

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

- 1) 当施設における劇症肝炎治療の現状
- 2) 自己骨髄細胞を用いた肝再生療法の基礎と臨床

研究協力者 沖田 極 山口大学医学部附属病院長

**研究要旨：**今回我々は過去10年間の当施設における劇症肝炎の治療成績を検討した。その結果はB型肝炎に対する治療薬のラニブジンの登場後において治療成績が上がっていることが明らかになった。一方で劇症肝炎などの肝不全患者に対し生体肝移植などが行われているが、ドナー、手術侵襲、経済的な問題があることより次世代の移植に変わりえる治療法の開発が必要であると考えられた。我々は肝不全時の治療として、倫理的にも問題がない『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法（細胞療法）』の臨床開発のため、基盤研究として、骨髄細胞からの肝細胞への分化・増殖のGFP (Green fluorescent protein) transgenic miceを用いた in vivo 評価モデルの開発に成功し報告してきた。その後の解析により、このモデルにおいて血清アルブミン値が有意に改善し、また生存率も骨髄細胞投与群では、非投与群に比べ有意に生存率の改善を認めた。これらのことを基盤にし、国内初のPhase I臨床研究『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法（細胞療法）』を平成15年11月14日に69歳のB型肝炎硬変症に対して行った。経過は良好であり、実際に肝再生を誘導する指標が確認できた。今後さらに臨床研究を推進していく。

共同研究者

- 寺井崇二<sup>1,2)</sup>, 坂井田 功<sup>2)</sup>, 仁科博史<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>山口大学医学部消化器病態内科学・助手  
<sup>2)</sup>山口大学医学部消化器病態内科学講師  
<sup>3)</sup>東京大学大学院・薬学系研究科・助教授

A. 研究目的

今までの当施設における劇症肝炎の治療についてまとめるとともに、次世代の肝臓再生療法の開発のための基礎研究、臨床研究について報告する。

B. 研究の方法

今回の分担研究では過去の当施設における劇症肝炎に対する治療成績について解析した。またさらに生体肝移植に代わる次世代の肝臓再生療法の開発を行ってきたので現在の状況について説明する。骨髄中に肝幹細胞が存在することが注目されている。骨髄細胞を用いた細胞療法は未開発であり、我々は劇症肝炎の新たな治療法としての「自己骨髄細胞を用いた細胞療法（肝臓再生療法）」の臨床開発への基盤研究として、骨髄細胞からの肝細胞への分化・増殖 in vivo 評価モデルの開発を行ってきた。さらに基礎研究をベースに2001年12月に、『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』の臨床研究について、山口大学医学部生命倫理委員会に、安全性・有用性を申請し臨床研究の認可を受けた。すでにNHK等の報道機関において報道されたが、平成15年11月14日に69歳男性に対して国内最初の『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』のPhase I研究を開始した。

C. 研究結果 (1)

過去の当施設の劇症肝炎の治療成績  
図1 平成4-8年

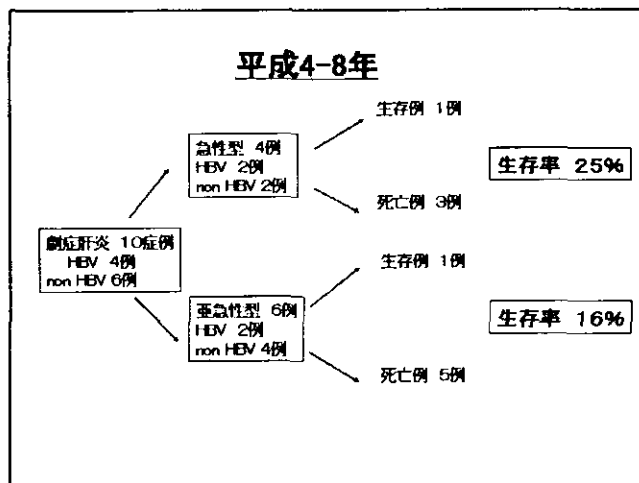
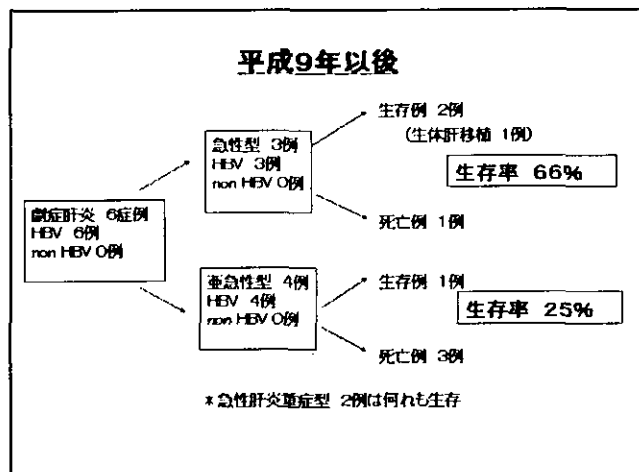


図2：平成9年から現在

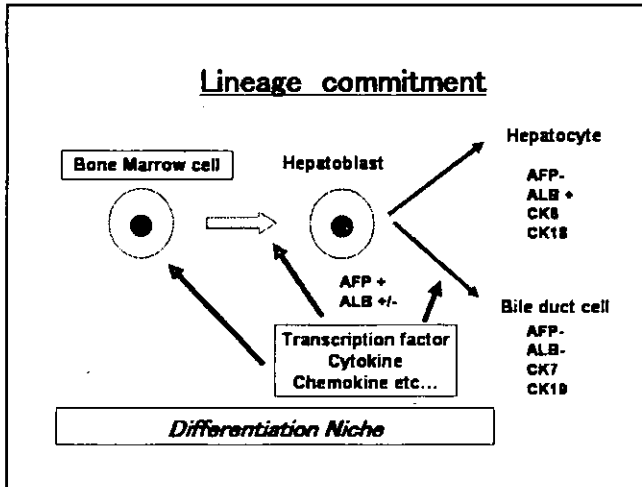


過去の検討においてはB型肝炎に対する抗ウイルス剤のラニブジンの登場以降、劇症肝炎の生存率は増加していた。これらは当施設の成績である、全国集計においても同様の傾向がどうかの検討は重要と考えられた。

### C. 研究結果(2)

自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発  
(基礎から臨床へ)

図3；骨髄細胞の肝細胞への分化転換



#### A：基礎的検討：GFP/CC14モデルを用いた解析

骨髄細胞の肝細胞への分化転換の可能性を示す結果がでていますが、実際の骨髄細胞の肝細胞への分化制御機構(分化Niche)はいぜん不明である。我々はこの問題を解明するためGFPトランスジェニックマウスより全骨髄細胞を採取する。次に同種同系のC57BL/6のマウスに対して、尾静脈より骨髄細胞を、 $1 \times 10^5$ 個ずつ投与する。投与するマウスは、肝障害モデル群(CC14 0.2ml/kg, 週2回4週間投与後)と正常モデル群とし、1週間ごとにGFP陽性細胞の存在の有無を肝臓を摘出し検討した。また肝細胞特異マーカーを用い、免疫染色、蛍光二重染色にて骨髄細胞から肝細胞への分化・増殖を評価した。また肝機能の評価として血清アルブミン値の測定、また生存率について骨髄細胞投与群、非投与群で比較解析を行った。正常群では、GFP陽性細胞の肝臓への遊走はほとんどみられず、肝障害モデル群に投与したモデルで投与後1日目より肝臓の門脈周囲を中心にGFP陽性細胞を認め、4週間後には、さらにその局在は肝小葉内に広がり、画像解析にて一画面あたり最大25%まで増加していた。また骨髄細胞は肝芽細胞の分化転換し肝細胞に分化していることが明らかになった。また骨髄細胞投与後4週間目では血清アルブミン値も有意に改善しており、生存率については骨髄細胞投与群では、非投与群に比べ有意に生存率の改善を認めた。以上の結果は骨髄細胞を用いた肝臓再生療法は人への応用可能な治療法になりえる可能性を示した。

#### B：国内最初のPhase I臨床研究

基礎研究をベースに2001年12月に、『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』の臨床研究について、山口大学医学部生命倫理委員会に、安全性・有用性を申請し臨床研究の認可を受けた。すでにNHK等の報道機関において報道されたが、平成15年11月14日に69歳B型肝炎の男性に対して国内最初の『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』のPhase I研究を開始した。実際には非代償性肝硬変症の69歳の男性に対し全身麻酔下にて自己骨髄細胞を400ml採取、洗浄後有核細胞を $4 \times 10^8$ 個を末梢血管から投与した。術中の合併症もなく、術後血液検査にて骨髄細胞の肝再生に与える影響について評価した。その結果、血清アルブミン値は、術前2.5g/dlであったものが最大3.2 g/dlまで改善、また腹水も減少し、利尿剤の投与量の減量に成功している。術後の肝生検において肝細胞への分化過程の細胞を確認しており(免疫染色)、現在の経過は良好である。

#### D. 考察

今回我々は基礎研究を基盤に臨床研究を開始した。第1例目については合併症の出現もなく経過良好で推移している。今後はこの症例については経過を慎重に検討していく。さらに来年度以降も臨床研究は第1相試験を推進することで実際の安全性、効果について評価していく。

#### E. 結論

今回我々はGFPトランスジェニックマウスを用いた骨髄細胞から肝細胞への分化評価モデルを世界に先駆け開発した。さらに基盤研究に基づき国内初の『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』の臨床研究を開始した。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- ① Yokoyama Y, Takashima M, Terai S, Sakaida I, Iizuka N, Toda T, Okita K, Oka M, Nakamura K. Proteomic profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected with hepatitis C virus. *Proteomics* 2004 inpress
- ② Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada T, Sakaida I, Nishina H, Okita K. A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jan 23; 313(4): 1110-8.
- ③ Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Toda T, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K. Proteomic profiling of heat shock protein 70 family members as biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Proteomics.* 2003 Dec; 3(12): 2487-93.

- ④ Terai S., Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H, Okita K. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem (Tokyo)*. 2003 Oct; 134(4): 551-8.
- ⑤ Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, Suzuki C, Okita K. Effect of a late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2003 Sep; 27(1): 45-50.
- ⑥ Sakaida I, Jinhua S, Uchida K, Terai S., Okita K. Leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rat retards the development of pig serum-induced liver fibrosis with Kupffer cell dysfunction. *Life Sci.* 2003 Sep 26; 73(19): 2491-501.
- ⑦ Okita K., Sakaida I, Hino K Current strategy for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:24-28 (review)
- ⑧ Sakaida I, Tsuchiya M, Kawaguchi K, Kimura T, Terai S., Okita K. Herbal medicine Inchin-ko-to (TJ-135) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *J Hepatol.* 2003 Jun;38(6):762-9.
- ⑨ Shirahashi H, Sakaida I, Terai S, Hironaka K, Kusano N, Okita K. Ubiquitin is a possible new predictive marker for the recurrence of human hepatocellular carcinoma. *Liver.* 2002 Oct; 22(5): 413-8.
- ⑩ Terai S., Sakaida I, Okita K. A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver. *J Gastroenterol.* 2002 Nov;37 Suppl 14:162-3.
- ⑪ Sakaida I, Terai S., Yamamoto N, Kawaguchi K, Takami T, Tsuchiya M, Miyamoto K, Uchida K., Okita K. Transplantation of bone marrow cells reverse CCl4-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2002 36-4:295
- ⑫ Terai S., Yamamoto N, Sakaida I, Sakaguchi E, Miyamoto K., Okita K. Development of new regenerative model: transplanted GFP positive bone marrow cell migrated into damaged area and differentiated into hepatocyte. *Hepatology* 34:4:235, 2001
- ⑬ Terai S., Aoki H, Ashida K, Thorgeirsson SS. Human homologue of maid: A dominant inhibitory helix-loop-helix protein associated with liver-specific gene expression. *Hepatology.* 2000 Aug;32(2):357-66
- ⑭ Sakaida I, Kayano K., Okita K. Fibrosis accelerates the development of enzyme-altered lesions in the rat liver. *Hepatology*;28(5):1247-52,1998
- ⑮ 寺井 崇二、沖田 極 肝臓の再生医療—高齢者社会に対応する次世代に肝臓再生療法開発を目指して—*老年消化器病*15(1);17-20,2003
- ⑯ 寺井 崇二、坂井田 功、沖田 極：肝幹細胞による再生医療 *最新医学*58巻9号75-81,2003

## 劇症肝炎に対する生体部分肝移植

分担研究者 幕内 雅敏 東京大学肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授

**研究要旨：**東京大学にて施行した劇症肝炎に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は劇症肝炎症例22例で、男性12例、女性10例、年齢は8-64歳であった。適応の参考として、1. King's College Hospitalの基準（1989年）、2.肝移植研究会基準（1990年）、3.高橋らによる予測式（1994年）、4.武藤らによる予測式（1994年）、5.日本急性肝不全研究会基準（1996年）、6.与芝らの基準（1995年）、7.千葉大学基準（1999年）の基準を用い予後予測を行った。肝移植施行例では死亡の判定となることが多かった。脳症発現までの期間では急性型3例、亜急性型18例、LOHF 1例で、原因としては原因不明が14例、B型肝炎が6例、自己免疫性肝炎1例、Wilson病が1例であった。十分なインフォームドコンセントと迅速なドナー評価の後肝移植手術を実施した。グラフトは右葉グラフト11例、左葉グラフト9例、後区域グラフト2例で、ドナーは全例軽快退院している。平均観察期間26ヶ月現在、21例が生存中であり、累積生存率は96%である。右葉グラフトの導入により、成人に対しても、移植可能であるが、グラフトは生体肝であり、十分生存を見込める症例に適応を限定すべきと考える。

### A. 研究目的

劇症肝炎・肝不全（以下劇症肝炎）は、内科的治療に抵抗性の場合死亡率の高く、肝移植は治療手段として確立している。一方近年の透析医療の発展により内科的治療で救命しうる症例も少なからず存在する。そこで問題となるのは、移植を回避できる症例と移植が必要な症例を見極めることである。そこで東京大学における劇症肝炎に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

### B. 研究対象と方法

東京大学では1996年1月より2004年1月までに252例256回の生体部分肝移植を施行した。成人例（18歳以上）183例、小児例73例で成人例中19例、小児例中3例の劇症肝炎に対して肝移植の行われた症例を対象とした。症例の内訳は男性12例、女性10例で、年齢は8-64歳（平均値41歳）、体重は32-84kg（56kg）であった。脳症発現までの日数で見ると急性3例、亜急性18例、LOHF 1例であった。脳症の程度としては、脳症Ⅰ3例、Ⅱ10例、Ⅲ7例、Ⅳ2例であった。劇症肝炎に至る原因別では、原因不詳14例、HBV6例、Wilson病1例、自己免疫性肝炎1例であった。紹介のあった時点でレシピエント側の評価として以下の基準により術前の予後予測を判定した。すなわち、1. King's College Hospitalの基準（1989年）、2.肝移植研究会基準（1990年）、3.高橋らによる予測式（1994年）、4.武藤らによる予測式（1994年）、5.日本急性肝不全研究会基準（1996年）、6.与芝らの基準（1995年）、7.千葉大学基準（1999年）により術前に予後予測を判定した。

肝移植の紹介はあったが出張診療の時点で、適切なドナーがいらない、すでに平坦脳液等の理由で、12例を肝移植適応から除外した。

肝移植を施行した症例の血清学的データは以下の通

り。総ビリルビン2.4-43.1 mg/dl（14.2 mg/dl）、アルブミン2.6-3.8 g/l（3.2 g/l）、プロトロンビン時間11.9-28.6秒（16.9秒）。

ドナーの内訳は男性11例、女性11例で、年齢は20-57歳（平均値38歳）。体重は45-82kg（57kg）であった。患者との関係では、兄弟が8例と最も多く、ついで、子供7例、父母4例、配偶者3例であった。

ドナー候補の迅速な評価および十分なインフォームドコンセントを行い、必要に応じて当院倫理委員会で検討した上で生体部分肝移植を実施した。

### C. 研究結果

術前の予後予測では、22例中19例は予測基準の過半数以上で死亡または肝移植適応と判定された。残り3例については、補助療法にて脳症の改善を認めなかったため、肝移植の適応と判断した。6つの予後予測基準のうち5つで生存と判定された2003年の1例には、APOLT（Auxiliary partial orthotopic liver transplantation）を採用した。

グラフトは、1999年以前は全例、左葉もしくは尾状葉加左葉であり、2000年以降は、右葉グラフトを採用しており、左葉グラフトでレシピエント標準肝容積の40%に満たず、かつ右葉切除の後にドナー肝の残肝が35%以上見込める場合、右葉グラフトを採取した。実際移植に用いられたグラフトは、拡大右葉グラフトを含めた右葉グラフトが最も多く11例で、以下左葉グラフト（尾状葉加を含む）9例、後区域グラフト2例であった。グラフト重量は276-750g（511g）で、これは患者およびドナーの標準肝容積の各々、31%-71%（46%）、23%-70%（45%）に相当した。手術時間は550-970（827）分、体重あたりの出血量は36.0-17.9（71.3）g/kgであった。

生体肝移植を施行した劇症肝炎症例22例は全例退院した。在院日数は21-218（65）日であった。観察期

間2-79 (平均26) ヶ月で、21例が現在生存中である。43歳男性の1例を、一旦退院の後敗血症、肺梗塞で失った。

合併症は22例中11例(50%)に認めており、1例PNF (Primary Non Function) で再移植を必要とした。急性拒絶反応が8例(36%)で合併症としてはもっとも多く見られた。全例ステロイドパルス療法で軽快し、OKT3を必要とする症例はいなかった。急性拒絶反応の発症率は他の疾患症例と差を認めなかった。

血管合併症として門脈血栓症・動脈血栓症は劇症肝炎症例では経験しなかったが、1例肝静脈吻合部の狭窄で再手術を要した。胆管系の合併症率は未だ高く、胆汁瘻は3例(13.6%)、胆管吻合部狭窄は1例(4.5%)に経験した。胆管吻合部狭窄の症例は再手術を必要とした。移植手術時の入院日数は24-218日(平均55日)であった。

#### D. 考察

劇症肝炎に対する生体肝移植は1992年Matsunamiらにより、小児例に対し父親をドナーとし左葉グラフトを用い初めて行われた。以降信州大学では1999年のMiwaraらの報告によれば14例劇症肝炎に対し生体肝移植を施行し、13例(93%)生存と良好な累積生存を得ている。

1990年代は左葉グラフトが中心であったため、成人劇症肝炎への適応は限定されていたが、1994年Yamaokaらが右葉グラフトを用いての生体肝移植を報告以来、症例によっては右葉グラフトでも十分に安全に施行されることが確認され、右葉グラフトを用いることで成人劇症肝炎への生体肝移植の適応が拡大してきた。2000年Uemotoらの報告によると京都大学では成人を含め34例の劇症肝炎に対し生体肝移植を施行し、19例(56%)の累積生存を得ている。

近年の血液透析、持続濾過透析の発展により、劇症肝炎、特に急性型に対しては内科的治療で大幅に救命率が上昇している。しかしながら亜急性型、LOHFに対しては、内科的治療での救命率はいまだ20%前後であり、生体肝移植治療がこれらに対し果たす役割は大きい。そこで問題となるのは、内科的治療のみで移植を回避できる症例と移植が必要な症例を見極めることである。

移植施設の立場としては、重篤で非可逆的な肝性脳症をきたす前の、少しでも成功率の高い時期に移植を行うのが望ましいと考えており、具体的には劇症肝炎を疑った時点で御一報いただき、御家族には生体肝移植の治療のオプションを説明し、血漿交換などの補助療法により脳症改善が認められない段階で、転送を考慮することが望ましいと考えている。肝性脳症V度となると肝移植の適応とならないのでそうなる前に移植を実施することが重要である。

今回アセトアミノフェン中毒で服用当日から脳症を発現した急性型劇症肝炎に対し、APOLTを適用した。この症例の場合予後予測は千葉大学基準を除き、生存もしくは移植非適応であったが、補助療法により脳症改善認めず、またnaïve liver

の回復が見込めると判断しAPOLTを適用した。術後経過は良好で、現在免疫抑制剤は服用していない。今後安全にAPOLTを施行しうる基準の解明が待たれる。

#### E. 結論

劇症肝炎の場合には最終的に肝移植が必要となる可能性を考慮に入れた内科管理が望まれる。脳症が出現した時点で肝移植の準備が望ましい。右葉グラフトの導入により、成人に対しても、移植可能であるが、グラフトは生体肝であり、十分生存を見込める症例に適応を限定すべきと考える。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

\*以下、論文、学会発表はすべて2003年のもの

- 菅原寧彦、幕内雅敏、本村昇、高本真一。凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建。外科 2003;65:58-61.
- 金子順一、菅原寧彦、幕内雅敏。消化器臓器(肝・小腸)の移植 Annual Review 消化器 2003 182-186, 2003
- 高山忠利、幕内雅敏、国土典弘、菅原寧彦、今村宏、佐野圭二。尾状葉肝静脈再建 外科2003;65:48-51.
- 佐野圭二、幕内雅敏、前間篤、今村宏、菅原寧彦、国土典弘。肝移植における再建の適応。外科 2003;65:18-23.
- 前間篤、今村宏、佐野圭二、菅原寧彦、高山忠利、幕内雅敏。うっ血肝は萎縮するか? 外科 2003;65:7-11.
- 菅原寧彦、幕内雅敏。原発性胆汁性肝硬変の治療 肝移植による治療成績 臨床消化器内科 2003;18:589-594.
- 菅原寧彦、幕内雅敏。肝癌に対する外科手術・移植 成人病と生活習慣病 2003;33:572-5
- 菅原寧彦、幕内雅敏。肝癌に対する生体肝移植 並存するB型肝炎、C型肝炎への対策 移植2003; 38: 183-6.
- 菅原寧彦、幕内雅敏。肝臓移植における血管吻合の工夫 メディカルサイエンスダイジェスト 2003;29:354-7.
- 国土典弘、幕内雅敏、菅原寧彦、金子順一、佐野圭二、今村宏。右肝グラフト-technical pitfall-今日の移植 2003; 16: 459-65.
- 佐野圭二、菅原寧彦、金子順一、国土典弘、松岡勇二郎、元井亮、深山正久、幕内雅敏。自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例 今日の移植 2003; 16: 671-2.
- 菅原寧彦、金子順一、赤松延久、岸庸二、佐野圭二、国土典弘、幕内雅敏。成人生体肝移植における胆管胆管吻合 今日の移植 2003; 16: 682-3.
- 菅原寧彦、幕内雅敏。肝臓移植 現代医療 2003;36:91-5.
- 菅原寧彦、幕内雅敏。生体肝移植における臨床的諸問題 消化器科2003;37:630-3.

- Cescon M, Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kaneko J, Ohkubo T. Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation. *Abdom Imag.* 2003;28:60-1.
- Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. *Abdom Imag* 2003;28:58-9.
- Koyama K, Fukunishi I, Kudo M, Sugawara Y, Makuuchi M. Psychiatric symptoms after hepatic resection. *Psychosomatics* 2003; 44:86-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2003;237: 180-5
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Ninagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38:200-7.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Living-donor liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction. *Transplantation* 2003; 75: S23-24.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation *Transplantation* 2003; 75: S20-22.
- Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Paradoxical psychiatric syndrome and DSM-IV psychiatric disorders in recipients after living donor transplantation. *Transplantation Proc* 2003;35:294.
- Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Alexithymia characteristics before and after living donor transplantation. *Transplantation Proc* 2003;35:296.
- Kitamura T, Mizuta K, Kawarasaki H, Sugawara Y, Makuuchi M. Severe hemolytic anemia related to production of cold agglutinins following living donor liver transplantation: a case report. *Transplantation Proc* 2003;35: 399-400.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kokudo N. MELD score for selection of patients to receive a left liver graft *Transplantation* 2003;75:573-4.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Kokudo N. Outflow reconstruction in extended right liver graft from living donors. *Liver Transplant* 2003;9:306-309.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Makuuchi M, Surman OS. Pain in live donors. *Psychosomatics* 2003; 44:172-3.
- Tang W, Miki K, Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, N Minagawa M, Yuan LW, Ohnishi S, Makuuchi M. Des-gamma-carboxy prothrombin in cancer and non-cancer liver tissue of patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2003; 22:969-75.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N Living donor liver transplantation in adults -Tokyo University experience *JHBPS* 2003;10:1-4.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Left liver grafts for patients with MELD score of less than 15. *Transplantation Proc* 2003; 35: 1433-4.
- Maruyama T, Mitsui H, Hanajiri K, Sugawara Y, Imamura H, Makuuchi M. Anti-HBs antibodies produced after liver transplantation: From the donor or the recipient? *Hepatology* 2003; 38:271-2.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Saiura A, Imamura H, Kokudo N. Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation *Clin Transpl* 2003;17:345-52.
- Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Asahara S, Ikari T. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection. *Arch Surg* 2003;138:741-50.
- Guo Q, Tang W, Mafune K, Yu J, Liao X, Li M, Wang X, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. An in vitro evaluation of radiation effects of different fractionated regimens by absolute cell count beads. *Oncol Rep* 2003;10:1405-10.
- Hirata M, Sugawara Y, Makuuchi M. Living-donor liver transplantation at Tokyo University. *Clin Transplants* 2003;215-219.
- Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Identification of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade. *Physiol Genomics.* 2003 Nov 11; 15(3): 199-208
- Saiura A, Sata M, Washida M, Sugawara Y, Hirata Y, Nagai R, Makuuchi M. Little evidence for cell fusion between recipient and Donor-Derived cells. *J Surg Res* 2003;113: 222-7.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration *Transplantation* 2003;76:832-7.

- Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Sling suspension of the liver in donor operation: a gradual tape-repositioning technique. *Transplantation* 2003;76:803-7.
  - Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Kishi Y, Hata S, Kokudo N. Positive T lymphocytotoxic cross-match in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9: 1062-6.
  - Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Makuuchi M. Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation. *Liver Transpl* 2003;9: 1116-7.
  - Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:1181-4.
  - Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years *Arch Surg* 2003;138: 1198-1206.
  - Arita J, Sugawara Y, Hashimoto T, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M, Maruo Y. Liver resection in patients with Gilbert' s syndrome *Surgery* 2003;134:835-7.
  - Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation -experience of 92 cases *Transplantation Proc* 2003;35(8):2981-2982
  - Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Refractory acute rejection in a living related liver trans-plantation. *Hepatogastroenterol* 2003;50(54): 2192-3.
2. 学会発表
- 菅原寧彦、幕内雅敏。肝癌治療の進歩-外科手術・移植 第37回日本成人病学会 2003年1月11日-12日 東京。
  - 菅原寧彦、幕内 雅敏。門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する肝移植の1例 第2回東日本肝移植周術期研究会 2003年1月25日 東京。
  - 國土典宏、大久保貴生、金子順一、佐野圭二、今村宏、菅原寧彦、幕内雅敏。生体肝移植ドナーの術後長期QOLについて—アンケート調査から 第21回日本肝移植研究会 2003年4月10日-11日 長崎。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏、金子順一、國土典宏、今村宏。ウイルス性肝炎、肝硬変に対する肝移植第21回日本肝移植研究会 2003年4月10日-11日 長崎。
  - 今村宏、菅原寧彦、國土典宏、金子順一、佐野圭二、幕内雅敏。生体肝移植ドナー手術における選択的及び全肝血行遮断下の肝切除 第21回日本肝移植研究会 2003年4月10日-11日 長崎。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏、國土典宏。肝細胞癌に対する生体部分肝移植 第89回日本消化器病学会総会 2003年4月24日-26日 さいたま。
  - 金子順一、菅原寧彦、今村宏、國土典宏、幕内雅敏。肝細胞癌に対する生体部分肝移植 第15回日本肝胆膵外科学会総会 2003年5月14日-16日 金沢。
  - 今村宏、國土典宏、菅原寧彦、佐野圭二、皆川正巳、幕内雅敏。肝尾状葉の腫瘍に対するBelghitiの Hanging techniqueの応用による肝切除 第15回日本肝胆膵外科学会総会、2003年5月14日-16日 金沢。
  - 國土典宏、金子順一、菅原寧彦、久富伸哉、幕内雅敏。門脈圧亢進症治療の視点からみた生体肝移植 第32回日本血管造影・IVRシンポジウム 2003年5月17日 神戸。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。肝移植周術期における輸血療法 第51回日本輸血学会総会 2003年5月29日 北九州。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏、國土典宏、成人生体肝移植の治療成績 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日-6日 札幌。
  - 佐野圭二、菅原寧彦、金子順一、今村宏、國土典宏、幕内雅敏。肝細胞癌に対する生体部分肝移植の成績と今後の展望 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日-6日 札幌。
  - 皆川正己、佐野圭二、菅原寧彦、國土典宏、幕内雅敏。大腸癌肝転移に対する外科治療の適応と限界 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日-6日 札幌。
  - 今村宏、國土典宏、佐野圭二、菅原寧彦、宮川真一、川崎誠二。異なるコホートでの肝癌術後早期晚期肝内再発に対する危険因子の検討 第103回日本外科学会定期学術集会 2003年6月4日-6日 札幌。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。生体肝移植における胆管胆管吻合 第6回肝移植臨床検討会 2003年7月5日 東京。
  - 佐野圭二、菅原寧彦、幕内雅敏。自己免疫性肝炎に対する生体肝移植後胆管炎を繰り返した1例 第6回肝移植臨床検討会 2003年7月5日 東京。
  - 小林隆、今村宏、青木琢、菅原寧彦、國土典宏、幕内雅敏。肝右葉グラフトを用いた生体肝移植ドナーの残肝再生と肝機能の回復について 第10回肝細胞研究会 2003年7月11日-12日 東京。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。生体肝移植—最近の進歩 第5回千代田区消化器カンファレンス 2003年7月14日 東京。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏、國土典宏。成人生体肝移植の諸問題、第58回日本消化器外科学会総会 2003年7月16日-18日 東京。
  - 國土典宏、幕内雅敏、脊山泰治、松倉聡、今村宏、佐野圭二、菅原寧彦。進行胆道癌に対する安全なHPD術式 第58回日本消化器外科学会総会 2003年7月16日-18日 東京。
  - 今村宏、脊山泰治、國土典宏、青木琢、皆川正巳、菅原寧彦、幕内雅敏。大腸癌多発肝転移症例に対する再肝切除を含めた肝切除治療 第58回日本消化器外科学会総会 2003年7月16日-18日 東京。
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。肝がんの外科治療について都

- 民健康公開講座 2003年10月26日 東京.
- 菅原寧彦、幕内雅敏、HICV, HCV重複感染症例に対する肝移植 第17回日本エイズ学会総会 2003年11月27-29日 神戸.
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。肝細胞癌に対する生体部分肝移植の成績 第30回日本低温医学会総会 2003年11月28,29日 札幌.
  - 菅原寧彦、幕内雅敏。東京大学における生体部分肝移植の成績 プログラム肝移植発売10周年記念フォーラム 2003年12月13日 東京.
  
  - Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma 2003 Living donor liver transplantation symposium Kyoto, Japan, 2003.10.12
  - Sugawara Y, Makuuchi M. Effect of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration The 4th Japan-Korea Transplantation Forum Osaka, Japan, 2003. 10.28
  - Akamatsu N, Sugawara Y, Makuuchi M. Pulmonary resection for tuberculosis after liver transplantation The 4th Japan-Korea Transplantation Forum Osaka, Japan, 2003.10.28



#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小室理, 高橋宏樹, 戸田剛太郎, 他.	原発性胆汁性肝硬変症における血中酸化ストレス関連マーカーの動態およびGST遺伝子型と病態の関連		in press	in press	in press
Sasaki M, et al.	Site-Characteristic Expression and Induction of Trefoil Factor Family 1, 2 and 3 and DMBT1 in Normal and Diseased Intrahepatic Bile Ducts Relates to Biliary Pathophysiology.	Liver Intern	in press	in press	2004
菅原寧彦, 轟内雅敏, 本村昇, 高本真一	凍結保存静脈による右肝グラフト静脈再建	外科	65	58-61	2003
金子順一, 菅原寧彦, 轟内雅敏	消化器臓器(肝・小腸)の移植	Annual Review 消化器		182-6	2003
高山忠利, 轟内雅敏, 国土典弘, 菅原寧彦, 今村宏, 佐野圭二	尾状葉肝静脈再建	外科	65	48-51	2003
佐野圭二, 轟内雅敏, 前問篤, 今村宏, 菅原寧彦, 国土典弘	肝移植における再建の適応	外科	65	18-23	2003
前問篤, 今村宏, 佐野圭二, 菅原寧彦, 高山忠利, 轟内雅敏	うっ血肝は萎縮するか?	外科	65	38179	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏	原発性胆汁性肝硬変の治療 肝移植による治療成績	臨床消化器内科	18	589-94	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏	肝臓に対する外科手術・移植	成人病と生活習慣病	33	572-5	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏	肝臓に対する生体肝移植 並存するB型肝炎、C型肝炎への対策	移植	38	183-6	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏.	肝臓移植における血管吻合の工夫	メディカルサイエンスダイジェスト	29	354-7	2003
国土典弘, 轟内雅敏, 菅原寧彦, 金子順一, 佐野圭二, 今村宏	右肝グラフト-technical pitfall-	今日の移植	16	459-65	2003
佐野圭二, 菅原寧彦, 金子順一, 国土典弘, 松岡勇二郎, 元井亮, 深山正久, 轟内雅敏	自己免疫性肝炎に対する生体肝移植 後胆管炎を繰り返した1例	今日の移植	16	671-2	2003
菅原寧彦, 金子順一, 赤松延久, 岸庸二, 佐野圭二, 国土典弘, 轟内雅敏	成人生体肝移植における胆管胆管吻合	今日の移植	16	682-3	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏.	肝臓移植	現代医療	36	91-5	2003
菅原寧彦, 轟内雅敏.	生体肝移植における臨床的諸問題	消化器科	37	630-3	2003
Cescon M, Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kaneko J, Ohkubo T.	Thrombectomy of portal vein thrombosis in living donor liver transplantation.	Abdom Imag.	28	60-1	2003
Kaneko J, Sugawara Y, Ohkubo T, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M.	Successful conservative therapy for portal vein thrombosis after living donor liver transplantation.	Abdom Imag	28	58-9	2003
Koyama K, Fukunishi I, Kudo M, Sugawara Y, Makuuchi M.	Psychiatric symptoms after hepatic resection.	Psychosomatics	44	86-7	2003
Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H.	Vein reconstruction in modified right liver graft for living donor liver transplantation.	Ann Surg	237	180-5	2003

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Ninagawa M, Takayama T, Kawasaki S, <u>Makuuchi M.</u>	Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.	J Hepatol	38	200-7	2003
<u>Makuuchi M,</u> Sugawara Y.	Living-donor liver transplantation using the left liver, with special reference to vein reconstruction.	Transplantation	75	S23-4	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H.	Small-for-size graft problems in adult-to-adult living-donor liver transplantation	Transplantation	75	S20-2	2003
Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u>	Paradoxical psychiatric syndrome and DSM-IV psychiatric disorders in recipients after living donor transplantation.	Transplantation Proc	35	294	2003
Fukunishi I, Kita Y, Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u>	Alexithymia characteristics before and after living donor transplantation.	Transplantation Proc	35	296	2003
Kitamura T, Mizuta K, Kawarasaki H, Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u>	Severe hemolytic anemia related to production of cold agglutinins following living donor liver transplantation: a case report.	Transplantation Proc	35	399-400	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Kaneko J, Kokudo N.	MELD score for selection of patients to receive a left liver graft	Transplantation	75	573-4	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Imamura H, Kaneko J, Kokudo N.	Outflow reconstruction in extended right liver graft from living donors.	Liver Transplant	9	306-9	2003
Fukunishi I, Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Surman OS.	Pain in live donors.	Psychosomatics	44	172-3	2003
Tang W, Miki K, Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, N Minagawa M, Yuan LW, Ohnishi S, <u>Makuuchi M.</u>	Des-gamma-carboxy prothrombin in cancer and non-cancer liver tissue of patients with hepatocellular carcinoma.	Int J Oncol	22	969-75	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Imamura H, Kokudo N	Living donor liver transplantation in adults -Tokyo University experience	JHBPS	10	1-4	2003
Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, <u>Makuuchi M.</u>	Left liver grafts for patients with MELD score of less than 15.	Transplantation Proc	35	1433-4	2003
Maruyama T, Mitsui H, Hanajiri K, Sugawara Y, Imamura H, <u>Makuuchi M.</u>	Anti-HBs antibodies produced after liver transplantation: From the donor or the recipient?	Hepatology	38	271-2	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M,</u> Kaneko J, Saiura A, Imamura H, Kokudo N.	Risk factors for acute rejection in living donor liver transplantation	Clin Transpl	17	345-52	2003
Kokudo N, <u>Makuuchi M,</u> Natori T, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Asahara S, Ikari T.	Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection.	Arch Surg	138	741-50	2003
Guo Q, Tang W, Mafune K, Yu J, Liao X, Li M, Wang X, Sugawara Y, Kokudo N, <u>Makuuchi M.</u>	An in vitro evaluation of radiation effects of different fractionated regimens by absolute cell count beads.	Oncol Rep	10	1405-10	2003
Hirata M, Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u>	Living-donor liver transplantation at Tokyo University.	Clin Transplants		215-9	2003

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsui Y, Saiura A, Sugawara Y, Sata M, Naruse K, Yagita H, Kohro T, Mataka C, Izumi A, Yamaguchi T, Minami T, Sakihama T, Ihara S, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, <u>Makuuchi M.</u>	Identificaton of gene expression profile in tolerizing murine cardiac allograft by co-stimulatory blockade.	Physiol Genomics.	15(3)	199-208	2003
Saiura A, Sata M, Washida M, Sugawara Y, Hirata Y, Nagai R, <u>Makuuchi M.</u>	Little evidence for cell fusion between recipient and Donor- Derived cells.	J Surg Res	113	222-7	2003
Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, <u>Makuuchi M.</u>	Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration	Transplantation	76	832-7	2003
Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, Sano K, <u>Makuuchi M.</u>	Sling suspension of the liver in donor operation: a gradual tape-repositioning technique.	Transplantation	76	803-7	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u> , Kaneko J, Kishi Y, Hata S, Kokudo N.	Positive T lymphocytotoxic cross-match in living donor liver transplantation.	Liver Transpl	9	1602-6	2003
Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, <u>Makuuchi M.</u>	Arterial anatomy unsuitable for a right liver donation.	Liver Transpl	9	1116-7	2003
Sugawara Y, <u>Makuuchi M.</u> , Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Kokudo N.	Living donor liver transplantation for hepatitis B cirrhosis.	Liver Transpl	9	1181-4	2003
Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, <u>Makuuchi M.</u>	One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years	Arch Surg	138	1198-206	2003
Arita J, Sugawara Y, Hashimoto T, Kaneko J, Kokudo N, <u>Makuuchi M.</u> , Maruo Y.	Liver resection in patients with Gilbert's syndrome	Surgery	134	835-7	2003
Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, <u>Makuuchi M.</u>	Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver trans- plantation - experience of 92 cases	Transplantation Proc	35(8)	2981-2	2003
Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, <u>Makuuchi M.</u>	Refractory acute rejection in a living related liver trans- plantation.	Hepatogastroenterol	50(54)	2192-3	2003
<u>Ikeda A.</u>	ActaDetection of autoantibody against carbonic anhydrase II in various liver diseases by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate conditions	Clinica Chimica	in press.	in press	2004
堀江 義則, 石井 裕正.	わが国のアルコール性肝障害の現状- 全国調査にもとづく肝炎ウイルス関与の推移-	肝臓	44	47-48	2003
堀江義則, 梶原幹生, 加藤眞三, 石井裕正.	重症型アルコール性肝炎の全国調査- 平成13年度集計結果.	アルコールと医学生物学	23	164-170	2003
Horie Y, Yamagishi Y, Kajihara M, Kato S, <u>Ishii H.</u>	2003 National Survey of Hepatocellular Carcinoma in Heavy Drinkers in Japan.	Alcohol Clin Exp Res	27 (Suppl)	32S-6	2003

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kamihira T, Shimoda S, Harada K, Kawano A, Handa M, Baba E, Tsuneyama K, Nakamura M, <u>Ishibashi H</u> , Nakanuma Y, Gershwin ME, Harada M	Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis.	Gastroenterology	125(5)	1379-87	2003
<u>Ishibashi H</u> , Nakamura M, Shimoda S, Gershwin ME.	T cell immunity and primary biliary cirrhosis.	Autoimmun Rev	2(1)	19-24	2003
Shimoda S, Nakamura M, <u>Ishibashi H</u> , Kawano A, Kamihira T, Sakamoto N, Matsushita S, Tanaka A, Worman HJ, Gershwin ME, Harada M	Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis.	Gastroenterology	235(7)	1915-25	2003
Tanimoto H, Shimoda S, Nakamura M, <u>Ishibashi H</u> , Kawano A, Kamihira T, Matsushita S, Gershwin ME, Harada M.	Promiscuous T cells selected by Escherichia coli: OGDC-E2 in primary biliary cirrhosis.	J Autoimmun	20(3)	255-63	2003
Fukushima N, Nalbandian G, Van de Water J, White K, Ansari AA, Kenny T, Kamita SG, Hammock BD, Coppel RL, Stevenson F, <u>Ishibashi H</u> Gershwin ME	Characterization of recombinant monoclonal IgA anti-PDC-E2 autoantibodies derived from patients with PBC.	Hepatology	36(6)	1383-1392	2002
Yokoyama Y, Takashima M Terai S, Sakaida I, Iizuka N, Toda T, <u>Okita K</u> , Oka M, Nakamura K.	Proteomic profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected with hepatitis C virus.	Proteomics	in press	in press	2004
Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada T, Sakaida I, Nishina H, <u>Okita K</u> .	A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver.	Biochem Biophys Res Commun	313(4)	1110-8	2004
Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Toda T, Sakaida I, <u>Okita K</u> , Oka M, Nakamura K.	Proteomic profiling of heat shock protein 70 family members as biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	Proteomics	3(12)	2487-93	2003
Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H, <u>Okita K</u> .	An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes.	J Biochem	134(4)	551-8	2003
Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, Suzuki C, <u>Okita K</u> .	Effect of a late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patients with liver cirrhosis.	Hepato Res	27(1)	45-50	2003
Sakaida I, Jinhua S, Uchida K, Terai S, <u>Okita K</u> .	Leptin receptor-deficient Zucker (fa/fa) rat retards the development of pig serum-induced liver fibrosis with Kupffer cell dysfunction.	Life Sci	73(1)	2491-501	2003
<u>Okita K</u> , Sakaida I, Hino K	(review) Current strategy for chemoprevention of hepatocellular carcinoma.	Oncology	62	24-28	2002

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakaida I, Tsuchiya M, Kawaguchi K, Kimura T, Terai S, <u>Okita K.</u>	Herbal medicine Inchin-ko-to (TJ-135) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet	J Hepatol	38(6)	762-9	2003
Shirahashi H, Sakaida I, Terai S, Hironaka K, Kusano N, <u>Okita K.</u>	Ubiquitin is a possible new predictive marker for the recurrence of human hepatocellular carcinoma.	Liver	22(5)	413-8	2002
Terai S, Sakaida I, <u>Okita K.</u>	A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver.	J Gastroenterol	37Suppl 14	162-3	2002
Sakaida I., Terai S., Yamamoto N., Kawaguchi K., Takami T., Tsuchiya M., Miyamoto K., Uchida K., <u>Okita K.</u>	Transplantation of bone marrow cells reverse CCl4-induced liver fibrosis.	Hepatology	295	36-4	2002
Terai S., Yamamoto N., Sakaida I., Sakaguchi E., Miyamoto K., <u>Okita K.</u>	Development of new regenerative model: transplanted GFP positive bone marrow cell migrated into damaged area and differentiated into hepatocyte.	Hepatology	34(4)	235	2001
Terai S, Aoki H, Ashida K, Thorgeirsson SS	Human homologue of maid: A dominant inhibitory helix-loop-helix protein associated with liver-specific gene expression.	Hepatology	32(2)	357-66	2000
Sakaida I, Kayano K, <u>Okita K.</u>	Fibrosis accelerates the development of enzyme-altered lesions in the rat liver.	Hepatology	28(5)	1247-52	1998
寺井 崇二, 沖田 極	肝臓の再生医療－高齢者社会に対応する次世代に肝臓再生療法開発を目指して－	老年消化器病	15(1)	17-20	2003
寺井 崇二, 坂井田 功, 沖田 極	肝幹細胞による再生医療	最新医学	58(9)	75-81	2003
Tanaka E, Takeda N, Li T-C, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Iijima T, Takayama T, Miyamura T, Kiyosawa K.	Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay.	J Gastroenterol	36	317-321	2001
山浦高裕, 吉澤 要, 六波羅明紀, 西澤好雄, 松本晶博, 堀内 朗, 宮澤幸一, 清澤研道	85歳女性に発症した自己免疫性肝炎の1例	消化器病学会雑誌	99	1498-1502	2002
吉澤 要, 清澤研道	臨床医のためのステロイド薬 効果的な選び方・使い方	肝疾患		85-8	2002
吉澤 要, 清澤研道, 太田正穂	特集 肝臓と免疫 HLA	肝胆膵	45	709-15	2002
鈴木義之, 池田健次, 斎藤聡, 熊田博光, 他.	自己免疫性肝炎(AIH)の病態とHLA-DR抗原についての解析.	消化器と免疫	35	188-90	1998
鈴木義之, 熊田博光	自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis:AIH)の長期予後	ミネアム消化器2000		200-3	2001
鈴木義之	自己免疫性肝疾患	year note 2003		184-94	2003
Suzuki Y. et al:	Clinical and pathological characteristics of the overlap syndrome on autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in Japan.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	in press	in press	in press
Suzuki Y. et al:	The implication of peripheral CD8+/CD25+lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	in press	in press	in press

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurokohchi K, Masaki T, Miyauchi Y et al	CD28-negative CD8-positive cytotoxic T lymphocytes mediate hepatocellular damage in hepatitis C virus infection.	J Clin Immunol	in press	in press	in press
Shishido S, Koga H, Harada M, Kumenura H, Hanada S, Taniguchi E, Kumashiro R, Ohira H, Sato Y, Namba M, Ueno T, Sata M:	hydrogen peroxidase overproduction in megamitochondria of troglitazone-treated human hepatocytes.	Hepatology	37	136-147	2003
Ohira H, Takeda J, Rai T, Shishido S, Sato Y.	Two cases of primary biliary cirrhosis complicated with syringomyelia.	Am J Gastroenterol	98	224-226	2003
Irisawa A, Obara K, Bhutani MS, Saito A, Shishido H, Shibukawa G, Takagi T, Yamamoto G, Seino O, Shishido F, Kasukawa R, Sato Y.	Role of para-esophageal collateral veins in patients with portal hypertension based on the results of endoscopic ultrasonography and liver scintigraphy analysis.	J Gastroenterol Hepatol	18	309-14	2003
Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, Sato Y.	Adhesion molecules and CXC chemokines in endotoxin-induced liver injury.	Fukushima J Med Sci	49(1)	1-14	2003
Rai T, Ohira T, Yojo J, Takiguchi J, Shishido S, Sato Y, Nozawa Y, Masuda T.	A case of hepatic inflammatory pseudotumor with primary biliary cirrhosis.	Hepatol Res	26	249-253	2003
Nakamura N, Yoshida S, Shinzawa J, Yoshida S, Sasaki Y, Sato M, Ito T, Kumashima S, Sato Y, Abe M.	Signet ring cell lymphoma.	J Clin Exp Hematopathol	43(2)	71-6	2003
Shibukawa G, Irisawa A, Obara K, Takagi T, Yamamoto G, Hikichi T, Oyama J, Sato N, Saito A, Takiguchi F, Sakamoto H, Sato Y.	Variceal recurrence after endoscopic sclerotherapy associated with the perforating veins in lower esophagus independently.	Hepato-Gastroenterology	in press	in press	in press
Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y.	High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis.	Hepatol Res	in press	in press	in press
Tojo J, Ohira H, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Shishido S, Sato Y, Kasukawa R.	Autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus.	Internal Med	in press	in press	in press
Biswas KK, Endo R, Suzuki K, Maruyama I, et al.	Membrane Cholesterol but not putative receptors mediates anandamide-induced hepatocyte apoptosis.	Hepatology	38	1167-77	2003
加藤章信, 鈴木一幸, 他:	肝性脳症の機序と潜在性肝性脳症の診断	肝胆膵	47	63-73	2003
遠藤龍人, 鈴木一幸, 他	劇症肝炎の内科的治療	日本アフェレーシス学会誌	22	151-9	2003
岩井正勝, 鈴木一幸, 他	肝不全の輸液療法と栄養補給	臨床と研究	80	1006-12	2003
滝川康裕, 鈴木一幸, 他	劇症肝炎の動向	臨床医	29	566-569	2003
滝川康裕, 鈴木一幸, 他.	胆汁酸によるアポトーシス誘導と細胞生存シグナル経路	肝胆膵	46(1)	27-34	2003
滝川康裕, 鈴木一幸	我が国における急性肝不全の現況とバイオ人工肝への期待	細胞	35	459-62	2003
滝川康裕, 鈴木一幸	肝炎	薬局	54	947-54	2003

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
R Unno et al.	Progression of autoimmune-mediated hepatic lesions in a murine graft-versus-host reaction by neutralizing IL-10.	Hepato Res	25	423-34	2003
Nakamura K.	Gender-related differences in concanavalin A-induced liver injury and cytokine production in mice.	Hepato Res	27	221-9	2003
Nakamura K.	High molecular weight but not low molecular weight hyaluronan prevents T cell mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice.	J Gastroenterol	in press	in press	2004
Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Groh V, Spies T, Kimura R, Miyagi T, Mochizuki K, Sasaki Y, Hayashi N.	Expression and role of MICA and MICB in human hepatocellular carcinomas and their regulation by retinoic acid.	Int J Cancer	104	354-61	2003
Suzuki T, Takehara T, Ohkawa K, Ishida H, Jinushi M, Miyagi T, Sasaki Y, Hayashi N.	Intravenous injection of naked plasmid DNA encoding hepatitis B virus (HBV) produces HBV and induces humoral immune response in mice.	Biochem Biophys Res Commun	300	784-8	2003
Jinushi M, Takehara T, Kanto T, Tatsumi T, Groh V, Spies T, Miyagi T, Suzuki T, Sasaki Y, Hayashi N.	Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on interferon $\alpha$ -stimulated dendritic cells in NK cell activation: Impairment in chronic hepatitis C virus infection.	J Immunol	170	1249-56	2003
Miyagi T, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Suzuki T, Jinushi M, Sugimoto Y, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N.	CD1d-mediated stimulation of natural killer T cells selectively activates hepatic natural killer cells to eliminate experimentally disseminated hepatoma cells in murine liver.	Int J Cancer	106	81-9	2003
Iyoda K, Sasaki Y, Horimoto M, Toyama T, Yakushijiin T, Sakakibara M, Takehara T, Fujimoto J, Hori M, Wands JR, Hayashi N.	Involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase cascade in hepatocellular carcinoma.	Cancer	97	3017-26	2003
Takehara T, Takahashi H.	Suppression of Bcl-xL deamidation in human hepatocellular carcinomas.	Cancer Res	63	3054-7	2003
Hosui A, Ohkawa K, Ishida H, Sato A, Nakanishi F, Ueda K, Takehara T, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N.	Hepatitis C virus core protein differentially regulates the JAK-STAT signaling pathway under interleukin-6 and interferon- $\gamma$ stimuli.	J Biol Chem	278	28562-71	2003
Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Groh V, Spies T, Suzuki T, Miyagi T, Hayashi N.	Autocrine/paracrine IL-15 that is required for type I IFN-mediated dendritic cell expression of MHC class I-related chain A and B is impaired in hepatitis C virus infection.	J Immunol	171	5423-9	2003
Nagaki M, Naiki T, Brenner DA, Osawa Y, Imose M, Hayashi H, Banno Y, Nakashima S, Moriwaki H.	Tumor necrosis factor $\alpha$ prevents tumor necrosis factor receptor-mediated mouse hepatocyte apoptosis but not Fas-mediated apoptosis: role of NF- $\kappa$ B.	Hepatology	32	1272-9	2000
Osawa Y, Banno Y, Nagaki M, Brenner DA, Naiki T, Nozawa Y, Nakashima S, Moriwaki H.	TNF- $\alpha$ induced sphingosine 1-phosphate inhibits apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in human hepatocytes.	J Immunol	167	173-80	2001



著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda S, Nagaki M, <u>Moriwaki H.</u>	Staphylococcal enterotoxin B induces hepatic injury and lethal shock in endotoxin-resistant C3H/HeJ mice despite a deficient macrophage	J Endotoxin Res	8	253-61	2002
Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Takahiko Asano, Nozawa Y, <u>Moriwaki H</u> , Nakashima S.	TNF- $\alpha$ -induced IL-8 production via NF- $\kappa$ B and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes.	Infect Immun	70	6294-301	2002
Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Nozawa Y, <u>Moriwaki H</u> , Nakashima S.	Expression of the NF- $\kappa$ B target gene x-ray-inducible immediate early response factor-1 short enhances TNF- $\alpha$ -induced hepatocyte apoptosis by inhibiting Akt activation.	J Immunol	170	4053-60	2003
Imose M, Nagaki M, Naiki T, Osawa Y, Brenner DA, Asano T, Hayashi H, Kato T, <u>Moriwaki H.</u>	Inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt is essential for massive hepatocyte apoptosis induced by tumor necrosis factor $\alpha$ in mice.	Liver Int	23	386-96	2003
Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, Watanabe T, Yasuda H, <u>Yoshihira M.</u>	Combined interferon $\alpha$ 2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial.	J Gastroenterol	38	567-672	2003
井上和明, 山田雅哉, 井上紫津子, 大石祐希, 安田 宏, 与芝 真.	ラミブジン耐性慢性B型肝炎患者に対するアデフォビルの使用経験.	肝臓	44(8)	428	2003
Tanaka T, Inoue K, Abe A, Nuriya Y, Hayashi Y, Aoki Y, Kawaguchi R, Kubota K, <u>Yoshihira M.</u>	Significance of Low Level Hepatitis B Virus Infection in Patients with Hepatitis C Liver Disease.	J Med Virol	in press	in press	in press
仲野俊成, 廣原淳子, 有田清三郎	原発性胆汁性肝硬変の予後(2)日本における長期予後の推移と病期進展の要因.	臨床消化器内科	18	601-608	2003

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Ishibashi H.</u> , Shimoda S, Shigematsu H, Nakamura M.	Induction of T cell Anergy by Antigen Peptide Analogue in Primary Biliary Cirrhosis.	Tsuji T, Meyer zum Büchenfelde KH (eds)	General Aspects of Molecular Biology and Immunology for the treatment of Intractable Liver Diseases	Elsevier Science BV	Tokyo	2002	
Takehara T, <u>Hayashi N.</u>	Bcl-xL as a critical apoptosis antagonist in hepatocyte and hepatocellular carcinoma.	Okita K. Springer-Verlag	Frontiers in Hepatology	Stem Cell and Liver Regeneration	Tokyo	2004	57-64

## V. 班員名簿

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
難治性の肝疾患に関する調査研究 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	戸田 剛太郎	東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科	教授
分担研究者	大西 三朗	高知大学消化器病態学	教授
	小侯 政男	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
	中沼 安二	金沢大学大学院医学系研究科がん細胞学（形態機能病理学）	教授
	藤原 研司	埼玉医科大学消化器・肝臓内科	教授
	幕内 雅敏	東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科	教授
研究協力者	池田 有成	東京厚生年金病院内科	部長
	石井 裕正	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	石橋 大海	国立病院長崎医療センター	臨床研究センター長
	井廻 道夫	昭和大学医学部第二内科	教授
	沖田 極	山口大学医学部先端分子応用医科学講座（消化器病態内科学）	教授
	恩地 森一	愛媛大学医学部第三内科	教授
	各務 伸一	愛知医科大学消化器内科	教授
	清澤 研道	信州大学医学部内科学第二	教授
	熊田 博光	虎の門病院消化器科	部長
	栗山 茂樹	香川大学医学部第三内科	教授
	酒井 浩徳	国立病院九州医療センター消化器科	医長
	向坂 彰太郎	福岡大学医学部第三内科	教授
	佐藤 由紀夫	福島県立医科大学医学部内科学第二講座	教授
	白鳥 康史	岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科	教授
	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科	教授
	田中 直見	筑波大学医学専門学群臨床医学系消化器内科	教授
	坪内 博仁	宮崎大学医学部第二内科	教授
	中村 公英	旭川医科大学第二内科	助教授
	西口 修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科学	助教授
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	教授
	松井 陽	筑波大学医学専門学群 臨床医学系小児科学	教授
	宮川 浩	帝京大学医学部溝口病院第4内科	助教授
	森實 敏夫	神奈川歯科大学附属病院内科	教授
	森脇 久隆	岐阜大学医学部消化器病態学講座消化器病態学分野	教授
	与芝 真	昭和大学藤が丘病院消化器内科	教授
	渡辺 明治	富山医科薬科大学医学部第三内科	教授
	渡部 幸夫	国立相模原病院内科	医長
オブザーバー	市田 隆文	新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター	助教授
	鹿毛 政義	久留米大学医学部病理学	教授
	金子 周一	金沢大学大学院医学系研究科消化器内科	助教授
	柴田 実	NTT東日本関東病院消化器内科	内科部長
	滝川 一	帝京大学医学部内科	教授
	廣原 淳子	関西医科大学第三内科	助手
	藤澤 知雄	国際医療福祉大学附属熱海病院	病院長
事務局	銭谷 幹男	東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 TEL 03-3433-1111 内 3212 FAX 03-3435-0569 e-mail hankaigi@iikei.ac.jp	助教授
経理事務担当者	牧村 壽治	東京慈恵会医科大学 学事部 研究支援課 TEL 03-3433-1111 内 2567 FAX 03-3431-6476 e-mail makimura@iikei.ac.jp	主査

平成15年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
難治性の肝疾患に関する調査研究 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	戸田 剛太郎	東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科	教授
分担研究者	大西 三朗	高知大学消化器病態学	教授
	小俣 政男	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
	中沼 安二	金沢大学大学院医学系研究科・医学部 がん細胞学（形態機能病理学）	教授
	藤原 研司	埼玉医科大学消化器・肝臓内科	教授
	篠内 雅敏	東京大学大学院医学系研究科肝胆膵外科・人工臓器移植外科	教授
研究協力者	池田 有成	東京厚生年金病院内科	部長
	石井 裕正	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	石橋 大海	国立病院長崎医療センター	臨床研究センター長
	井廻 道夫	昭和大学医学部第二内科	教授
	沖田 極	山口大学医学部先端分子応用医科学講座（消化器病態内科学）	教授
	恩地 森一	愛媛大学医学部第三内科	教授
	各務 伸一	愛知医科大学消化器内科	教授
	清澤 研道	信州大学医学部内科学第二	教授
	熊田 博光	虎の門病院消化器科	部長
	栗山 茂樹	香川大学医学部第三内科	教授
	酒井 浩徳	国立病院九州医療センター消化器科	医長
	向坂 彰太郎	福岡大学医学部第三内科	教授
	佐藤 由紀夫	福島県立医科大学医学部内科学第二講座	教授
	白鳥 康史	岡山大学大学院医歯学総合研究科消化器・肝臓・感染症内科	教授
	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科	教授
	田中 直見	筑波大学医学専門学群臨床医学系消化器内科	教授
	坪内 博仁	宮崎大学医学部第二内科	教授
	中村 公英	旭川医科大学内科学第二講座	助教授
	西口 修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科学	助教授
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子治療学	教授
	松井 陽	筑波大学医学専門学群 臨床医学系小児科学	教授
	宮川 浩	帝京大学医学部溝口病院第4内科	助教授
	森實 敏夫	神奈川歯科大学附属病院内科	教授
	森脇 久隆	岐阜大学医学部消化器病態学講座消化器病態学分野	教授
	与芝 真	昭和大学藤が丘病院消化器内科	教授
	渡辺 明治	富山医科薬科大学医学部第三内科	教授
	渡部 幸夫	国立相模原病院内科	医長
オブザーバー	滝川 一	帝京大学医学部内科	教授
	廣原 淳子	関西医科大学第三内科	助手
事務局	銭谷 幹男	東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 TEL 03-3433-1111 内 3212 FAX 03-3435-0569 e-mail hankaigi@jikei.ac.jp	助教授
経理事務担当者	牧村 壽治	東京慈恵会医科大学 学事部 研究支援課 〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 TEL 03-3433-1111 内 2567 FAX 03-3431-6476 e-mail makimura@jikei.ac.jp	主査