

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591864

研究課題名(和文)臓器移植におけるRAGEリガンドを介した新たな免疫制御システムの確立

研究課題名(英文)The antibody therapy for RAGE ligand in organ transplantation

研究代表者

貞森 裕 (SADAMORI, HIROSHI)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：30362974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では生活習慣病の病態形成に関するAdvanced glycation end products (AGEs)やHigh mobility group box-1 (HMGB-1)等のReceptor for AGE (RAGE) リガンドが臓器移植における拒絶反応や虚血再灌流障害に及ぼす影響・メカニズムをIn vitroおよびVivoの両面から解析した。その結果、臓器移植におけるRAGEリガンドを介した自然免疫機構による拒絶反応や虚血再灌流障害の制御に向けた研究データの集積を達成し得た。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that advanced glycation end products (AGEs) and high mobility group box-1 (HMGB-1), which function as a receptor for AGE (RAGE) ligand, contribute to the pathogenesis of chronic inflammatory diseases, such as atherosclerosis and diabetes. In the present research, we examined the effects of RAGE ligand on the mechanism of rejection and ischemia/reperfusion injury (I/R injury) in organ transplantation. As a result, the antibody therapy for RAGE ligand can contribute to management of the rejection and improvement of I/R injury in organ transplantation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 外科学一般

キーワード：RAGEリガンド 臓器移植 虚血再灌流障害 拒絶反応 AGE HMGB1

## 1. 研究開始当初の背景

本邦における臓器移植症例の増加に伴い、糖尿病や動脈硬化症等の生活習慣病を合併した移植症例の割合も増えている。特に腎・心移植では糖尿病や動脈硬化症の合併がグラフト生着率および患者生存率を有意に低下させる危険因子と報告されている。臓器移植後の急性および慢性拒絶反応の一部は、依然として現行の免疫抑制療法のみでは制御できず、移植後の短期および長期成績を低下させている。また、長時間の冷保存を要する脳死移植では、移植臓器への冷保存・再灌流障害の程度が移植成績を左右する。

我々は、最終糖化産物である Advanced glycation end products (AGEs) や新規に発見された起炎性因子である High mobility group box-1 (HMGB-1) 等の Receptor for AGE (RAGE) リガンドが単球/マクロファージの細胞応答から T リンパ球の活性化を誘導し、糖尿病合併症や動脈硬化症等の生活習慣病の病態形成に機能的に働いている可能性を示唆してきた。そして、これらの RAGE リガンドは、特に生活習慣病を合併した移植症例において、臓器移植後の虚血再灌流障害や拒絶反応を含めた病態形成と移植後成績に密接に関連している可能性が高いと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究においては、生活習慣病の病態形成に関与する AGEs や HMGB-1 等の RAGE リガンドが臓器移植の虚血再灌流障害や拒絶反応における免疫機構に及ぼす影響・メカニズムを In vitro および Vivo の両面から解析することを目的とした。まず In vitro 実験では、RAGE リガンドによる免疫担当細胞の活性化メカニズムを解析し、costimulatory signal に対する抗体療法および抗 RAGE 抗体によって制御可能か否かを検討した。また、動物実験モデルを用いて、RAGE リガンドによる自然免疫機構が虚血再灌流障害に及ぼす影響を解析し、RAGE リガンドを介した自然免疫機構を制御することによって、臓器移植における新たな免疫制御システムの確立を目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) RAGE を介した免疫担当細胞の活性化機構の解明とその制御

Mixed lymphocyte reaction (MLR) を用いて、AGEs の各サブタイプおよび HMGB-1 によって免疫担当細胞を活性化し、Flow cytometry 法、ELISA 法、Proliferation Assay を用いて単球/マクロファージ上の細胞接着因子 (ICAM-1, B7.1, B7.2, CD40, etc) の発現、各種サイトカイン (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-12, IL-18, etc) の産生能、T リンパ球の増殖反応を解析した。そして、RAGE を介した免疫担当細胞の活性化が、costimulatory signal に対する抗体療法および抗 RAGE 抗体によって制御可能か否かを検

討し、その制御メカニズムを解析した。

### (2) 虚血再灌流障害における RAGE リガンドを介した自然免疫機構の制御

ラット肝臓の虚血再灌流障害モデルにおいて HMGB-1 の動態・機能を免疫染色・Western blot 法・mRNA 解析を用いて解析した。そして、抗 HMGB-1 抗体の投与による肝臓の虚血再灌流障害の軽減効果とその制御メカニズムを検討した。

## 4. 研究成果

### (1) RAGE を介した免疫担当細胞の活性化機構の解明とその制御

ヒトでの MLR では、HMGB-1 は単球/マクロファージ上の細胞接着因子の発現を増強させ、サイトカイン産生および T リンパ球増殖反応を促進させた。HMGB-1 による MLR での T リンパ球増殖反応は、抗 ICAM-1 抗体・抗 B7.1 抗体・抗 B7.2 抗体および抗 CD40 抗体投与による costimulatory signal のブロックによって抑制可能であった。また、RAGE・toll-like receptor (TLR) 2/4 のノックアウトマウスを用いて、HMGB-1 による単球/マクロファージの活性化は主に RAGE を介することを示し、抗 RAGE 抗体によって、HMGB-1 による MLR での T リンパ球増殖反応が抑制される所見を得た。

### (2) 虚血再灌流障害における RAGE リガンドを介した自然免疫機構の制御

ラット肝臓の虚血再灌流障害 (I/R injury) + 肝切除モデルを用いて、HMGB-1 の動態・機能を解析し、その制御を目指した。その結果、肝切除単独群に比べ I/R injury + 肝切除群においては、HMGB-1 が術後 6 時間で有意に肝細胞の核内に強発現し、術後 24 時間では HMGB-1 が細胞質へ translocation している所見を得た。また、Western blot 法では術後 24 時間の肝臓で HMGB-1 が有意に強発現していた。そして、I/R injury + 肝切除群に抗 HMGB-1 抗体を投与した結果、I/R injury の軽減効果を認めた。

このように、臓器移植における RAGE リガンドを介した自然免疫機構による拒絶反応や虚血再灌流障害の制御に向けた研究データの集積を達成し得た。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Fujiwara T, Bloodless donor hepatectomy in living donor liver transplantation: counterclockwise liver rotation and early hanging maneuver, J

Gastrointest Surg、査読有、Vol.17、No.1、  
2013、pp.203-206、  
DOI.10.1007/s11605-012-1907-5.

Sadamori H、Yagi T、Shinoura S、Umeda  
Y、Yoshida R、Satoh D、Nobuoka D、Utsumi  
M、Fujiwara T、New surgical approach to  
large splenorenal shunt in living donor  
liver transplantation: diversion of SMV  
and SPV blood flow、J Gastrointest Surg、  
査読有、Vol.701、2013、pp.194-202、  
DOI.10.1007/s11605-012-2006-3.

貞森 裕、佐藤康晴、西堀正洋、佐藤太  
祐、信岡大輔、杉原正大、八木孝仁、藤原俊  
義、生体肝移植における high mobility group  
box-1 の動態解析、日本消化器外科学会雑誌、  
査読有、46 巻、3 号、2013、232-235

Sadamori H、Yagi T、Shigeyasu K、Umeda  
Y、Sugihara M、Yokomichi N、Ohara T、  
Nishida N、Nagasaka T、Goel A、Fujiwara  
T、Advanced hepatocellular carcinoma with  
lymph node metastases showing epithelial  
to mesenchymal transition effectively  
treated with systemic chemotherapy:  
Report of a case、Hepatol Res、査読有、  
Vol.67、No. 2、2013、pp. 117-121、  
DOI.10.1111/hepr.12080.

Umeda Y、Nagasaka T、Mori Y、Sadamori  
H、Sun DS、Shinoura S、Yoshida R、Satoh D、  
Nobuoka D、Utsumi M、Yoshida K、Yagi T、  
Fujiwara T、Poor prognosis of KRAS or BRAF  
mutant colorectal liver metastasis  
without microsatellite instability、J  
Hepatobiliary Pancreat Sci、査読有、Vol.20、  
No 2、2013、pp. 223-233、  
DOI.10.1007/s00534-012-0531-9.

Kohka Takahashi H、Sadamori H、Liu K、  
Wake H、Mori S、Yshino T、Yamamoto Y、  
Yamamoto H、Nishibori M、Role of cell-cell  
interactions in high mobility group box 1  
cytokine activity in human peripheral

blood mononuclear cells and mouse  
splenocytes、Eur J Pharmacol、査読有、  
Vol.20、No 2、2013、pp. 223-233、  
DOI.10.1006/j.ejphar.2012.11.58.

Nobuoka D、Yoshikawa T、Takahashi M、  
Iwama T、Horie K、Shimomura M、Suzuki S、  
Sakemura N、Nakatsugawa M、Sadamori H、  
Yagi T、Fujiwara T、Nakatsura T、  
Intratumoral peptide injection enhances  
tumor cell antigenicity recognized by  
cytotoxic T lymphocytes: a potential  
option for improvement in  
antigen-specific cancer immunotherapy、  
Cancer Immunol Immunother、査読有、  
Vol.62、No.4、2013、pp. 639-652、  
DOI.10.1007/s00262-012-1366-6.

Utsumi M、Umeda Y、Sadamori H、  
Nagasaka T、Takaki A、Matsuda H、Shinoura  
S、Yoshida R、Nobuoka D、Satoh D、Fuji  
T、Yagi T、Fujiwara T、Risk factors for  
acute renal injury in living donor liver  
transplantation: evaluation of the RIFLE  
criteria、Transpl Int、査読有、Vol.26、  
No.8、2013、pp.842-852、  
DOI.10.1111/tri.12138.

Satoh D、Yagi T、Nagasaka T、Shinoura  
S、Umeda Y、Yoshida R、Utsumi M、Tanaka T、  
Sadamori H、Fujiwara T、CD14 upregulation  
as a distinct feature of non-alcoholic  
fatty liver disease after  
pancreatoduodenectomy、World J Hepatol、  
査読有、Vol.5、No.4、2013、pp.189-195、  
DOI.10.4254/wjh.v5.i4.189.

Takaki A、Yagi T、Yasunaka T、Sadamori  
H、Shinoura S、Umeda Y、Yoshida R、Sato D、  
Nobuoka D、Utsumi M、Yasuda Y、Nakayama E、  
Miyake Y、Ikeda F、Shiraha H、Nouso K、  
Fujiwara T、Yamamoto K、Which patients  
respond best to hepatitis B vaccination  
after a hepatitis B virus-related liver

transplantation?、J Gastroenterol、査読有、Vol.48、No.12、2013、pp.1373-1383、DOI.10.1007/s00535-013-0763-8.

Takahashi H、Sadamori H、Teshigawara K、Niwa A、Liu K、Wake H、Mori S、Yoshino T、Nishibori M、Histamine inhibits high mobility group box 1-induced adhesion molecule expression on human monocytes、Eur J Pharmacol、査読有、Vol.718、No.1-3、2013、pp.305-313、DOI.10.1016/j.ejphar.2013.08.017.

Sadamori H、Fujiwara H、Tanaka T、Yanai H、Sato H、Yagi T、Fujiwara T、Carcinosarcoma of the gallbladder manifesting as cholangitis due to hemobilia、J Gastrointest Surg、査読有、Vol.16、No.6、2012、pp.1278-1281、DOI.10.1007/s11605-012-1836-3.

Yoshida R、Yagi T、Sadamori H、Matsuda H、Shinoura S、Umeda Y、Sato D、Utsumi M、Nagasaka T、Okazaki N、Date A、Noguchi A、Tanaka A、Hasegawa Y、Sakamoto Y、Fujiwara T、Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation、J Hepatobiliary Pancreat Sci、査読有、Vol.19、No.4、2012、pp.438-448、DOI.10.1007/s00534-011-0459-5.

Yagi T、Shinoura S、Umeda Y、Sato D、Yoshida R、Yoshida K、Utsumi M、Nobuoka D、Sadamori H、Fujiwara T、Surgical rationalization of living donor liver transplantation by abolition of hepatic artery reconstruction under a fixed microscope、Clin Transplant、査読有、Vol.26、No.6、2012、pp.877-883、DOI.10.1111/j.1399-0012.2012.01651.

Matsuda H、Sadamori H、Umeda Y、Shinoura

S、Yoshida R、Sato H、Utsumi M、Yagi T、Fujiwara T、Preventive effect of omental flap in pancreaticoduodenectomy against postoperative pseudoaneurysm formation、Hepatogastroenterology、査読有、Vol.59、No.114、2012、pp.578-583、DOI.10.5754/hge11452.

Yasunaka T、Takaki A、Yagi T、Iwasaki Y、Sadamori H、Koike K、Hirohata S、Tatsukawa M、Kawai D、Shiraha H、Miyake Y、Ikeda F、Kobashi H、Matsuda H、Shinoura S、Yoshida R、Sato H、Utsumi M、Onishi T、Yamamoto K、Serum hepatitis B virus DNA before liver transplantation correlates with HBV reinfection rate even under successful low-dose hepatitis B immunoglobulin prophylaxis、Hepatol Int、査読有、Vol.5、No.4、2011、pp.918-926、DOI.10.1007/s12072-011-9265-z.

Umeda Y、Matsuda H、Sadamori H、Shinoura S、Yoshida R、Sato D、Utsumi M、Yagi T、Fujiwara T、Leukoencephalopathy syndrome after living-donor liver transplantation、Exp Clin Transplant、査読有、Vol.9、No.2、2011、pp.139-144

Umeda Y、Matsuda H、Sadamori H、Matsukawa H、Yagi T、Fujiwara T、A prognostic model and treatment strategy for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection、World J Surg、査読有、Vol.35、No.1、2011、pp.170-177、doi:10.1007/s00268-010-0794-8.

〔学会発表〕(計50件)

八木孝仁、低体重児に対する S2 移植 + in situ reduction をもちいた sub-monosegment liver transplantation、第 25 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2013/6/13、宇都宮市

貞森 裕、肝腫瘍および生体肝移植ドナーにおける肝切離法の工夫、第 25 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2013/6/13、宇都宮市

篠浦 先、脳死肝移植成績～当院 15 症

例の検討～、第 25 回日本肝胆膵外科学会・  
学術集会、2013/6/12、宇都宮市

楳田祐三、再発肝細胞癌の治療戦略～予  
後予測モデルと Salvage Transplantation の  
適応選別～、第 25 回日本肝胆膵外科学会・  
学術集会、2013/6/12、宇都宮市

八木孝仁、再肝移植症例に対する肝腎同  
時移植経験と、本邦の複数臓器分配における  
MELD score のもつ問題点、第 31 回日本肝移  
植研究会、2013/7/4、熊本市

楳田祐三、生体肝移植におけるドナー年  
齢限界の見極めと個別化治療戦略、第 31 回  
日本肝移植研究会、2013/7/5、熊本市

内海方嗣、肝移植後の真菌感染症の危険  
因子の解析、第 31 回日本肝移植研究会、  
2013/7/4、熊本市

貞森 裕、生体肝移植後拒絶反応および  
C 型肝炎再発における High Mobility Group  
Box-1 の動態解析、第 31 回日本肝移植研究会、  
2013/7/4、熊本市

吉田龍一、乳児急性リンパ性白血病臍帯  
血移植後に発症した肝中心静脈閉塞症に対  
し生体肝移植、骨髄移植を施行した 1 例、第  
31 回日本肝移植研究会、2013/7/4、熊本市

高木章乃夫、NASH 肝硬変における肝移植  
後の経過、第 31 回日本肝移植研究会、  
2013/7/5、熊本市

杉原正大、HMGB1 制御による阻血再灌流  
障害の軽減効果と肝再生機序への影響解析、  
第 31 回日本肝移植研究会、2013/7/4、熊本  
市

吉田龍一、下大静脈合併切除再建を併施  
した切除不能肝芽腫に対する生体肝移植、第  
113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/13、  
福岡市

杉原正大、温阻血再灌流+肝切除モデル  
における HMGB1 の動態解析および肝再生機序  
の解明、第 113 回日本外科学会定期学術集会、  
2013/4/11、福岡市

貞森 裕、生体肝移植ドナーにおける無  
血肝切除技術と胆道合併症の予防対策、第  
113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11、  
福岡市

楳田祐三、生体肝移植の短期・晚期予後  
向上に向けた治療戦略個別化の可能性、第  
113 回日本外科学会定期学術集会、2013/4/11、  
福岡市

佐藤太祐、肝細胞癌に対する生体肝移植  
適応基準についての検討、第 113 回日本外科  
学会定期学術集会、2013/4/11、福岡市

信岡大輔、生体肝移植における人工血管  
を用いた血行再建、第 113 回日本外科学会定  
期学術集会、2013/4/11、福岡市

吉田龍一、肝移植における ERAS プロト  
コル確立を目指して～周術期栄養療法によ  
る早期回復効果を可視化する試み～、第 68  
回日本消化器外科学会総会、2013/7/18、宮  
崎市

信岡大輔、肝移植手術の血行再建におけ  
る人工血管の使用経験、第 68 回日本消化器

外科学会総会、2013/7/19、宮崎市

杉原正大、温阻血再灌流+70%肝切除にお  
ける HMGB1 の動態解析と制御、第 68 回日本  
消化器外科学会総会、2013/7/19、宮崎市

⑲ 八木孝仁、生体肝移植後の肝腎不全に対  
する肝腎同時移植移植の適応、第 49 回日本  
移植学会総会、2013/9/6、京都市

⑳ 貞森 裕、臓器移植における HMGB-1 を  
介した自然免疫機構の解析と制御、第 49 回  
日本移植学会総会、2013/9/7、京都市

㉑ 内海方嗣、Frequency of regulatory T  
cell and HCV antigen-specific immune  
response in recurrent hepatitis C after  
liver transplantation、第 49 回日本移植学  
会総会、2013/9/7、京都市

㉒ 杉原正大、肝臓の虚血再灌流障害 + 肝切  
除モデルにおける HMGB-1 の動態・機能解析  
と制御、第 49 回日本移植学会総会、2013/9/7、  
京都市

㉓ 吉田龍一、アルコール性肝硬変患者に対  
する肝移植適応基準確立に向けた岡山大学  
病院での取組み、第 49 回日本移植学会総会、  
2013/9/6、京都市

㉔ Sadamori H、The outcome of prophylatic  
surgical managements for spontaneous  
large splenorenal shunts adult living  
donor liver transplantation、The 13th  
Congress of the Asian Society of  
Transplantation、2013/9/3、京都市

㉕ Utsumi M、The risk factors for fungal  
infection after living donor liver  
transplantation、The 13th Congress of the  
Asian Society of Transplantation、2013/9/4、  
京都市

㉖ Utsumi M、FREQUENCY OF REGULATORY T  
CELL AND HCV ANTIGEN SPECIFIC IMMUNE  
RESPONSE IN RECURRENT HEPATITIS C AFTER  
LIVER TRANSPLANTATION、21st United  
European Gastroenterology Week、  
2013/10/16、Berlin

㉗ 吉田龍一、アルコール性肝硬変患者に対  
する肝移植適応基準確立に向けた岡山大学  
病院での取組み、第 48 回日本移植学会総会、  
2012/9/22、名古屋市

㉘ 楳田祐三、改正臓器移植法後の脳死肝移  
植の現状と問題点、第 48 回日本移植学会総  
会、2012/9/22、名古屋市

㉙ 藤 智和、成人生体肝移植の短期予後解  
析～Small-for-size syndrome 発症リスクを  
踏まえた治療戦略の提言～、第 48 回日本移  
植学会総会、2012/9/21、名古屋市

㉚ 貞森 裕、臓器移植における High  
morbidity group box-1 の動態および機能解  
析、第 48 回日本移植学会総会、2012/9/21、  
名古屋市

㉛ 貞森 裕、更なる安全性確保を求めた生  
体肝移植ドナー手術手技、第 48 回日本移植  
学会総会、2012/9/22、名古屋市

㉜ 貞森 裕、高度の脾腎シャントを有する  
生体肝移植におけるシャント処理法と成績、

第 24 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2012/5/31、大阪市

③⑤ 内海方嗣、PBC に対する生体部分肝移植術後の再発、長期予後についての検討、第 24 回日本肝胆膵外科学会・学術集会、2012/6/1、大阪市

③⑥ 吉田一博、急性肝不全に対する生体肝移植の展望、第 67 回日本消化器外科学会総会、2012/7/18、富山市

③⑦ 貞森 裕、生体肝移植ドナー手術における無血肝切除技術と胆道合併症予防対策の確立、第 67 回日本消化器外科学会総会、2012/7/20、富山市

③⑧ 吉田龍一、生体肝移植周術期栄養療法の有用性に関する検討～生体肝移植における至適 ERAS の確立を目指して～、第 67 回日本消化器外科学会総会、2012/7/20、富山市

③⑨ 貞森 裕、生体肝移植ドナーにおける Counterclockwise Liver Rotation と Early Hanging Maneuver を併用した肝切除技術、第 74 回日本臨床外科学会総会、2012/12/1、東京都

④⑩ 佐藤太祐、生体部分肝移植後 動脈および胆管合併症の危険因子の解析-移植前脾腫および脾動脈径の関与-、第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012/4/13、千葉市

④⑪ 榎田祐三、Small for size syndrome に対する治療戦略-Portal modulation の意義と発症 Risk を踏まえた治療個別化の可能性-、第 112 回日本外科学会定期学術集会、2012/4/12、千葉市

④⑫ Hiroshi Sadamori、IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING OF LIVER GRAFTS WITH A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HCV-ENVELOPE 2 FOR RECURRENT HEPATITIS C AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION、21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists、2011/11/11、Tokyo

④⑬ Hiroshi Sadamori、TWO COMPARATIVE CASES OF FULMINANT HEPATIC FAILURE CAUSED BY HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS OF EB VIRUS INFECTION-A PIT FALL OF PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION、21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists、2011/11/10、Tokyo

④⑭ 貞森 裕、HCC に対する安全・確実な門脈腫瘍栓摘出・再建術、第 73 回日本臨床外科学会総会、2011/11/19、東京

④⑮ 貞森 裕、高難度肝切除における無血肝切除技術の確立、第 73 回日本臨床外科学会総会、2011/11/17、東京

④⑯ Hideo Kohka、AGE-2 and AGE-3 induce monocyte activation、第 76 回日本インターフェロン・サイトカイン学会・第 19 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム合同開催国際会議、2011/5/25、泉佐野市

④⑰ 吉田龍一、生体肝移植周術期栄養療法に関する探索的臨床研究、第 23 回日本肝胆膵

外科学会・学術集会、2011/6/9、東京

④⑱ 榎田 祐三、改正臓器移植法施行後の脳死肝移植における問題点、第 29 回日本肝移植研究会、2011/7/22、仙台

④⑲ 内海方嗣、移植後肝疾患における末梢制御性 T 細胞の頻度の検討、第 29 回日本肝移植研究会、2011/7/22、仙台

④⑳ 内海方嗣、生体肝移植術後の腎障害に対する Rifle 分類の有用性、第 47 回日本移植学会総会、2011/10/5、仙台

〔図書〕(計 2 件)

Sadamori H et al., In Tech Publisher, LIVER BIOPSY IN MODERN MEDICINE、2011、10

Umeda Y et al., In Tech Publisher, Liver Transplantation-Technical Issues and Complications、2011、12

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
貞森 裕 (SADAMORI HIROSHI)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
研究者番号：30362974  
(2) 研究分担者  
高橋 英夫 (TAKAHASHI HIDEO )  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：60335627