慢性炎症の結果生じる臓器線維化新規治療法の開発を目指した。まず、S-アリルシステインをリード化合物として8種類の新規化合物を合成した。ラット骨髄由来のMFを培養し、MFの分極誘導における抑制効果を検討した。X-3（仮）とY-1（仮）がその他の化合物に比し高い有効性を確認した。この二物質添加を添加したMFの上清は肝星細胞の線維素産生を抑制した。現在、in vivoの動物実験を進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、肝硬変や肺線維症など慢性炎症に起因する臓器線維化に対する有効な治療法は確立されていない。本研究では、慢性炎症に起因する臓器線維化をマクロファージの分極を制御することにより病態の進行を抑制するという画期的なものである。我々はS-アリルシステイン（SAC）がこの効果を有することを以前に報告したが、さらに有効で安定、安全性の高い物質を探索し、2種の新規化合物の有効性をin vitroで確認した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to develop a new method to suppress organ fibrosis resulting from chronic inflammation through the control of macrophage (MF) polarization. First, eight new compounds were synthesized using S-allyl cysteine as the lead compound. MF derived from rat bone marrow were collected and cultured, and the inhibitory effect on MF polarization induction was examined. X-3 (tentative) and Y-1 (tentative) were confirmed to be more effective than other compounds. The supernatant of MF supplemented with these two substances suppressed collagen production in hepatic stellate cells. In vivo animal experiments are currently being conducted.

研究分野：肝臓内科

キーワード：臓器線維化 肝硬変 マクロファージ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

臓器や組織に線維性の細胞外基質が過剰に沈着した状態が「線維化」であり、一般には傷害の加わった臓器や組織の創傷治癒における一過程である。しかし、この細胞外基質の産生と分解のバランスが崩れ過剰な状態が続くと、臓器の硬化性変化を引き起こし、機能障害のみならず、ひいては臓器不全に至ることもある。したがって臓器線維化の制御および予防は重要な臨床課題である。

臓器局所での慢性炎症は、肝（肝硬変）、肺（間質性肺炎、肺線維症）、腎（腎硬化症）、血管（動脈硬化）、皮膚（強皮症）など実に様々な臓器で多様な病変を呈するが、その線維化の発症のメカニズムには共通点が多い。すなわち、炎症早期では、炎症の生じた組織局所に M をはじめとする炎症担当細胞が集積、炎症型に分極した M（M1 型 M）や好中球などからサイトカインや増殖因子が産生・活性化され炎症が惹起される。その後、局所における炎症を収束すべく抗炎症型に変化した M（M2 型 M）から抗炎症性サイトカインが放出され、炎症の沈静化と組織の修復を来す。この際、局所の線維芽細胞は細胞外基質を多量に産生し増生する。この筋線維芽細胞は肝、腎、皮膚ではそれぞれ肝星細胞、メサンギウム細胞、線維芽細胞などが形質転換した細胞である。急性炎症ではこれらの線維産生細胞の細胞外基質の産生と分解のバランスが維持されているが、慢性炎症時にはこのバランスが崩れ、局所への線維素蓄積すなわち臓器線維化が生じる。

臓器線維化の結果、臓器局所への血流、酸素供給の低下が生じ、臓器機能不全が惹起されるが、これらの病態に対する治療法は開発されていない。慢性炎症に起因する疾患は前述のごとく無数に存在し、重要臓器である肝臓、肺、腎臓に限ってもその対象患者数は数百万人以上と推定されるため、本研究のような新しい視点での治療法の開発は急務である。

一方、米国の Designer Food Program でも示されているようにニンニクは種々の生活習慣病や腫瘍に対し予防効果を有する食品である。申請者らは熟成ニンニクに含まれる S-アリルシステイン(SAC)およびその誘導体である S-アリルグルタチオン(SAG)を新規に合成し、慢性炎症を基盤とする臓器線維化モデルである四塩化炭素誘発肝線維化モデルやブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて、臓器線維化の進展および線維素溶解に有効であることを報告してきた。本モデルでは線維性隔壁に沿って M 数も増加し、M1 型も M2 型も増加していると同時に M2 型が優位となっている。SAG は M1 型への分極を抑制し、放出されるケモカインなどの炎症性因子を抑制できる抗炎症作用と、過剰な M2 型 M をナイーブマクロファージ(M0 型)に復する効果があることを確認している。すなわち、これらの S アリル化合物は、M の分極制御作用があることを見出し報告した。低分子化合物である SAC、SAG は、比較的安定で、その投与経路を選ばず（経口投与可能）、比較的化学合成が容易で安価であるため有用な物質は考えられるが、その安全性、効率性、生体内安定性については更に検討の余地がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、慢性炎症の結果生じる各種臓器の「線維化」に起因する臓器不全の予防及び治療法を開発することを目的とする。そこで今回、SAC の構造をもとに種々の誘導体を作成し、in vitro における M の分極制御機能の有無によりスクリーニングし、有効性の確認された候補化合物について実験線維化モデル動物における線維化進展抑制・治療効果ならびに臓器機能の維持について検討する。具体的には、SAC をリード化合物として種々の誘導体を合成する。

慢性炎症に際して活性化し、炎症型 (M1 型) や抗炎症型 (M2 型) に分極するマクロファージ (M ) の過剰な活性化を抑制するかどうかをスクリーニングし、線維素産生細胞の活性化への影響や in vivo における臓器線維化を抑制ひいては臓器不全の予防、治療法の開発につなげたい。

### 3 . 研究の方法

これまで報告してきた SAG は、SAC に比べ M の分極抑制作用は著しく、線維化抑制効果も強いことを確認しているが、生体に用いるためにはその安全性、安定性を高める必要がある。そこで、SAG をリード化合物として種々の誘導体を合成 合成された誘導体のマクロファージ分極に対する効果を検討 慢性炎症による病態モデル動物での候補化合物の有効性について検討する。

( 1 ) 2021 年度より S A C および S A G をリード化合物として理論的に有効であると考えられる新規化合物を合成する。リード化合物である SAC、SAG はいずれも S-アリルシステイン を含んでおり、この S-アリル部位が活性に必須である。従って、まず活性中心近傍の化学修飾を行い、その応答性の変化を精査する。

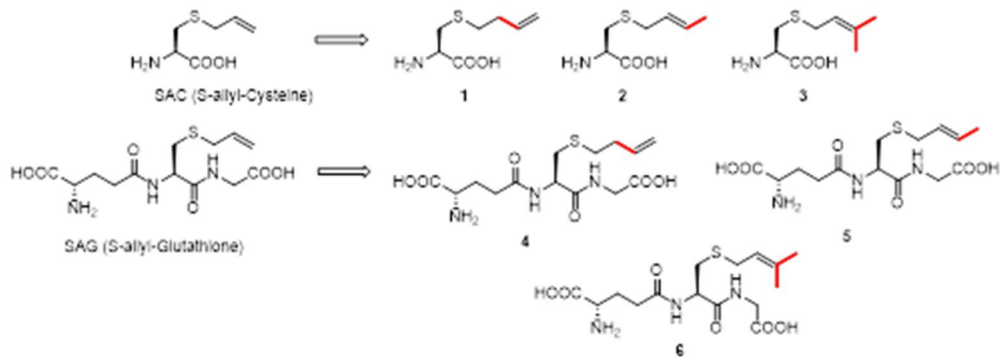
( 2 ) これらの化合物の安定性を確認の上、マクロファージの M1 および M2 への分極に対する抑制効果を比較検討する。ラット骨髄由来マクロファージ (BMDM) を採取・培養、LPS (5 ng/ml)+INF- (10 ng/ml) を添加し M1 型に分極させた M や IL-4(10 ng/ml)+IL-13(10 ng/ml) を添加培養し M2 に分極させた M 及び M0 型 M に対して、SAG および新規合成した化合物を添加し、M1 型 M の指標である誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) ならびに M2 型 M の指標であるマンノース受容体 (CD206) Chitinase (YM-1) などの発現タンパクを Western blot 法で解析する。肝星細胞への直接作用およびクッパー細胞に化合物を添加した後の培養液を培養 3 日目の肝星細胞に 1 : 1 で添加した後に肝星細胞の活性化の指標である PDGF、TGF- 、 -SMA、collagen をタンパクレベルまたは mRNA を PCR により解析する。

( 3 ) さらに大量合成の上、四塩化炭素誘発肝線維化モデル動物に対して投与し、N-アセチルシステインやその他の既知物質の肝線維化抑制効果および肝硬変改善効果との比較を検討する。具体的には、4 週齢の雄性 Wistar ラット (各群 n=10) に四塩化炭素 (25% , 2 ml/kg, 腹腔内投与) を週 2 回、9 週間にわたり腹腔内投与し慢性反復性ラジカル障害による臓器線維化を惹起する。実験開始時より SAG(50、200mg/kg)、SAC(50、200mg/kg)、N-アセチルシステイン(200、600mg/kg) , 新規合成した化合物および vehicle を各々経口で連日投与する。13 週齢時に麻酔下に腹部大動脈より冷生食にて灌流後に肝、肺、腎、腹部血管、心、胸部大動脈などを採取する。一般的な血液生化学検査のほか血中線維化マーカーを測定、組織学的に線維化領域を解析、各臓器組織中の線維化の指標としてヒドロキシプロリンの定量および 1 型コラーゲン mRNA の PCR 解析、線維産生担当細胞の活性化の指標として組織中 SMA のウエスタンブロット解析を行い、臓器線維化の抑制効果を解析する。

治療モデルとして、上記プロトコールにより四塩化炭素投与 9 週後の肝硬変が完成された動物に前述の各種薬剤を経口投与し、3 週間後および 6 週間後に犠牲死させ、肝線維化の改善効果を上記と同様の指標により解析する。

### 4 . 研究成果

2021 年度に続き 2022 年度は、S A C および S A G をリード化合物として理論的に有効であると考えられるさらに 8 種類に新規化合物を合成した。



その他、X-3（仮称）およびY-1（仮称）を合成した。合成の詳細並びに選択に関しては今後投稿する論文に帰する予定である。

Wistar 系雄性ラットの大腿骨より骨髓由来のマクロファージを採取・培養し、上清への添加によりマクロファージの分極誘導における抑制効果を確認した。まず、M 上清に 0,  $10^{-16}$  M,  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の新規化合物及び  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の SAG を添加した。さらに LPS を 5 ng/ml/well と IFN- $\gamma$  を 1 ng/ml/well 添加し、M を M0 から M1 への分極刺激を与え 24 時間後に細胞を回収し、iNOS のタンパク発現を解析した。iNOS タンパクは  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の SAG 添加により各々コントロールの 62%、54%に抑制された。前述の X-3 及び Y-2 を  $10^{-16}$  M,  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M 添加した群ではコントロールの X-3 : 121%、117%、141%、Y-2 : 74%、64%、72%と Y-2 でのみ SAG より抑制効果が高かった。その他の新規化合物の  $10^{-16}$  M ~  $10^{-12}$  M 添加では  $10^{-14}$  M SAG 添加による iNOS タンパク発現抑制作用を超える物質は無かった。

次に骨髓由来 M 上清に 0,  $10^{-16}$  M,  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の新規化合物及び  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の SAG を添加した M に IL-4 を 10 ng/ml/well と IL-13 を 10 ng/ml/well 添加、M に M0 から M2 への分極刺激を与えた。M2M への分極の指標としてマンノース受容体 (CD206) および Ym1 タンパク発現を指標に検討した。CD206 タンパクは  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の SAG 添加により各々コントロールの 70%、64%に抑制された。前述の X-3 及び Y-2 を  $10^{-16}$  M,  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M 添加した群ではコントロールの X-3 : 91%、92%、70%、Y-2 : 56%、56%、75%と  $10^{-12}$  M 以上で Y-2 では  $10^{-16}$  M という低濃度でも抑制することが判明した。また Ym1 タンパクは  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M の SAG 添加により各々コントロールの 93%、76%に抑制された。前述の X-3 及び Y-2 を  $10^{-16}$  M,  $10^{-14}$  M,  $10^{-12}$  M 添加した群ではコントロールの X-3 : 141%、109%、35%、Y-2 : 66%、61%、63%と X-3 では  $10^{-12}$  M 以上で Y-2 では  $10^{-16}$  M という低濃度でも抑制することが判明した。

以上より、X-3（仮称）には M1 への分極抑制効果があり、Y-2 は低濃度からの M2 分極抑制効果示すことが判明した。

この二種類の物質に絞り、マクロファージに対する指摘濃度およびその上清の肝星細胞への有効倍率を確認し、生体内で実現しうる反応であることを確認した。さらに星細胞への影響並びに線維素産生抑制効果を継続して解析するとともに、大量合成の上、肝線維化モデル動物に対して投与し、N-アセチルシステインやその他の既知物質の肝線維化抑制効果および肝硬変改善効果との比較を検討している状態である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takemura S, Ihara H, Nakagawa K, Minamiyama Y	4. 巻 9
2. 論文標題 S-allyl cysteine increases blood flow in NO-dependent and-independent manners	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glycative Stress Rresearch	6. 最初と最後の頁 146-157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24659/gsr.9.3_146	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 Miyamoto Hikaru, Takemura Shigekazu, Minamiyama Yukiko, Tsukioka Takuma, Toda Michihito, Nishiyama Noritoshi, Shibata Toshihiko	4. 巻 70
2. 論文標題 Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis model by small amount of lipopolysaccharide in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 129 ~ 139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.21-7	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 Aota Takanori, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Shinkawa Hiroji, Ohira Go, Nishio Kohei, Ishizawa Takeaki, Kubo Shoji	4. 巻 2022
2. 論文標題 Development of gallbladder cancer during follow-up of pancreaticobiliary maljunction: a report of two cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jscr/rjac595	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 Nishio Kohei, Kimura Kenjiro, Murata Akihiro, Ohira Go, Shinkawa Hiroji, Kodai Shintaro, Amano Ryosuke, Tanaka Shogo, Shimizu Sadatoshi, Takemura Shigekazu, Kanazawa Akishige, Kubo Shoji, Ishizawa Takeaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Comparison of clinicopathological characteristics between resected ampullary carcinoma and carcinoma of the second portion of the duodenum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Gastrointestinal Surgery	6. 最初と最後の頁 1219 ~ 1229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4240/wjgs.v14.i11.1219	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 Uchida Kobayashi Sawako, Kageyama Ken, Takemura Shigekazu, Matsumoto Kazuhiro, Odagiri Naoshi, Jogo Atsushi, Kotani Kohei, Kozuka Ritsuzo, Motoyama Hiroyuki, Kawamura Etsushi, Hagihara Atsushi, Yamamoto Akira, Fujii Hideki, Tanaka Shogo, Enomoto Masaru, Tamori Akihiro, Miki Yukio, Kubo Shoji, Kawada Norifumi	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficacy of rechallenge transcatheter arterial chemoembolization after lenvatinib treatment for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 754 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12819	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 Kawamura E, Matsubara T, Daikoku A, Deguchi S, Kinoshita M, Yuasa H, Urushima H, Odagiri N, Motoyama H, Kotani K, Kozuka R, Hagihara A, Fujii H, Uchida Kobayashi S, Tanaka S, Takemura S, Iwaisako K, Enomoto M, Taguchi Y. H., Tamori A, Kubo S, Ikeda K, Kawada N	4. 巻 12
2. 論文標題 Suppression of intrahepatic cholangiocarcinoma cell growth by <scp>SKI</scp> via upregulation of the <scp>CDK</scp> inhibitor p21	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2122 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.13489	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 Shirai Daisuke, Shinkawa Hiroji, Kabata Daijiro, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Ohira Go, Nishio Kohei, Tauchi Jun, Kinoshita Masahiko, Kubo Shoji	4. 巻 36
2. 論文標題 Laparoscopic liver resection reduces postoperative infection in patients with hepatocellular carcinoma: a propensity score-based analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgical Endoscopy	6. 最初と最後の頁 9194 ~ 9203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-022-09403-7	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 EGUCHI SHIMPEI, KIMURA KENJIRO, KAGEYAMA KEN, TANI NAOKI, TANAKA RYOTA, NISHIO KOHEI, SHINKAWA HIROJI, OHIRA GO, AMANO RYOSUKE, TANAKA SHOGO, YAMAMOTO AKIRA, TAKEMURA SHIGEKAZU, YASHIRO MASAKAZU, KUBO SHOJI	4. 巻 42
2. 論文標題 Optimal Organ for Patient-derived Xenograft Model in Pancreatic Cancer and Microenvironment that Contributes to Success	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2395 ~ 2404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15718	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 Kinoshita Masahiko, Tanaka Shogo, Kodai Shintaro, Takemura Shigekazu, Shinkawa Hiroji, Ohira Go, Nishio Kohei, Tauchi Jun, Kanazawa Akishige, Kubo Shoji	4. 巻 46
2. 論文標題 Increasing incidence and severity of post-hepatectomy adhesion around the liver may be influenced by the hepatectomy-related operative procedures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 228 ~ 235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.asjsur.2022.03.044	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 Shinkawa Hiroji, Hirokawa Fumitoshi, Kaibori Masaki, Nomi Takeo, Ueno Masaki, Ikoma Hisashi, Nakai Takuya, Iida Hiroya, Tanaka Shogo, Komeda Koji, Kosaka Hisashi, Hokuto Daisuke, Hayami Shinya, Morimura Ryo, Matsumoto Masataka, Maehira Hiromitsu, Takemura Shigekazu, Kubo Shoji	4. 巻 15
2. 論文標題 Risk factors for and management of morbidity in pure laparoscopic resection of the right posterosuperior segments of the liver: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.13042	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 Minamiyama Yukiko, Takemura Shigekazu, Ichikawa Hiroshi	4. 巻 701
2. 論文標題 Food additive-induced oxidative stress in rat male reproductive organs and hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108810 ~ 108810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108810	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 Hamano Genya, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Shinkawa Hiroji, Aota Takanori, Fujii Hiromichi, Murakami Takashi, Kuwae Yuko, Kubo Shoji	4. 巻 7
2. 論文標題 Intrahepatic cholangiocarcinoma with a tumor thrombus extending from the inferior vena cava to the right atrium: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	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/s40792-020-01085-4	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 Horiike Masaki, Morotomi Yoshiki, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Shinkawa Hiroji, Hashimoto Shigeo, Wakasa Kenichi, Kubo Shoji	4. 巻 63
2. 論文標題 Association between the confluent form of pancreatic and bile duct and histopathological findings in pancreaticobiliary maljunction: A case series study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 102180 ~ 102180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amsu.2021.102180	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 Eguchi Shimpei, Shinkawa Hiroji, Sato Yasunori, Nakai Kozo, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Ohira Go, Nishio Kohei, Kinoshita Masahiko, Tauchi Jun, Miyazaki Toru, Ishihara Atsushi, Shirai Daisuke, Kubo Shoji	4. 巻 14
2. 論文標題 Durable response after discontinuation of pembrolizumab therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 858 ~ 865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01396-5	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 Kinoshita Masahiko, Shinkawa Hiroji, Kabata Daijiro, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Ohira Go, Nishio Kohei, Kubo Shoji	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of Advancing Age on the Status and Risk of Postoperative Infections After Liver Resection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 3386 ~ 3394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-021-06236-8	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 Shirai Daisuke, Shinkawa Hiroji, Takemura Shigekazu, Tanaka Shogo, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Kinoshita Masahiko, Kawada Norifumi, Kubo Shoji	4. 巻 68
2. 論文標題 Impact of alcohol abstinence on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with alcohol-related liver disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Medicine and Surgery	6. 最初と最後の頁 102644 ~ 102644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amsu.2021.102644	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 Tanaka Shogo, Shinkawa Hiroji, Tamori Akihiro, Takemura Shigekazu, Uchida Kobayashi Sawako, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Ohira Go, Nishio Kohei, Tauchi Jun, Kinoshita Masahiko, Kawada Norifumi, Kubo Shoji	4. 巻 51
2. 論文標題 Postoperative direct acting antiviral treatment after liver resection in patients with hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 1102 ~ 1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13709	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 Iida Hiroya, Tani Masaji, Hirokawa Fumitoshi, Ueno Masaki, Noda Takehiro, Takemura Shigekazu, Nomi Takeo, Nakai Takuya, Kaibori Masaki, Kubo Shoji	4. 巻 5
2. 論文標題 Risk factors for incisional hernia according to different wound sites after open hepatectomy using combinations of vertical and horizontal incisions: A multicenter cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 701 ~ 710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12467	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 Nishio Kohei, Kimura Kenjiro, Eguchi Shimpei, Shirai Daisuke, Tauchi Jun, Kinoshita Masahiko, Murata Akihiro, Ohira Go, Shinkawa Hiroji, Shintaro Kodai, Amano Ryosuke, Tanaka Shogo, Shimizu Sadatoshi, Takemura Shigekazu, Kanazawa Akishige, Kubo Shoji	4. 巻 46
2. 論文標題 Prognostic Factors and Lymph Node Metastasis Patterns of Primary Duodenal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 163 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-021-06339-2	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 Shinkawa Hiroji, Tanaka Shogo, Kabata Daijiro, Takemura Shigekazu, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Kinoshita Masahiko, Kubo Shoji	4. 巻 10
2. 論文標題 The Prognostic Impact of Tumor Differentiation on Recurrence and Survival after Resection of Hepatocellular Carcinoma Is Dependent on Tumor Size	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 461 ~ 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000517992	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 Shinkawa Hiroji, Hirokawa Fumitoshi, Kaibori Masaki, Kabata Daijiro, Nomi Takeo, Ueno Masaki, Ikoma Hisashi, Nakai Takuya, Iida Hiroya, Tanaka Shogo, Komeda Koji, Kosaka Hisashi, Hokuto Daisuke, Hayami Shinya, Morimura Ryo, Matsumoto Masataka, Maehira Hiromitsu, Takemura Shigekazu, Kubo Shoji	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of laparoscopic parenchyma-sparing resection of lesions in the right posterosuperior liver segments on surgical outcomes: A multicenter study based on propensity score analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery	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.surg.2021.09.021	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 Kinoshita Masahiko, Kanazawa Akishige, Tanaka Shogo, Takemura Shigekazu, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Shinkawa Hiroji, Ohira Go, Nishio Kohei, Kubo Shoji	4. 巻 6
2. 論文標題 Indications of Laparoscopic Repeat Liver Resection for Recurrent Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 119 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12493	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 Ishihara Atsushi, Tanaka Shogo, Shinkawa Hiroji, Yoshida Hisako, Takemura Shigekazu, Amano Ryosuke, Kimura Kenjiro, Ohira Go, Nishio Kohei, Kubo Shoji	4. 巻 6
2. 論文標題 Superiority of laparoscopic liver resection to open liver resection in obese individuals with hepatocellular carcinoma: A retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	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) 10.1002/ags3.12506	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 Shinkawa Hiroji, Hirokawa Fumitoshi, Kaibori Masaki, Nomi Takeo, Ueno Masaki, Ikoma Hisashi, Nakai Takuya, Iida Hiroya, Tanaka Shogo, Komeda Koji, Kosaka Hisashi, Hokuto Daisuke, Hayami Shinya, Morimura Ryo, Matsumoto Masataka, Maehira Hiromitsu, Takemura Shigekazu, Kubo Shoji	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk factors for and management of morbidity in pure laparoscopic resection of the right posterosuperior segments of the liver: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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) 10.1111/ases.13042	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 慢性腎臓病進行抑制剤	発明者 南山幸子、竹村茂一、島田貴志	権利者 京都府公立大学法人、公立大学法人大阪、二チ
産業財産権の種類、番号 特許、P2021-101646A	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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	榎 一典  (Kazunori Tsubaki)  (50303897)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授    (24302)	
研究分担者	南山 幸子  (Minamiyama Yukiko)  (00362989)	京都府立大学・生命環境科学研究科・教授    (24302)	

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