

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 肝炎等克服緊急対策研究事業
(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis
- 研究開発課題名 : (日本語) 多機能幹細胞を用いた自然免疫再構築による新規肝炎/肝癌治療法の開発
(英語) Development of a novel anti-Hepatitis/HCC therapy by reconstructing innate immunity with multi-pluripotent stem cells.
- 研究開発担当者 (日本語) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学
教授 大段 秀樹
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University.
Professor. Hideki Ohdan.
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) CD34⁺幹細胞由来 NK 細胞の規格決定と POC 試験、iPS 細胞由来 NK 細胞誘導効率の改善
- 開発課題名 : (英語) Standardization and proof-of-concept study for clinical use of NK cells derived from CD34⁺hematopoietic progenitor cells and improvement of efficiency of NK cell differentiation from iPS cells.
- 研究開発分担者 (日本語) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学
准教授 田中 友加
- 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University.
Associate Professor. Yuka Tanaka.
- 分担研究 (日本語) 肝移植後免疫賦活療法の臨床研究
- 開発課題名 : (英語) Clinical investigation of adaptive immune-therapy after liver transplantation.
- 研究開発分担者 (日本語) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学
特任講師 小林 剛

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Gastroenterological and Transplant Surgery, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University. Associate Professor (Special appointment). Tsuyoshi Kobayashi.

分 担 研 究 (日本語) 肝移植後免疫賦活療法の臨床研究

開 発 課 題 名： (英 語) Clinical investigation of adaptive immune-therapy after liver transplantation.

研究開発分担者 (日本語) 広島大学病院 未来医療センター 助教 大平 真裕

所属 役職 氏名： (英 語) Hiroshima University Hospital, Future Medical Center, Assistant professor, Masahiro Ohira.

分 担 研 究 (日本語) CD34+幹細胞由来 NK 細胞の規格決定と細胞療法の実施

開 発 課 題 名： (英 語) Standardization and clinical use of NK cells derived from CD34+ hematopoietic progenitor cells.

研究開発分担者 (日本語) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 教授 一戸 辰夫

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Hematology and Oncology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Professor, Tatsuo Ichinohe.

分 担 研 究 (日本語) iPS 細胞由来 NK 細胞の HCV 複製抑制機構誘導

開 発 課 題 名： (英 語) Improvement of efficiency of NK cell differentiation and anti-HCV function from iPS cells.

研究開発分担者 (日本語) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学 教授 田原 栄俊

所属 役職 氏名： (英 語) Institute of Biomedical & Health Sciences, Professor, Hiroshima University. Hidetoshi Tahara.

分 担 研 究 (日本語) ヒト肝細胞キメラマウスを用いた POC 試験

開 発 課 題 名： (英 語) Proof-of-concept study by using human hepatocyte chimeric mice.

研究開発分担者 (日本語) 広島大学病院 消化器・代謝内科 講師 今村 道雄

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital, lecturer, Michio Imamura.

分 担 研 究 (日本語) 肝移植後免疫賦活療法の臨床研究

開 発 課 題 名： (英 語) Clinical research of immunostimulation for infection after the living donor liver transplantation.

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学 消化器外科 教授 江川 裕人

所属 役職 氏名： (英 語) Department of Surgery, Institute of Gastroenterology Tokyo Women's Medical University, Professor. Hiroto Egawa.

分担研究 (日本語) 不死化ヒト肝細胞株を用いた新規抗 HCV 療法の機序解析
開発課題名: (英語) Analyses of mechanism of newly developed anti-HCV therapies by use of immortalized hepatocytes.

研究開発分担者 (日本語) 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍ウイルス学分野
教授 加藤 宣之

所属 役職 氏名: (英語) Department of Tumor Virology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.
Professor. Nobuyuki Kato.

分担研究 (日本語) CD34⁺幹細胞由来顆粒球・マクロファージ前駆細胞系の抗腫瘍機構の解明
開発課題名: (英語) Understanding of anti-tumor effect of granulocyte- and macrophage progenitor cell lineages derived from CD34⁺ stem cells.

研究開発分担者 (日本語) 神戸大学 大学院医学研究科 シグナル統合学分野 教授 的崎 尚

所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine Faculty of Medical Sciences, Kobe University,
Professor. Takashi Matozaki.

分担研究 (日本語) CD34⁺幹細胞由来顆粒球・マクロファージ前駆細胞系の抗 HCV 機構の解明

開発課題名: (英語) Study of anti-HCV function of CD34⁺ multi-pluripotent stem cell-derived myeloid lineage cells in innate immunity reconstitution.

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構呉医療センター 臨床研究部
免疫応用科学研究室 室長 尾上 隆司

所属 役職 氏名: (英語) NHO Kure Medical Center/Chugoku Cancer Center, Institute for clinical research, Division of applied Immunobiology, chief, Takashi Onoe.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

我々は、未成熟 NK 細胞を IL-2 により賦活化することで、CD81 を介した抑制機構に抵抗性を示し、強い HCV 複製抑制効果を誘導し得ることを確認した(特許第 5696317 号)。さらに、造血幹細胞や iPS 細胞から抗 HCV 効果を有する NK 細胞の誘導に成功した。本研究では、これまで蓄積した多機能幹細胞を用いた自然免疫再構築の技術を応用して、副作用が少なく、耐性変異出現と発癌を防ぎ得る HCV 根治療法の確立と臨床研究の開始を目標として以下のような基礎研究および臨床解析を行った。

1. 感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化 NK 細胞を用いた術後免疫賦活療法の臨床研究: 広島大学における NK 細胞療法の臨床試験に登録された生体肝移植 25 症例を解析した。全例でグレード 3 以上の投与関連有害事象を認めず、 270×10^6 個/個体以上の高用量投与群において良好な無再発生存率を示す傾向を認めた。また、case control stud では、術後病理学的にミラノ基準外となる再発危険症例で、NK 療法群の無再発生存率が有意に良好であった。米国マイアミ大学

との共同研究(Clinical Trials.gov #NCT01147380)では、脳死肝移植 18 症例が登録された。その結果、脳死肝移植に対しても、NK 細胞療法の安全性が確認され、36 か月観察において癌無再発生存率は 100%であった。再生医療等安全性確保法(第 1 種)に従い、「感染症予防を目的とした肝臓移植におけるドナー肝臓由来活性化 NK 細胞移入療法を用いた術後免疫賦活療法の臨床研究(第 I/II 相臨床試験)」として、2015 年 11 月に厚生労働大臣の承認を得た後、4 例に実施した。

2. 末梢血 CD34⁺造血幹細胞由来分化 NK 細胞の規格決定と非臨床 proof-of-concept(POC)試験：健常ボランティアの末梢血 CD34⁺細胞から誘導した NK 細胞は、NKp46/NKG2D を高表出し、強い抗 HCV/HCC 効果を有する。幹細胞採取の低侵襲化を考慮し、G-CSF 投与後のアフエレーシスにより採取した末梢血 CD34⁺細胞から誘導した NK 細胞の規格を決定のため、血液内科で末梢造血幹細胞移植用に採取されたが用途を失った CD34⁺細胞を使用した。G-CSF 投与/アフエレーシスで得た CD34⁺濃縮細胞群を X-VIVO medium (SCF、Flt-3、IL-15、IL-7 および IL-12、IL-18 添加)を用いて培養を行った。3-4 週後に細胞を回収し、細胞数、生存率、分化 NK 細胞の形態、NK 細胞の純度、NK 細胞マーカー (CD16, CD69, CD94, NKG2A, TRAIL, CD158a, CD158b, CD226, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46)、機能試験 (HCV 感染細胞株に対する増殖抑制試験、腫瘍株を用いた細胞障害性試験、細胞内染色フローサイトを用いたサイトカイン産生能試験)を行った。さらに、骨髄 CD34⁺幹細胞を用いたリモデリングにおいて誘導される non-NK 細胞集団の大部分が、HLA クラス II を表出する抗原提示細胞であること、*in vitro*において抗原提示能を有することを見出した。骨髄由来 CD34⁺幹細胞からのリモデリングでは、主に myeloid DC1 が、また末梢血由来 CD34⁺幹細胞からのリモデリングでは myeloid DC1 に加え、myeloid DC2 および plasmacytoid DC が誘導されることを明らかにした。POC 解析 *in vitro* モデルであるヒト不死化肝細胞において、HCV タンパク質により発現誘導する自然免疫応答関連遺伝子を探索し、NKG2D リガンドの一つである ULBP1 遺伝子の発現亢進が、NK 細胞の HCV 感染細胞の認識に関与する可能性を確認した。POC 解析 *in vivo* モデルとして、HCV 感染ヒト肝細胞移植マウスに、ヒト末梢血単核球を移入後、IFN- α を投与することにより NKT 細胞が活性化され、IFN- γ を介して抗ウイルス効果を増強することを確認した。
3. iPS 細胞からの抗癌および抗 HCV 効果を有する NK 細胞の誘導法の効率化：ヒト線維芽細胞由来 iPS 細胞からの NK 細胞への 2 段階分化培養誘導によって、IFN- γ の産生能を有する誘導 NK 細胞に HCV の増幅抑制が確認できた。また、新たな iPS 細胞 7 クローンを樹立し、NK 細胞への誘導効率を解析したところ、SV40Large-T 抗原を導入して樹立した iPS 細胞には老化マーカー遺伝子である p21 や p16 を高発現しており、NK 細胞に不死化を誘導するための因子としては不適當であると結論づけた。

(英文)

We have proven that immature NK cells activated with IL-2 are endowed the resistance against CD81-induced suppression and display vigorous inhibitory effects on HCV replication (patent# 5696317). In addition, we succeed the induction of NK cells from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells and iPS cells. By application of those accumulated technologies and knowledges, in the present study, we conducted basic and clinical researches with the aim of establishing

novel anti-HCV therapies that can avoid appearance of drug-resistant mutant and carcinogenesis.

1. Clinical phase I/II studies to evaluate therapy of adoptive transfer of IL-2-stimulated NK cells extracted from donor liver graft perfusate with the aim of inducing anti-infectious and anti-HCC effects : Most immunosuppressants reduce the proportion of adaptive components of cellular immunity while maintaining the innate components. Natural killer (NK) cells play a central role in innate immunity against neoplastic cells; therefore, their augmentation is a promising immunotherapeutic approach against HCC recurrence after liver transplantation (LT). We propose that adoptive transfer of IL-2-stimulated TRAIL⁺ NK cells extracted from donor liver graft perfusate can mount an anti-tumor response without causing toxicity to intact recipient tissues. Since 2006, we have successfully performed NK-cell immunotherapy in 30 living donor LT (LDLT) recipients with HCC in Hiroshima. We also applied the proposed approach to the deceased donor LT (DDLT) recipients in collaboration with Miami University group since 2009. This phase I study included 17 subjects. No study related adverse events were noted in either of the studies. In the series of LDLT with HCC, among the 52 patients who met the Milan criteria (MC) on preoperative imaging (NK group n=25; control group n=27), 18 patients (35%) had HCC exceeding MC on postoperative pathology. Of these 18 patients, the recurrent free survival (RFS) rates were significantly improved in the NK group (n=10) as compared to those in the control group (n=8). In the series of DDLT with HCC, among the 17 patients who met MC on preoperative imaging, 9 patients (53%) had HCC exceeding MC on postoperative pathology. None of the patients have shown any symptom of HCC recurrence. Thus, the administration of IL-2-stimulated NK cells derived from both living and deceased donor liver allografts is a potential novel adjuvant immune treatment for further improving the outcome of LT patients with HCC meeting MC.
2. Standardization and non-clinical proof-of-concept study for clinical use of NK cells derived from CD34⁺ hematopoietic progenitor cells and improvement of efficiency of NK cell differentiation from iPS cells : We attempted to develop a technique to increase the NK cells from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) or differentiate them from CD34⁺ hematopoietic stem cells (HSCs) for repeated adaptive immunotherapy. CD56⁺ cells were differentiated from CD34⁺ HSCs in auto-serum-supplemented X-VIVO-15 medium containing SCF, Flt-3, IL-7, and IL-15. The CD56⁺ cells derived from CD34⁺ cells increased >400-fold following 28-day culture. These cells exhibited surface markers similar to those of NK cells, including NKp46, CD94, NKG2D etc., and produced IFN- γ . After cultivation with HCV replicon-containing hepatic cells or HCC cells, the CD56⁺ cells differentiated from HSCs exhibited anti-HCV and anti-HCC activities *in vitro*. Thus, CD56⁺ cells differentiated from HSCs exhibited anti-HCV activities and anti-tumor efficacy.
3. Improvement of efficiency of NK cell differentiation from iPS cells : We also attempted to develop a technique to generate NK cells from induced pluripotent stem (iPS) cells for additional anti-HCV and anti-HCC immunotherapies. Undifferentiated human iPS cells were induced to hematopoietic differentiation by co-culture with the mouse bone marrow-derived stromal cells. After 28 days, the propagated CD34⁺ HSCs were isolated and transferred to the mouse

liver-derived stromal cells. Further 21-28 days passed, proliferated cells displayed the typical NK cell phenotype with cytotoxicity and anti HCV activities, i.e. they expressed NKp46, CD16, CD94, TRAIL and CD226 in addition to IFN- γ . Thus, we demonstrated the derivation of NK cells from iPS cells that had the potential of anti-HCV and anti-HCC activities.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3件、国際誌 19件)

(英文)

1. Hashimoto M, Kobayashi T, Ishiyama K, Ide K, Ohira M, Tahara H, Kuroda S, Hamaoka M, Iwako H, Okimoto M, Ohdan H. Efficacy of repeat hepatectomy for recurrence following curative hepatectomy for colorectal liver metastases: A Retrospective Cohort Study of 128 patients. *Int J Surg*, 36: 96-103, 2016.
2. Hashimoto M, Kobayashi T, Tashiro H, Arihiro K, Kikuchi A, Ohdan H. h-Prune is associated with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in patients with colorectal liver metastases. *Int J Cancer*, 139: 812-23, 2016.
3. Honmyo N, Kobayashi T, Tashiro H, Ishiyama K, Ide K, Tahara H, Ohira M, Kuroda S, Arihiro K, Ohdan H. Inflammatory pseudotumor of the liver occurring during the course of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treatment: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 20: 96-100, 2016.
4. Hotta R, Ohira M, Matsuura T, Muraoka I, Tryphonopoulos P, Fan J, Tekin A, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Ricordi C, Vianna R, Ohdan H, Waldmann H, Tzakis AG, Nishida S. CD52-Negative NK Cells Are Abundant in the Liver and Less Susceptible to Alemtuzumab Treatment. *PLoS One*, 11: e0161618, 2016.
5. Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H. Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation. *Hum Immunol*, 77: 456-63, 2016.
6. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic managements of hepatitis B viral infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 22: 165-75, 2016.
7. Sada H, Kato A, Sumimoto R, Ohmori H, Ohdan H. Effects of nutritional supplementation with selenium and zinc on natural killer cell activity in hemodialysis patients: a single-arm study. *Int Urol Nephrol*, 48: 1377-8, 2016.
8. Sapana V, Ide K, Shimizu S, L K, Das., Tahara H, Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Tashiro H, Ohdan H. Kidney transplantation from an anti-hepatitis C virus antibody-positive donor into an anti-hepatitis C virus antibody-negative recipient: A case report. *TransplantationReports*, 1: 4-6, 2016.
9. Shimizu S, Tanaka Y, Tazawa H, Verma S, Onoe T, Ishiyama K, Ohira M, Ide K, Ohdan H. Fc-Gamma Receptor Polymorphisms Predispose Patients to Infectious Complications After Liver Transplantation. *Am J Transplant*, 16: 625-33, 2016.
10. Tanimine N, Tanaka Y, Abe T, Piao J, Chayama K, Ohdan H. Functional Behavior of

NKp46-Positive Intrahepatic Natural Killer Cells Against Hepatitis C Virus Reinfection After Liver Transplantation. *Transplantation*, 100: 355-64, 2016.

11. Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, Komeno T, Suzuki K, Ando K, Taniwaki M, Tobinai K, Chou T, Kaneko H, Iwasaki H, Uemura C, Tamakoshi H, Zaki MH, Doerr T, Hagiwara S. A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. *Exp Hematol Oncol*. 2016, 5(11), 1-9.
12. Mihara K, Yoshida T, Ishida S, Takei Y, Kitanaka A, Shimoda K, Morishita K, Takihara Y, Ichinohe T. All-trans retinoic acid and interferon- α increase CD38 expression on adult T-cell leukemia cells and sensitize them to T cells bearing anti-CD38 chimeric antigen receptors. *Blood Cancer J*. 2016, 6, e421.
13. Naka K, Ichinohe T. New hope for chronic myelogenous leukemia patients: dasatinib offers better efficacy with shorter treatment. *Stem Cell Investig*. 2016, 3, 19.
14. Hosoi T, Nakatsu K, Shimamoto A, Tahara H, Ozawa K, Inhibition of telomerase causes vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death, *Neurosci Lett*. 2016 Aug 26;629:241-4.
15. Mateescu B, Kowal EJ, van Balkom BW, Bartel S, Bhattacharyya SN, Buzás EI, Buck AH, de Candia P, Chow FW, Das S, Driedonks TA, Fernández-Messina L, Haderk F, Hill AF, Jones JC, Van Keuren-Jensen KR, Lai CP, Lässer C, Liegro ID, Lunavat TR, Lorenowicz MJ, Maas SL, Mäger I, Mittelbrunn M, Momma S, Mukherjee K, Nawaz M, Pegtel DM, Pfaffl MW, Schifflers RM, Tahara H, Théry C, Tosar JP, Wauben MH, Witwer KW, Nolte-t Hoen EN, Obstacles and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA - an ISEV position paper, *J Extracell Vesicles*. 2017 Mar 7;6(1):1286095.
16. Tahara H, Telomere G-Overhang Length Measurement Method 2: G-Tail Telomere HPA, *Methods Mol Biol*. 2017;1587:63-69.
17. Saeki Y, Ishiyama K, Ishida N, Tanaka Y, Ohdan H. Role of Natural Killer Cells in the Innate Immune System After Intraportal Islet Transplantation in Mice. *Transplant Proc*. 2017. 49(1):139-144.
18. Tanimine N, Tanaka Y, Abe T, Piao J, Ishiyama K, Kobayashi T, Ide K, Ohira M, Tahara H, Shimizu S, Saeki Y, Sakai H, Yano T, Ohdan H. MELD and Child-Pugh Scores Are Related to Immune Status of Intrahepatic Natural Killer Cells in Liver Transplant Candidates. *Transplant Proc*. 2017. 49(1):98-101.
19. Hashimoto M, Tashiro H, Kobayashi T, Kuroda S, Hamaoka M, Ohdan H. Clinical characteristics and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: The impact of patient sex on disease-free survival - A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017. Mar;39:206-213.

(和文)

1. 小林剛, 大段秀樹. 【肝胆膵外科における脈管侵襲と血行再建】 門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する手術. *手術*, 70: 1521-1529, 2016.
2. 大平真裕, 矢野琢也, 大段秀樹. 【真菌感染症】 肝臓移植と真菌症. *日本外科感染症学会雑誌*, 13: 53-59, 2016.

3. 尾上隆司, 橋本慎二, 田口和浩, 田中友加, 田代裕尊, 大段秀樹. 門脈圧亢進は肝類洞内皮細胞の免疫寛容誘導能を低下させる 肝移植後門脈圧マネジメントの重要性. 日本消化器外科学会総会, 07:3-53, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The depletion of liver natural killer cells lead to successful engraftment of intraportal transplanted islet when insufficient number of islets used for islet transplantation. Saeki Y, Ishiyama K, Ishida N, Tanaka Y, Ohdan H. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2016, 2016/4/8-9, 国内.
2. Monitoring for personalized immune-suppressive therapy. Tanaka Y. Transplantation Science Symposium Asian Regional Meeting 2016, 2016/4/8-9, 国内.
3. 肝移植術後重症感染症の起因菌推測と抗生剤選択における自然免疫遺伝子多型の意義. 清水誠一, 田中友加, 石山宏平, 井手健太郎, 大平真裕, 田原裕之, 谷峰直樹, 佐伯吉弘, 坂井寛, 矢野琢也, 小林剛, 大段秀樹. 第116回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
4. 肝細胞癌切除後の肝外再発予測因子. 橋本昌和, 小林剛, 田代裕尊, 石山宏平, 井手健太郎, 大平真裕, 田原裕之, 黒田慎太郎, 岩子寛, 濱岡道則, 沖本将, 大段秀樹. 第116回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
5. 骨髄由来間葉系幹細胞による TRAIL-TRAIL 受容体を介した臍島グラフトに対する肝臓内NK細胞の傷害活性抑制効果. 石田伸樹, 石山宏平, 佐伯吉弘, 平田文宏, 井手健太郎, 大平真裕, 田原裕之, 清水誠一, 谷峰直樹, 坂井寛, 矢野琢也, 柳川泉一郎, 中野亮介, 田口和浩, 田中友加, 尾上隆司, 田代裕尊, 大段秀樹. 第116回日本外科学会定期学術集会, 2016/4/14-16, 国内.
6. ドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー細胞移入療法による肝臓移植後重症感染症予防(第I/II相試験), 大平真裕, 清水誠一, 矢野琢也, 中野亮介, 堀田龍一, 田原裕之, 井手健太郎, 小林剛, 石山宏平, 田中友加, 大段秀樹. 第52回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内.
7. The CD47-SIRPa signaling inhibition enhances macrophage phagocytic activity against mouse tumors. 安部智之, 田中友加, 谷峰直樹, 朴金連, 井手健太郎, 石山宏平, 小林剛, 大段秀樹. 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/13-15, 国内.
8. Immunotherapy using donor liver NK cells for preventing severe infection after liver transplantation. 大平真裕, 石山宏平, 小林剛, 井手健太郎, 田原裕之, 矢野琢也, 清水誠一, 中野亮介, 大段秀樹. 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/13-15, 国内.
9. 門脈圧亢進は肝類洞内皮細胞の免疫寛容誘導能を低下させる:肝移植後門脈圧マネジメントの重要性. 尾上隆司, 橋本慎二, 田口和浩, 田中友加, 田代裕尊, 大段秀樹. 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/13-15, 国内.
10. 肝臓への放射線照射による肝臓内NK細胞の抗腫瘍活性へ与える影響. 中野亮介, 大平真裕, 矢野琢也, 石山宏平, 井手健太郎, 田原裕之, 田中友加, 清水誠一, 谷峰直樹, 大段秀樹. 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/13-15, 国内.
11. 肝切除後肝臓癌再発における肝臓内NK細胞機能低下メカニズムの解明. 矢野琢也, 大平真裕, 中野亮介, 石山宏平, 井手健太郎, 田原裕之, 佐伯吉弘, 石田伸樹, 田中友加, 大段秀樹. 第71回日本消化器外科学会総会, 2016/7/13-15, 国内.
12. Adjuvant immunotherapy using liver NK Cells enhances protective immunity against HCC

- recurrence and infectious complications in liver transplantation. Ohdan H. GAP (Global Academic Program) related Meeting between Hiroshima University and The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2016/7/22, 国内.
13. Human endothelial-like cells transdifferentiated from monocytes suppress allo-reactive T cells. Tanaka Y, Ohdan H. 26th International Congress of the Transplantation Society, 2016/8/21-23, 国外.
 14. Negative influence of liver irradiation on liver resident NK cells. Nakano R, Ohira M, Yano T, Ohdan H. 26th International Congress of the Transplantation Society, 2016/8/21-23, 国外.
 15. 肝細胞癌に対する治癒切除症例の肝外再発予測因子. 本明慈彦, 小林剛, 橋本昌和, 黒田慎太郎, 石山宏平, 井手健太郎, 大平真裕, 田原裕之, 岩子寛, 濱岡道則, 沖本将, 山口恵美, 大段秀樹. 第110回広島がん治療研究会, 2016/9/17, 国内.
 16. Glypican3を用いた肝細胞癌における循環腫瘍細胞検出系の確立とその意義. 濱岡道則, 小林剛, 田中友加, 石山宏平, 井手健太郎, 大平真裕, 田原裕之, 黒田慎太郎, 清水誠一, 岩子寛, 沖本将, 本明慈彦, 山口恵美, 大段秀樹. 第110回広島がん治療研究会, 2016/9/17, 国内.
 17. 肝移植術後重症感染症における自然免疫遺伝子多型に対するドナー肝由来活性化NK細胞療法の有用性. 清水誠一, 田中友加, 大平真裕, 石山宏平, 井手健太郎, 田原裕之, 佐伯吉弘, 坂井寛, 矢野琢也, 小林剛, 大段秀樹. 第52回日本移植学会総会, 2016/9/29-10/1, 国内.
 18. 肝移植後肝癌再発におけるNK細胞機能脆弱化のメカニズムの解明. 矢野琢也, 大平真裕, 中野亮介, 石山宏平, 井手健太郎, 田原裕之, 清水誠一, 佐伯吉弘, 坂井寛, 石田伸樹, 柳川泉一郎, 田中飛鳥, 尾上隆司, 田中友加, 大段秀樹. 第52回日本移植学会総会, 2016/9/29-10/1, 国内.
 19. CD34+細胞を用いた活性化自然免疫細胞リモデリングと抗腫瘍機能解析. 田中友加, 清水誠一, 堀田龍一, 大段秀樹. 第52回日本移植学会総会, 2016/9/29-10/1, 国内.
 20. The Significant Association between FOXP3 Gene Polymorphism and Severity of Acute Cellular Rejection in Liver Transplantation. Tanaka Y, Sapana Verma, Hideki Ohdan. Asian Transplantation Week 2016, 2016/10/27-29, 国外.
 21. Corticosteroids dampen Natural Killer cell function including cytotoxicity and anti-HCV effect. Ohira M, Hotta R, Yano T, Nakano R, Tzakis R, Nishida S, Ohdan H. Asian Transplantation Week 2016, 2016/10/27-29, 国外.
 22. ドナー肝臓由来活性化ナチュラルキラー細胞移入療法による肝臓移植後重症感染症予防(第III相試験). 大平真裕, 矢野琢也, 中野亮介, 田中友加, 大段秀樹. 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/7-9, 国内.
 23. 次世代シーケンサーとsingle cell sortingを用いた同種抗原反応性T細胞の網羅的解析, 口頭, 川瀬孝和, 坂本葵, 樗木錬, 美山貴彦, 柴田真志, 田中清人, 北浦一孝, 大島久美, 浜名洋, 岸裕幸, 葛島清隆, 佐治博夫, 鈴木隆二, 一戸辰夫, 第20回日本がん免疫学会総会, 2016/07/29, 国内.
 24. 診断に苦慮したCD56陰性芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)の1例, 口頭, 大盛美紀, 山中遥, 佐々木芳恵, 中村友紀子, 梶原享子, 中川浩美, 津川和子, 横崎典哉, 一戸辰夫, 第17回日本検査血液学会学術集会, 2016/08/06, 国内.
 25. Stem cell memory T-cells are a reservoir of functional T-cells highly shared among individuals, 口頭, Miyama T, Kawase T, Kitaura K, Chishaki R, Shibata M, Oshima K, Hamana H, Kishi H, Kuzushima K, Saji H, Suzuki R, Ichinohe T, 第78回日本血液学会学術

- 集会, 2016/10/14, 国内.
26. 次世代シーケンサーと single cell sorting を用いた T 細胞受容体 (TCR) の網羅的解析, 口頭, 川瀬孝和, 美山貴彦, 一戸辰夫, 第25回日本組織適合性学会大会, 2016/10/23, 国内.
 27. サイトメガロウイルス反応性T細胞レパトワ形成に与えるHLA-A*02の影響の次世代シーケンサーを用いた網羅的解析, 口頭, 美山貴彦, 田中清人, 柴田真志, 川瀬孝和, 樗木錬, 坂本葵, 北浦一孝, 大島久美, 浜名洋, 岸裕幸, 葛島清隆, 田中秀則, 鈴木隆二, 一戸辰夫, 第25回日本組織適合性学会大会, 2016/10/23, 国内.
 28. Late Adherent Subpopulation in Umbilical Cord Blood Has the Same Characteristics and Hematopoiesis-Supporting Capacity As Mesenchymal Stromal/Stem Cells, ポスター発表, Yoshioka S, Yasuo Miura, Iwasa M, Fujishiro A, Sugino N, Fujii S, Nakagawa Y, Sato A, Yokota A, Hirai H, Ichinohe T, Kondo-Takaori A, Maekawa T, 58th Annual Meeting & Exposition, 2016/12/04, 国外.
 29. 同種造血幹細胞移植後の末梢血免疫再構築におけるshared TCRの優位性, 口頭, 美山貴彦, 川瀬孝和, 田中清人, 柴田真志, 樗木錬, 坂本葵, 土石川佳世, 森岡健彦, 大島久美, 本庶仁子, 田中秀則, 北浦一孝, 鈴木隆二, 一戸辰夫. 第39回日本造血細胞移植学会総会, 2017/03/03, 国内.
 30. 次世代シーケンサーとsingle cell sortingを用いた同種抗原反応性T細胞の網羅的解析と高頻度クローンの同定, 口頭, 川瀬孝和, 坂本葵, 樗木錬, 美山貴彦, 柴田真志, 田中清人, 北浦一孝, 大島久美, 浜名洋, 岸裕幸, 葛島清隆, 田中秀則, 鈴木隆二, 一戸辰夫, 第39回日本造血細胞移植学会総会, 2017/03/03, 国内.
 31. マイクロ RNA、細胞外小胞における癌研究最前線, 口頭, 田原栄俊, 第 18 回外科分子細胞治療研究会, 2016/4/15, 国内
 32. 老化誘導 miRNA によるがん細胞の増殖抑制, ポスター, 木根原匡希, 山本佑樹, 高木翔太, 嶋本頭, 田原栄俊, 日本組織培養学会第 89 回大会, 2016/5/25, 国内
 33. 核酸医薬の開発の現状と将来展望, 口頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 34. 抗腫瘍効果を示す細胞老化誘導マイクロ RNA の探索と同定, ポスター, 山本佑樹, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 35. DSE-FRET 法を用いて得られたテロメア結合タンパク質 TRF2 阻害剤, ポスター, 城間喜智, 新家一男, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 20 回がん分子標的治療学会, 2016/5/31, 国内
 36. 老化、がんにおけるエクソソーム新展開, 口頭, 田原栄俊, 第 23 回肝細胞研究会, 2016/7/7, 国内
 37. The Significant Function Of EVs In Aging And Cancer, Oral, Hidetoshi Tahara, Extracellular Vesicles 2016, 2016/7/12, 国外
 38. マイクロ RNA を活用した近未来がん診療, 口頭, 田原栄俊, 山本佑樹, 高木翔太, 矢野公義, 木根原匡希, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/30, 国内
 39. テロメア G テールとマイクロ RNA を活用した未病検知システム, 口頭, 田原栄俊, 情報計算化学生物学会 (CBI) , 2016/8/2, 国内
 40. 老化細胞由来エクソソームの miRNA 機能解析, ポスター, 寺西茂之, 岡田恵, 木根原匡希, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/8/31, 国内
 41. ヒト膵がん細胞における老化誘導 microRNA の p16 依存的な細胞死誘導, ポスター, 高木翔太, 福永早央里, 山本佑樹, 木根原匡希, 嶋本頭, 田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/8/31, 国内
 42. がん治療を目的とした PRPF19siRNA の核酸医薬への応用, ポスター, 矢野公義, 塩谷文章, 福永

- 早央里,高木翔太,木根原匡希,嶋本顕,田原栄俊, 第 8 回日本 RNAi 研究会, 2016/9/1,国内
43. 老化誘導マイクロ RNA を用いたがん治療の可能性, 口頭,田原栄俊, 日本癌学会, 2016/10/6,国内
 44. miRNA biomarker identification using microarray and NGS, 口頭,田原栄俊, AMED マイクロ RNA プロジェクト・国際シンポジウム, 2016/11/10,国内
 45. Circulating microRNAs as novel promising biomarkers for early detection of Tongue Cancer,Poster ,Yukie Nishiyama,Hidetoshi Tahara, ESMO ASIA, 2017/1/16,国外
 46. ヒト不死化肝細胞を用いたナチュラルキラー細胞による C 型肝炎ウイルス認識機構の解析, 口頭, 團迫浩方, 平本洗貴, 上田優輝, 佐藤伸哉, 加藤宣之, 第 31 回中国四国ウイルス研究会, 2016/7/9, 国内.
 47. Hepatitis C virus is targeted by natural killer cells through the induction of NKG2D ligand in human non-neoplastic hepatocyte cells, ポスター, DANSAKO H, HIRAMOTO H, UEDA Y, SATOH S, KATO N, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
 48. The mechanism of natural killer cell-mediated recognition against hepatitis C virus in human immortalized hepatocyte cells, 口頭, DANSAKO H, HIRAMOTO H, UEDA Y, SATOH S, KATO N, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 移植医療の質の均てん化: HCTC育成の現状と今後について, 一戸辰夫, 造血細胞移植事業推進フォーラム, 2017/03/04, 国内.
2. 移植医療の効率化: 次世代シーケンサーによるHLAタイピングの導入, 一戸辰夫, 造血細胞移植事業推進フォーラム, 2017/03/04, 国内.
3. 細胞外小胞・マイクロ RNA 研究の新展開,田原栄俊,日本薬学会中国四国支部例会,2016/6/18,国内
4. テロメア・マイクロ RNA 検査で健康長寿をめざせ,田原栄俊,第 12 回アンチエイジング静岡カンファランス,2016/7/27,国内
5. マイクロ RNA を用いた核酸薬の開発,田原栄俊,Cancer Frontiers Seminar,2016/7/28,国内
細胞老化エクソソームとがん,田原栄俊, 千里 LF セミナー, 2016/9/16,国内
6. がんの微小環境における細胞外小胞エクソソームの機能,田原栄俊, Cancer Meeting, 2016/12/13, 国内

(4) 特許出願

該当なし