

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

HBV キャリアないし B 型慢性肝炎重症化の病態と治療

研究協力者 与芝 真彰 昭和大学藤が丘病院消化器内科 教授

共同研究者

井上和明、安田 宏

昭和大学藤が丘病院消化器内科

A. 研究目的

慢性 B 型肝炎の治療として今日では核酸アナログのラミブジンがウイルス増殖を確実に抑制しうる有効な薬剤として長期投与が行われるようになってきている。しかし、6 ヶ月以上ラミブジンを使用すると耐性株が出現し breakthrough hepatitis の発症が問題とされている。最近本邦では耐性株が出現した場合の治療としてアデフォビルの使用が認可された。しかしアデフォビルも長期使用すると耐性株の出現がすでに報告されている。従って短期的な抗ウイルス剤の使用によりウイルスの増殖を永続的に停止させ、セロコンバージョンをおこす治療が最も望ましい治療であるといえる。ステロイド中断+インターフェロン療法はその目的にかなうものであるが、一部の症例では有効であっても、重症化する危険性もあり、十分なウイルス学・免疫学的な解析が行われる前に顧みられることのない治療となっている。我々は HBV キャリアの重症化例・劇症化例を解析することにより、シェーブに先行して急速なウイルス増殖が起こることを見いだした。ラミブジンを短期間投与後、中断すると一端抑えられたウイルス増殖が再開され、しばしばシェーブを起こしこの際にラミブジンやインターフェロンなどの抗ウイルス剤で治療する過程を繰り返すと 60% 以上の症例で永続的なウイルス増殖の停止とセロコンバージョンを起こしうることをこれまでに報告してきた。今回はラミブジン中断後に HBV の増殖に対して生じる免疫応答を経時的 cDNA マイクロアレイを用いて解析して、今後より有効で安全な治療を確立するための分子基盤を構築することを目的とした。

B. 研究方法

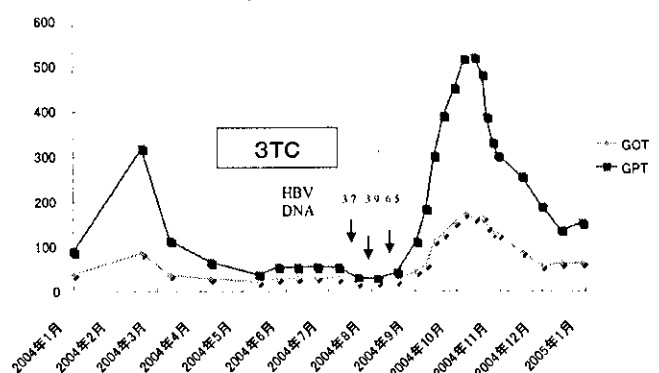
対象症例はラミブジン中断後に抗ウイルス療法を行いウイルス増殖が停止したセロコンバージョンがおこり肝機能の正常化した 1 例（46 歳女性）と慢性 B 型肝炎として治療中の 3 症例（男性 2 例、女性 1 例、平均年齢 33.7 歳）の計 4 例である。慢性肝炎として治療中の 3 例はラミブジン投与開始前には全例 HBe 抗原陽性でかつウイルス量も 8.7 以上であった（TMA 法）これらの症例に 3TC 投与を行い、3TC 投与中断後に RNA 抽出用の採血管（PAXgene blood

RNA tube）を用いて経時的に採血を行い、血中よりカラムを用いて mRNA を抽出した。また mRNA の quality control はリボゾーマル RNA を用いて行った。その後抽出した mRNA を cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現の検討に供した。

C. 研究結果

治療により肝機能が正常化し、1 例では発現の上昇している遺伝子が 10 個、発現の低下している遺伝子が 10 個認められた。発現の上昇している遺伝子のうち 4 つはインターフェロン関連のものであった。一方発現の低下しているものには chemokine (C-C motif)、receptor 3 (CCR3) やグランザイム、IL-2 レセプターなどが認められた。この中でも 2 倍以上発現の上昇した遺伝子と 1/2 以下に発現の低下した遺伝子はそれぞれ HLA-DQA1、2.65 (M34996) と CCR-3、0.41 (U28694) であった。慢性肝炎 3 例に遺伝子発現の pattern に共通する特徴が認められた。まず 3TC 中断後にウイルス増殖と同時にインターフェロン系の遺伝子の発現レベルが一過性に上昇する。一方 CTL のメディエーターであるグランザイム B は観察期間中一貫して高い発現レベルを示した。一例の経過図を図 1 に示す。

図 1. 26 year-old male



D. 考察

今日までの B 型肝炎ウイルスに対する感染免疫研究は獲得免疫（細胞障害性 T 細胞、中和抗体）の反応を中心に行われ、例えば慢性肝炎では急性肝炎やその回復例よりも細胞障害性 T 細胞の反応が弱いことが主として CTL assay により証明されてきた。しかし感染に対する防御反応の第一線である自然免疫系との関連は未だ十分に研究されておらず、持続感

染の成立と自然免疫との関連は全く明らかにされていない。自然免疫系におけるウイルスの pathogen associated molecular pattern として代表的なものは2本鎖RNAであり、Toll-like receptor 3やRIG-Iにより認識されることが知られている。さらにこれ以外にも2本鎖RNAの細胞内の認識機構の存在が想定されている。いずれのシステムで認識されるにせよシグナルは最終的にはIRF-3のリン酸化とIFN β の産生に集約される。HBVはその複製中間体として一本鎖RNAを作るが、これが一つのPAMPとして自然免疫系に認識される可能性は十分に考えられる。HBVのようなDNAウイルスでも、その増殖は自然免疫系を介して認識されてインターフェロン系を誘導する可能性が今回の検討により示された。

E. 結論

今回の研究を通してHBVの増殖を自然免疫系が認識し、インターフェロンを誘導して生体防御に当たっている可能性が示された。HBVが自然免疫系にどのように認識されるか、また自然免疫系に対してHBVが如何なる影響を与えるかを検討することは、持続感染機構の解明や今後の治療の基盤を築く上で重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

自己骨髄細胞を用いた肝臓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病院長

山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：我々はより多くの肝不全患者を救命するために、生体肝移植前に行うブリッジ的な治療法として『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』の臨床開発を進めたいと考え研究を行ってきた。(自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法)の臨床応用を進める基盤モデルとして骨髄細胞から肝細胞への分化評価モデル(GFP/CCl4 モデル)の開発し、骨髄細胞が持続的肝障害の肝硬変時に肝臓に遊走され肝細胞へ分化・増殖することを明らかにした(JB 2003、特公 2003-70377)。さらにこのモデルの解析を通じ、骨髄細胞移植により生存率の回復、また肝線維化の改善を発見した(Hepatology 2004、この発見は Wiley 社より Hepatology News Alert 記事とし世界に発信された)。さらに骨髄細胞を用いた再生療法をより効率的に行うための骨髄細胞の肝細胞への分子制御機構を Micro array-Self Organization Map (SOM) 解析法にて解析した (FEBS letters 2004、生データは <http://liver-project.med.yamaguchi-u.ac.jp/research>のサイトでホームページにて公開している)。また我々の開発した Liv8 抗体は骨髄中の肝再生に有効な分画の分離に有効であることが明らかになった(BBRC 2004)。今後は抗原同定を進め人抗体を作ることで、効率的な再生療法の臨床開発が期待できる。

これらの基礎研究成果を基盤に約2年の月日をかけ臨床研究の準備を進め平成15年11月14日に国内初の(自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法)のPhase I 臨床研究を開始した。臨床研究の対象は(75歳以下、非代償性肝硬変症、ビリルビンの値は3mg/dl以下、血小板5万以上、肝臓はコントロールされていること、また心肺機能正常)が基本的な適応である。実際のプロトコールは、全身麻酔下にて、自己骨髄細胞を400ml分離し末梢静脈より投与する。採取した骨髄液は濃縮器セルプロセッサ Cytomate を使用し骨髄細胞を濃縮・洗浄し、患者の静脈より投与し、その後血液検査、画像検査等により肝臓機能の改善について評価する。この臨床研究の開始はNHK等の報道機関にて報道され、多くの肝不全患者から期待されている。現在までに8例の患者に施行し副作用の発生はない。また肝臓機能について長期に経過観察しえた6症例についての解析をしたところ、(術前、1ヶ月、6ヶ月のエンドポイントでの評価では、平均値で血清アルブミン値は15.2%(1ヶ月後)、および8.7%(6ヶ月後)上昇、血小板値は19.8%、および18.9%上昇、また肝線維化の評価として血清プロコラーゲンⅢ型ペプチド値は9%および12.3%減少と肝線維化の改善傾向を確認した。また骨髄細胞投与1ヶ月後の肝生検組織において肝再生マーカー蛋白の発現より肝再生も誘導されたと考えられた。この結果は、肝移植以外に有効な治療法がない肝不全患者に対し、自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の有効性を示し、また安全性が確認された。

共同研究者

坂井田 功
山口大学医学部消化器病態内科学 助教授
山崎 隆弘
山口大学医学部附属病院第一内科 助手
寺井 崇二
山口大学医学部消化器病態内科学 助手

A. 研究目的

C型肝炎の蔓延とともに近年肝疾患が増加している。それとともに肝不全(肝硬変、肝臓癌、劇症肝炎)患者が増加している。現在肝不全患者に対しては日本においては生体肝移植が行われているが、手術侵襲の問題、ドナーの問題などまだまだ障害が多い。また今後高齢者を対象とした医療を行うには、より侵襲の少ない移植にかわる次世代の再生医療技術の開発が急務である。人剖検例にいて骨髄中に存在す

る細胞が肝細胞へ分化転換することが報告された。また肝臓は胎児期において二次造血の場であるなど、骨髄細胞から肝細胞への分化の可塑性は存在すると考えられる。我々はその機序を解明し、さらに実際に人の治療に応用するために、新たに骨髄細胞から肝細胞への分化転換についてその分化転換の機序を解明するために、GFP/CCl4 model を用い骨髄細胞から肝細胞への分化転換について評価した。さらに基盤研究を進めるとともに、トランスレーショナル研究の一環として、臨床研究『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』のPhase I 臨床研究の行うべく準備を行い平成15年11月よりPhase I 臨床研究を開始した。

B. 研究方法

基礎研究

GFP/CCl4 モデルの解析を通じ以下の基礎研究を行

った (J Biochem 2003 Oct; 134(4):551-8. 特公 2003-70377)。

※骨髄細胞の肝細胞への分化に関与する細胞外マトリックスの解析と肝線維化改善効果に対する解析
骨髄細胞の投与により、肝線維化の改善が認められたことより、この機序についてさらに解析する。実際に Matrix Metalloproteinase(MMP)-9 の発現が増加していたことよりさらに In situ zymography を行い肝線維化改善について評価した。

※骨髄細胞の肝細胞への分化に関与する遺伝子群の解析

効率的な骨髄細胞の肝細胞への分化制御機構を解析するために、すでに開発した GFP/CC14 モデルの解析を通じて、骨髄由来幹細胞の肝細胞への分化過程に関与する遺伝子群を同定する。DNA chip を用いた Micro array により遺伝子発現のプロファイリングを行い、さらに統計学的理論の一つである Self Organization Map (SOM) 解析を用い遺伝子群を抽出した。

※胎児肝特異抗体の認識する抗原分子の同定
既に作製済みの 10 種類以上の胎児肝を認識するモノクローナル抗体のうち、特に Liv8 抗体の抗原については、骨髄中の肝幹細胞の同定に使用できる抗体になりえるかを評価した。

臨床研究

今回の臨床研究では、非代償性肝硬変症を以下の適応を満たす対象患者 (75 歳以下、非代償性肝硬変症、ビリルビンの値は 3mg/dl 以下、血小板数 5 万以上、肝癌はコントロールされていること、また心肺機能正常) に行った。実際には自己骨髄細胞を 400ml 分離し、末梢静脈より投与する。濃縮器 cell プロセッサ、サイトメイトを使用し骨髄細胞を濃縮し、患者の静脈より投与する、毎週血液検査を施行し、肝不全の発生についてモニターしていく。また画像的にも腹部エコー検査等にて、肝再生の促進の有無について評価する。また短期間の副作用の出現について注意するとともに、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月ごとの肝機能に対する改善について評価していく。基本的には Phase1 の臨床研究であり安全性について十分注意する。また可能であれば、患者の同意の上、エコー下肝生検を行い肝臓の状態について、組織学的変化を検討していく。また免疫染色を行い、実際に骨髄細胞投与により肝再生が誘導されたかを評価する。また肝線維化の改善の有無については、血液マーカーを用いて評価する。

(倫理面への配慮)

山口大学動物委員会の承認の下、実験動物取り扱いプロトコルに従い実験は行われた。また実際の自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法は、ドナー細胞

として自己骨髄細胞を使用する。また分離した骨髄細胞には分離後遺伝子操作、サイトカイン等を含め培養操作は加えない。このため自己血輸血とほぼ同様の安全性で行えると考え。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プロトコルを申請し臨床研究の承認を受けており、さらに臨床研究の参加希望の患者さんに対しては、基本的には Phase1 の安全性試験であるということ十分に本人、患者家族に説明の上インフォームドコンセントを取得ののちに行うこととした。

C. 研究結果

※骨髄細胞の肝細胞への分化に伴う肝線維化の改善
GFP/CC14 model において骨髄細胞の肝細胞への分化とともに、シリウスレッド染色での評価により肝線維化が改善していた。この結果は骨髄細胞の投与による肝硬変症に対する肝線維化改善効果というあらたな可能性を示した。

※骨髄中の肝臓再生に有用な細胞群

胎児肝特異的な分子マーカーを単離する目的で、胎生期 11.5 日 (E11.5) のマウス肝を抗原にして複数のモノクローナル抗体を作製してきた。抗 Liv2 と命名した抗体は、マウス肝芽細胞を特異的に認識する (Dev. Biol. 250, 332-347, 2002)。抗 Liv8 抗体は、CD45 陽性細胞を認識し大きく認識し、血球系細胞と非血球系細胞の分離に有用な抗体である。今回の肝硬変マウスへの移植では骨髄中の Liv8 抗体陰性分画が肝再生、肝線維化改善に有用な細胞群であることが明らかになった。

※国内初の自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の Phase1 臨床研究の開始 (平成 15 年 11 月 14 日) その後の経過

既に平成 13 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。平成 14 年よりは実際に臨床研究を行うための細胞療法部関連の設備、器具を整え、臨床研究の準備を行ってきた。平成 15 年 11 月 14 日、国内第 1 例目の自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の第 1 相試験を開始した。平成 17 年 2 月現在、合計 8 症例に対して施行し、副作用の発生はない。この研究の開始は NHK 等の報道機関にて報道され、多くの肝不全患者から期待されている。また肝機能について長期に経過観察しえた 6 症例についての解析をしたところ、(術前、1ヶ月、6ヶ月のエンドポイントでの評価では、平均値で血清アルブミン値は 15.2%(1ヶ月後)、および 8.7%(6ヶ月後)上昇、血小板値は 19.8%、および 18.9%上昇、また肝線維化の評価として血清プロコラーゲン III 型ペプチド値は 9%および 12.3%減少と肝線維化の改善傾向を確認した。また骨髄細胞投与 1ヶ月後の肝生検組織にお

いて肝再生マーカー蛋白の発現より肝再生も誘導されたと考えられた。

D. 考察

1. 基礎研究について

骨髄中に肝幹細胞の同定、また分化転換の目的のため、骨髄細胞から肝細胞への *in vivo* 分化評価モデル(GFP/CCl4 MODEL)を開発しさらに詳細に解析した。さらにこのモデルを基盤とした解析を通じ、骨髄細胞移植により生存率の回復、また肝線維化の改善を発見し、肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の有効性の論理的な根拠を明確にした。さらに骨髄細胞を用いた再生療法をより効率的に行うための骨髄細胞の肝細胞への分子制御機構を Micro array-Self Organization Map(SOM)解析法にて解析した。この遺伝子解析は骨髄細胞が肝細胞への分化する過程での遺伝子の変化についてまとめたものであり、効率的な肝臓再生療法の開発のため非常に有用なデータベースを今回得ることができた。

2. 臨床研究『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』

基礎研究を基盤にし、実際の臨床研究への準備を行ってきた。十分に準備、実際の臨床の現場でのシミュレーションを行った上、平成 15 年 11 月 14 日より自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の PhaseI 臨床研究を開始した。現在までに 8 症例を経験した。現時点においては、安全性評価の PhaseI 研究であるが、現在までの検討では、副作用もなく安全に施行できている。また被験者の肝機能は改善傾向を認めており、現在生体肝移植以外に根本的な治療法のない、末期肝硬変、肝不全患者に対する、移植に代わる再生療法の一つになる可能性がある。今後症例を重ね PhaseI からさらに進めていき、さらに多施設の臨床研究を推進することで有効性等を評価し、次世代の再生療法の開発を目指す。

3. トランスレーショナル研究の推進

今後も基礎研究も、臨床研究と併せ行っていく、再生医療のための基盤技術の開発を進める。また基礎研究を通じた骨髄細胞から肝細胞への分化制御機構の解析を通じた基礎研究からは、さらに脾臓、小腸再生療法への応用可能な技術の開発の可能性もある。また発生期の肝幹細胞である肝芽細胞に関わるツールや知見は、成体に存在する肝幹細胞の同定・分離や培養法の開発に有効であり、今後期待される再生療法の開発に活用可能と考えられる。

E. 結論

我々は基礎研究を基盤とし、PhaseI 臨床研究を推進してきた。今後はさらに、基礎、臨床研究の両方を基盤とした『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法』を推進し、次世代に有効な治療法にするべく研究を推進していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada, 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. BBRC 313:1110-1118, 2004
- 2) Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. Life Sci. 2004 Mar 19;74(18):2251-63
- 3) Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M, Iizuka N, Toda T, Terai S, Sakaida I, Oka M, Nakamura K, Okita K. Proteomic profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected with hepatitis C virus. Proteomics 2004 Jul;4(7):2111-6.
- 4) Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1304-11.
- 5) Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. FEBS Lett. 2004 Dec 3;578(1-2): 10-20.
- 6) Takami T, Terai S, Yokoyama Y, Tanimoto H, Tajima K, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I, Nishina H, Thorgeirsson SS, Okita K Human homologue of Maid (HHM) is a useful marker protein in hepatocarcinogenesis. Gastroenterology 2005 in press
- 7) 山崎 隆弘、木村 輝昭、浦田 洋平、丸本 芳雄、青山 浩司、石川 剛、田島 邦彦、横山 雄一郎、大森 薫、川口 浩太郎、高見 太郎、土屋 昌子、山口 裕樹、寺井 崇二、黒川 典枝、坂井田 功、沖田 極 肝細胞癌に対する新バルーンマイクロカテーテルを用いたリピオドール併用肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法 肝臓 45-9 : 505-506, 2004
- 8) 寺井 崇二、大森 薫、石川 剛、青山 浩司、高見 太郎、横山 雄一郎、田島 邦彦、坂井田 功、沖田 極 自己骨髄細胞に対する肝硬変症に対する肝臓再生療法 治療学 Vol

38-10,114-115, 2004

- 9) 寺井 崇二、石川 剛、大森 薫、青山 浩司、坂井田 功、沖田 極
骨髓細胞から肝細胞への分化制御機構の解析とその臨床応用 GI Resaerch 12:117-125,2004
- 10) 寺井 崇二、坂井田 功、沖田 極
肝硬変治療の新たなストラテジー—自己骨髓細胞を用いた肝臓再生療法—
炎症と免疫 Vol 12-6 :66-73, 2004
- 11) 沖田 極、寺井 崇二、坂井田 功
医学と医療の最前線 骨髓幹細胞移植による肝疾患の治療 日本内科学会誌 2005 in press

2. 学会発表

- 1) 寺井 崇二、坂井田 功、沖田 極
自己骨髓細胞を用いた肝臓再生療法の臨床応用研究 (PhaseI) 日本消化器病学会誌 Vollol, A56
第90回日本消化器病学会総会シンポジウム7
消化器疾患における再生医療応用の現状
- 2) 寺井 崇二 シンポジウム
自己骨髓細胞を用いた肝臓再生療法の基礎的検討と臨床への展開
第7回移植遺伝子工学研究会(当番世話人 磯部 光章、平成16年9月16日)
岡山市コンベンションセンター(第40回日本移植学会)
- 3) Sakaida I, Shen J, Uchida K, Aoyama K, Ishikawa T, Terai S, Okita K. Leptin enhanced TNF- α production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. Hepatology 40-4,196A, 2004 (AASLD 2004)
- 4) Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Omori K, Sakaida I, Nishina H, Okita K. Fibroblast growth factors enhance the repopulation and differentiation of bone marrow cells into hepatocyte. Hepatology 40-4,380A, 2004 (AASLD 2004)
- 5) Yokoyama Y, Terai S, Omori K, Aoyama K, Ishikawa T, Takami T, Sakaida I, Nishina H, OKita K. Proteomic analysis of serum protein in carbon tetrachloride treated mice transplanted bone marrow cells. Hepatology 40-4, 382A, 2004 (AASLD 2004)
- 6) Sakaida I, Tsuchiya M, Okamoto M, Terai S, Okita K. The effect of late evening snack in patients with liver cirrhosis. Hepatology 40-4, 632A, 2004 (AASLD 2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
寺井崇二、高見太郎、坂井田 功、沖田 極
特許出願 2004-267065 新規肝細胞癌の腫瘍マーカー抗 HHMIgG の発見
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
本研究プロジェクトで作製された抗 Liv2 抗体と MAP キナーゼ関連分子特異抗体が、2002年7月より(株)生物医学研究所から発売されている。

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

劇症肝炎に対する生体部分肝移植

分担研究者 幕内 雅敏 東京大学大学院医学系研究科臓器形態外科学講座
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 28 例で、男性 15 例、女性 13 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 4 例、亜急性型 23 例、late onset hepatic failure 1 例で、原因としては原因不明が 20 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 14 例、左葉グラフト 12 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 31 ヶ月現在、27 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、移植適応が広がった。

共同研究者

菅原寧彦	東京大学肝胆膵外科、 人工臓器移植外科 助教授
松井郁一	東京大学肝胆膵外科、 人工臓器移植外科

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 9 月までに 292 例の生体部分肝移植を施行した。成人例（18 歳以上）219 例、小児例 73 例で、成人例中 25 例、小児例中 3 例が劇症肝炎に対しての肝移植であり、これら 28 例を対象とした。症例の内訳は男性 15 例、女性 13 例で、年齢は 8-64 歳（平均値 43 歳）、体重は 32-84kg（56kg）であった。脳症発現までの日数でみると急性 4 例、亜急性 23 例、LOHF1 例であった。脳症の程度としては、脳症 I 4 例、II 12 例、III 9 例、IV 3 例であり、脳症 V 度は移植非適応としている。劇症肝炎に至る原因別では、原因不詳 20 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、適切なドナーがない、すでに平坦脳波等の理由で、15 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液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）、直接ビリルビン 1.9-21.6 mg/dl（8.6 mg/dl）、ALT 16-10560 IU/(275 IU/l)、プロトロンビン時間 11.9-28.6 秒（16.9 秒）、白血球 2800-19700×10³（6200×10³）。

ドナーの内訳は男性 16 例、女性 12 例で、年齢は 18-57 歳（平均値 36 歳）、体重は 45-82kg（57kg）であった。患者との関係では、兄弟が 10 例と最も多く、ついで、子供 10 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、28 例中 25 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14例で、以下左葉グラフト(尾状葉加を含む)12例、後区域グラフト2例であった。グラフト重量は276-777g(523g)で、これは患者およびドナーの標準肝容積の各々、24%-73%(46%)、に相当した。手術時間は560-970(818)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28例は全例退院した。在院日数は24-218(65)日であった。観察期間7-79(平均30)ヶ月で、27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28例中20例(71%)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11例(39%)で合併症としてはもっとも多く見られた。1例においてOKT3を必要とするステロイド抵抗性の急性拒絶を認めたが、この患者を除くとステロイドパルス療法に反応良好であった。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4例(14.2%)、胆管吻合部狭窄は3例(10.7%)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。

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Miwa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。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、late onset hepatic failure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

植が必要な症例との見極めである。

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で、感染症からの敗血症など多臓器不全にまで至っておらず、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いる。具体的には劇症肝炎を疑った時点で一報いただき、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III度の段階で準備を始めるとIV度はもうすぐそこであり、いつ移植禁忌のV度のなってもおかしくないので、可能な限り脳症が軽い段階で移植準備をすすめ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、成人に対して十分可能であるが、十分生存を見込める症例を注意深く選択する必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Mizuta K, Kawarasaki H. Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb; 51(55): 192-4.
- 2) Ohkubo T, Sugawara Y, Imamura H, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Early recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb; 51(55): 237-8.
- 3) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jan-Feb; 51(55): 243-4.
- 4) Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Central pontine myelinolysis after living donor liver transplantation.

- Hepatogastroenterology. 2004 Jan-Feb; 51(55): 247-8.
- 5) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M. Spleen volume and platelet number changes after living donor liver transplantation in adults. *Hepatogastro- enterology*. 2004 Jan-Feb;51(55):262-3.
 - 6) Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, Nakanuma Y, Futagawa S, Makuuchi M, Yamaoka Y. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res*. 2004 Jan;28(1):21-29.
 - 7) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors. *Liver Transpl*. 2004 Jan;10(1):129-33.
 - 8) Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Volume regeneration after right liver donation. *Liver Transpl*. 2004 Jan; 10(1): 65-70.
 - 9) Torzilli G, Makuuchi M. Ultrasound-guided finger compression in liver subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Endosc*. 2004 Jan;18(1):136-9.
 - 10) Guo L, Fujino M, Kimura H, Funeshima N, Kitazawa Y, Harihara Y, Tezuka K, Makuuchi M, Suzuki S, Li XK. AdCTLA-4lg combined with donor splenocytes, bone marrow cells and anti-ICOS antibody treatment induce tolerance in a rat heart transplantation model. *Transpl Int*. 2004 Jan;17(1):15-21.
 - 11) Torzilli G, Belghiti J, Makuuchi M. Differences and similarities in the approach to hepatocellular carcinoma between Eastern and Western institutions. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S1-2.
 - 12) Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M. Clinical significance of early hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S16-9.
 - 13) Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Leoni P, Gendarini A, Palmisano A, Montorsi M, Makuuchi M. Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: validation and extension of an Eastern approach in a Western community hospital. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S30-3.
 - 14) Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, Montorsi M, Makuuchi M. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S34-8.
 - 15) Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S46-52.
 - 16) Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligation diathermy: preliminary results of 16 liver resections. *World J Surg*. 2004 Feb;28(2):166-72.
 - 17) Kusaka K, Imamura H, Tomiya T, Makuuchi M. Factors affecting liver regeneration after right portal vein embolization. *Hepatogastro- enterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):532-5.
 - 18) Taniai N, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida H, Mamada Y, Kawano Y, Mizuguchi Y, Makuuchi M. Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar- Apr; 51(56): 589-91.
 - 19) Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 Mar; 198(3):366-72.
 - 20) Makuuchi M, Miller CM, Olthoff K, Schwartz M. Adult-adult living donor liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2004 Mar-Apr;8(3):303-12.
 - 21) Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Iwanari H, Ito Y, Nakano K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H. Identification of soluble NH2-terminal frag- ment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2004 Apr 1;64(7):2418-23.
 - 22) Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Makuuchi M. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004; 11(2): 84-91.
 - 23) Sakamoto Y, Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Kokudo N, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Reconstruction of hepatic or portal veins by use of newly customized great saphenous vein grafts. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Apr;389(2):110-3.
 - 24) Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N. Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts. *Liver Transpl*. 2004 Apr;10(4):541-7.
 - 25) Kokudo N, Makuuchi M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):643-57.
 - 26) Hasegawa K, Imamura H, Akahane M, Miura Y,

- Kiryu S, Ohtomo K, Makuuchi M. Administration of iodized oil resulted in impaired liver function due to enhanced portosystemic shunting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004 May-Jun;27(3):282-4.
- 27) Sakamoto Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sugawara Y, Seki M, Kokudo N, Azekura K, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Extended left hepatectomy by severing all major hepatic veins with reconstruction of the right hepatic vein. *Surg Today*. 2004;34(5):482-4.
- 28) Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Aoki T, Sano K, Minagawa M, Sugawara Y, Makuuchi M. Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. *Surgery*. 2004 May;135(5):508-17.
- 29) Guo L, Haga S, Enosawa S, Naruse K, Harihara Y, Sugawara Y, Irani K, Makuuchi M, Ozaki M. Improved hepatic regeneration with reduced injury by redox factor-1 in a rat small-sized liver transplant model. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):879-87.
- 30) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2004 Jun;39(6):563-9.
- 31) Sugawara Y, Makuuchi M. Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):715-20.
- 32) Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M. Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):743-7.
- 33) Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M. Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):771-8.
- 34) Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1481-2.
- 35) Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H, Sawada Y, Sato H, Takayama T, Sugawara Y, Makuuchi M, Iga T. Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004 Jun;36(5):1506-11.
- 36) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M. Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Jun 15;77(11):1768-70.
- 37) Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2004 Jul;139(7):766-74.
- 38) Maeda K, Murakami A, Takaoka T, Takamoto S, Sano K, Makuuchi M. Usefulness of intraoperative color doppler ultrasonography in decision making regarding conversion of an accessory hepatic vein after a Fontan-type operation. *Pediatr Cardiol*. 2004 Jul-Aug;25(4):414-6.
- 39) Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004 Aug 15;101(4): 796-802.
- 40) Shindoh J, Naruse K, Sakai Y, Makuuchi M. Efficacy of immunoadsorbent devices for maintaining hepatic function in ex vivo direct xenogenic hemoperfusion. *Int J Artif Organs*. 2004 Apr;27(4):294-302.
- 41) Yuan LW, Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, Karako H, Hasegawa K, Aoki T, Kyoden Y, Deli G, Li YG, Makuuchi M. Measurement of des-gamma-carboxy prothrombin levels in cancer and non-cancer tissue in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2004 Aug; 12(2):269-73.
- 42) Dulundu E, Sugawara Y, Sano K, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Aug 27;78(4):574-9.
- 43) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K. Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging*. 2004 Sep-Oct;29(5):603-5.
- 44) Torzilli G, Del Fabbro D, Olivari N, Calliada F, Montorsi M, Makuuchi M. Contrast-enhanced ultrasonography during liver surgery. *Br J Surg*. 2004 Sep; 91(9): 1165-7.
- 45) Sondenaa K, Kubota K, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. Successful reconstruction of segmental or subsegmental bile ducts after resection of hilar bile ducts: short- and long-term results. *Hepatogastroenterology*. 2004 Sep-Oct;51(59): 1278-81.

- 46) Chiappa AC, Makuuchi M, Zbar AP, Biella F, Vezzoni A, Torzilli G, Andreoni B. Protective effect of methylprednisolone and of intermittent hepatic pedicle clamping during liver vascular inflow occlusion in the rat. *Hepatogastroenterology*. 2004 Sep-Oct; 51(59): 1439-44.
- 47) Minagawa M, Makuuchi M, Kubota K, Kondo Y. Intraoperative three-dimensional visualization of liver vasculature by ultrasonography. *Hepatogastroenterology*. 2004 Sep-Oct;51(59):1448-50.
- 48) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Surgical approach to liver metastasis with hepatic hilar invasion. *Hepatogastroenterology*. 2004 Sep-Oct;51 (59):1467-9.
- 49) Sugawara Y, Makuuchi M. Right lateral sector graft as a feasible option for partial liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1156-7.
- 50) Kokudo N, Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Sano K, Makuuchi M. Reconstruction of isolated caudate portal vein in left liver graft. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1163-5.
- 51) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. *Liver Transpl*. 2004 Sep;10(9):1208-12.
- 52) Jiang J, Kojima N, Guo L, Naruse K, Makuuchi M, Miyajima A, Yan W, Sakai Y. Efficacy of engineered liver tissue based on poly-L-lactic acid scaffolds and fetal mouse liver cells cultured with oncostatin M, nicotinamide, and dimethyl sulfoxide. *Tissue Eng*. 2004 Sep-Oct;10(9-10):1577-86.
- 53) Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Sano K, Aoki T, Miki K, Hashimoto T, Sugawara Y, Makuuchi M. Bilioenteric reconstruction for small bile ducts without mucosa-to-mucosa alignment: long-term results. *Arch Surg*. 2004 Oct;139(10):1050-4.
- 54) Torzilli G, Gambetti A, Del Fabbro D, Leoni P, Olivari N, Donadon M, Montorsi M, Makuuchi M. Techniques for hepatectomies without blood transfusion, focusing on interpretation of postoperative anemia. *Arch Surg*. 2004 Oct;139(10):1061-5.
- 55) Saiura A, Sata M, Hiasa K, Kitamoto S, Washida M, Egashira K, Nagai R, Makuuchi M. Antimonocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates graft vasculopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Oct;24 (10):1886-90.
- 56) Midorikawa Y, Tsutsumi S, Nishimura K, Kamimura N, Kano M, Sakamoto H, Makuuchi M, Aburatani H. Distinct chromosomal bias of gene expression signatures in the progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2004 Oct 15;64(20): 7263-70.
- 57) Hashimoto T, Kokudo N, Aoki T, Natori T, Arita J, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Makuuchi M. Reconstruction of middle hepatic vein using a rotating left hepatic vein flap. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):656-60.
- 58) Li X, Hui AM, Sun L, Hasegawa K, Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Makuuchi M. p16INK4A hypermethylation is associated with hepatitis virus infection, age, and gender in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Nov 15;10(22):7484-9.
- 59) Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Kokudo N. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2004 Nov 15;78(9):1308-11.
- 60) Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, Akamatsu N, Motomura N, Takamoto S, Makuuchi M. Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Dec 22;11(1):101-103
- 61) Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M. Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver transplantation. *Yonsei Med J*. 2004 Dec 31;45(6):1076-88.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産の出願・登録状況
なし

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	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y.	Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan - Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients	Hepatol Res	29	153-9	2004
滝川 一	PSCの全国調査(診断基準を含めて)	肝胆膵	49	193-8	2004
Ohira H, Takiguchi J, Rai T, Abe K, Yokokawa J, Sato Y, Takeda I, Kanno T.	High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis.	Hepatol Res	28	137-9	2004
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	Intern Med	43	258-62	2004
Rai T, Ohira H, Tojo J, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Shishido S, Sato Y. 29, 148-152, 2004 .	Expression of human glucocorticoid receptor in lymphocytes of patients with autoimmune hepatitis.	Hepatol Res	29	148-52	2004
Rai T, Ohira H, Fukaya E, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Shishido S, Sato Y.	A case of merged idiopathic portal hypertension in course of mixed connective tissue disease.	Hepatol Res	30	18749	2004
Ohira H, Rai T, Takiguchi J, Abe K, Sato Y.	Six cases of primary biliary cirrhosis complicated by psoriasis.		30	111-5	2004
Iwadata H, Ohira H, Suzuki T, Abe K, Yokokawa J, Takiguchi J, Rai T, Orikasa H, Irisawa A, Obara K, Reiji K, Sato Y.	Hepatocellular Carcinoma Associated with Wilson's Disease.	Intern Med	43	1042-5	2004
Seo E, et al	Effective gene therapy of biliary tract cancer by a conditionally replicative adenovirus expressing Uracil phosphoribosyl-transferase (UPRT): significance of timing of 5-fluorouracil administration.	Cancer Res.		in press	
Matsuzaki Y	Alcohol abuse and Occult HBV - a risk factor for hepatocellular carcinoma (Editorial).	Hepatol. Res.		in press	
Honda A, et al. J.	Disrupted coordinate regulation of farnesoid X receptor (FXR) target genes in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis.	Lipid Res		Epub ahead of print	
Matsuzaki Y	Simultaneous determination of dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites in human serum by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry.	Steroids	69	817-24	2004
Miyazaki T, et al.	Optimal and effective oral dose of taurine to prolong exercise performance in rat.	Amino Acids	27	291-8	2004
Inoue Y, et al.	Liquid chromatography assay for routine monitoring of cellular ribavirin levels in blood. Antimicrob.	Agents Chemother	48	3813-6	2
Hakamada T et al.	Identification of novel hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte epitopes by ELISpot assay using peptides with human leukocyte antigen-A*2402-binding motifs.	J. Gen. Virol	85	1521-31	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Homma M, et al.	Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia.	Clin. Gastroenterol. Hepatol.	2	337-9	2004
Xu G, et al.	Dietary cholesterol stimulates CYP7A1 in rats because farnesoid X receptor is not activated.	Am. J. Physiol	286	G730-5	2004
Honda A, et al.	Significance of plasma 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one and 27-hydroxycholesterol concentrations as markers for hepatic bile acid synthesis in cholesterol-fed rabbits.	Metabolism.	53	42-8	2004
Nakamura K	High, but not, low molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice. appropriate conditions.	J Gastroenterol	39	346-54	2004
中村 公英	2) Concanavalin A (Con A)繰り返し投与によるCon A肝細胞障害に対する免疫寛容現象の誘導	薬理と治療	32	S155-9	2004
Hosoda H, Okawa-Takatsuji M, Tanaka A, Uwatoko S, Aotsuka S, Hashimoto N, Ozaki Y, Ikeda Y.	Detection of autoantibody against carbonic anhydrase II in various liver diseases by enzyme-linked immunosorbent assay using	Clin Chim Acta	342	71-81	2004
細田英雄、大川雅子、池田有成	抗カルボニックアンヒドラーゼII抗体 (Anti-carbonic anhydrase II antibody)	日本臨床(増刊)		印刷中	2005
Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K.	Genetic Analysis of the HLA Region of Japanese Patients with Type 1 Autoimmune Hepatitis.	J Hepatology			
鈴木義之・池田健次・斎藤聡・他. No35:188-190,1998.	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
Suzuki Y. et al	Clinical and pathological characteristics of the overlap syndrome on autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in Japan.	J Gastroenterol. and Hepatol.	19	699-706	2004
Suzuki Y. et a	The implication of peripheral CD8+/CD25+lymphocytes in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	J Gastroenterol	39	649-53	2004
中村陽子	自己免疫性肝疾患を見逃さないために-合併する肝外自己免疫疾患の特徴-	Modern Physician	23	485-92	2003
Minoru Shibata, Yasushi Onozuka, Toshio Morizane, Hideko Koizumi, Naomi Kawaguchi, Hiroshi Miyakawa, Makoto Kako, Keiji Mitamura	Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture.	J Gastroenterol	39(3)	255-9	2004
Sasaki M, et al.	Frequent cellular senescence in intrahepatic small bile ducts in primary biliary cirrhosis: a possible role for progressive bile duct loss.	Journal of Pathology		in press	2005
Kimura Y, et al	Genetic polymorphisms influencing xenobiotic metabolism and transport in patients with primary biliary cirrhosis.	Hepatology	41	55-63	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Miyachi K, Hirano Y, Horigome T, Mimori T, Miyakawa H, Onozuka Y et al.	Autoantibodies from primary biliary cirrhosis patients with anti-p95c antibodies bind to recombinant p97/VCP and inhibit in vitro nuclear envelope assembly.	Clin Exp Immunol	136	568-73	2004
向坂彰太郎 竹山康章	Biliary Cell Lineage.	肝臓	27	661-5	2004
竹山康章 向坂彰太郎	原発性胆汁性肝硬変.	肝・胆・膵	50	印刷中	2005
Takeshita E, Matsui H, Shibata N, Furukawa S, Yokota T, Murakami H, Ikeda Y, Hiasa Y, Matsuura B, Michitaka K, Onji M.	Earlier recurrence of esophageal varices, following therapy, in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) compared with non-PBC patients.	J Gastroenterol.	39(11)	1085-9	2004
Chizuko Okada, Sk. Md. Fazle Akbar, Norio Horiike, Morikazu Onji	Early development of Primary biliary cirrhosis in female C57BL/6 mice due to poly I:C administration	Liver International		in press	
Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, Abe M, Furukawa S, Ikeda Y, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Onji M.	Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis.	J Gastroenterol.	38(11)	1060-5	2003
Hamada M, Tokumoto Y, Furukawa S, Minami H, Hiasa Y, Michitaka K, Horiike N, Onji M.	Hepatopulmonary syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis.	Intern Med.	43(6)	458-60	2004
Taniguchi H, Kato N, Otsuka M, Goto T, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M.	Hepatitis C virus core protein upregulates transforming growth factor-beta 1 transcription.	J Med Virol	72	Sep-52	2004
Omata M, Yoshida H.	Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma.	Liver Transpl	10	S111-4	2004
Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi H, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M.	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-30	2004
Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Shiina S, Kawabe T, Ito YM, Omata M.	UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma in Japanese patients with hepatitis C virus infection.	Clin Cancer Res	10	2441-6	2004
Tanaka Y, Kanai F, Kawakami T, Tateishi K, Ijichi H, Kawabe T, Arakawa Y, Kawakami T, Nishimura T, Shirakata Y, Koike K, Omata M.	Interaction of the hepatitis B virus X protein (HBx) with heat shock protein 60 enhances HBx-mediated apoptosis.	Biochem Biophys Res Commun	318	461-9	2004
Shao R-X, Hoshida Y, Otsuka M, Kato N, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Taniguchi H, Moriyama M, Kawabe T, Omata M.	Hepatic gene expression profiles associated with fibrosis progression and hepatocarcinogenesis in hepatitis C patients.	World J Gastroenterol		in press	2005
Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T et al	Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis.	J.Hepatology		in press	2005
Kamihira T, Shimoda S, Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, Handa M, Ishibashi H, Gershwin E, and Harada M.	Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: Implications for biliary-specific diseases.	Hepatology	41	151-9	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Komori A, Ishibashi H	Hen and egg, you mitochondria! PBC revisits mitochondria again.	Hepatol Res		in press	2005
Ishibashi H, Kamihira T,	CD4+ and CD4+CD28+ T cells in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis.	Shimoda SMucosal Immunity		in press	2005
Ito M, Ishibashi H	Interobserver variation in assessing small bile duct lesions in PBC, CVH, and AIH.	J Gastroenterol		in press	2005
Ichiki Y, Leung PSC, Ishibashi H, Gershwin E	Mitochondria and Primary Biliary Cirrhosis			in press	2005
Ichiki Y, Bowlus C, Shimoda S, Ishibashi H, Vierling J, Gershwin M. E.	T cell immunity and Graft- versus-host disease (GVHD)	Autoimmunity Reviews - T cell in liver library		in press	2005
Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P et al	Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins : genetics, epigenetics, and environment.	Gastroenterology	127	485-92	2004
Ichiki Y, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME.	Is primary biliary cirrhosis a model autoimmune disease?	Autoimmun Rev.	3(4)	331-6	2004
石橋大海	肝臓の臨床最前線 肝疾患の病態と対策「自己免疫性肝疾患」自己免疫性肝疾患	総合臨床		in press	2005
石橋大海	原発性胆汁性肝硬変－原因究明の進歩Primary biliary cirrhosis－Progress of research on the pathogenesis	日本消化器病学会雑誌	102	10-16	2005
石橋大海	原発性胆汁性肝硬変の診断と治療の最前線.	治療(J.Therap.)	86(9)	2555-60	2004
小森敦正、中村 稔、石橋大海	特集 Biliary Cell Lineage 3. 獲得免疫の立場から	肝臓	45(12)	646-9	2004
Horie Y, Yamagishi Y, Kajihara M, Kato S, Ishii H.	National Survey of Hepatocellular Carcinoma in Heavy Drinkers in Japan.	Alcohol Clin Exp Res	27 Suppl	32S-6	2003
Yamagishi Y, Horie Y,, Kajihara M, Konishi M, Ebinuma H, Saito H, Kato S, Yokoyama A, Maruyama K, Ishii H	Hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with negative markers for viral hepatitis.	Hepatol Res.	28	177-183	2004
Horie Y, Ishii H.	Severe Alcoholic Hepatitis in Japan -Prognosis and Therapy-	Alcohol Clin Exp Res	28 Suppl		2003
石井 裕正、堀江 義則、富田 謙吾、山岸 由幸.	アルコール性肝障害に関する最近の知見	日本消化器病学会雑誌	100	1187-97	2003
堀江 義則、山岸 由幸、石井 裕正.	わが国のアルコール性肝障害の動向と肝炎ウイルスの関与	日本アルコール・薬物医学会雑誌	38	403-14	2003
堀江義則、石井裕正、日比紀文	わが国のアルコール性肝障害の現状についての検討	日本アルコール・薬物医学会雑誌	39	505-10	2004
Kimura K, Nagaki M, Takai S, Moriwaki H	Pivotal role of NF-kappa B signaling in anti-CD40-induced liver injury in mice.	Hepatology	40(5)	1180-9	2004
Imose M, Nagaki M, Kimura K, Takai S, Imao M, Naiki T, Osawa Y, Asano T, Hayashi H, Moriwaki H.	Leflunomide protects from T-cell-mediated liver injury in mice through inhibition of nuclear factor kappaB.	Hepatology	40(5)	1160-9	2004
Naiki T, Nagaki M, Shidoji Y, Kojima H, Moriwaki H.	Functional activity of human hepatoma cells transfected with adenovirus-mediated hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 gene.	Cell Transplant	13	393-403	2004
Sato S, Suzuki K, Takikawa Y, Endo R, Omata M.	Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan before the substantial introduction of liver transplantation: an analysis of 1309 cases in a 15-year national survey.	Hepatol Res	30	155-61	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Sainokami S, Abe K, Kumagai I, Miyasaka A, Endo R, Takikawa Y, <u>Suzuki K</u> , et al.	Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A.	J Gastroenterol	39	640-8	2004
Lin SD, Takikawa Y, Endo R, <u>Suzuki K</u> .	Proinflammatory cytokines up-regulate synthesis and secretion of urinary trypsin inhibitor in human hepatoma HepG2 cells.	Hepatol Res	29	243-8	2004
Ushio A, Takikawa Y, Lin SD, Miyamoto Y, <u>Suzuki K</u> .	Induction of Bcl-xL is a possible mechanism of anti-apoptotic effect by prostaglandin E2 EP4-receptor agonist in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells.	Hepatol Res	29	173-9	2004
Miyamoto Y, Takikawa Y, De Lin S, Sato S, <u>Suzuki K</u> .	Apoptotic hepatocellular carcinoma HepG2 cells accelerate blood coagulation.	Hepatol Res	29	167-172	2004
Sato R, Maesawa C, Fujisawa K, Wada K, Oikawa K, Takikawa Y, <u>Suzuki K</u> , et al.	Prevention of critical telomere shortening by oestradiol in human normal hepatic cultured cells and carbon tetrachloride induced rat liver fibrosis.	Gut	53	1001-9	2004
Lin SD, Endo R, Kuroda H, Kondo K, Miura Y, Takikawa Y, Kato A, <u>Suzuki K</u> .	Plasma and urine levels of urinary trypsin inhibitor in patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	19	327-332	2004
9) 滝川康裕、鈴木一幸	B型亜急性肝炎、劇症肝炎の臨床概論.	日本臨床	62	253-8	2004
10) 滝川康裕、片岡晃二郎、遠藤龍人、鈴木一幸	急性肝不全の成因と診断基準に関する検討.	消化器科	38	75-81	2004
遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸	劇症肝不全例.	救急・集中治療	16	895-904	2004
遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕、鈴木一幸	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	2004
阿部弘一、熊谷一郎、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸	B型肝炎重症化例の治療.	内科	93	471-76	2004
遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸	急性肝不全の栄養療法.	BIO Clinica	19	323-8	2004
Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada, 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.	BBRC	313	1110-8	2004
Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K.	Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell.	Life Sci.	74(18)	2251-63	2004
Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M, Iizuka N, Toda T, Terai S, Sakaida I, Oka M, Nakamura K, Okita K.	Proteomic profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected with hepatitis C virus.	Proteomics	4(7)	2111-6	2004
Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K.	Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice.	Hepatology.	40(6)	1304-11	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K.	Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression.	FEBS Lett.	578	10-20	2004
Takami T, Terai S, Yokoyama Y, Tanimoto H, Tajima K, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I, Nishina H, Thorgeirsson SS, Okita K	Human homologue of Maid (HHM) is a useful marker protein in hepatocarcinogenesis.	Gastroenterology		in press	2005
山崎 隆弘、木村 輝昭、浦田 洋平、丸本 芳雄、青山 浩司、石川 剛、田島 邦彦、横山 雄一郎、大森 薫、川口 浩太郎、高見 太郎、土屋 昌子、山口 裕樹、寺井 崇二、黒川 典枝、坂井田 功、沖田 極	肝細胞癌に対する新バルーンマイクロカテーテルを用いたリビオドール併用肝動脈バルーン閉塞下ラジオ波凝固療法	肝臓 45-9:505-506, 2004	45(9)	505-6	2004
寺井 崇二、大森 薫、石川 剛、青山 浩司、高見 太郎、横山 雄一郎、田島 邦彦、坂井田 功、沖田 極	自己骨髄細胞に対する肝硬変症に対する肝臓再生療法	治療学	38(10)	114-5	2004
寺井 崇二、石川 剛、大森 薫、青山 浩司、坂井田 功、沖田 極	骨髄細胞から肝細胞への分化制御機構の解析とその臨床応用	GI Resaerch	12	117-25	2004
寺井 崇二、坂井田 功、沖田 極	肝硬変治療の新たなストラテジー—自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法—	炎症と免疫 Vol 12-6 :66-73, 2004	12(6)	66-73	2004
沖田 極、寺井 崇二、坂井田 功	医学と医療の最前線 骨髄幹細胞移植による肝疾患の治療	日本内科学会誌		in press	2005
Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Mizuta K, Kawarasaki H.	Impact of previous multiple portoenterostomies on living donor liver transplantation for biliary atresia.	Hepatogastroenterology.	51(55)	192-4	
Ohkubo T, Sugawara Y, Imamura H, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Hepatogastroenterology. 2004 Jan-Feb; 51(55): 237-8.	Early recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology.	51(55)	237-8	
Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M.	Cholestatic hepatitis due to hepatitis C virus after a living donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology.	51(55)	243-4	
Noritomi T, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M.	Central pontine myelinolysis after living donor liver transplantation.	Hepatogastroenterology.	51(55)	247-8	
Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kokudo N, Makuuchi M.	Spleen volume and platelet number changes after living donor liver transplantation in adults.	Hepatogastroenterology.	51(55)	262-3	
Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, Nakanuma Y, Futagawa S, Makuuchi M, Yamaoka Y.	Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer.	Hepatol Res.	28(1)	21-29	
●Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Imamura H, Asato H, Kokudo N, Makuuchi M.	Hepatic arterial anatomy for right liver procurement from living donors.	Liver Transpl.	10(1)	129-33	

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Hata S, Sugawara Y, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M.	Volume regeneration after right liver donation.	Liver Transpl.	10(1)	65-70	
Torzilli G, Makuuchi M.	Ultrasound-guided finger compression in liver subsegmentectomy for hepatocellular carcinoma.	Surg Endosc.	18(1)	136-9	
Guo L, Fujino M, Kimura H, Funeshima N, Kitazawa Y, Harihara Y, Tezuka K, Makuuchi M, Suzuki S, Li XK.	AdCTLA-4Ig combined with donor splenocytes, bone marrow cells and anti-ICOS antibody treatment induce tolerance in a rat heart transplantation model.	Transpl Int.	17(1)	15-21	
Torzilli G, Belghiti J, Makuuchi M.	Differences and similarities in the approach to hepatocellular carcinoma between Eastern and Western institutions.	Liver Transpl.	10(2 Suppl 1)	S1-2	
Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M.	Clinical significance of early hepatocellular carcinoma.	Liver Transpl.	10(2 Suppl 1)	S16-9	
Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Leoni P, Gendarini A, Palmisano A, Montorsi M, Makuuchi M.	Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: validation and extension of an Eastern approach in a Western community hospital.	Liver Transpl.	10(2 Suppl 1)	S30-3	
Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, Montorsi M, Makuuchi M.	Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis.	Liver Transpl.	10(2 Suppl 1)	34-8	
Makuuchi M, Sano K.	The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan.	Liver Transpl.	10(2 Suppl 1)	S46-52	
Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M.	Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections.	World J Surg.	28(2)	166-72	
Kusaka K, Imamura H, Tomiya T, Makuuchi M.	Factors affecting liver regeneration after right portal vein embolization.	Hepatogastroenterology.	51(56)	532-5	
Taniai N, Tajiri T, Akimaru K, Yoshida H, Mamada Y, Kawano Y, Mizuguchi Y, Makuuchi M.	Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt.	Hepatogastroenterology.	51(56)	589-91	
Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M.	Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer.	J Am Coll Surg.	198(3)	366-72	
Makuuchi M, Miller CM, Olthoff K, Schwartz M.	Adult-adult living donor liver transplantation.	J Gastrointest Surg.	8(3)	303-12	
Hippo Y, Watanabe K, Watanabe A, Midorikawa Y, Yamamoto S, Ihara S, Tokita S, Iwanari H, Ito Y, Nakano K, Nezu J, Tsunoda H, Yoshino T, Ohizumi I, Tsuchiya M, Ohnishi S, Makuuchi M, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H.	Identification of soluble NH ₂ -terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma.	Cancer Res.	64(7)	2418-23	
Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, Makuuchi M.	Surgery for multiple hepatic colorectal metastases.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	11(2)	84-91	

著者氏名	論文タイトル名	発表氏名	巻号	ページ	出版名
Sakamoto Y, Yamamoto J, Saiura A, Koga R, Kokudo N, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M.	Reconstruction of hepatic or portal veins by use of newly customized great saphenous vein grafts.	Langenbecks Arch Surg.	389(2)	110-3	
Sugawara Y, Makuuchi M, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kaneko J, Imamura H, Kokudo N.	Refinement of venous reconstruction using cryopreserved veins in right liver grafts.	Liver Transpl.	10(4)	541-7	
Kokudo N, Makuuchi M.	Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization.	Surg Clin North Am.	84(2)	643-57	
Hasegawa K, Imamura H, Akahane M, Miura Y, Kiryu S, Ohtomo K, Makuuchi M.	Administration of iodized oil resulted in impaired liver function due to enhanced portosystemic shunting.	Cardiovasc Intervent Radiol. 2004 May-Jun;27(3):282-4.	27(3)	282-4	
Sakamoto Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sugawara Y, Seki M, Kokudo N, Azekura K, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M.	Extended left hepatectomy by severing all major hepatic veins with reconstruction of the right hepatic vein.	Surg Today. 2004;34(5):482-4.	34(5)	482-4	
Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Aoki T, Sano K, Minagawa M, Sugawara Y, Makuuchi M.	Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin.	Surgery.	135(5)	508-17	
Guo L, Haga S, Enosawa S, Naruse K, Harihara Y, Sugawara Y, Irani K, Makuuchi M, Ozaki M.	Improved hepatic regeneration with reduced injury by redox factor-1 in a rat small-sized liver transplant model.	Am J Transplant.	4(6)	879-/87	
Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K.	Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	39(6)	563-9	
Sugawara Y, Makuuchi M.	Advances in adult living donor liver transplantation: a review based on reports from the 10th anniversary of the adult-to-adult living donor liver transplantation meeting in Tokyo.	Liver Transpl.	10(6)	715-20	
Guo L, Li XK, Enosawa S, Funeshima N, Suzuki S, Kimura H, Sugawara Y, Tezuka K, Makuuchi M.	Significant enhancement by anti-ICOS antibody of suboptimal tacrolimus immunosuppression in rat liver transplantation.	Liver Transpl.	10(6)	743-7	
Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Takayama T, Makuuchi M.	Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy.	Liver Transpl.	10(6)	771-8	
Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu N, Kishi Y, Hata S, Kokudo N, Makuuchi M.	Living donor liver transplantation for end-stage hepatitis C.	Transplant Proc.	36(5)	1471-2	
Minematsu T, Sugiyama E, Kusama M, Hori S, Yamada Y, Ohtani H, Sawada Y, Sato H, Takayama T, Sugawara Y, Makuuchi M, Iga T.	Effect of hematocrit on pharmacokinetics of tacrolimus in adult living donor liver transplant recipients.	Transplant Proc.	36(5)	1506-11	
Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M.	Surgical repair for late-onset hepatic venous outflow block after living-donor liver transplantation.	Transplantation.	77(11)	1768-70	
Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M.	Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma.	Arch Surg.	139(7)	766-74	