

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

心疾患を基礎とした劇症肝不全の臨床研究

研究協力者 市田 隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 教授

研究要旨：原因が肝炎ウイルスや薬剤以外で劇症肝炎と同じような病態を呈する劇症肝不全を如何に整合性を持って区別するか、心疾患などの原因からPT40%以下、肝性昏睡II度異常の脳症を有する症例を集積し、劇症肝炎との相違点を見出すことを目的とした。その結果、心疾患を基礎とする劇症肝不全は組織学にはうっ血肝を呈し、臨床的には劇症肝炎と同等の病態を呈する。多くは血漿交換やCHDFは不要で、心疾患の改善とともに肝機能検査値は改善した。しかし、両者を明確に鑑別する手段はなく、新たな診断基準が必要と考えられた。

A. 研究目的

原因が肝炎ウイルスや薬剤と比較的明瞭な劇症肝炎とは異なり、それ以外の要因で劇症肝炎と同じような病態を呈する症候群を劇症肝不全とするならば、この二つの疾患と症候群を如何に整合性を持って区別するかが臨床的に問題となっている。そこで、心疾患などの原因からPT40%以下、肝性昏睡II度異常の脳症を有する症例を集積し、劇症肝炎との相違点を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

臨床的にPT40%以下、肝性脳症II度以上を示し、明らかな肝炎ウイルスや薬剤の関与が認められない疾患を集積し、その臨床経過、画像所見、PT%の推移、HGFによる鑑別診断、肝生検組織所見などを検討し、通常の劇症肝炎との相違点を検討した。

C. 研究結果

心疾患を基礎とした劇症肝不全は10例に認められた。多くの症例は高齢者であったが、一例20代の女性も含まれていた。ASTは著明に上昇し、PT時間も40%以下を示し、同時に肝性脳症II度以上であった。相対的に総ビリルビン値は中等度以下の上昇であり、全例うっ血性心不全が急速に生じた例であった。入院時の画像診断では、うっ血肝を呈する超音波所見やCT所見は明らかでなく、また著明な肝腫大や肝萎縮も認めなかった。

画像所見ではうっ血肝の所見は認めないが、改善してからの肝生検所見ではうっ血肝の所見を得た。心疾患の治療が功を奏した場合は、早急にこれら検査値の正常化を認めた。

表；劇症肝不全例のまとめ

年齢	性別	AST	PT%	T-Bil	脳症	組織	病態
76	m	3326	13%	6.0	II-III		CHF
68	m	5816	16%	2.8	II	CL	CRF
28	f	7189	10%	4.1	II-III	CL	心筋炎
65	m	743	32%	4.3	II		CHF
66	m	2957	39%	2.7	III	CL	CHF
80	f	809	38%	1.3	II	CL	CHF
56	m	1424	37%	2.7	II		CHF
43	m	6001	24%	1.7	III		IP
59	f	17500	16%	1.7	II		CRF
65	m	1323	35%	1.4	II		CHF

CL；うっ血肝 CHF；うっ血性心不全、
IP；間質性肺炎 PT；プロトロンビン時間、
T,Bil；総ビリルビン値

D. 考 察

心疾患を基礎とした劇症肝不全例はその臨床像は肝炎ウイルスや薬剤性起因の劇症肝炎と差を認めなかった。最大のポイントは早期に心疾患による変化か原因不明の劇症肝炎かの鑑別診断である。うっ血肝を呈する画像所見は病当初見出すことは困難であるが、LDH、CPKの上昇と総ビリルビン値の中等度以下の上昇などが鑑別診断の指針となる。しかし、症例数が少ないために劇症肝炎との統計学的検索は成し得なかった。これら、劇症肝炎と劇症肝不全の鑑別は通常血漿交換やCHDFという標準治療を安易に行う臨床の現場では、混乱が見られた。すなわち、肝萎縮と肝の再生不全を呈する劇症肝炎では血漿交換と原因治療とCHDFは必要な治療法であるが、これら劇症肝不全は原因治療が優先され、血漿交換やCHDFは不要な臨床行為であることが判明している。この種の明確な診断が望まれる。

今後、原因が明確な劇症肝炎とそれ以外の原因の劇症肝不全の臨床的相違点を、症例を重ねて検討し、的確な治療法の選択に寄与したい。さらに、現状の劇症肝炎、劇症肝不全を定義に関しても考察を加えたいと考える。

E. 結 論

心疾患を基礎とした劇症肝不全症例を検討し、その特徴を解析した。劇症肝炎と異なる要因のこれら疾患は、通常の血漿交換，CHDFなどの治療を介さないで回復することが確認された。さらに、劇症肝炎との相違点を症例を集積して検討することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 沖田極，持田智，与芝真彰，他：劇症肝不全.
肝胆膵 51(1)：127-147，2005.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

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 臓器病態外科学 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30例で、男性17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10例、亜急性型20例、LOHF例はなかった。原因としては原因不明が20例、B型肝炎が8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16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32ヶ月現在、27例が生存中であり、累積生存率は90%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が高く、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. 研究方法

東京大学では1996年1月より2005年11月までに347例351回の生体部分肝移植を施行した。成人例（18歳以上）277例、小児例74例で、今回成人例中27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17例、女性13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みると急性10例、亜急性20例、LOHF例はなかった。脳症の程度としては、脳症Ⅰ4例、Ⅱ14例、Ⅲ8例、Ⅳ4例であった。劇症肝炎に至る原因別では、原因不詳20例、HBV8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、36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2.4-43.1mg/dl（14.2mg/dl）、アルブミン2.6-3.8g/l（3.2g/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16例、女性14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9例と最も多く、ついで、子供8例、父母7例、配偶者6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、30例中27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16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276-750g（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30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、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。移植後de novo悪性腫瘍で2例失った。

合併症は30例中17例(57%)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9例(31%)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4例(14%)、胆管吻合部狭窄は2例(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。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naive 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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto T, Sugawara Y, Kishi Y, et al: Long-Term Survival and Causes of Late Graft Loss After Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc* 37(10): 4383-4385, 2005.
- 2) Ishizawa T, Sugawara Y, Ikeda M, et al: Optimal initial dose of orally administered cyclosporine following intravenous cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 37(10): 4370-4372, 2005.
- 3) Okazaki M, Asato H, Takushima A, et al: Hepatic artery reconstruction with double-needle microsuture in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 12(1): 46-50, 2006.
- 4) Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, et al: Coagulation and fibrinolytic profiles and appropriate use of heparin after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 19(6): 804-809, 2005.
- 5) Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, et al: Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation. *Clin Transplant* 19(6): 769-772, 2005.
- 6) Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, et al: Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation. *Transplantation* 80(8): 1093-1098, 2005.
- 7) Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, et al: Resection of a pulmonary lesion after liver transplantation: report of a case. *Surg Today* 35(11): 976-978, 2005.

- 8) Kokudo N, Imamura H, Sano K, et al : Ultrasonically assisted retrohepatic dissection for a liver hanging maneuver. *Ann Surg* 242(5) : 651-654, 2005.
- 9) Sugawara Y, Makuuchi M : Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience. *Clin Gastroenterol Hepatol Suppl* 2 : S122-S124, 2005.
- 10) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, et al : Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation? *Transpl Int* 18(10) : 1147-1151, 2005.
- 11) Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, et al : Thrombotic microangiopathy in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 80(2) : 169-175, 2005.
- 12) Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, et al : Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transplant* 19(4) : 483-486, 2005.
- 13) Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, et al : Cryptococcosis after living donor liver transplantation: report of three cases. *Transpl Infect Dis* 7(1) : 26-29, 2005.
- 14) Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, et al : Correlation between drainage area volume of middle hepatic vein and liver function. *Hepatogastroenterology* 52(63) : 866-868, 2005.
- 15) Kaneko J, Sugawara Y, Sato S, et al : Relation between the middle hepatic vein drainage area volume and alanine aminotransferase after left liver harvesting. *Transplant Proc* 37(5) : 2166-2168, 2005.
- 16) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al : Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 18(7) : 794-799, 2005.
- 17) Kokudo N, Sugawara Y, Imamura H, et al : Tailoring the type of donor hepatectomy for adult living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5(7) : 1694-1703, 2005.
- 18) Satou S, Sugawara Y, Kokudo N, et al : Preoperative detection of hepatic venous collaterals in right liver graft. *Liver Transpl* 11(6) : 708-709, 2005.
- 19) Hashimoto T, Sugawara Y, Kishi Y, et al : Superior vena cava graft for right liver and right lateral sector transplantation. *Transplantation* 79(8) : 920-925, 2005.
- 20) Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, et al : Risk factors of cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 52(61) : 197-199, 2005.
- 21) Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, et al : Implantable Doppler probe for continuous monitoring of blood flow after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 52(61) : 194-196, 2005.
- 22) Sugawara Y, Matsui Y, Noritomi T, et al : Safe bile duct division in right lateral sector graft. *Hepatogastroenterology*.52(61) : 170-172, 2005.
- 23) Sugawara Y, Makuuchi M : Should living donor liver transplantation be offered to patients with hepatitis C virus cirrhosis?. *J Hepatol* 42(4) : 472-475, 2005.
- 24) Takemura N, Sugawara Y, Hashimoto T, et al : New hepatic vein reconstruction in left liver graft. *Liver Transpl* 11(3) : 356-360, 2005.
- 25) Hashimoto T, Sugawara Y, Kishi Y, et al : Reconstruction of the middle hepatic vein tributary in a right lateral sector graft. *Liver Transpl* 11(3) : 309-313, 2005.
- 26) Kishi Y, Sugawara Y, Matsui Y, et al : Alternatives to the double vena cava method in partial liver transplantation. *Liver Transpl* 11(1) : 101-103, 2005.
- 27) Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, et al : Conversion to cyclosporine provides valuable rescue therapy for living donor adult liver transplant patients intolerant to tacrolimus: A single-center experience at the University of Tokyo. *Transplant Proc* 36(10) : 3242-3244, 2004.
- 28) Kaneko J, Sugawara Y, Togashi J, et al : Simultaneous hepatic artery and portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 36(10) : 3087-3089, 2004.
- 29) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, et al : Classification of portal vein anatomy for partial liver transplantation. *Transplant Proc* 36(10) : 3075-3076, 2004.
- 30) Kyoden Y, Sugawara Y, Matsui Y, et al : Hepatofugal portal flow due to acute cellular rejection. *Abdom Imaging* 30(3) : 303-305, 2005.
- 31) Dulundu E, Sugawara Y, Makuuchi M : Revolution and refinement of surgical techniques for living donor partial liver

transplantation. Yonsei Med J 45(6) : 1076-1088, 2004.

32) Yamazaki S, Takayama T, Inoue K, et al : Interposition of autologous portal vein graft in left liver transplantation. Liver Transpl 11(12) : 1615-1616, 2005.

33) Naruse K, Nagashima H, Sakai Y, et al : Development and perspectives of perfusion treatment for liver failure. Surg Today 35 (7) : 507-517, 2005.

34) Naruse K, Ishikawa H, Kawano HO, et al : Production of a transgenic pig expressing human albumin and enhanced green fluorescent protein. J Reprod Dev 51 (4) : 539-546, 2005.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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開発の研究

研究協力者 坂井田 功 山口大学医学部 消化器病態内科学 教授

研究要旨：A：基礎研究の結果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）。本年度は効率的な再生療法を開発するために増殖因子について注目し、各種増殖因子のなかでFibroblast growth factor (FGF)-2が骨髄細胞を用いた肝臓再生に重要な役割を果たすことを明らかにした。

B：臨床研究の結果

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3 mg/dl以下、肝癌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。現在までに11例の患者に施行、本治療により肝機能は改善することが明らかになりつつある。さらに本治療法がよりエビデンスをもった治療法にするため、今年度は多施設臨床研究の準備を行った。

共同研究者

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、骨髄細胞から肝細胞への分化転換についてその機序を解明にするために、GFP/CCl₄ modelを開発し基礎的検討を進めてきた。さらに臨床研究も推進してきた。

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）。このモデルはGFP陽性骨髄細胞の肝細胞への分化評価を行えるモデルであり、過去のこのモデルを使用し我々は、骨髄細胞投与による肝機能の改善、肝線維化改善、生存率の改善を明らかにしてきた。今回の基礎研究では、骨髄細胞を用いた肝臓再生を誘導

する分子のスクリーニングを行った。

C. 研究結果

基礎研究

*rFGF+骨髄細胞の同時投与による肝機能の改善

rFGFと骨髄細胞を四塩化炭素障害肝硬変マウスに移植した場合、末梢から投与により骨髄細胞の肝臓へのrepopulation rateが有意に上昇した。また血清アルブミン値、生存率の改善効果も明らかになった。さらに行ったDNA-Chipの解析により、この効果には、TNF-alphaシグナルが重要な役割を果たしていることが明らかになった。

臨床研究

我々は基礎研究を基盤とし、臨床研究（平成15年11月14日開始）を推進してきた。現在までに11例の患者に対して（自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法）を施行し、副作用の出現もなく肝機能改善の効果を得ている。

D. 考察

1) 基礎研究について

将来効率的な骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を展開していく上において、rFGF2の骨髄細胞との同時投与は肝臓再生の促進療法を考える上において重要な発見であった。今後はさらにそのメカニズム等についても考察していく。

2) 臨床研究について

さらに症例数を増やし、エビデンスを明確化してい

くために、多施設臨床研究の準備を行っており、我々が開発してきた自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を確立した治療にしていきたい。

E. 結 論

我々は（自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法）のトランスレーショナルリサーチを行ってきた。さらにプロジェクトを進め、肝不全患者に役立つ治療法の開発を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al : Percutaneous radiofrequency ablation with cooled electrodes combined with hepatic arterial balloon occlusion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 40(2) : 171-178, 2005.
- 2) Yamasaki T, Kimura T, Kurokawa F, et al : Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 40(1) : 70-78, 2005.
- 3) Takami T, Terai S, Yokoyama Y, et al : Human homologue of Maid (HHM) is a useful marker protein in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 128(5) : 1369-1380, 2005.
- 4) Shen J, Sakaida I, Uchida K, et al : Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci* 77(13) : 1502-1515, 2005.
- 5) Terai S, Sakaida I, Nishina H, et al : Lesson from the GFP / CCl4 model-Translational Research Project: The development of the cell therapy using autologous bone marrow cells in liver cirrhosis patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12(3) : 203-207, 2005.
- 6) Sakaida I, Terai S, Okita K : Use of bone marrow cells for the development of cellular therapy in liver diseases. *Hepatology Res* 31 : 195-196, 2005.
- 7) Ishikawa T, Terai S, Urata Y, et al : Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes. *Cell Tissue Res* 323(2) : 221-231, 2006.
- 8) Yokoyama Y, Terai S, Ishikawa T, et

al : Proteomic analysis of serum marker proteins in recipient mice with liver cirrhosis after bone marrow cell transplantation. *Proteomics* : In press, 2005.

- 9) Sakaida I, Terai S, Nishina H, et al : Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis. *Med Mol Morphol* 38(4) : 197-202, 2005.
- 10) 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* 94(4) : 163-168, 2005.

2. 学会発表

- 1) Isobe Y, Miura I, Terai S, et al : Development of an in vivo animal model to monitor the extracellular neural amino acids in the dorsal hippocampus drug behavior disorder on acute liver failure. The 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco. 2005.11.
- 2) Marumoto Y, Terai S, Matsumoto T, et al : ER stress is important to regulate the differentiation of bone marrow cell into hepatocyte in GFP/CCl4 model. The 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco. 2005.11.
- 3) Aoyama K, Sakaida I, Urata Y, et al : Matrix-related gene expression in the bone marrow transplantation in CCl4-induced liver. The 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco. 2005.11.
- 4) 寺井崇二 : 自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法ー基礎研究から臨床への展開ー. 第23回サイトプロテクション研究会, シンポジウム, 2005.2.4.
- 5) 寺井崇二, 坂井田功, 沖田極 : HHM(Human Homologue of Maid)を用いた肝前癌性病変内の癌幹細胞の同定への分子生物学的アプローチ. 第47回日本消化器病学会大会, シンポジウム, 神戸. 2005.10.5.
- 6) 寺井崇二, 坂井田功, 沖田極 : 効率的な骨髄細胞を用いた肝臓再生療法実現のための基盤整備, 今後のストラテジー. 第9回日本肝臓学会大会, ワークショップ, 神戸. 2005.10.6.
- 7) 石川剛, 寺井崇二, 沖田極 : rFGF2併用骨髄移植による肝病変改善効果とその分子制御機構. 第9回日本肝臓学会大会, ワークショップ, 神戸. 2005.10.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

なし

3. その他

本研究プロジェクトで作製された抗Liv 2 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

転写因子HNF-4 遺伝子導入による肝前駆細胞の分化誘導と細胞療法の確立

研究協力者 森脇 久隆 岐阜大学医学部 腫瘍制御学講座消化器病態学分野 教授

研究要旨：重篤な肝不全に対する根本的治療法として肝臓移植の有用性が確立されつつあるが、ドナー不足という臓器移植医療の抱える限界がある。現在、肝臓移植に代わる治療法として、肝細胞移植が注目されている。以前より我々は、肝細胞特異的転写因子であるHNF-4を組み込んだ非増殖型アデノウイルスベクターを用い、肝癌由来細胞株及び初代培養肝細胞に遺伝子導入することで、各種の肝特異的機能の充進を報告してきた。今回、胎児肝から分離した肝前駆細胞にHNF-4を遺伝子導入し、分化誘導に関する検討を行い、HNF-4遺伝子導入細胞を肝硬変モデルマウスに移植し、その効果を検討した。

共同研究者

末次 淳 岐阜大学大学院 消化器病態学
永木 正仁 岐阜大学大学院 消化器病態学

A. 研究目的

難治性肝疾患に対する治療法として肝臓移植の有用性が確立されつつあるが、ドナー不足という問題がより顕著になっている。そのため、現在、肝臓移植に代わる治療法として、肝細胞移植が注目されている。

以前より我々は、細胞外マトリックスであるEHS (Engelbreth-Holm-Swarm) ゲル上で培養された肝細胞が長期間、肝細胞特異的遺伝子の発現を維持し、さらにその作用が肝特異的転写制御因子であるhepatocyte nuclear factor (HNF)-4を介して制御されていること、さらに肝細胞株や初代培養肝細胞にHNF-4遺伝子を導入し、多数の肝細胞特異的遺伝子の発現を充進させることを報告してきた。

今回、胎児肝から分離した肝前駆細胞にHNF-4を遺伝子導入し、肝細胞分化に及ぼす影響を検討し、次にHNF-4遺伝子導入細胞を肝疾患マウスに移植し、その治療効果を検討することで細胞療法に応用できる肝前駆細胞の確立を目指している。

B. 研究方法

(in vitroでの検討)

胎生14日のマウス胎児肝から磁気ビーズ (MACS) にて血球成分及びその前駆細胞 (Lineage⁺) を除去し、Lineage⁻細胞とLineage⁺細胞を各々培養し、RT-PCR法、免疫染色にて機能発現について検討した。さらに肝前駆細胞にCAGプロモーター下にHNF-4を組み込んだ非増殖型アデノウイルスを培養5日後に添加し、遺伝子導入2日後に、RT-PCR, Northern blot, Western blotにより肝細胞特異的機能の発現を検討した。

(in vivoでの検討)

Dimethylnitrosamine (DMN) を腹腔内に週3回投与し、2週間後LacZまたはHNF-4を遺伝子導入したGFPトランスジェニックマウス由来の胎児肝前駆細胞を尾静注し、その治療効果を検討した。

C. 研究結果

1) 肝前駆細胞分離とHNF-4遺伝子導入による分化誘導

MACSにて分離したLineage⁻細胞はフローサイトメトリーの検討により胎児肝全体の約10%を占めていた。培養5日後には、中心に幼弱な肝細胞をもつコロニーを形成した。5日後のコロニー数を検討したところ血球系由来細胞であるLineage⁺の細胞と比較するとLineage⁻細胞は高度の増殖能を有し、さらにラミニン上での培養においてよりその増殖がより顕著であり (表1)、さらに継代が可能であった。

表1 培養5日後のcolony数

	ED 14 total	Lin ⁺	Lin ⁻
uncoated	4.3	2.1	20.3
laminin	6.8	3.6	51.5

(colony number per 1×10^4 cells /dish)

T-PCR法にて肝細胞、胆管細胞、膵由来の遺伝子発現を解析したところ、分離直後の肝前駆細胞は、肝細胞 (albumin (Alb), α -antitrypsin (α 1AT), α -fetoprotein (α FP)), 胆管細胞 (cytokeratin19 (CK19)) 膵臓由来遺伝子 (glucose transporter-2 (Glut-2), insulin, pancreatic duodenal homeobox-1 (Pdx-1), paired box gene4 (Pax4), islet factor 1 (Isl-1), neurogenin3 (Ngn3)) を発現しており、多分化能を備えていた。しかし、膵由来の遺伝子は培養経過とともにその発現は低下した。蛋白レベルにおいて、免疫染色で培養10日後のコロニーは、中心部はAlbに、周辺部はCK19に染色され、肝細胞、胆管細胞への分化が進行していた。3ヶ月後の長期培養では、Albの染色は維持されており、また肝細胞に特徴的な2核細胞の出現を認めたが、CK19の染色は

低下した。

肝前駆細胞にHNF-4遺伝子を導入し、強発現させたところ、肝細胞分化マーカーであるtyrosine amino transferase (TAT) mRNAや薬物代謝を制御する pregnane X receptor (PXR) mRNAの発現増強が認められた。またApolipoprotein A1 (ApoA1) mRNA, Apolipoprotein CIII (ApoCIII) mRNAなどの脂質輸送タンパクを制御する遺伝子の増強が認められた。またHNF-4遺伝子導入による albumin mRNA, ApoA1 mRNAの経時的変化をNorthern blotにてを検討したところ、HNF-4導入により、albumin並びにApoA1の発現維持がみられた。

2) HNF-4遺伝子導入肝前駆細胞の細胞移植の効果

DMN投与により作成した肝硬変マウスの生存率をKaplan-Meierにて検討したところ、コントロール群に比してHNF-4導入細胞移植群において、有意の生存率の改善が認められた。(表2)

表2 肝硬変モデルマウス生存率

移植28日後における生存率 (%)	
コントロール群(移植なし群)	50%
Lacz 導入細胞移植群	40%
HNF-4導入細胞移植群	0%

肝組織内の遺伝子発現をNorthern blotにて検討したところ、移植後2W, 4WにおいてAlb mRNAは変化が認められなかったが、HNF-4, ApoA1 mRNAはHNF-4導入細胞移植マウスにおいて発現の増強が認められた。

血清学的には、T-Chol, TG, BSの改善が認められた。

D. 考 察

難治性肝炎に対する治療法として、現在肝臓移植に代わる治療法として細胞移植が注目されている。臨床では、骨髄細胞を移植することで肝機能が改善するなどの報告があるが、我々は増殖能力があり、なおかつ将来成熟肝細胞となりうる胎児肝前駆細胞を選択することにした。

以前より我々は、肝細胞特異的転写因子であるHNF-4を組み込んだ非増殖型アデノウイルスベクターを用い、肝癌由来細胞株及び初代培養肝細胞に遺伝子導入することで、各種の肝特異的機能の亢進を報告しており、今回はまず胎児肝前駆細胞に導入することで肝細胞分化について検討した。HNF-4遺伝子導入にて遺伝子レベル、蛋白レベルにおいてHNF-4が強発現されることを確認し、さらにHNF-4遺伝子導入によりApoA1, ApoCIIIなどの脂質輸送タンパクを制御する遺伝子や薬物代謝を制御するPXRの増強を認め

た。またHNF-4遺伝子導入によるalbumin mRNA, ApoA1 mRNAの経時的変化をNorthern blotにて検討したところ、HNF-4導入により、albumin並びにApoA1の発現維持がみられ、in vitroにおいてHNF-4遺伝子を導入することで、脂質代謝を中心とした代謝関連の遺伝子の誘導を引き起こすことで、より機能発現する肝前駆細胞を確立できた。

さらにin vivo において肝硬変マウスの生存率をKaplan-Meier法にて検討したところ、HNF4導入細胞を尾静注することで肝硬変モデルマウスの生存率の向上が認められた。肝組織内において、HNF-4導入細胞移植マウスにおいてHNF4, ApoA1 mRNA発現の増強が認められ、血清学的にも、T-Chol, TG, BSの改善が認められ、生存率に影響を及ぼす原因のひとつとして考えられた。

以上よりHNF-4遺伝子を導入することで、肝特異的機能を発現する肝前駆細胞を確立でき、HNF-4導入細胞移植により、血清学的に改善し生存率が向上したため、将来肝細胞療法に有用な細胞のひとつである可能性があった。

E. 結 論

HNF-4遺伝子を肝前駆細胞に導入することにより、多くの肝特異的遺伝子を発現した肝細胞を確立することができ、さらにその細胞は肝細胞移植療法に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naiki T, Nagaki M, Shidoji Y, et al : Functional activity of human hepatoma cells transfected with adenovirus-mediated hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 gene. Cell Transplant 13(4) : 393-403, 2004.
- 2) Naiki T, Nagaki M, Asano T, et al : Adenovirus-mediated hepatocyte nuclear factor-4 α overexpression maintains liver phenotype in cultured rat hepatocytes. Biochem Biophys Res Commun 335(2) : 496-500, 2005.
- 3) Takai S, Kimura K, Nagaki M, et al : Blockade of neutrophil elastase attenuates severe liver injury in hepatitis B transgenic mice. J Virol 79(24) : 15142-15150, 2005.
- 4) Kimura K, Moriwaki H, Nagaki M, et al : Pathogenic role of B cells in anti-CD40 caused necroinflammatory liver disease. Am J Pathol 168(3) : 786-795, 2006.

2. 学会発表

- 1) Kimata K, Nagaki M, Ogiso T, et al :

Organization of the actin cytoskeleton and subsequent hepatocyte differentiation are regulated by the extracellular matrix through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. The 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco. 2005.11.14.

- 2) Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, et al: Differentiation of mouse hepatic stem cells by hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 and cell transplantation of liver cirrhosis in mice. The 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco. 2005.11.15.
- 3) 末次淳, 永木正仁, 小木曾富生, 他: 転写因子 HNF-4 遺伝子導入によるマウス胎児肝幹細胞の分化誘導. 第4回日本再生医療学会総会, 大阪. 2005.3.1.
- 4) 木全崇之, 永木正仁, 小木曾富生, 他: 細胞外マトリックスにより誘導される肝細胞分化とアクチン重合/脱重合. 第4回日本再生医療学会総会, 大阪. 2005.3.1.
- 5) 永木正仁, 末次淳, 内木隆文: 転写制御因子 HNF と胎児肝幹細胞分化. 第91回日本消化器病学会総会, ワークショップ. 東京. 2005.4.14.
- 6) 永木正仁, 木全崇之, 森脇久隆: 細胞外マトリックスと転写制御因子 HNF と肝細胞分化. 第91回日本消化器病学会総会, ワークショップ. 東京. 2005.4.14.
- 7) 末次淳, 永木正仁, 小木曾富生, 他: 転写因子 HNF-4 遺伝子導入によるマウス胎児肝幹細胞の分化誘導. 第41回日本肝臓学会総会, 大阪. 2005.6.16.
- 8) 木全崇之, 永木正仁, 小木曾富生, 他: 細胞外マトリックスにより誘導される肝細胞分化と細胞骨格制御のシグナル伝達. 第41回日本肝臓学会総会, 大阪. 2005.6.16.
- 9) 末次淳, 永木正仁, 森脇久隆, 他: 転写因子 HNF-4 遺伝子導入によるマウス胎児肝幹細胞の分化誘導. 第12回肝細胞研究会, 東京. 2005.7.3.
- 10) 末次淳, 永木正仁, 森脇久隆: 転写因子 HNF-4 遺伝子導入によるマウス胎児肝幹細胞の分化誘導と細胞療法. 第9回日本肝臓学会大会, ワークショップ. 神戸. 2005.10.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

書 籍

著書氏名	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
一條哲也, 吉澤要, 清 澤研道	自己免疫性肝炎 (AIH)・ 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) overlap症候群の 実態	荒川泰行編	消化器病学の進歩2005－ モノグラフ消化器病学の ニューフロンティア編	メディカル レビュー	東京	2005	216-220
廣原淳子, 仲野俊成, 関寿人, 岡 崎和一	原発性胆汁性肝硬変	石井裕正, 朝倉均, 税 所宏光, 幕 内博康編	臨床消化器病学	朝倉書店	東京	2005	470-475
喜多宏人	T細胞・B細胞		肝疾患と免疫	医薬ジャー ナル社		2005	52-59
喜多宏人	PBC		分子消化器病学 vo12消 化器疾患の分子生物学	先端医学社		2005	49-54
内田尚仁, 筒井邦彦, 鎌田英紀, 小川睦美, 栗山茂樹	原発性硬化性胆管炎 (PSC) の予後と治療法 の評価	荒川泰行編	消化器病学の進歩2005－ モノグラフ消化器病学 のニューフロンティア編	メディカル レビュー	東京	2005	224-228

雑 誌

氏 名	論文タイトル名	発 表 誌 名	巻号	ページ	出版年
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(4)	485-492	2003
渡部幸夫	自己免疫性肝炎の予後は治療でどう改善されたか?	Medical Practice	23(1)	63-67	2006
Suzuki Y , Kobayashi M , Hosaka T, et al	Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome.	J Gastroenterol	19(6)	699-706	2004
Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al	Peripheral CD8 ⁺ /CD25 ⁺ lymphocytes may be implicated in hepatocellular injuries in patients with acute-onset autoimmune hepatitis.	J Gastroenterol Hepatol	39(7)	649-653	2004
鈴木義之	自己免疫性肝疾患の経過中overlap症候群へと変化した症例の検討	医学と薬学	53(6)	728-735	2005
Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, et al	High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis.	Intern Med J	36(1)	58-61	2006
Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, et al	Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases.	Clin Chim Acta		In press	2006
Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, et al	Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis.	J Hepatol	42(4)	578-584	2005
Sasaki M, Ikeda H, Haga H, et al	Frequent cellular senescence in small bile ducts in primary biliary cirrhosis: a possible role in bile duct loss.	J Pathol	205(4)	451-459	2005
Yokoyama T , Komori A , Nakamura M, et al	Human intra-hepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-kB and -MAPK signaling pathways.	Liver International		In press	2005
Nakamura M , Takii Y, Ito M, et al	Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis.	J Autoimmun	26(2)	138-145	2006
Takii Y , Nakamura M, Ito M, et al	Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis.	Lab Invest	85(7)	908-920	2005
Nakamura M , Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al	Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis.	J Hepatol	42(3)	386-392	2005
Wang AP, Migita K, Ito M, et al	Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis.	J Autoimmun	25(1)	85-91	2005

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, Nakamura M, et al	Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: Implications for biliary-specific diseases.	Hepatology	41(1)	151-159	2005
中村稔, 瀧井康, 伊東正博, 他	原発性胆汁性肝硬変における肝病変の局所遺伝子発現の解析	消化器と免疫	42	In press	2005
中村稔, 上平幸史, 下田慎治, 他	潜在的免疫組織としての肝内胆管系	肝胆膵	51	517-522	2005
Kita H	PBC and eosinophilia; New Insight from autoantibody response.	Hepatol Res	32	In press	2005
Kita H	A role of NKT cells in HCV infection and development of hepatocellular carcinoma; Are they protective or destructive?	Hepatol Res	32	In press	2005
Kita H	Family study in PBC as a clue to the possible involvement of genetic and environmental factors.	Hepatol Res	33	In press	2005
喜多宏人, 宮川浩, 上野義之, 他	原発性胆汁性肝硬変における自己反応性T細胞の解析	消化器と免疫	41	36-39	2005
Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al	Are bile duct lesions of primary biliary cirrhosis distinguishable from those of autoimmune hepatitis and chronic viral hepatitis? . Interobserver histological agreement on trimmed bile ducts.	J Gastroenterol	40(2)	164-170	2005
Sakisaka S	New ultrastructural discoveries in the pathophysiology of liver diseases.	Med Mol Morphol	38	135	2005
竹山康章, 向坂彰太郎	選択, 適応基準とIC取得, 実践時期の設定 原発性胆汁性肝硬変(内科の立場から)	肝胆膵	50(1)	85-90	2005
Abe K, Ohira H, Kobayashi H, et al	Role of CpG ODN in concanavalin A-induced hepatitis in mice.	Fukushima J Med Sci	51(1)	41-49	2005
Takiguchi J, Ohira H, Rai T, et al	Anti-eosinophil peroxidase antibodies detected in patients with primary biliary cirrhosis.	Hepatol Res	32	33-37	2005
Honda M, Kawai H, Shirota Y, et al	cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation.	J Autoimmun	25(2)	133-140	2005
Honda M, Kawai H, Shirota Y, et al	Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis.	Am J Gastroenterol	100(9)	2019-2030	2005
滝川一	胆・膵疾患の診療をめぐって 原発性硬化性胆管炎	日本医師会雑誌	133(3)	366	2005
滝川一	肝・胆・膵 原発性硬化性胆管炎の診断基準	内科	95(6)	1168-1169	2005
田中篤, 滝川一	高齢者の原発性硬化性胆管炎は存在するか?	消化器画像	7(3)	335-338	2005

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
滝川一	PSCの概念を整理する	胆と膵	26(4)	343-345	2005
Naito M Matsui A, Inao M, et al	SNPs in the promoter region of the osteopontin gene as a marker predicting the efficacy of interferon-based therapies in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	40(4)	381-388	2005
Takikawa Y, Endo R, Suzuki K et al	Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis.	Dig Dis Sci	In press		
Fujisawa K, Maesawa C, Sato R, et al	Epigenetic status and aberrant expression of the maspin gene in human hepatobiliary tract carcinomas.	Lab Invest	85(2)	214-224	2005
Suzuki K	Branched-chain amino acid supplementation during the endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices may be useful for maintenance of nutritional status in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res			2005
Kataoka K, Takikawa Y, Lin SD, et al	Prostaglandin E2 receptor EP4 agonist induces Bcl-xL and independently activates proliferation signals in mouse primary hepatocytes.	J Gastroenterol	40(6)	610-616	2005
Sainokami S, Abe K, Ishikawa K, et al	Influence of load of hepatitis A virus on disease severity and its relationship with clinical manifestations in patients with hepatitis A.	J Gastroenterol Hepatol	20(8)	165-1175	2005
Ishii M, Yoshioka Y, Ishida W, et al	Liver fat content measured by magnetic resonance spectroscopy at 3.0 tesla independently correlates with plasminogen activator inhibitor-1 and body mass index in type 2 diabetic subjects.	Tohoku J Exp Med	206(1)	23-30	2005
Koeda N, Iwai M, Kato A, et al	Validity of 13C-phenylalanine breath test to evaluate functional capacity of hepatocyte in patients with liver cirrhosis and acute hepatitis.	Aliment Pharmacol Ther	21(7)	851-859	2005
Sato S, Watanabe A, Muto Y, et al	Clinical comparison of branched-chain amino acid (l-Leucine, l-Isoleucine, l-Valine) granules and oral nutrition for hepatic insufficiency in patients with decompensated liver cirrhosis (LIV-EN study).	Hepatol Res	31	232-240	2005
Takikawa Y, Watanabe Y, Suzuki K. et al	Successful perioperative management with activated protein C preparation for a surgical patient with gastric cancer who had multifocal deep vein thrombosis due to congenital protein C deficiency.	J Iwate Med Assoc	57	63-70	2005
Oikawa H, Maesawa C, Sato R, et al	Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report.	World J Gastroenterol	11(34)	5394-5397	2005

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasai Y, Suzuki K, Abe K, et al	Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program.	J Iwate Med Assoc	57	419-426	2005
宮坂昭生, 熊谷一郎, 阿部弘一, 他	B型非代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果と限界	消化器科	41(4)	358-363	2005
熊谷一郎, 葛西幸穂, 宮坂昭生, 他	ウイルス性肝障害 E型肝炎の重症例	肝胆膵	51(1)	61-67	2005
滝川康裕, 佐藤彰宏, 鈴木一幸	劇症肝不全の全国統計	肝胆膵	51(1)	7-15	2005
鈴木一幸	特発性細菌性腹膜炎	内科	95	1200	2005
鈴木一幸	肝・胆・膵 肝硬変の診断基準・病型分類・重症度	内科	95	1156-1158	2005
加藤章信, 岩井正勝, 渡辺雄輝, 他	肝性脳症 肝の重症度と治療成績	肝胆膵	50(5)	731-737	2005
佐藤慎一郎, 稲葉宏次, 小穴修平, 他	ミトコンドリア脳筋症を合併した原発性胆汁性肝硬変の1例	日本消化器病学会雑誌	102(5)	595-599	2005
鈴木一幸	E型肝炎の臨床	日本農村医学会雑誌	53(6)	919-923	2005
遠藤龍人, 八角有紀, 鈴木一幸	原因不明の急性肝炎および劇症肝炎の実態と病態	消化器科	40(2)	174-179	2005
加藤章信, 岩井正勝, 鈴木一幸	意識障害	肝胆膵	50(2)	263-269	2005
滝川康裕, 鈴木一幸	選択. 適応基準とIC取得, 実践時期の設定 劇症肝炎(内科から)	肝胆膵	50(1)	23-29	2005
Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, et al	Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats.	Int J Mol Med	17(3)	503-509	2006
Kim ID, Azuma T, Ido A, et al	Navigator-echo-based MR provides high resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media.	Liver Transpl	12(1)	72-77	2006
Hasuike S, Ido A, Uto H, et al	Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation and differentiation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene / partial hepatectomy model in rats.	J Gastroenterol Hepatol	20(11)	1753-1761	2005
井戸章雄, 蓮池悟, 永田賢治, 他	肝疾患の病態と対策 慢性肝不全 肝硬変症例のマネージメント	総合臨床	54(3)	599-605	2005
井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 他	ウイルス性肝疾患とサイトカイン-HGFによる病態制御を中心に	臨床消化器内科	20(3)	295-302	2005
井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 他	HGFによる劇症肝炎の治療-トランスレショナルリサーチの現況-	最新医学	60(4)	830-836	2005
井戸章雄, 宇都浩文, 坪内博仁	肝細胞増殖因子HGFを用いた最新の臨床展開	バイオサイエンスとインダストリー	63(3)	167-170	2005

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uto H, Ido A, Kusumoto K, et al	Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure.	Hepato Res	33	272-276	2005
Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, et al	Lack of adiponectin enhances lipopolysaccharide-induced liver injury through the modulation of cytokine production by Kupffer cells.			in submission	2006
Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, et al	Hypoadiponectinemia accelerates the hepatic tumor genesis in a non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model.			in submission	2006
Kamada Y, Tamura S, Kiso S, et al	Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin.	Gastroenterology	125(6)	1796-1807	2003
Inoue K, Ogawa O, Yamada M, et al	Possible association of vigorous hepatitis B virus replication with development of fulminant hepatitis.	J Gastroenterol		In press	2006
Yamagishi Y, Horie Y, Kato S, et al	Ethanol modulates gut ischemia / reperfusion-induced liver injury in rats.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	282(4)	G640/G646	2002
Horie Y, Yamagishi Y, Kato S, et al	Role of ICAM-1 in chronic ethanol consumption-enhanced liver injury after gut ischemia-reperfusion in rats.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	283(3)	G537/G543	2002
Horie Y, Yamagishi Y, Kato S, et al	Low-dose ethanol attenuates gut ischemia /reperfusion-induced liver injury in rats via nitric oxide production.	J Gastroenterol Hepatol	18(2)	211-217	2003
Ishii H, Yamagishi Y, Okamoto S, et al	Hemophagocytic syndrome associated with fulminant hepatitis A: a case report.	Keio J Med	52(1)	38-51	2003
Nakamoto N, Tada S, Kameyama K, et al	A free radical scavenger, edaravone, attenuates steatosis and cell death via reducing inflammatory cytokine production in rat acute liver injury.	Free Radic Res	37(8)	849-859	2003
Tada S, Nakamoto N, Kameyama K, et al	Clinical usefulness of edaravone for acute liver injury.	J Gastroenterol Hepatol	18(7)	851-857	2003
Adachi M, Saito H, Kobayashi H, et al	Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido.	Ann Intern Med	139(6)	488-492	2003
Yamagishi Y, Horie Y, Kajihara K, et al	Hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with negative markers for viral hepatitis.	Hepato Res	28(4)	177-183	2004
Yamagishi Y, Saito H, Tada S, et al	Value of computed tomography-derived estimated liver volume/standard liver volume ratio for predicting the prognosis of adult fulminant hepatic failure in Japan.	J Gastroenterol Hepatol	20(12)	1843-1849	2005

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山岸由幸, 齊藤英胤, 島津元秀, 他	当院における急性肝不全治療: 内科・外科連携の重要性	日本消化器病学会 雑誌	99(10)	1205-1212	2002
沖田極, 持田智, 与 芝真彰, 他	劇症肝不全	肝胆臓	51(1)	127-147	2005
Hashimoto T, Sugawara Y, Kishi Y, et al	Long-Term Survival and Causes of Late Graft Loss After Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation.	Transplant Proc	37(10)	4383-4385	2005
Ishizawa T, Sugawara Y, Ikeda M, et al	Optimal initial dose of orally administered cyclosporine following intravenous cyclosporine therapy.	Transplant Proc	37(10)	4370-4372	2005
Okazaki M, Asato H, Takushima A, et al	Hepatic artery reconstruction with double-needle microsuture in living-donor liver transplantation.	Liver Transpl	12(1)	46-50	2006
Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, et al	Coagulation and fibrinolytic profiles and appropriate use of heparin after living-donor liver transplantation.	Clin Transplant	19(6)	804-809	2005
Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, et al	Splenectomy and preemptive interferon therapy for hepatitis C patients after living-donor liver transplantation.	Clin Transplant	19(6)	769-772	2005
Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, et al	Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation.	Transplantation	80(8)	1093-1098	2005
Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, et al	Resection of a pulmonary lesion after liver transplantation: report of a case.	Surg Today	35(11)	976-978	2005
Kokudo N, Imamura H, Sano K, et al	Ultrasonically assisted retrohepatic dissection for a liver hanging maneuver.	Ann Surg	242(5)	651-654	2005
Sugawara Y, Makuuchi M	Living donor liver transplantation for patients with hepatitis C virus Tokyo experience.	Clin Gastroenterol Hepatol	Suppl 2	S122-S124	2005
Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, et al	Is blood eosinophilia an effective predictor of acute rejection in living donor liver transplantation?	Transpl Int	18(10)	1147-1151	2005
Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, et al	Thrombotic microangiopathy in living-donor liver transplantation.	Transplantation	80(2)	169-175	2005
Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, et al	Living-related liver transplantation for Wilson's disease.	Clin Transplant	19(4)	483-486	2005
Akamatsu N, Sugawara Y, Nakajima J, et al	Cryptococcosis after living donor liver transplantation: report of three cases.	Transpl Infect Dis	7(1)	26-29	2005