

2008/7003B

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

制御性T細胞を用いた肝・小腸・肺・膵島移植における免疫寛容の誘導に関する研究

平成18年度—平成20年度 総合研究報告書

研究代表者 小柴 貴明

平成21 (2009) 年 4月

目 次

I. 総合研究報告

制御性T細胞を用いた肝・小腸・肺・膵島移植における免疫寛容の誘導に関する研究 ----- 1
小柴 貴明・上本伸二・前川平・坂口志文・湊長博・芹川 忠夫・李 穎・庄司剛・小林 英司・大
段秀樹

参考資料1；肺移植術中写真

参考資料2；胸部レントゲングレード

参考資料3；ミニブタ肺移植急性拒絶の病理学的グレード

参考資料4；肝移植術中写真

参考資料5；CD4+CD25^{high}+細胞の定義

参考資料6；Tregs のドナー抗原との培養

参考資料7；免疫寛容誘導プロトコル1

参考資料8；免疫寛容誘導プロトコル2

参考資料9；ミニブタ肝移植の成績

参考資料10；小腸移植後の内視鏡

参考資料11；FOXP3 の発現

参考資料12；CTLA4 の発現1

参考資料13；CTLA4 の発現2

参考資料14；Tregs の免疫抑制効果

参考資料15；制御性T細胞のドナー抗原特異的免疫抑制効果純度

参考資料16；エンドキサン投与による疎血再還流障害の悪化

参考資料17；実験詳

参考資料18；エンドキサンの効果

参考資料19；グラフト生存

参考資料20；グラフト内各種遺伝子発現

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----54

III. 研究成果の刊行物別刷 ----- 55

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
統合研究報告書

制御性T細胞を用いた肝・小腸・肺・膵島移植における免疫寛容の誘導に関する研究

研究代表者 小柴 貴明 京都大学大学院 医学研究科

次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点
准教授

研究要旨

研究代表者らは、制御性T細胞 (Tregs) をレシピエントの末梢血から一旦分離し、試験管内でドナーの血球と培養し、ドナー抗原特異的に免疫を制御する Tregs を産生し、再度レシピエントの体内に戻す細胞養子免疫療法を、臨床応用することを念頭に、前臨床モデルとして耐えるミニブタで同方法の安全性と有効性を確認するべくミニブタの各種臓器移植モデルを確立した。さらに、ミニブタにヒトやマウスの Tregs の counterpart が存在することを明確にし、ブタの末梢血から Tregs の counterpart を分離し、試験管内でドナーの抗原と培養して、ドナー抗原特異的な免疫抑制活性を有する Tregs の counterpart を作ることに成功した。各種臓器移植のなかでも最も激しい拒絶の起きるミニブタ肺移植モデルで Tregs の細胞養子免疫療法を施行したところ、レシピエントの体重 1kg あたり 1×10^6 の Tregs の移入(術後 10 日)と、low dose のタクロリムスの併用で拒絶が著しく抑制された。また、免疫寛容の誘導された症例もあった(5 例中、1 例)。また、 1×10^6 /kg の Tregs の移入により、重篤な副作用を認めなかった。

上本伸二: 京都大学大学院 医学研究科 肝胆膵・移植外科 教授
前川 平: 京都大学医学部附属病院 輸血部 教授
坂口 志文: 京都大学再生医学研究所 生体機能調節部門 教授
湊 長博: 京都大学大学院 医学研究科 感染免疫学講座
芹川 忠夫: 京都大学大学院 医学研究科 動物実験施設 教授
李 穎: 京都大学大学院 医学研究科 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 助教
庄司剛: 京都大学大学院 医学研究科 呼吸器外科
小林 英司: 自治医科大学 臓器置換研究部 教授
大段 秀樹: 広島大学医学部附属病院 第二外科 教授

A. 研究目的

1. ミニブタで各種移植モデル(肺移植、肝移植、小腸移植)を確立する。2. ミニブタにヒトやマウスの制御性 T 細胞(Tregs)のカウンターパートが存在するかどうかを確認する。3. ミニブタ移植モデルで、Tregs の細胞養子免疫を施行するにあたってドナー抗原特異的な Tregs を試験

管内で製造する。3. ドナー抗原特異的 Tregs を用いた細胞養子免疫療法の効果と安全性を最も激しい拒絶の起こるミニブタ肺移植モデルで確認する。

B. 研究方法

1. 肺移植; MHC の異なる 2 系統のミニブタ (C2, C1) をドナー、レシピエントに用いて、同所生肺移植を行った。ドナーの左肺をグラフトに用いた。肺動脈にカニューレーションを行い、2L の冷 ET Kyoto 液を用いて胸部内でグラフトの還流を行った。一方、レシピエントの左肺を切除した。その間、グラフトは冷 ET Kyoto 液に保存した。肺動脈、肺静脈、気管の吻合を行い、再還流した(参考資料 1; 肺移植術中写真)。術後、免疫抑制剤の不使用下に経過を観察した。経時的に胸部レントゲンを撮影し、陰影の程度により代表者らの考案したグレーディングに基づき評価をおこなった(参考資料 2; 胸部レントゲングレード)。レントゲンで完全に含気の無くなった段階(グレード 4)で開胸し、肉眼的にも完全に含気の無くなったことが確認されれば、生検を行い、病理学的診断をおこなった。病理学的診

断は、アランのグレードに基づいて行われた(参考資料3; 拒絶の病理学的グレード)。

肝移植; 肺移植と同様の2系統のミニブタ(C2,C1)をドナー、レシピエントに用いて、同所性全肝移植を行った。ドナー手術では門脈からカニューレーションを行い、2Lの冷ETPKyoto液を用いて腹腔内でグラフトの還流を行った。冷輸血時では、グラフトは冷ETPKyoto液に保存した。レシピエントの手術では、無肝期では門脈と外頸静脈とのあいだにシャントを施した。ヒトの肝移植の術式を模倣して、肝動脈-肝動脈吻合、門脈-門脈吻合、胆管-胆管吻合を行った(参考資料; 肝移植術中写真)。ETPKyoto液は再還流前にリンゲル液によるfinal rinseを行った。術後、免疫抑制剤の不使用下に血清のALT,ASTをSurrogateマーカーに拒絶のモニターリングを行った。血清のALT,ASTの上昇のある場合にはエコーガイド下に生検を行い、拒絶の診断をした。

小腸移植; 肺移植と同様の2系統のミニブタ(C2,C1)をドナー、レシピエントに用いて、同所性全小腸移植を行った。ドナー手術では腎門部下部の大動脈からカニューレーションを行い、上腸間膜動脈経由で全小腸の還流を行った。灌流液にはリンゲル液を使用した。グラフトの動脈は大動脈カフとし、静脈は門脈をグラフトにつけて、harvestを行った。レシピエントの手術では、レシピエントの全小腸を切除したうえで、腎下部で大動脈カフと大動脈を吻合、門脈と下大静脈を吻合し、グラフト小腸を置換した。術後、拒絶の診断のために、小腸グラフトの近位端をストーマとした。

2 ミニブタの末梢血より CD4⁺CD25^{high} 細胞を細胞分離装置で分離し、その細胞分画のFOXP3mRNA (Tregs 特異的遺伝子) の発現をリアルタイム PCR の手法を用いて定量し、CD4⁺CD25^{low}細胞, CD4⁺CD25^{high}細胞, CD8⁺細胞のFOXP3mRNA の発現と比較した。また、同様にTregsのマーカーのひとつである細胞内CTLA-4の発現もフローサイトメータの手法を用いてCD4⁺CD25^{high}細胞, CD4⁺CD25^{low}細胞, CD4⁺CD25^{high}細胞

CD8⁺細胞の4群間で比較した。また、アロ抗原に対して応答性及び、CD4⁺レスポンドー細胞のアロ抗原に対するリンパ球混合反応(MLR)に対する抑制活性の有無を調べた。

3. さらに、アフェレーシスの手技を用いて、レシピエントの末梢血から1x10¹⁰個の単核球を分離した。CD25に対する抗体を用いて、磁気ビーズ法で1x10⁸個のTregsのcounterpartを分離して、ドナー抗原(ドナー単核球)とともに10日間、高濃度のIL-2(4ug/ml)とラパマイシン(100nM)の存在下に培養した。10日の培養のうち、最初の7日間の済んだ段階でCD4に対する抗体を用いて、磁気ビーズ法で、CD4⁺細胞の純度を高めた(参考資料; Tregsのドナー抗原との培養)。培養前のTregsと培養後のTregsとのドナー抗原に対する特異的免疫抑制効果は、Suppression assayを行い確認した。

4. その1. 移植の9日前にアフェレーシスを行いレシピエントの末梢血から1x10¹⁰の単核球を単離、ドナー抗原と3の方法で培養したTregsを1x10⁶/kg、肺移植の当日に移入した。細胞移入の3日前から7.5mg/kg/dayのエンドキサンを3日間ミニブタに投与して、リンパ球減少を起こした後で、細胞移入を行った。移植後3-14日にlow dose (0.05mg/kg/day)のタクロリムス(TAC)をインフュージョンポンプにて持続投与した(参考資料; 免疫寛容誘導プロトコル1)。血中タクロリムス濃度をモニターし、5ng-15ng/mlに保たれるように適宜、TACの量を調節した。Window opportunity for immunological engagement (WOFIE)の論理に基づき、移植当日、術後1,2日の3日間、免疫抑制剤フリーの時期を設けた。

その2. 移植の2, 1日前にアフェレーシスを行いレシピエントの末梢血から1x10¹⁰の単核球を単離、ドナー抗原と3の方法で培養したTregsを1x10⁶/kg、肺移植後の10日目に移入した。細胞移入の3日前から7.5mg/kg/dayのエンドキサンを3日間ミニブタに投与して、リンパ球減少を起こした後で、細胞移

入を行った。移植当日、移植後 1 日目には、10mg/kg のメチルプレドニゾロンを静脈内投与した。移植当日-移植後 6 日(7 日間)には high dose (0.15mg/kg/day)の TAC を持続投与した。この間の血中濃度は35-50ng/ml を目標に TAC の量を適宜調節した。移植後 7 日-21 日には low dose (0.05mg/kg/day) の TAC を投与し、移植後 22 日以降、免疫抑制剤は完全に中止した (参考資料;免疫寛容誘導プロトコル 2)。また、 1×10^6 /kg の Tregs を移入したときに、レシピエントに重篤な副作用 (graft versus host disease, サイトカインストーム)が生じないに注意深く観察した。移植後 10 日、14 日で生検を行い、Tregs 移入時の病理像、それから 4 日後の病理像を確認した。また、生検材料から total RNA を抽出して cDNA を合成、リアルタイム PCR にて FOXP3, パーフォリン、IP-10, Fas-L の発現を定量した。

C. 研究結果

1. 肺移植; 冷疎血時間、温疎血時間はそれぞれ 90 分、90 分であった。移植後 9 日でレントゲングレードは 4 に達した。また、肉眼的にも完全な含気の消失を認めた。また、病理診断で拒絶が確定された(アランのグレード A4)。技術が安定した後の手術成功率は 100%であった。

肝移植; 冷疎血時間、温疎血時間はそれぞれ 60 分、30 分であった。シャントの設置にて、無肝期のレシピエント血圧の低下が予防された。移植後 日頃から血清の ALT,AST の上昇し拒絶が疑われた。生検にて、拒絶が確認された。技術が安定した後の手術成功率は 100%であった (参考資料; ミニブタ肝移植の成績)。手術合併症の主なものは肝動脈の血栓であった。

小腸移植; 冷疎血時間、温疎血時間はそれぞれ 60 分、60 分であった。術後、内視鏡をストーマから挿入してグラフト粘膜の状態を観察し、生検をおこなった (参考資料; 小腸移植後の内視鏡)。術後、2 週間経過後に組織上の拒絶を認めたがレシピエントは 1 か月に亘り生存した。

2. FOXP3 mRNA の発現は CD4⁺CD25^{high} 細胞で、CD4⁺CD25^{low} 細胞、CD4⁺CD25⁺細胞、CD8⁺細胞と比較して有意に高い発現を示した(参考資料; FOXP3 の発現)。また、細胞内 CTLA4 の発現も高かった(参考資料; CTLA4 の発現 1,2)。この細胞分画は、それ自体、アロ抗原に対して不応答性であり、CD4⁺レスポンダー細胞のアロ抗原に対するリンパ球混合反応 (MLR) を用量依存性で抑制した (参考資料; Tregs の免疫抑制効果)。

3 試験管内でのドナーアロ抗原との暴露により、Tregs はドナー抗原に対して特異的な抑制活性を獲得した (参考資料; Tregs のドナー抗原特異的免疫抑制効果、純度)。参考資料に示すように、Suppression assay により、培養後の Tregs は 3rd party に対してより、ドナー抗原に対する CD4 の増殖を強く抑制した。末梢血から分離時の Tregs の純度は約 80% であったが、ラパマイシンの効果、培養途中の CD4 positive selection により、10 日間の培養後の Tregs の純度も約 80% に保たれた (参考資料; Tregs のドナー抗原特異的免疫抑制効果、純度)。また、培養後の Tregs の FOXP3 の発現も高く保たれた。

4. その 1 ; エンドキサンを移植の直前に使用したことにより、疎血再還流障害が極端に悪化して、細胞養子免疫による拒絶抑制効果を十分に評価することができなかった (参考資料; エンドキサン投与による疎血再還流障害の悪化)。

その 2 ; 培養した Tregs と low dose の TAC を併用するグループ (Group-Tregs+TAC n=5) と、培養した Tregs のみ投与するグループ (Group-Tregs alone n=3)、low dose の TAC だけ投与するグループ (Group-TAC alone n=4)、培養した Tregs も low dose の TAC も使用しないグループ (Group-non Tregs, non TAC n=2) の 4 群間で移植肺の survival を比較した (参考資料; 実験詳)。

4 群すべてで、アフエレーシス、high dose TAC(移植当日から移植後 6 日まで)、エンドキサンを施した。移植後 7, 8, 9 日のエンドキサンにより移植後 10 日にはリンパ球減少の nadir を示した(<1000)。各群間の移植後 10 日のリンパ球数に差を認めなかった(参考資料; エンドキサンの効果)。Group-Tregs+TAC と Group-Tregs alone の 2 群間に、移入した Tregs の細胞の数に差を認めなかった。病理学的検討により、Tregs を移入した時点で拒絶は認めなかった。その 4 日後には、Group-Tregs, TAC では拒絶は認めなかったが、それ以外のすべての群で拒絶を認めた。Group-non Tregs, non TAC では移植後 15.5 \pm 1.5 日で拒絶された。Tregs のみ投与するグループ、low dose の TAC だけ投与するグループではともに肺移植の生存日数は延長されなかった(Group-Tregs 15.0 \pm 1.0 日、Group-TAC 16.3 \pm 0.8 日)(参考資料; グラフト生存)。しかし、Tregs と low dose のタクロリムスを併用するグループでは、移植肺の生存日数は著しく延長された(Group-Tregs+TAC; 51.0 \pm 13.9)。この群では、5 例中、1 例に免疫寛容が誘導された(グラフト生存 >100 日)。免疫寛容の誘導されたレシピエントの移植肺には病理学的に慢性拒絶の像を認めなかった。また、 1×10^6 /kg の Tregs を移入したときに、レシピエントに重篤な副作用(graft versus host disease, サイトカインストーム)はみとめなかった。PCR でグラフト内の各種遺伝子発現を移植後 10 日、14 日で定量し、14 日の発現を 10 日の発現で割って比を出した。14 日の FOXP3 の発現を 10 日の FOXP3 の発現で割った値 FOXP3 POD14/FOXP3 POD10 は、グラフト生存日数に相関したが、その他の遺伝子(パーフォリン、Fas-L, IP10)については、14 日の発現を 10 日の発現で割った値とグラフト生存日数との間に相関を認めなかった。

D. 考察 1. これまで、わが国では展開の難しかったミニブタを用いて、各種移植モデルを確立した。今後、これらのモデルを用いて、前臨床レベルでの移植実験の展開が期待される。2. ミニブタの末梢血より分離された CD4⁺CD25^{hi} 細胞は FOXP3 mRNA と細胞内 CTLA-4 を高発現するうえに、CD4⁺ 細胞のアロ抗原に対する増殖を抑制することから、ヒト、マウスの CD4⁺CD25^{hi}Tregs のカウンターパートであると考えられた。3. 試験管内でミニブタ Tregs に IL-2 の存在下、ドナー抗原(アロ抗原)を暴露させたところ、10 日間で、ドナー抗原に特異的な抑制活性を Tregs に獲得させることに成功した。この培養では、ラパマイシンを培養上清に添加することと、培養の 7 日目に CD4⁺ の positive selection を行い Tregs の純度を高めることが重要であると考えられた。4. その 1; ミニブタ肺移植モデルで Tregs の細胞養子免疫の効果を評価しようと試みたが、エンドキサンの疎血再還流障害への増大効果のせいで、エンドキサンを Tregs の移入の直前に投与しての、Tregs の養子免疫の効果を評価する事は不能であった。その 2; その 1 の結果を踏まえ、Tregs の移入を、移植後 10 日目にずらす(エンドキサンも術後 7, 8, 9 日に投与した。)と、エンドキサンの疎血再還流障害への増大効果はなく、Tregs の拒絶抑制効果は評価できた。 1×10^6 /kg のドナー抗原特異的 Tregs の投与と、low dose のタクロリムスの併用で、各種臓器移植のなかでもっとも激しい拒絶の起こる肺移植の拒絶を著しく抑制した。また、1 例で免疫寛容(免疫抑制剤を中止しても拒絶の起きない状態)が誘導できた。移植グラフト内の FOXP3 の動きをみたところ、グラフト生存の延長するレシピエントのグラフトでは、Tregs の移入の 4 日後に、FOXP3 の発現は増加しており、FOXP3 の発現は増加の程度と、グラフト生存日数とは相関した。これらの結果から、代表者らは、移入した Tregs は、移入後速やかに、グラフトへ集積し、グラフトで拒絶からグラフトを守っているのではない

かとの仮説を立てるに至った。また、 1×10^6 /kg のドナー抗原特異的 Tregs の投与では重篤な副作用(サイトカインストームやGVHD)は起こらず、この量の細胞移入は、安全であると考ええる。

E. 結論

1. 前臨床モデルとして耐えるミニブタで各種臓器移植のモデルを確立した。
2. ミニブタにヒトやマウスの Tregs の counterpart が存在することが分かった。
3. ミニブタ Tregs をドナー抗原(アロ抗原)に試験管内で暴露させて、ドナー抗原に特異的な免疫制御活性を有する Tregs を獲得した。
4. 1×10^6 ドナー抗原に特異的な免疫制御活性を有する Tregs の移入と low dose のタクロリムスの併用で、各種臓器移植のなかでもっとも激しい拒絶のおこる肺移植の拒絶を著しく抑制した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Miyara M, Wing K, Sakaguchi S. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T cell activation and expansion. J. Aller. Clin. Immunol. (In press)
- 2.Miyara, M, Shima, T, Kitoh, A, Yoshioka, Y, Niwa, A, Tafllin, C, Heike, T, Valeyre, D., Mathian, A, Nakahata, T, Yamaguchi T, Nomura, T, Wing, K, Ono, M, Amoura, Z, Guy Gorochoy, G., and Sakaguchi, S. Functional delineation and differentiation dynamics of FoxP3-expressing subpopulations of CD4+ T cells in humans. Immunity. (In press).
- 3.Nagahama, K., Fehervari, Z., Oida, T., Ogawa, O., and Sakaguchi, S. Differential control of alloantigen-specific regulatory

T cells and effector T cells by anti-CD4 and other agents in establishing transplantation tolerance. Int. Immunol. (In press).

4.Miyara, M, Sakaguchi, S. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome. Encyclopedia of Molecular Medicine.(In press).

5.李 穎、坂口志文、上本伸二、小柴貴明 臓器移植免疫寛容における制御性T細胞、アレルギー・免疫 2009 (in press)

6.Yoshitomi M, Koshiba T, Haga H, Li Y, Zhao X, Cheng D, Miyagawa A, Sakashita H, Tsuruyama T, Ueda M, Okamoto S, Wood K, Sakaguchi S, Manabe T, Tanaka K and Uemoto S. Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression following liver transplantation. Transplantation 87(4); 606-614 2009 .

7.Satoda N, Shoj T,Wu Y,Fujinaga T, Chen F , Aoyama A, Zhang JT, Takahashi A, Okamoto T,Matsumoto I, Sakai H ,Li Y, Zhao X, Manabe T, Kobayashi E,Sakaguchi S, Wada H, S Uemoto, J Tottori,Bando T, Date H and Koshiba T. Value of FOXP3 Expression in Peripheral Blood as Rejection Marker after Miniature Swine lung transplantation. J Heart Lung Transplant;27(12):1293-301.2008

8.Li Y, Zhao X, Cheng D , Haga H , Tsuruyama T ,Wood K,Sakaguchi S, Tanaka K ,Uemoto S and Koshiba T. The presence of FOXP3 expressing T cells within grafts of tolerant human liver transplant recipients. Transplantation ;86(12):1837-43. 2008

9.小柴 貴明, 李穎, 吳 艷玲, 湊長博, 坂口志文, 上本伸二, ジャック・ピレンネ. 臨床臓器移植, 免疫寛容のメカニズムに迫る—制御性T細胞, γ δ T細胞, PD-1—: 免疫寛容による拒絶反応の克服, 実験医学, ;26(5):199-203. 2008

10.Sakihama T, Sato T, Iwanari H, Kitamura T, Sakaguchi S, Kodama T, Hamakubo T. A simple detection method for low-affinity membrane protein interactions by baculoviral display. PLoS ONE. 2008;3(12):e4024.

11.Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M., Fehervari, Z., Nomura, T., and Sakaguchi, S. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. Science. 322:271-275, 2008.

12.Sharma, S., Dominguez, A. L., Manrique, S. Z., Cavallo, F., Sakaguchi, S., and Lustgarten, J. Systemic targeting of CpG-ODN to the tumor microenvironment with anti-neu-CpG hybrid molecule and T regulatory cell depletion induces memory responses in BALB-neuT tolerant mice. Cancer Res. 68:7530-7540, 2008.

13.Wakasa-Morimoto, C., Toyosaki-Maeda, T., Matsutani, T., Yoshida, R., Nakamura-Kikuoka, S., Maeda-Tanimura, M., Yoshitomi, H., Hirota, K., Hashimoto, H., Masaki, H., Fujii, F., Sakata, T., Tsuruta, Y., Suzuki, R., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Arthritis and pneumonitis produced by the same Tcell clones from mice with spontaneous autoimmune arthritis. Int. Immunol. 20:1331-1342.

14Onishi, Y., Fehervari, Z., Yamaguchi, T., and Sakaguchi, S. Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 29:10113-10118, 2008.

15Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., and Ono, M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 133: 775-787, 2008.

16Fehervari, Z. and Sakaguchi, S. T lymphocytes: Regulatory. Nature Encyclopedia of Life Sciences. Wiley Interscience, 2008. Available at www.els.net.

17Sakaguchi, S. Regulatory T cells in the past and for the future. Eur. J. Immunol. 38:901-937, 2008.

H.Tashiro T.Itamoto H.Amano H.Ohdan A.Oshita K.Ishiyama T.Asahara Biliary complications after living donor liver transplantation-cause and treatment recipient's own middle hepatic vein 8th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association

H.AmanoH.Tashiro T.Itamoto A.Oshita H.Ohdan N.Toyota T.Asahara Treatment of portal vein stenosis after living donor liver transplantation using interventional radiography 8th World Congress of the International Hepato Pancreato Biliary Association

H.Niitsu H.Tashiro T.Itamoto H.Amano
H.Ohdan T.Asahara Portal vein
reconstruction using recipient own right
hepatic vein as a interposition graft in living
donor liver transplantation 8th World
Congress of the International Hepato
Pancreato Biliary Association

大平真裕 大段秀樹 石山宏平 志々田将幸 伊禮
俊充 番匠谷将孝 梶谷桂子 田代裕尊 板本敏行
坂本直哉 平賀伸彦 今村道雄 茶山一彰 浅原利
正 ドナー肝由来活性化リンパ球移入による肝
移植後C型肝炎ウイルス増殖抑制 第
108回日本外科学会定期学術集会

大段秀樹 石山宏平 田代裕尊 板本敏行 浅原利
正 肝免疫担当細胞の特性を応用した免疫細胞
療法の可能性 第108回日本外科学会定
期学術集会

田原裕之 大段秀樹 石山宏平 井手健太郎 志々
田将幸 伊禮俊充 良雄一郎 大平真裕 番匠谷将
孝 田代裕尊 板本敏行 茶山一彰 浅原利正 B
型肝炎関連疾患に対する生体肝移植の長期成
績とB型肝炎再発予防における沈降B型肝炎
ワクチン療法の有用性 第108回日本
外科学会定期学術集会

伊禮俊充 大段秀樹 五十嵐友香 石山宏平 田中
友加 志々田将幸 大平真裕 田原裕之 番匠谷将
孝 田代裕尊 板本敏行 札幌保宏 新宅究典 石
川哲大 福田康彦 浅原利正 血液型不適合肝、腎
移植に対する治療戦略:抗血液型抗体産生B細
胞の分化様式に即した共通した免疫抑制法の
応用 第108回日本外科学会定期学術集会

志々田将幸 大段秀樹 田中友加 五十嵐友香 番
匠谷将孝 浅原利正 肝臓同内皮細胞誘導性抗原
特異的免疫低応答におけるNatural Killer T細
胞の役割 第108回日本外科学会定期学術集会

H.Ohdan M.Ohira Y.Tanaka K.Ishiyama
N.Hiraga M.Imamura K.Chayama
T.Asahara Heterologous Immunity Via
Alloimmune Responses to Hepatitis C Virus
Replication after Liver Transplantation
American Transplant Congress 2008

M.Ohira H.Ohdan K.Ishiyama
K.Chayama T.Asahara Inoculation with
IL-2/OKT3-Treated Lymphocytes Extracted
from Liver Allograft Perfusate Elicits an
Anti-HCV Response after Liver
Transplantation American Transplant
Congress 2008

H.Tahara H.Ohdan K.Ide T.Asahara Role
for CD47-SIRP α Signaling in Human T Cell
Proliferation in Response to Stimulation
with Porcine Antigen Presenting Cells
American Transplant Congress
2008

T.Irei H.Ohdan T.Asahara Differential Role
of Invariant NKT Cells in the Production of
Antibodies Against Blood Group
Carbohydrates and Histocompatibility
Complex Alloptides American Transplant
Congress 2008

Y.Igarashi T.Irei M.Shishida Y.Tanaka
T.Asahara H.Ohdan Mechanisms of B cell
Tolerance in ABO-Incompatible Pediatric
Liver Transplantation American Transplant
Congress 2008

M.Shishida H.Ohdan Y.Tanaka
M.Banshodani Y.Igarashi T.Asahara Role of
Invariant NKT Cells in Liver Sinusoidal
Endothelial Cell-Induced
Immunosuppression of T Cells with Indirect
Allopecificity American Transplant
Congress 2008

K.Ishiyama H.Ohdan M.Ohira D.Marlen
Y.Tanaka M.Shishida T.Irei H.Tahara
M.Banshodani Y.Igarashi N.Basnet
T.Asahara Clinical Efficacy of Adoptive
Antitumor Immunotherapy with Activated
NK Cells Extracted from Donor Liver Graft
Perfusate in Liver Transplant Recipients
with HCC American Transplant Congress
2008

Y.Tanaka H.Ohdan T.Asahara Algorithm
Based on Multiparameter Mixed
Lymphocyte Reaction Assay for Tailoring
Maintenance Immunosuppressants after
Living Donor Liver Transplantation
American Transplant Congress 2008

T.Irei H.Ohdan Y.Igarashi K.Ishiyama
H.Tashiro T.Itamoto T.Asahara Novel
Immunosuppressive Regimen Based on the
Simultaneous Administration of Rituximab
and B-1 Cell Differentiation Blockade for
Adult Liver Transplantation across ABO
Barrier : A Series of 5 Consecutive Cases
American Transplant Congress 2008

H.Tahara H.Ohdan K.Ide H.Takematsu
Y.Kozutsumi T.Asahara In Vitro and In Vivo
Evidence of Cytotoxicity of Antibodies
Against N-Glycolylneuraminic Acid(NeuGc)
in Xenotransplantation American
Transplant Congress 2008

M.Banshodani H.Ohdan M.Shishida
Y.Tanaka Y.Igarashi T.Asahara
Immunomodulatory Effects of liver
Sinusoidal Endothelial Cells in Allogeneic
Liver Transplantation American Transplant
Congress 2008

大段秀樹 臓器移植におけるMLRについて 第
26回日本肝移植研究会

番匠谷将孝 井手健太郎 伊禮俊充 大平真裕
田原裕之 田代裕尊 板本敏行 浅原利正 大段
秀樹 平松 憲 高橋祥一 茶山一彰 劇症肝不
全症に対する肝移植適応を判定するガイドラ
インの妥当性 第26回日本肝移植研究会

天野尋暢 田代裕尊 板本敏行 小林 剛 大下彰
彦 井手健太郎 大段秀樹 浅原利正 生体肝移
植における胆道再建の工夫と術後胆管狭窄の
現状 第26回日本肝移植研究会

大平真裕 大段秀樹 石山宏平 井手健太郎 伊
禮俊充 田原裕之 番匠谷将孝 大下彰彦 天野
尋暢 田代裕尊 板本 敏行 浅原利正 生体肝移
植における術前抗真菌剤(Itraconazole)予防投
与の意義 第26回日本肝移植研究会

伊禮俊充 大段秀樹 五十嵐友香 石山宏平 田
中友加 井手健太郎 志々田将幸 大平真裕 田
原裕之 番匠谷将孝 楠部潤子 田代裕尊 板本
敏行 浅原利正 血液型不適合肝移植に対する
血液型抗原認識 B 細胞の分化様式に即した免
疫抑制法の標準化 第26回日本肝移植研究会

田代裕尊 大段秀樹 板本敏行 天野尋暢 大下
彰彦 井手健太郎 石山宏平 伊禮俊充 良雄一
郎 大平真裕 田原裕之 谷本新学 番匠谷将孝
浅原利正 右葉グラフトにおける中肝静脈枝再
建の工夫 第26回日本肝移植研究会

大平真裕 大段秀樹 Marlen Doskari 石山宏
平 田中友加 田代裕尊 板本敏行 坂本直哉 平
賀伸彦 今村道雄 茶山一彰 浅原利正
IL-2/OKT3 刺激によるドナー肝由来活性化リ
ンパ球移入療法の C 型肝炎ウイルス増殖抑制
第26回日本肝移植研究会

大下彰彦 板本敏行 天野尋暢 黒田慎太郎 田
澤宏文 谷本新学 良雄一郎 小林 剛 田代裕
尊 大段秀樹 浅原利正 当科における
生体肝移植ドナー手術の工夫と術後成績 第
26回日本肝移植研究会

田中友加 田代裕尊 浅原利正 大段秀樹 MLR
モニタリングによるアルゴリズムに基づく肝
臓移植後維持期免疫抑制の最小化の実施 第26
回日本肝移植研究会

田原裕之 田中友加 石山宏平 井手健太郎 志々
田将幸 伊禮俊充 大平真裕 番匠谷将孝 田代裕
尊 板本敏行 浅原利正 今村道雄 高橋洋一 茶
山一彰 大段秀樹 生体肝移植後のB型肝炎ワク
チン療法奏功に関与する因子の検討 第
26回日本肝移植研究会

M.Doskali M.Ohira K.Ishiyama Y.Tanaka
T.Asahara H.Ohdan Possibility of
Immunotherapy with IL-2/OKT3-Activated
PBMC to Prevent Recurrence of HCC after
Liver Transplantation 第26回日本肝移植研
究会

河岡友和 高橋洋一 田代裕尊 大段秀樹 茶山一
彰 肝移植後C型慢性肝炎に対する治療成績と
溶血性貧血に対する対策 第26回日本肝移植研
究会

高橋洋一 河岡友和 茶山一彰 新津宏明 天野尋
暢 田代裕尊 大段秀樹 肝移植後C型肝炎に対
するpegインターフェロン/リバビリン療法
10ヶ月でSVRが得られるも、肝不全を来たし
死亡した症例 第10回肝移植病理検討会

五十嵐友香 志々田将幸 伊禮俊充 田中友加 番
匠谷将孝 浅原利正 大段秀樹 血液型不適合肝
移植後のB細胞免疫寛容メカニズム 第15回肝
細胞研究会

田代裕尊 板本敏行 大段秀樹 天野尋暢 大下彰
彦 石山宏平 浅原利正 生体部分肝移植後の血
流不全に対する予防と対策 第63回日本消化器
外科学会総会

大平真裕 大段秀樹 石山宏平 伊禮俊充 田原
裕之 番匠谷将孝 田代裕尊 板本敏行 茶山一
彰 浅原利正 肝細胞癌肝移植術後補助免疫療
法としての活性化ドナー肝臓内NK細胞療法
の臨床評価 第63回日本消化器外科学会総会

伊禮俊充 大段秀樹 五十嵐友香 石山宏平 田
中友加 志々田将幸 大平真裕 田代裕尊 板本
敏行 浅原利正 B-1細胞分化抑制に基づいた
減感作免疫抑制法の血液型不適合生体肝移植
5例への応用 第63回日本消化器外科
学会総会

田原裕之 大段秀樹 田中友加 田代裕尊 板本
敏行 浅原利正 今村道雄 高橋洋一 茶山一彰
必要最小限の免疫抑制が生体肝移植後のB型
肝炎ワクチン療法奏功に関与する 第63回日
本消化器外科学会総会

大下彰彦 板本敏行 天野尋暢 谷本新学 良雄
一郎 大段秀樹 田代裕尊 浅原利正 当科にお
ける肝細胞癌に対する腹腔鏡(補助)下肝切除
の現況 第63回日本消化器外科学会総会

番匠谷将孝 大段秀樹 志々田将幸 田中友加
五十嵐友香 石山宏平 伊禮俊充 大平真裕 田
原裕之 浅原利正 肝臓同内皮細胞の抗原特異
的免疫寛容誘導における役割 第63回日本消
化器外科学会総会

H.Ohdan T.Irei T.Asahara The persistent
elimination of B cells responding to blood
group carbohydrates by temporal depletion
of B cells and B-1 cell differentiation
blockade: Novel concept in
ABO-incompatible transplantation XXII
International Congress of The
Transplantation Society

H.Tashiro H.Ohdan T.Itamoto H.Amano
A.Oshita K.Ide T.Asahara Preservation of
recipient's middle hepatic vein(MHV) is
useful for reconstructing MHV tributaries in
living donor right liver transplantation X X
II International Congress of The
Transplantation Society

H.Tahara H.Ohdan Y.Tanaka H.Tashiro
T.Itamoto T.Asahara M.Imamura
S.Takahashi K.Chayama Anti-Donor
specific hyporesponsiveness induced by
minimizing immunosuppression can lead to
successful hepatitis B vaccination in liver
transplant recipients X X II International
Congress of The Transplantation Society

K.Ide H.Ohdan H.Tahara T.Asahara
Human CD47 on porcine antigen presenting
cells have possibility of preventing T
cell-mediated xenograft rejection through
inhibitory signaling to SIRP α X X II
International Congress of The
Transplantation Society

Y.Tanaka H.Tashiro K.Ishiyama T.Asahara
H.Ohdan Strategy for tailoring minimal
immunosuppression after living donor liver
transplantation: predictive algorithm based
on multiparameter mixed lymphocyte
reaction assay using cfse-labeling technique
X X II International Congress of
The Transplantation Society

M.Banshodani M.Shishida Y.Igarashi
Y.Tanaka H.Tashiro T.Asahara H.Ohdan
Liver sinusoidal endothelial cells
suppress alloimmune responses via MHC
class II recognition in liver transplantation
X X II International Congress of The
Transplantation Society

番匠谷将孝 志々田将幸 五十嵐友香 田中友加
田代裕尊 浅原利正 大段秀樹 肝類洞内皮細胞
の抗原特異的免疫寛容誘導能 ~in vivo モデル
の確立~ 第44回日本移植学会総会

五十嵐友香 志々田将幸 伊禮俊充 田中友加
番匠谷将孝 浅原利正 大段秀樹 血液型不適合
肝移植後のB細胞寛容メカニズム 第44回日
本移植学会総会

大平真裕 マーレン・ドスカリ 田中友加 平賀
伸彦 今村道雄 茶山一彰 浅原利正 大段秀樹
肝移植後肝癌・C型肝炎再発予防を目的とし
た活性化ドナー肝由来活性化リンパ球移入療
法の臨床評価 第44回日本移植学会総会

田原裕之 井手健太郎 Nabin Basnet 浅原利
正 大段秀樹 CD47-SIRP システムを介した
異種T細胞性拒絶反応制御の可能性 第44回
日本移植学会総会

田代裕尊 大段秀樹 板本敏行 天野尋暢 大下
彰彦 小林 剛 井手健太郎 伊禮俊充 良雄一
郎 大平真裕 田原裕之 浅原利正 右葉グラフ
トにおける自己静脈を用いた中肝静脈枝再建
第44回日本移植学会総会

小林 剛 田代裕尊 川口康夫 大下彰彦 天野
尋暢 板本敏行 大段秀樹 浅原利正
Budd-Chiari 症候群に対して血液
型不適合生体肝移植を行った一例 第44回日
本移植学会総会

伊禮俊充 田中友加 井手健太郎 大平真裕 五
十嵐友香 田原裕之 番匠谷将孝 Nabin
Basnet 浅原利正 大段秀樹 移植関連抗糖
鎖、MHC 抗体産生 B 細胞の分化様式の解明
と抗体性拒絶反応抑制への応用 第44回日本
移植学会総会

田中友加 田代裕尊 井手健太郎 天野尋暢 板本敏行 浅原利正 大段秀樹 CFS 色素染色法を用いたリンパ球混合試験に基づくアルゴリズムによる免疫抑制剤副作用の試み 第44回日本移植学会総会

M. Doakali 大平真裕 田中友加 平賀伸彦 今村道雄 茶山一彰 浅原利正 大段秀樹 CD3+CD56+ CELLS INDECEDED BY INDECEDED BY ACTIVATION OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS WITH IL2/OKT3 REMARKABLY INHIBIT HCV REPLICATION 第44回日本移植学会総会

N.Basnet 田原裕之 井手健太郎 竹松 弘 小堤保則 浅原利正 大段秀樹 Comparative detecton of cytotoxic natural antibody against α -Gal and NeuGc epitopes in healthy human sera 第44回日本移植学会総会

伊藤豊俊 五十嵐友香 井手健太郎 田中友加 大平真裕 田原裕之 番匠谷将孝 田代裕尊 板本敏行 浅原利正 大段秀樹 抗血液型抗体産生B細胞の分化様式に即した免疫抑制法の血液型不適合肝移植6例への応用 第44回日本移植学会総会

大段秀樹 肝臓同内皮細胞のT細胞抑制機構による移植免疫制御 第36回日本臨床免疫学会総会

Wakai, T., Tanaka, H., Yamanaka, K., Sugimura, S., Sasada, H., Kawahara, M., Kobayashi, E., Sato, E.: Induction of estrus in pubertal miniature gilts. *Animal reproduction sciens* 103: 193-198, 2008

Wakai, T., Sugimura, S., Yamanaka, K., Kawahara, M., Sasada, H., Tanaka, H., Ando, A., Kobayashi, E., Sato, E.: Production of Viable Cloned Miniature Pig Embryos Using Oocytes Derived from Domestic pig Ovaries. *Cloning Stem Cells* 10(2): 249-262, 2008

Yokoo, T., Fukui, A., Matsumoto, K., Ohashi, T., Sado, Y., Suzuki, H., Kawamura, T., Okabe, M., Hosoya, T., Kobayashi, E.: Generation of a Transplantable Erythropoietin-Producer Derived From Human Mesenchymal Stem Cells. *Transplantation*. 85(11): 1654-1658, 2008

Sekine, H., Shimizu, T., Hobo, K., Sekiya, S., Yang, J., Yamato, M., Kurosawa, H., Kobayashi, E., Okano, T.: Endothelial Cell Coculture Within Tissue-Engineered Cardiomyocyte Sheets Enhances Neovascularization and Improves Cardiac Function of Ischemic Hearts. *Circulation*. 118(14) suppl 1: S145-152, 2008

Horie, M., Sekiya, I., Nakamura, T., Tanaka, H., Maekawa, K., Nakanishi, M., Muneta, T., Kobayashi, E.: In vivo pharmacokinetics of ketoprofen after patch application in the Mexican hairless pig. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* (submitted)

Inoue, H., Murakami, T., Ajiki, T., Hara, M., Hoshino, Y., Kobayashi, E.: Bioimaging assessment and effect of skin wound healing using bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells with the artificial dermis in diabetic rats. *Journal of Biomedical Optics* 13(6): 064036(1-10), 2008

Yokoo, T., Kawamura, T., Kobayashi, E.: Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? *Clin Exp Nephrol*. 2008 Oct; 12(5): 326-331. Epub 2008 Jun 27.

Hara, M., Murakami, T., Kobayashi, E.: In vivo bioimaging using photogenic rats: Fate of injected bone marrow derived mesenchymal stromal cells. *Journal of Autoimmunity* 30(3): 163-171, 2008

Satoda, N., Shoji, T., Wu, Y., Fujinaga, T., Chen, F., Aoyama, A., Zhang, J, T., Takahashi, A., Okamoto, T., Matsumoto, I., Sakai, H., Z, Manabe, T., Kobayashi, E., Sakaguchi, S., Wada, H., Bando, T., Koshiba, T.: Value of FOXP3 mRNA in Peripheral Blood as Rejection Marker after Miniature Swine Lung Transplantation. *The journal of Heart and Lung Transplantation (JHLT)*, 2008 27(2) suppl 1, S178-179, 2008

Yokoo, T., Kawamura, T., Kobayashi, E.: Stem cells for Kidney repair: useful tool for acute renal failure? *Kidney Int.* 2008 Oct; 74(7): 847-849

Tanaka, H., Yasuda, Y., Lefor, A., Kobayashi, E.: The feasibility of an animal laboratory for teaching surgical techniques to medical students: Teaching in a non-clinical environment. *医学教育* 2008, 39(5): 299-303

Murakami, T., Sato, A., Chun, N, A, L., Hara, M., Naito, Y., Kobayashi, Y., Kano, Y., Ohtsuki, M., Furukawa, Y., Kobayashi, E.: Transcriptional Modulation Using HDACi Depsipeptide Promotes Immune Cell-Mediated Tumor Destruction of Murine B16 Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 128: 1506-1516, 2008

Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, Yamaguchi T, Nomura T, Ito H, Nakamura T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 204:2803-2812, 2007.

Sakaguchi S, Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science*. 317:627-629, 2007.

Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells in brief history and perspective. *Eur J Immunol.* 37:s116-123, 2007

Ko, H. J., Kim, Y. J., Kim, Y. S., Chang, W. S., Ko, S. Y., Chang, S. Y., Sakaguchi, S., Kang, C. Y. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. *Cancer Res.* 67:7477-7486, 2007.

Yamaguchi T, Hirota K, Nagahama K, Ohkawa K, Takahashi T, Nomura T, Sakaguchi S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity*. 27:145-159, 2007.

Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature*. 446:685-689, 2007.

Nomura T, Sakaguchi S. Foxp3 and Aire in thymus-generated T_{reg} cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol*. 8:333-334, 2007.

Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med*. 13:108-116, 2007.

Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med*. 204:41-47, 2007.

Koshihara T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Haga H, Ueda M, Uemoto S. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol*. 17:94-97, 2007.

Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. ICER/CREM-mediated transcriptional attenuation of IL-2 and its role in suppression by regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 37:884-895, 2007.

Bodor J, Fehervari Z, Diamond B, Sakaguchi S. Regulatory T cell-mediated suppression: potential role of ICER. *J Leukoc Biol*. 81:161-167, 2007.

Ando, Y., Hakamata, Y., Nakamura, M., Ueda, M., Saito, S., Kimu, Z., Otagiri, M., Kobayashi, E.: A novel animal model for familial amyloidotic polyneuropathy: a transgenic rat with ATTR V30M. (Submitted)

Endo, T., Ajiki, T., Minagawa, M., Hoshino, Y., Kobayashi, E.: Treadmill training for hindlimb transplanted rats. *Microsurgery*. 27(4):220-223, 2007

Enomoto, A., Kikuchi, T., Seo, N., Matsuno, K., Kobayashi, E.: Impact of cold preservation on leukocyte adhesion to the transplanted rat lung. *Microsurgery*, 27(4):228-233, 2007

Haga, J., Wakabayashi, G., Shimazu, M., Tanabe, M., Takahara, T., Azuma, T., Sato, Y., Hakamata, Y., Kobayashi, E., Kitajima, M.: In vivo visualization and partially repeated transplantation of bone marrow cells in rats with liver damage. *Stem Cells Dev* 16(2):319-327, 2007

Inoue, S., Tahara, K., Fujishiro, J., Zhou, W., Ohdan, H., Asahara, T., Hashizume, K., Kaneko, M., Hakamata, Y., Takeuchi, K., Iwamoto, S., Kobayashi, E.: Severe rejection of rat intestinal grafts overexpressing human histo-blood group A/B transferase. *ICS* (in press)

Kimura, A., Ohmori, T., Ohkawa, R., Madoiwa, S., Mimuro, J., Murakami, T., Kobayashi, E., Hoshino, Y., Yatomi, Y., Sakata, Y.: Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells* 25:115-124, 2007

Kulbatski, I., Mothe, A.J., Tator, C.H., Keating, A., Hakamata, Y., Kobayashi, E.: Oligodendrocytes and radial glia derived from adult rat spinal cord progenitors: morphological and immunocytochemical characterization. *JHistochemCytochem.* 55(3):209-22, 2007

Kulbatski, I., Mothe, A.J., Tator, C.H., Keating, A., Hakamata, Y., Kobayashi, E.: Adult mammalian spinal cord ependymal region derived stem/progenitors preferentially differentiate into functioning oligodendrocytes and radial glia. (submitted)

Sato, Y., Seo, N., Kobayashi, E.: Does the N-Methyl-D-Aspartate receptor contribute to the effects of isoflurane, sevoflurane, and ethanol? *Anestha Analg* 104(1):219-20, 2007

Sato, Y., Takayanagi, Y., Onaka, T., Kobayashi, E.: Impact of cyclosporine upon emotional and social behavior in mice. *Transplantation.* 83(10):1365-1370, 2007

Sasaki, N., Takeno, Y., Masuda, T., Ando, Y., Muto, S., Shinohara, M., Kobayashi, E., Kusano, E.: Diabetic nephropathy in the novel Spontaneously diabetic non-obese Torii (SDT) rats. *BBRC* (submitted)

Sasaki, N., Takeno, Y., Masuda, T., Ando, Y., Muto, S., Shinohara, M., Kobayashi, E., Kusano, E.: Diabetic nephropathy in the novel Spontaneously diabetic non-obese Torii (SDT) rats. *BBRC* (submitted)

Takahashi, R., Kuramochi, T., Aoyagi, K., Hashimoto, S., Miyoshi, I., Kasai, N., Hakamata, Y., Kobayashi, E., Ueda, M.: Establishment and characterization of CAG/EGFP transgenic rabbit line. *Transgenic Res.* 16(1):115-20, 2007

Ogawa, R., Takahashi, M., Hirose, Sho-ichi, Morimoto, H., Ise, H., Murakami, T., Yasue, T., Kuriyama, K., Hongo, M., Kobayashi, E., Ikeda, U.: A novel sphingosine-1-phosphate receptor agonist KRP-203 attenuates rat autoimmune myocarditis. *BBRC.* 361:621-628, 2007

Ohsawa, I., Uemoto, S., Kobayashi, E., Murakami, T.: Control of cyclosporine A-induced tumor progression using 15-deoxyspergualin for rat cardiac transplantation. *84(3):424-428, 2007*

Hara, M., Murakami, T., and Kobayashi, E.: In vivo bioimaging using photogenic rats: fate of injected bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *J Autoimmun* Jan 24, 2008 [Epub ahead of print]

Hung, KC., Yong, CC., Chen, YS., Heg, HL., Huo, FY., Lin, CC., Young, TH., Kobayashi, E., Chen, CL., Wang, CC.: A surgical model of fulminant hepatic in rabbits. *Liver Int.* 27(10):1333-1341, 2007

Kobayashi, M., Okada, T., Murakami, T., Ozawa, K., Kobayashi, E., Morita, T.: Tissue-targeted in vivo gene transfer coupled with histone deacetylase inhibitor depsipeptide (FK228) enhances adenoviral infection in rat renal cancer allograft model systems. *Urology.* 70(6):1230-1236, 2007

Ueda. M., Ando. Y., Hakamata. Y., Nakamura. M., Yamashita. T., Obayashi. K., Himeno. S., Inoue. S., Sato. Y., Kaneko. T., Takamune. N., Misumi. S., Shoji. S., Uchino. M., Kobayashi. E.: A transgenic rat with the human ATR V30M: a novel tool for analyses of ATR metabolisms. *BBRC* 352(2):299-304, 2007

Hung, K.C, Lin, C.C., Young, T.H., Chen, Y.S., Yong, C.C., Kobayashi, E., Wu, C.H., Yang, C.H., Chen, Yang, C.H., Chen, C.L., Wang, C.C.: Influence of hypothermic conditions on primary porcine hepatocyte-entrapped hollow fiber bioreactors. *Biochem Eng J* (in press)

Kadouchi, I., Sakamoto, K., Tangjiao, L., Murakami, T., Kobayashi, E., Hoshino, Y., Yamaguchi, A.: Latexin is involved in bone morphogenetic protein-2-induced chondrocyte differentiation. *BBRC* 378(3): 600-4. Epub 2008 DEa 4.

Chimalakonda, A., Montgomery, D., Nguyen, J.H., Lemasters, J.J., Kobayashi, E., Mhevar, R.: Attenuation of acute rejection in a rat liver transplantation model by a liver-targeted dextran prodrug of methylprednisolone. *Transplantation*, 81(5): 678-685, 2006

Fujishiro, J., Kudou, S., Iwai, S., Takahashi, M., Hakamata, Y., Kinoshita, M., Iwanami, S., Izawa, S., Yasue, T., Hashizume, K., Murakami, T. and Kobayashi, E.: Use of Sphingosine-1-phosphate I Receptor Agonist, KRP-203, in Combination with a Subtherapeutic Dose of Cyclosporine A for Rat Renal Transplantation. *Transplantation*, 82:804-812, 2006

Fujishiro, J., Suzuki, C., Kudou, S., Yasue, T., Hakamata, Y., Takahashi, M., Hashizume, K., Kobayashi, E.: Change from cyclosporine to combination therapy of mycophenolic acid with the new sphingosine-1-phosphate receptor agonist, KRP-203, prevents host nephrotoxicity and transplant vasculopathy in rats. *J Heart Lung Transplant* 25(7): 825-833, 2006

Hakamata, Y., Murakami, T., Kobayashi, E.: "Firefly rats" as an organ/cellular source for long-term *in vivo* bioluminescent imaging. *Transplantation* 81(8): 1179-1184, 2006

Inamatsu, M., Tchio, T., Makabe, A., Endo, T., Oomizu, S., Kobayashi, E., Yoshizato, K.: Embryonic dermal condensation and adult dermal papilla induce hair follicles in adult glabrous epidermis through different mechanisms. *Dev Growth Differ* 48: 73-86, 2006

Inoue, H., Ohsawa, I., Murakami, T., Kimura, A., Hakamata, Y., Sato, Y., Kaneko, T., Takahashi, M., Okada, T., Ozawa, K., Francis, J., Leone, P. Kobayashi, E.: Development of new inbred transgenic strains of rats with LacZ or GFP. *BBRC* 329:288-295, 2006

Iwai, S., Endo, K., Hakamata, Y., Gregory, C., Kobayashi, E.: Use of nonpenetrating vascular closure staples in feline renal transplantation. *Microsurgery* 26: 13, 2006

Iwai, S., Endo, K., Kobayashi, E.: Training protocol for feline renal transplantation, using rat vascular anastomosis. *Microsurgery* 26: 8, 2006

Kaneko, T., Murakami, T., Kawana, H., Takahashi, M., Yasue, T., Kobayashi, E.: Sphingosine-1-phosphate receptor agonists suppress concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *BBRC* 345: 85-92, 2006

Miki, A., Narushima, M., Okitsu, T., Takeno, Y., S-Gutierrez, A., Rivas-Carrillo, J.D., N-Alvarez, N., Chan Y., Tanaka, K., Noguchi, H., Matsumoto, S., Kohara, M., Lakey, J.R.T., Kobayashi, E., Tanaka, N., Kobayashi, N.: Maintenance of Mouse, rat, and pig pancreatic islet functions by coculture with human islet-derived fibroblasts. *Cell Transplant* 15(4):325-34, 2006

Misawa, R., Ise, H., Takahashi, M., Morimoto, H., Kobayashi, E., Miyagawa, S., Ikeda, U.: Development of liver regenerative therapy using glycoside-modified bone marrow cells. *BBRC*, 342: 434-440, 2006

Ohsawa, I., Murakami, T., Uemoto, S., Kobayashi, E.: In vivo luminescent imaging of cyclosporine A-mediated cancer progression in rats. *Transplantation* 81(11):1558-1567, 2006

Okada, T., Uchibori, R., Iwata-Okada, M., Takahashi, M., Nomoto, T., Nonaka-Sarukawa, M., Ito, T., Liu, T., Muzukami, H., Kume, A., Kobayashi, E., Ozawa, K.: A histone deacetylase inhibitor enhances recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in tumor cells. *Mol Ther* 13(4): 738-46, 2006

Ono, R., Kakehashi, A., Ito, Y., Sugi, N., Makino, S., Kobayashi, E., Hakamata, Y., Takagi, Y., Kitazume, Y., Kawakami, M.: Effect of topical nipradilol on retinal microvascular leukocyte adhesion in diabetic rats. *Ophthalmic Res* 38: 270-273, 2006

Sato, Y., Seo, N., Kobayashi, E.: Genetic background differences between FVB and C57BL/6 mice affect hypnotic susceptibility to pentobarbital, ketamine, and nitrous oxide but not isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 50(5):553-6, 2006

Sato, Y., Seo, N., Kobayashi, E.: Ethanol-induced hypnotic tolerance is absent in N-methyl-D-aspartate receptor epsilon1 subunit knockout mice. *Anesth Analg* 103(1):117-20, 2006

Sekine, H., Shimizu, T., Kosaka, S., Kobayashi, E., Okano, T.: Cardiomyocyte bridging between hearts and bio-engineered myocardial tissues with mesenchymal transition of mesothelial cells. *J Heart Lung Transplant* 25(3):324-32, 2006

Sekine, H., Shimizu, T., Yang, J., Kobayashi, E., Okano, T.: Pulsatile myocardial tubes fabricated with cell sheet engineering. *Circulation* 114(I-Suppl):I87-93, 2006

Shimizu, T., Sekine, H., Yang, J., Isoi, Y., Yamato, M., Kikuchi, A., Kobayashi, E., Okano, T.: Polysurgery of cell sheet grafts overcomes diffusion limits to produce thick, vascularized myocardial tissues. *FASEB J*, 20(6):708-710, 2006

Shinozawa, T., Sugawara, A., Matsumoto, A., Han, Y-J, Tomika, I., Inai, K., Sasada, H., Kobayashi, E., Matsumoto, H., Sato, E.: Development of rat tetraploid and chimeric embryos aggregated with diploid cells. *Zygote* 14: 287-297, 2006

Suzuki, C., Takahashi, M., Morimoto, H., Izawa, A., Ise, H., Fujishiro, J., Murakami, T., Ishiyama, J., Nakada, A., Nakayama, J., Shimada, K., Ikeda, U., Kobayashi, E.: Efficacy of Mycophenolic Acid Combined With KRP-203, a Novel Immunomodulator, in a Rat Heart Transplantation Model. *J Heart Lung Transplant*, 25(3), 302-309, 2006

Suzuki, C., Takahashi, M., Morimoto, H., Izawa, A., Ise, H., Hongo, M., Hoshikawa, Y., Ito, T., Miyashita, H., Kobayashi, E., Shimada, K., Ikeda, U. : Mycophenolate mofetil attenuates pulmonary arterial hypertension in rats. *BBRC*, 349:781-788, 2006

Tanaka, H., Kobayashi, E.: Education and research using experimental pigs in a medical school. *J Artif Organs*, 9:136-143, 2006

Wang, C.C., Ling, C.C., Young, T.H., Chen, Y.S., Yong, C.C., Kobayashi, E., Wu, C.H., Yang, C.H., Chen, C.L., Hung, K.C.: Culture and characterization of human hepatocytes isolated from hepatitis C virus infected liver: Effect of collagen-coated surface and FBS-supplemented medium. *Biochem Eng J* 26:149-156, 2006

Yokoo, T., Fukui, A., Ohashi, T., Miyazaki, Y., Utsunomiya, Y., Kawamura, T., Hosoya, T., Okabe, M., Kobayashi, E.: Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo. *J Am Soc Nephrol* 17(4):1026-34, 2006

Yoshida, S., Tanaka, T., Kita, Y., Kuwayama, S., Kanamaru, N., Muraki, Y., Hashimoto, S., Inoue, Y., Sakatani, M., Kobayashi, E., Kaneda, Y., Okada, M.: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine* 24(8): 1191-204, 2006

Yoshino, H., Hashizume, K., Kobayashi, E.: Naked plasmid DNA transfer to the porcine liver using rapid injection with large volume. *Gene Thera* 13:1696-1702, 2006

18.Koshihara T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, Wood KJ, Haga H, Ueda M, Uemoto S. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transplant Immunol*;17: 94-7.2007

19.小柴 貴明、伊藤 淳、李 穎、呉 艶玲、竹村 摩美、坂口志文：制御性 T 細胞による拒絶反応抑制 —免疫抑制剤からの解放—、*日本臨床*, 65: 557-567, 2007. (総説)

20.Hirota, K., Yoshitomi, H., Hashimoto, M., Maeda, S., Teradaira, S., Sugimoto, N., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ito, H., Nakamura, T., Sakaguchi, N., and Sakaguchi, S. Preferential recruitment of arthritogenic Th17 cells to inflamed joints via CCR6/CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 204:2803-2812, 2007.

21.Sakaguchi, S., Wing, K., and Miyara, M. Regulatory T cells in brief history and perspective. *Eur. J. Immunol.* 37:S116-123, 2007.

22.Sakaguchi S, Powrie F. Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science.* 317:627-629, 2007.

23.Nagahama, K., Nishimura, E., and Sakaguchi, S. Induction of tolerance by adoptive transfer of treg cells. *Methods Mol Biol.* 380:431-42, 2007.

24.Ko, H. J., Kim, Y. J., Kim, Y. S., Chang, W. S., Ko, S. Y., Chang, S. Y., Sakaguchi, S., and Kang, C. Y. A combination of chemoimmunotherapies can efficiently break self-tolerance and induce antitumor immunity in a tolerogenic murine tumor model. *Cancer Res.* 67:7477-7486, 2007.

25.Yamaguchi, T., Hirota, K., Nagahama, K., Ohkawa, K., Takahashi, T., Nomura, T., and Sakaguchi, S. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity.* 27:145-159, 2007.

26.Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature.* 446:685-689, 2007.

27.Nomura T, Sakaguchi S. Foxp3 and Aire in thymus-generated T(reg) cells: a link in self-tolerance. *Nat Immunol.* 8:333-334, 2007.

28.Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med.* 13:108-116, 2007.

29.Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T, Iwakura Y, Sakaguchi N, Sakaguchi S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med.* 204:41-47, 2007.