

Digestive Surgery, Yokohama. 2004. 12. 8-11
2) 日高匡章, 兼松隆之ら: 肝移植摘出肝内の
progenitor cell の発現. 日本肝不全治療研
究会, 神戸. 2005. 10

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
なし

末期肝硬変に対する肝細胞増殖因子(HGF)の臨床応用

分担研究者 坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨： 肝細胞増殖因子(HGF)は肝再生を強力に促進する増殖因子で、抗線維化作用も併せ持っている。本研究では、原発性胆汁性肝硬変等による末期肝硬変に対する組換えヒト HGF の第 I/II 相臨床試験を医師主導治験の枠組みで行うべく、非臨床安全性試験、治験計画届に向けた準備および治験実施にかかる組織構築を行った。組換えヒト HGF の非臨床試験では、反復投与毒性試験において、可逆性の腎毒性、血圧低下作用が認められた。また、臨床用量の組換えヒト HGF に肝発癌促進作用は認められなかったが、増殖因子である HGF の発癌性に関しては十分なインフォームドコンセントが必要と考えられた。一方、治験計画届に向けて、組換えヒト HGF の概要書を作成し、末期肝硬変に対する治験実施計画書及び説明同意文書の作成を開始した。さらに、モニタリング、データマネジメント等、GCP に準拠した医師主導治験の実施体制を構築した。

共同研究者

井戸章雄	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助教授
金 一徳	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助手
森内昭博	京都大学医学部附属病院 探索医療センター 助手
宇都浩文	宮崎大学医学部 内科学第二講座 講師
蓮池 悟	宮崎大学医学部 内科学第二講座 助手
沼田政嗣	宮崎大学医学部 内科学第二講座 助手

2) 安全性試験：①単回投与毒性試験を実施した。②反復投与毒性試験における腎毒性を再評価した。③発癌性試験として、コリン欠乏アミノ酸置換食 (CDAA) 飼育ラットに組換えヒト HGF を投与して、前癌病変および肝細胞癌の発生に及ぼす影響を検討した。

3) 薬理分野：①薬効薬理試験として肝硬変ラットに組換えヒト HGF を投与し、肝再生および肝線維化に及ぼす影響を検討した。②ミニブタを用いた安全性薬理試験を実施した。
《医師主導治験への準備》

1) 組換えヒト HGF は製薬会社から供給される人体に投与実績のない未承認臨床サンプルである。従って、その臨床試験は承認申請を目的とした「治験」として実施する必要がある。薬事法改正により、2003年7月より医師・医療機関が実施する治験が実施可能となったことから、組換えヒト HGF の臨床応用はこの「医師主導治験」として実施すべく、治験計画届に向けた準備をすすめた。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変は中年女性に好発する原因不明の疾患で、いったん肝硬変に進行すれば唯一肝移植しか有効な治療法が残されていない難治性の疾患である。一方、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor; HGF) は強力な肝再生因子として劇症肝炎患者血漿から単離された増殖因子で、細胞増殖促進のみならず、抗線維化作用も有している。本研究の目的は、医薬品化が進められている組換えヒト HGF による末期肝硬変に対する肝再生・抗線維化療法の確立である。

B. 研究方法

《非臨床試験》

1) 薬物動態分野：正常または肝硬変ラットに組換えヒト HGF を単回静脈内投与し、血中濃度の経時推移および組織分布を検討した。

C. 研究結果

《非臨床試験》

1) 薬物動態分野：組換えヒト HGF (0.1 mg/kg) を単回静脈内投与したところ、投与5分後の血中濃度は 89.7 ± 20.6 ng/ml で、半減期は2.4分であった。また、投与された組換えヒト HGF の多くが肝臓に分布し、HGF 受容体 c-Met のリン酸化が認められた。

2) 安全性試験：①ラット単回投与毒性試験では、致死量 40 mg/kg 以上で、明らかな急性毒性を

認めなかった。②ラット2週間反復投与毒性及び2週間回復試験では、尿中微量アルブミン排泄量の増加が認められたが、休薬にて回復または改善傾向し、病理組織学的にも可逆性の変化内であった。③組換えヒトHGFはCDAA食飼育による肝前癌病変および肝細胞癌の発生を促進しなかった。

3) 薬理分野：①薬効薬理試験として肝硬変ラットに組換えヒトHGFを投与したところ、肝再生が促進され、肝線維化が改善された。②安全性薬理試験では組換えヒトHGFの急速静注で末梢血管拡張による血圧低下が認められたが、心毒性はなかった。呼吸には影響を及ぼさなかった。また、緩徐に投与すると血圧は緩やかに低下し、輸液にて対応可能であった。

《医師主導治験への準備》

1) 治験計画届への準備：人体に初めて投与される未承認薬を対象とした開発型の医師主導型治験は本邦初の事例であるため、その正当性、倫理性を確保するために、まずは内科的治療における救命率が約30%と生命予後不良の劇症肝炎の肝移植非実施例を対象として治験計画届を行った。この治験計画届を通して得られたノウハウを利用して、「末期肝硬変に対する組換えヒトHGFの第I/II相治験」を実施すべく、治験実施計画書、説明・同意文書等、治験計画届の準備を開始した。また、GCPに対応すべく、モニタリング、データマネージメント等の治験実施体制を整備した。

2) 安全性について：非臨床試験に関しては、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」ガイドラインに基づいて、基本的にGLPデータによるげっ歯類、非げっ歯類の反復投与毒性試験で対応した。特殊毒性試験および局所刺激性試験は、多くはこのGLPデータで対応を試みた。遺伝毒性はタンパク製剤には不要であった。

3) 発癌性について：臨床用量の組換えヒトHGFが発癌を促進する成績は得られていないが、増殖因子であるHGFの発癌性を完全に否定することは困難である。従って、臨床応用の際にはHGFが発癌を促進する可能性は否定できないというスタンスで、被験者には十分なインフォームドコンセントを行うこととした。

D. 考察

1) 達成度について：組換えヒトHGFの非臨床試験を行い、その成績から安全性に関する論理構築を行った。組換えヒトHGFは人体に投与実績のない新規有効成分であるため、正当性および倫理性の観点から、まずは劇症肝炎を対象とした第I/II相治験を本邦初の開発型医師主導治験として開始した。即ち、未承認臨床サンプル

を治験の枠組みで臨床試験を行う、様々なノウハウを蓄積した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について：組換えヒトHGFの臨床試験は、本邦初の開発型医師主導治験、また世界初の組換えヒトHGFの臨床試験である。このように臨床試験を治験の枠組みで実施することは、その安全性および科学性が確保され、さらにその成績が国際的な評価に耐えうることが考えられ、学術的、社会的意義は大きいと考えられる。

3) 今後の展望について：劇症肝炎を対象とした医師主導治験を開始したが、この治験計画届を通して得られたノウハウを利用して、治験実施計画書、治験薬概要書、説明・同意文書等、末期肝硬変に対する第I/II相治験の治験計画届の準備を開始した。

4) 研究内容の効率性について：未承認臨床サンプルの開発を医師主導治験の枠組みで行うべく準備を進めてきたが、本邦初の事例であるためにその立ち上げには未知の部分も多く、必ずしも効率的とはいえない部分もあった。また、専門的な人材や製剤化、非臨床試験および治験計画届などにかかる資金およびノウハウが不足していること、また治療法開発を目的とする医師主導治験を支援する体制の整備が不十分であることが問題点として考えられる。しかし、劇症肝炎を対象としたものではあるが、医師主導治験を開始するところに到達したことから、この治験計画届を通して得られたノウハウを用いて、末期肝硬変を対象とした組換えヒトHGFによる新規治療法開発はより効率的に進められると考える。

E. 結論

末期肝硬変への組換えヒトHGFの臨床応用を目指して、薬物動態、安全性および薬理試験を行った。この非臨床試験成績から組換えヒトHGFの概要書を作成し、末期肝硬変に対する第I/II相治験を実施すべく、治験実施計画書、説明・同意文書等の作成など、治験計画届に向けた準備を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim ID, Takahama Y, Numata M, Kodama M, Hasuike S, Nagata K, Uto H, Inui K, Tsubouchi H: Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis

- but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med* (in press).
- 2) Kim ID, Azuma T, Ido A, Moriuchi A, Numata M, Teramukai S, Okamoto J, Tsutsumi S, Tanaka K, Tsubouchi H. Navigator-echo-based MR provides high resolution images and precise volumetry of swine livers without breath holding or injection of contrast media. *Liver Transplant* 12, 72-77, 2006.
 - 3) Uto H, Ido A, Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Hayashi K, Yamagishi T, Gohda E, Tsubouchi H. Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure. *Hepatol Res* 33, 272-276, 2005.
 - 4) Hasuike S, Ido A, Uto H, Moriuchi A, Tahara Y, Nagata K, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. 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, 1753-1761, 2005.
 - 5) Ido A, Moriuchi A, Kim IL, Numata M, Nagata-Tsubouchi Y, Hasuike S, Uto H, Tsubouchi H. Pharmacokinetic study of recombinant human hepatocyte growth factor administered in a bolus intravenously or via portal vein. *Hepatol Res* 30, 175-181, 2004.
 - 6) Hori T, Ido A, Uto H, Hasuike S, Moriuchi A, Hayashi K, Nakagawa S, Miyazawa K, Kitamura N, Tsubouchi H. Activation of hepatocyte growth factor in monkey stomach following gastric mucosal injury. *J Gastroenterol* 39, 133-139, 2004.
 - 7) Onaga M, Ido A, Hasuike S, Uto H, Moriuchi A, Kato J, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. Enhanced expression of growth factors and imbalance between hepatocyte proliferation and apoptosis in the livers of rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Hepatol Res* 28, 94-101, 2004.
 - 8) Moriuchi A, Ido A, Nagata Y, Nagata K, Uto H, Hasuike S, Hori T, Hirono S, Hayashi K, Tsubouchi H. A CRE and the region occupied by a protein induced by growth factors contribute to up-regulation of cyclin D1 expression in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 300, 415-421, 2003.
 - 9) 井戸章雄, 森内昭博, 蓮池悟, 宇都浩文, 坪内博仁: HGF を用いた肝再生療法. *最新医学* 58: 2023-2029, 2003
 - 10) 井戸章雄, 坪内博仁: HGF による肝再生医療の現況. *ゲノム医学* 4: 61-67, 2004
 - 11) 井戸章雄, 蓮池悟, 永田賢治, 坪内博仁: 慢性肝不全 肝硬変症例のマネージメント. *総合臨床* 54:599-605, 2005
 - 12) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 沼田政嗣, 宇都浩文, 坪内博仁: 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* 20:295-302 (2005)
 - 13) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 宇都浩文, 坪内博仁: HGF による劇症肝炎の治療 -トランスレーショナルリサーチの現況-. *最新医学* 60: 830-836, 2005
 - 14) 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* 63:167-170, 2005
- ## 2. 学会発表
- 1) Hasuike S, et al. Hepatocyte growth factor accelerates differentiation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. 2003.10.25
 - 2) 井戸章雄, 森内昭博, 田原良博: 肝細胞増殖因子 (HGF) による消化器疾患の再生医療. 第 89 回日本消化器病学会総会, 2003
 - 3) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳: 肝再生を目的とした肝細胞増殖因子 (HGF) の臨床応用. 第 7 回日本肝臓学会大会, 2003
 - 4) 井戸章雄, 森内昭博, 坪内博仁: 難治性の消化器疾患に対する肝細胞増殖因子 (HGF) の臨床応用. 第 90 回日本消化器病学会総会, 2004
 - 5) 井戸章雄, 蓮池悟, 坪内博仁: 肝再生を目的とした肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた新規治療法の開発. 第 8 回日本肝臓学会大会, 2004
 - 6) 井戸章雄, 森内昭博, 金一徳, 坪内博仁: 組み換え型ヒト HGF の臨床応用 - 医師主導型治験としての取り組み. 第 41 回日本肝臓学会総会, 2005
 - 7) 井戸章雄, 森内昭博, 坪内博仁: 劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子による第 I・II 相臨床試験への取り組み. 第 9 回日本肝臓学会大会, 2005
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- なし

PBCにおける胆管・肝細胞障害/再生を特徴づける
各種肝転写因子および増殖因子の発現/機能変化に関する研究

研究協力者 小森 敦正 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター 再生医療研究室長

研究要旨： 本研究は、分離ヒト胆管細胞を用いて、胆管細胞/肝細胞障害（胆汁うっ滞を中心に）、増殖時における上記転写因子群、増殖因子の発現・活性化変化の特異性を解析し、PBCにおける胆管・肝細胞障害/再生を特徴づける、各種肝転写因子および増殖因子の発現/機能変化を明らかにすることを目的とするものである。当院外科手術摘出肝組織より抗上皮細胞抗体マイクロビーズを用いて肝内胆管上皮細胞（HIBEC）の分離を行い、1. 同上皮細胞におけるヒト Toll like receptors（TLRs）mRNA の発現、LPS および LTA 刺激による IL-8, IL-6, MCP-1 の NF- κ B 依存性発現遊離亢進、LPS および LTA 刺激に対する HIBEC 間での反応性の差を確認した。2. HIBEC が、Liver enriched transcription factors（LETFS: HNF1 β , P2 promoter 由来 HNF4）と cytokeratin 7/19 の転写発現量を指標にすることで、*in vitro* で分類可能であることを明らかにした。3. HIBEC の *in vitro* 分枝管腔様構造形成および肝細胞化生誘導アッセイ法の確立を試みた；HIBEC single cell suspension ないし cyst を、Matrigel+collagen I 混合ゲル内で EGF ないし HGF 添加にて培養することで分枝索状構造が形成された。また HIBEC を無血清, Dexamethasone, 添加培地を用いて Laminin コート dish 上で培養することで、albumin ならびに *acute phase proteins* mRNA など肝細胞特異的転写産物の誘導が生じた。

A. 研究目的

PBC の画期的治療法を開発する目的で、PBC における胆管・肝細胞障害/再生を特徴づける、各種肝転写因子および増殖因子の発現/機能変化を明らかにする。

B. 研究方法

当院外科手術摘出肝組織より抗上皮細胞抗体マイクロビーズを用いて肝内胆管上皮細胞（HIBEC）の分離、培養を行った。1. 同細胞より Total RNA を抽出し RT-PCR 法にて各種ケモカイン、サイトカインならびに TLR family mRNA の発現を確認した。その後、TLR2, TLR4 のリガンドであるリポテイコ酸（LTA）、リポ多糖（LPS）を用いて同細胞を刺激し、ケモカイン、サイトカインの mRNA 量・分泌量を経時的に測定した。2. さらに同一 donor 由来 HIBEC の single cell cloning により得られた複数の subclone より Total RNA を抽出し、RT-PCR 法にて Liver enriched transcription factors（LETFS: HNF1 β , P2 promoter 由来 HNF4 α ）と cytokeratin 14/19, 及び CD56, c-kit の mRNA 発現量を比較検討した。3. HIBEC およびそ

のサブクローンを、各種増殖因子存在下、Matrigel 含有ゲル内で培養し、管腔様索状構造形成の有無を評価した。また HIBEC を無血清, Dexamethasone, 添加培地を用いて Laminin コート dish 上で培養することで、albumin ならびに *acute phase proteins* mRNA など肝細胞特異的転写産物の誘導が生じるか検討した。

C. 研究結果

1. 肝内胆管上皮細胞（HIBEC）におけるヒト Toll like receptors（TLRs）mRNA（TLR1, 2, 3, 4, 6）の発現、LPS および LTA 刺激による IL-8, IL-6, MCP-1 の NF- κ B 依存性発現遊離亢進、LPS および LTA 刺激に対するドナーの異なる HIBEC 間での反応性の差を確認した。2. HIBEC の single cell cloning により複数の CK19/ γ GTP/ α 1 antitrypsin mRNA 陽性胆管細胞クローンを得た。また HNF1 β および P2 promoter 由来 HNF4 α mRNA 発現量によりクローンは大きく3群に分類された。CK19 の発現量低下を伴うクローンの存在により HIBEC の *in vitro* epithelial-mesenchymal transition が示唆された。3. HIBEC の3次元培養により

管腔様索状構造が形成され、形成前後に発現量が変動する遺伝子群の探索が可能となった。HIBEC を無血清培地にて Laminin コート dish 上で培養すると、albumin ならびに胆管マーカー cytokeratin 7/19 mRNA の発現上昇が認められた。

D. 考察

1. 胆管上皮細胞にも TLR を介した自然免疫システムが存在し、TLR2 および TLR4 の刺激で、同細胞で恒常的に発現している各種ケモカイン mRNA 量が増加し、遊離が亢進した。胆汁中および門脈域に存在する可能性のある菌体成分による胆管細胞自然免疫システムの刺激は、胆管周囲への各種炎症細胞浸潤とその増強を引き起こすと考えられた。2. Liver enriched transcription factors の発現量の変化に伴い、ヒト肝内胆管上皮細胞におけるトランスクリプトームおよび形質の多様性が生じると示唆された。3. 終末分化した HIBEC は炎症局所で増殖相へ変化すると考えられるが、この後 ECM 由来の刺激により遺伝子発現上 ductular hepatocytoid state を経て、さらに組織局所のサイトカインならびに増殖因子の影響下、胆管分化、肝細胞分化へと誘導されることが示唆された。

E. 結論

1. 胆管上皮細胞をエフェクターとする肝内門脈域炎症病態の修飾が示唆された。2. ヒト肝内胆管上皮細胞におけるトランスクリプトームおよび形質の多様性は PBC 炎症局所での病態形成にも関与すると考えられた。3. HIBEC の増殖相と再分化相を境界づけるトランスクリプトームの変化の一部は細胞外マトリックスによって誘導されるものと示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 2004, 45(12):646-649
- 2) Komori A and Ishibashi H: Hen and Egg, you Mitochondria! PBC revisits mitochondria again. Hepatology Research 2005, Jan; 31(1):1-2
- 3) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y,

Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Migita K, Yatsushashi H and Ishibashi H: Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF- κ B and -MAPK signaling pathways. Liver International, (in press)

2. 学会発表

- 1) Innate immune responses in human intrahepatic biliary epithelial cells via Toll-like receptors. Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Nakamura M, Kamihira T, Shimoda S, Migita K, Yatsushashi H, and Ishibashi H. 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, U.S.A. 2004. 10. 31
- 2) 小森敦正, 横山照史, 瀧井康, 上平幸史, 下田慎治, 中村稔, 藤岡ひかる, 石橋大海: 培養ヒト肝内胆管細胞における遺伝子発現パターンの多様性. 第 41 回日本肝臓病学会総会. 大阪, 2005. 6. 17

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

ヒト幹細胞を用いた肝再生

分担研究者 石川 文彦 九州大学医学研究院病態修復内科学 特任助手

研究要旨： 原発性胆汁性肝硬変(PBC)および自己免疫性肝炎(AIH)における画期的治療法の開発のため、ヒト幹細胞の多能性の評価およびヒト疾患モデルの作製を行ってきた。獲得免疫系だけでなく、自然免疫系を不全状態とした免疫不全マウスを新規開発し、純化した正常/悪性幹細胞の生体内での役割を評価するモデルの確立に成功した。上記疾患の免疫学的異常を測定するとともに、ヒト幹細胞の再生能を評価することで、画期的治療法の確立をめざす。

A. 研究目的

ヒト幹細胞から成熟血球、免疫担当細胞への分化機序を解析することが可能な新しいヒト幹細胞アッセイシステムを構築するとともに、生体内における造血組織由来幹細胞による非造血細胞の再生能力と再生メカニズムを評価することを目的に研究をおこなった。

B. 研究方法

IL2 受容体 g 鎖 null 変異を NOD-scid マウスにバッククロスすることによって新規免疫不全マウスを作製した。この免疫不全マウスの新生児期に、放射線照射を行い、マルチカラーファックスソーティングによって純化した 1000 個から 10000 個のヒト造血幹細胞を移植することで、実験動物体内における分化能、再生能を評価した。実験動物の組織を固定して組織標本作製したのち、ヒト細胞を性染色体に対するプローブを用いた FISH 法によって同定し、同一切片における免疫染色を施行することで、ヒト細胞がどのような細胞であるかについて解析を行った。

C. 研究結果

IL2 受容体 g 鎖完全 null 変異を NOD-scid にバッククロスさせた新規免疫不全マウス(NOD/SCID/IL2rgKO マウス)では、B 細胞および T 細胞の獲得免疫系の不全状態だけではなく、NK 細胞、樹状細胞を中心とした自然免疫系の不全状態が確認された。ヒト造血幹細胞は、Lin-CD34+CD38-細胞を用いてソーティングを行い、10000 個の Lin-CD34+CD38-細胞を用いて新生児期の NOD/SCID/IL2rgKO マウスに移植を施行したところ、骨髄、末梢血、脾臓において

50%に達する極めて高率なヒト造血、免疫系の構築を認めた。

さらに、生体内における再生能を評価する実験系においては、これまで肝細胞、脾 b 細胞、心筋細胞、消化管上皮細胞の 4 つにおいて、ヒト臍帯血由来造血幹細胞を用いて、それらの能力を評価することに成功した。

D. 考察

ヒト造血組織由来の CD34 陽性細胞を免疫不全マウスに移植した場合、確かに消化管上皮、肝細胞など内胚葉系組織の再生が確認された。一方で、肝細胞や心筋細胞においては、細胞融合が再生の機序であることも判明したことから、今後、難治性疾患の中でも、何を対象として再生医療が実現可能であるかについて検討すべきである。これまでのマウスでの研究を中心に展開してきた再生医学研究では直接臨床応用を開始することを疑問視する意見も多かったが、当研究課題におけるヒト細胞・組織を用いた研究成果は、従来の再生医学研究の知見を確認するだけでなく、前臨床段階の有意義な知見と位置付けられる。

さらに、新規開発を行った免疫不全動物は、正常造血・免疫系の研究ばかりでなく、これまで細胞株でしか評価できないとされてきた非造血細胞の *in vivo* での動態を解析する上で有用と考えられた。

E. 結論

新生児 NOD/SCID/IL2rgKO マウス移植システムは、今後のヒト幹細胞研究に有用であることが示された。造血・免疫系においては、ヒト細胞の分化メカニズムを追求することに役立つ

と期待される。また、これまで困難であった、ヒト T 細胞の生体内における役割、胸腺における分化、成熟などを評価することが可能となった。消化管免疫においては、ワクチン開発を今後、目指す予定である。

再生医学研究においては、これまでマウス、ラットの細胞を用いて進んでいた研究がヒト細胞の能力を直接解析できるようになったことから、医療への応用のためのトランスレーショナルリサーチになることが実証された。

E. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikawa F, Shimoda S, et al. Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. *FASEB J* 18:1958-1960, 2004
- 2) Nakamura T, Ishikawa F, Sonoda K, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, Ishibashi T, Harada M, Kinoshita S. Characterization and distribution of bone-marrow derived cells in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46:497-503, 2005
- 3) Ishikawa F, Harada M et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chainnull mice. *Blood* 106, 1565-1573, 2005
- 4) Yoshida S, Ishikawa F, Shimoda S, Ishibashi H, Harada M, et al. Human cord blood-derived cells generate insulin producing cells in vivo. *Stem Cells* 23: 1409, 2005
- 5) Ishikawa F, Harada M, et al. Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. *FASEB J* (in press)

2. 学会発表

- 1) Yoshida S, Ishikawa F, et al. "Human CB-derived Cells Give Rise to Insulin-Producing-Cells in Xenogeneic Hosts", アメリカ血液学会. 2004. 12. 8
- 2) Ishikawa F et al. "Neonatal NOD/SCID/IL2rg-null mice support the functional development of human

hematopoietic and immune systems", アメリカ血液学会. 2004. 12. 8

- 3) 石川文彦: ヒト骨髄、臍帯血 CD34 陽性細胞による消化管上皮および粘膜免疫の再生. 日本再生医療学会, 2005. 3. 1
- 4) Ishikawa F. National Institute of Health (Bethesda, MD, USA) Invited seminar "Humanized Mouse Session", Meeting report in *Journal of Experimental Medicine*, 2005. 6. 13
- 5) Ishikawa et al. 3rd International Symposium for Stem Cell Research (San Francisco, CA, USA) "ADAPTIVE HUMAN HEMATOPOIETIC- AND IMMUNE SYSTEMS IN NOD-SCID/IL2RGNUL MICE", 2005. 6. 24
- 6) 石川文彦: Studying human stem cells in NOD-scid/IL2rgKO mice. 第 67 回日本血液学会総会, シンポジウム. 2005. 9. 17
- 7) 石川文彦: 共焦点顕微鏡を用いた再生医療. 第 50 回日本顕微鏡学会, 医学生物系シンポジウム. 2005. 11. 2

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

特許「ヒト由来免疫担当細胞の製造方法」

平成 16 年 6 月 16 日 PCT 国際出願

(株式会社産学連携機構九州)

出願番号: PCT/JP2004/008784

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Harada K, Ohira S, Isse K, Ozaki S, Zen Y, Sato Y, Nakanuma Y	Lipopolysaccharide activates nuclear factor- κ B through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells	Lab Invest	83(11)	1657-1667	2003
2	Hiromatsu T, Matsuguchi T, Shimizu H, Yajima T, Nishimura H., Arai T, Yoshikai Y	NKT cells stimulated with a ligand for TLR2 at least partly contribute to liver injury caused by Escherichia coli infection in mice	Eur J Immunol	33	2511-2519	2003
3	Kamihira T, Shimoda S, Harada K, Kawano A, Handa M, Baba E, Tsuneyama K, Nakamura M, Ishibashi H, Nakanuma Y, Gershwin ME, Harada M	Distinct costimulation dependent and independent autoreactive T-cell clones in primary biliary cirrhosis	Gastroenterology	25(5)	1379-1387	2003
4	Kita H, Aftab A. Ansari, Xiao-Song He, Zhe-Xiong Lian, Judy Van de Water, Ross L. Coppel, Velimir Luketic, Marshall Kaplan, Hideaki Inamori, Norio Isoda, Kentaro Sugano, Michio Imawari, and M Eric Gershwin	Proteasome is Required for Class I-restricted Presentation by Fc γ Receptor-Mediated Endocytosis in Primary Biliary Cirrhosis	J of Autoimmunity	21	175-182	2003
5	Moriuchi A, Ido A, Nagata Y, Nagata K, Uto H, Hasuike S, Hori T, Hirono S, Hayashi K, Tsubouchi H	A CRE and the region occupied by a protein induced by growth factors contribute to up-regulation of cyclin D1 expression in hepatocytes	Biochem Biophys Res Commun	300(2)	415-421	2003
6	Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, 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	124(7)	1915-1925	2003
7	Watanabe T, Hiroaki Katsukura, Yasuhiko Shirai, Masashi Yamori, Tsutomu Chiba, Toru Kita, <u>Yoshio Wakatsuki</u>	Helper CD4+ T cells for IgE response to a dietary antigen develop in the liver	J Allergy Clin Immunology	111(6)	1375-1385	2003
8	Watanabe T, Hiroaki Katsukura, Yasuhiko Shirai, Masashi Yamori, Toshiki Nishi, Tsutomu Chiba, Toru Kita, and <u>Yoshio Wakatsuki</u>	A liver tolerates to a portal antigen by generating CD11c+ cells which select FasL+Th2 cells via apoptosis	Hepatology	38(2)	403-412	2003
9	Zhe-Xiong Lian, Tomoyuki Okada, Xiao-Song He, Hiroto Kita, Yong-Jun Liu, Aftab A. Ansari, Kentaro Kikuchi, Susumu Ikehara, and M. Eric Gershwin	Heterogeneity of Dendritic Cells in the Mouse Liver: Identification and Characterization of Four Distinct Populations	The Journal of Immunology	170	2323-2330	2003
10	Dohmen K, Mizuta T, Nakamuta M, Shimohashi N, Ishibashi H, Yamamoto K	Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis	World J Gastroenterol	10(6)	894-898	2004

11	Francis H, Glaser S, <u>Ueno Y</u> , Lesage G, Marucci L, Benedetti A, Taffetani S, Marzioni M, Alvaro D, Venter J, Reichenbach R, Fava G, Lynne Phinizy J, Alpini G	cAMP stimulates the secretory and proliferative capacity of the rat intrahepatic biliary epithelium through changes in the PKA/Src/MEK/ERK1/2 pathway	J Hepatol	41	528-537	2004
12	Gigliozzi A, Alpini G, Baroni GS, Marucci L, Metalli VD, Glaser SS, Francis H, Mancino MG, <u>Ueno Y</u> , Barbaro B, Benedetti A, Attili AF, Alvaro D	Nerve growth factor modulates the proliferative capacity of the intrahepatic biliary epithelium in experimental cholestasis	Gastroenterology	127	1198-1209	2004
13	<u>Harada K</u> , Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, <u>Nakanuma Y</u>	Peptide Antibiotic Human Beta-Defensin-1 and -2 Constitute Antimicrobial Defense in the Intrahepatic Biliary Tree	Hepatology	40(4)	925-932	2004
14	Hori T, Ido A, Uto H, Hasuike S, Moriuchi A, Hayashi K, Nakagawa S, Miyazawa K, Kitamura N, <u>Tsubouchi H</u>	Activation of hepatocyte growth factor in monkey stomach following gastric mucosal injury	J Gastroenterol	39(2)	133-139	2004
15	Ichiki Y, Leung PSC, <u>Ishibashi H</u> , Coppel RL, Ansari AA, Gershwin AA	Mitochondria and autoimmunity in primary biliary cirrhosis	Mitochondrion	4	743-753	2004
16	Ichiki Y, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , Gershwin ME	Is primary biliary cirrhosis a model autoimmune disease?	Autoimmun Rev	3(4)	331-336	2004
17	Ido A, Moriuchi A, Kim II, Numata M, Nagata-Tsubouchi Y, Hasuike S, Uto H, <u>Tsubouchi H</u>	Pharmacokinetic study of recombinant human hepatocyte growth factor administered in a bolus intravenously or via portal vein	Hepatol Res	30(3)	175-181	2004
18	<u>Ishibashi H</u> , Ichiki Y, Kamihira T, <u>Shimoda S</u>	T Cell Immunity in Primary Biliary Cirrhosis	Mucosal Immunology Update	14	10-12	2004
19	<u>Ishikawa F</u> , <u>Shimoda S</u> , et al	Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells	FASEB J	18	1958-1960	2004
20	Ito Y, <u>Kanematsu T</u> et al	Influence of serum from rats with fulminant hepatic failure on hepatocytes in a bioartificial liver system	Int J Artif Organs	27(4)	303-310	2004
21	<u>Kita H</u> , Michio Imawari, M. Eric Gershwin	Cellular Immune Response in Primary Biliary Cirrhosis	Hepatology Research	28	12-17	2004
22	<u>Kita H</u> , Xiao-Song He, M. Eric Gershwin	Autoimmunity and Environmental Factors in the Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis	Annal of Medicine	36	72-80	2004
23	LeSage GD, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Marucci L, Roskams T, Phinizy JL, Marzioni M, Benedetti A, Taffetani S, Barbaro B, Fava G, <u>Ueno Y</u> , Alpini G	Alpha-1 adrenergic receptor agonists modulate ductal secretion of BDL rats via Ca(2+)- and PKC-dependent stimulation of Camp	Hepatology	40	1116-1127	2004
24	Liu T, Kohsaka H, Suzuki M, Takagi R, Hashimoto K, Uemura Y, Ohyama H, and <u>Matsushita S</u>	Positional effect of amino acid replacement on peptide antigens for the increased IFNg production from CD4T cells	J Allergy Clin Immunol	113	216-217	2004
25	Marienfeld C, Yamagiwa Y, <u>Ueno Y</u> , Chiasson V, Brooks L, Meng F, Patel T	Translational regulation of XIAP expression and cell survival during hypoxia in human cholangiocarcinoma	Gastroenterology	127	1787-1797	2004
26	<u>Matsushita S</u> , Ohyama H, Kudo H, Tabata H and Matsuoka T	HLA-mediated signaling via HLA-peptide-TCR complex determines immune responses of antigen-presenting cells	Current Topics in Peptide & Protein Research	6	1-20	2004

27	<u>Migita K</u> , <u>Abiru S</u> , <u>Nakamura M</u> , <u>Komori A</u> , <u>Yoshida Y</u> , <u>Yokoyama T</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Ueki T</u> , <u>Takii Y</u> , <u>Yano K</u> , <u>Yastuhashi H</u> , <u>Eguchi K</u> , <u>Ishibashi H</u>	Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro	FEBS Lett	569 (1-3)	235-239	2004
28	<u>Nishimura Y</u> , <u>Chen Y-Z</u> , <u>Uemura Y</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Tsukamoto H</u> , <u>Kanai T</u> , <u>Yokomizo H</u> , <u>Yun C</u> , <u>Matsuoka T</u> , <u>Irie A</u> , <u>Matsushita S</u>	Degenerate recognition and response of human CD4+ Th cell clones: Implications for basic and applied immunology	Mol Immunol	40	1089-1094	2004
29	<u>Ohyama H</u> , <u>Kato N</u> , <u>Takeuchi K</u> , <u>Uemura Y</u> , <u>Nishimura F</u> and <u>Matsushita S</u>	Monocytes of distinct clinical types of leprosy are differentially activated by crosslinking class II HLA molecules to secrete IL-12	APMIS	112	271-274	2004
30	<u>Onaga M</u> , <u>Ido A</u> , <u>Hasuike S</u> , <u>Uto H</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Kato J</u> , <u>Hori T</u> , <u>Hayashi K</u> , <u>Tsubouchi H</u>	Enhanced expression of growth factors and imbalance between hepatocyte proliferation and apoptosis in the livers of rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet	Hepatol Res	28	94-101	2004
31	<u>Selmi C</u> , <u>Mayo MJ</u> , <u>Bach N</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Invernizzi P</u> , <u>Gish RG</u> , <u>Gordon SC</u> , <u>Wright HI</u> , <u>Zweiban B</u> , <u>Podda M</u> , <u>Gershwin ME</u>	Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment	Gastroenterology	127(2)	485-492	2004
32	<u>Sugimoto K</u> , <u>Ohata M</u> , <u>Miyoshi J</u> , <u>Ishizaki H</u> , <u>Tsuboi N</u> , <u>Masuda A</u> , <u>Yoshikai Y</u> , <u>Takamoto M</u> , <u>Sugane K</u> , <u>Matsuo S</u> , <u>Shimada Y</u> , <u>Matsuguchi T</u>	A serine/threonine kinase, Cot/Tpl2, modulates bacterial DNA-induced IL-12 production and Th cell differentiation	J Clin Invest	114(6)	857-866	2004
33	<u>Tsutsumi R</u> , <u>Kanematsu T</u> et al	Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver regeneration after extensive hepatectomy in rats	Hepatogastroenterology	51(57)	701-704	2004
34	<u>Watanabe T</u> , <u>Tsutomu Chiba</u> , <u>Yoshio Wakatsuki</u>	Portal Vein Tolerance and Development of Regulatory CD4 T cells in the liver	Mucosal Immunology Update	4	3-7	2004
35	<u>Yamori M</u> , <u>Yoshida M</u> , <u>Watanabe T</u> , <u>Shirai Y</u> , <u>Iizuka T</u> , <u>Kita T</u> , <u>Wakatsuki Y</u>	Antigenic activation of Th1 cells in the gastric mucosa enhances dysregulated apoptosis and turnover of the epithelial cells	Biochem Biophys Res Commun	316(4)	1015-1021	2004
36	<u>Amano K</u> , <u>Leung PSC</u> , <u>Rieger R</u> , <u>Quan C</u> , <u>Wang X</u> , <u>Marik J</u> , <u>Suen YF</u> , <u>Kurth MJ</u> , <u>Nantz MH</u> , <u>Ansari AA</u> , <u>Lam KS</u> , <u>Zeniya M</u> , <u>Matsuura E</u> , <u>Coppel RL</u> , <u>Gershwin ME</u>	Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic and food additive, 2-octynoic acid	J Immunol	174(9)	5874-5883	2005
37	<u>Harada K</u> , <u>Isse K</u> , <u>Kamihira T</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Nakanuma Y</u>	Th1 cytokine induced down-regulation of PPAR γ in biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis	Hepatology	41(6)	1329-1238	2005
38	<u>Haruta I</u> , <u>Hashimoto E</u> , <u>Kato Y</u> , et al	Lipoteichoic acid may affect the pathogenesis of bile duct damage in primary biliary cirrhosis	Gut	54	A12	2005
39	<u>Hasuike S</u> , <u>Ido A</u> , <u>Uto H</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Tahara Y</u> , <u>Numata M</u> , <u>Nagata K</u> , <u>Hori T</u> , <u>Hayashi K</u> , <u>Tsubouchi H</u>	Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats	J Gastroenterol Hepatol	20(11)	1753-1761	2005
40	<u>Honda M</u> , <u>H Kawai</u> , <u>Y Shirota</u> , <u>T Yamashita</u> , and <u>S Kaneko</u>	Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis	Am J Gastroenterol	100(9)	2019-2030	2005
41	<u>Ichiki Y</u> , <u>He XS</u> , <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u> , <u>Keefe EB</u> , <u>Rossaro L</u> , <u>Gershwin ME</u>	T cell immunity in hepatitis B and hepatitis C virus infection: implications for autoimmunity	Autoimmun Rev	4(2)	82-95	2005

42	<u>Ichiki Y, Selmi C, Shimoda S, Ishibashi H, Gordon SC, Gershwin ME</u>	Mitochondrial antigens as targets of cellular and humoral auto-immunity in primary biliary cirrhosis	Clin Rev Allergy Immunol	28(2)	83-92	2005
43	<u>Ishibashi H, Shimoda S, Gershwin ME</u>	The immune response to mitochondrial autoantigens	Seminars in Liver Disease	25(3)	337-46	2005
44	<u>Ishikawa F, Harada M et al</u>	Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chainnull mice	Blood	106(5)	1565-1573	2005
45	<u>Ito M, Ishibashi H</u>	Interobserver variation in assessing small bile duct lesions in PBC, CVH, and AIH/	J Gastroenterol	40(2)	223-224	2005
46	<u>Itoh T, Seno H, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y</u>	Th response to Helicobacter pylori differs between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer	Scand J Gastroenterol	40(6)	641-647	2005
47	<u>Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, et al</u>	Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the "phase" of the disease?	Liver Int	25(2)	317-324	2005
48	<u>Kamihira T, Shimoda S, Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, Handa M, Ishibashi H, Gershwin ME, Harada M</u>	Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: Implications for biliary-specific diseases	Hepatology	41(1)	151-159	2005
49	<u>Kato N, Ohyama H, Nishimura F, Matsushita S, Takashiba S, Murayama, Y</u>	Role of helper T cells in the humoral immune responses against 53-kDa outer membrane protein from Porphyromonas gingivalis	Oral Microbiol Immunol	20(2)	112-117	2005
50	<u>Kita K</u>	PBC and eosinophilia: New insight from autoantibody response	Hepatol Res	32	12-13	2005
51	<u>Kita K</u>	A role of NKT cells in HCV infection and development of hepatocellular carcinoma: Are they protective or destructive?	Hepatol Res	32	197-199	2005
52	<u>Kita K</u>	Family study in PBC as a clue to the possible involvement of genetic and environmental factors	Hepatol Res	33	5-6	2005
53	<u>Komori A and Ishibashi H</u>	Hen and Egg, you Mitochondria! PBC revisits mitochondria again	Hepatology Research	31(1)	1-2	2005
54	<u>Liu T, Kohsaka H, Suzuki M, Takagi R, Hashimoto K, Uemura Y, Ohyama H, Matsushita S</u>	Positional Effect of Amino Acid Replacement on Peptide Antigens for the Increased IFN- γ Production from CD4T cells	Allergol Int	54(1)	117-122	2005
55	<u>Mao TK, Lian ZX, Selmi C, Ichiki Y, Ashwood P, Ansari AA, Coppel RL, Shimoda S, Ishibashi H, Gershwin ME</u>	Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis	Hepatology	42(4)	802-808	2005
56	<u>Marzioni M, Glaser S, Francis H, Marucci L, Benedetti A, Alvaro D, Taffetani S, Ueno Y, Roskams T, Phinizy JL, Venter J, Fava G, Lesage GD, Alpini G</u>	Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin	Gastroenterology	128	121-137	2005
57	<u>Matsushita S, Liu T-Y and Uemura Y</u>	Adjuvants that enhance Th2 or Tr responses	Allergol Int	54(4)	507-513	2005
58	<u>Migita K, Maeda Y, Abiru S, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Nakamura M, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H</u>	Peroxynitrite-mediated matrix metalloproteinase-2 activation in human hepatic stellate cells	FEBS Lett	579 (14)	3119-3125	2005

59	Miyakawa R, <u>Ichida T</u> , Yamagiwa S, et al	Hepatic natural killer and natural killer T cells markedly decreased in two cases of drug-induced fulminant hepatic failure rescued by living donor liver transplantation	J Gastroenterol Hepatol	20(7)	1126-1130	2005
60	Musikacharoen T, Oguma A, Yoshikai Y, Chiba N, Masuda A, <u>Matsuguchi T</u>	Interleukin-15 induces IL-12 receptor beta1 gene expression through PU.1 and IRF 3 by targeting chromatin remodeling	Blood	105(2)	711-720	2005
61	Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, <u>Matsumoto T</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ito M</u> , Masaki N, Adachi H, <u>Watanabe Y</u> , <u>Nakamura Y</u> , Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, <u>Shimoda S</u> , <u>Ishibashi H</u>	Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis	J Hepatology	42(3)	386-392	2005
62	Nakamura T, <u>Ishikawa F</u> , Sonoda K, Hisatomi T, Qiao H, Yamada J, Fukata M, <u>Ishibashi T</u> , Harada M, Kinoshita S	Characterization and distribution of bone-marrow derived cells in mouse cornea	Invest Ophthalmol Vis Sci	46	497-503	2005
63	Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Namisato M, Fukutomi Y, Nishimura F, Naruishi H, Ohira T, Hashimoto K, Liu T, Suzuki M, Uemura Y, <u>Matsushita S</u>	Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor beta 2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional Activity	J Clin Pathol	58(7)	740-743	2005
64	Taffetani S, <u>Ueno Y</u> , Meng F, Venter J, Francis H, Glaser S, Alpini G, Patel T	Tannic Acid Inhibits Cholangiocyte Proliferation after Bile Duct Ligation via a Cyclic Adenosine 5', 3' -Monophosphate-Dependent Pathway	Am J Pathology	166(6)	1671-1679	2005
65	Takii Y, <u>Nakamura M</u> , <u>Ito M</u> , Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, <u>Matsumoto T</u> , <u>Daikoku M</u> , <u>Taniguchi K</u> , <u>Fujioka H</u> , <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Nakashima M</u> , Harada M, <u>Ishibashi H</u>	Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis	Lab Invest	85(7)	908-920	2005
66	Tsuji H, K Hiramatsu, H Minato, <u>S Kaneko</u> and Y Nakanuma	Auxiliary partial orthotopic liver transplantation with de novo autoimmune hepatitis in the allograft and leftover primary biliary cirrhosis in the native liver	Semin Liver Dis	25(3)	371-377	2005
67	Uto H, <u>Ido A</u> , Kusumoto K, Hasuike S, Nagata K, Hayashi K, Yamagishi T, Gohda E, <u>Tsubouchi H</u>	Development of a rapid semi-quantitative immunochromatographic assay for serum hepatocyte growth factor and its usefulness in acute liver failure	Hepatol Res	33	272-276	2005
68	Wang AP, <u>Migita K</u> , <u>Ito M</u> , Takii Y, <u>Daikoku M</u> , Yokoyama T, Komori A, <u>Nakamura M</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ishibashi H</u>	Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis	J Autoimmun	25(1)	85-91	2005
69	Watanabe T, Yamori M, Kita T, Chiba T, <u>Wakatsuki Y</u>	CD4+CD25+ T cells regulate colonic localization of CD4 T cells reactive to a microbial antigen	Inflamm Bowel Dis	11(6)	541-550	2005
70	Yoneyama H and <u>Ichida T</u>	Recruitment of dendritic cells to pathological niches in inflamed liver	Med Molecular Morphol	38(3)	136-144	2005

71	Yoshida S, <u>Ishikawa F</u> , <u>Ishibashi H</u> , Harada M, et al	Human cord blood-derived cells generate insulin-producing cells in vivo	Stem Cells	23(9)	1409-1416	2005
72	Abiru S, Migita K, Maeda Y, <u>Daikoku M</u> , <u>Ito M</u> , Ohata K, Nagaoka S, <u>Matsumoto T</u> , Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, <u>Yatsubashi H</u> , Eguchi K, <u>Ishibashi H</u>	Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis	Liver Int	26(1)	32-38 (in press)	2006
73	Fukumoto M, M Ono, H Masuda, Y Ogawa, Y Nemoto, S Onishi, <u>T Saibara</u>	In vivo imaging of fatty acid metabolism in the liver: using semiquantitative 123I-BMIPP liver scan	Hepatol Res		(in press)	2006
74	Fukushima K, <u>Ueno Y</u>	The bioinformatic approach for understanding the heterogeneity of cholangiocytes	World J Gastroenterology		(in press)	2006
75	Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, <u>Ueno Y</u> , Meininger CJ, Franchitto A, Onori P, Marzioni M, Taffetani S, Fava G, Stoica G, Venter J, Reichenbach R, De Morrow S, Summers R, Alpini G	Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism	Gastroenterology		(in press)	2006
76	Glaser S, Alvaro D, Francis F, <u>Ueno Y</u> , Marucci L, Benedetti A, Marzioni M, De Morrow S, Mancino MG, Phinizy JL, Reichenbach R, Fava G, Summers R, Venter J, Alpini G	Beta 1 and Beta 2 adrenergic receptor agonists prevent bile duct injury induced by adrenergic denervation by increased cAMP levels and activation of Akt	Am J Physiology		(in press)	2006
77	<u>Harada K</u> , Isse K, <u>Nakanuma Y</u>	Interferon- γ accelerates NF- κ B activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligands interaction	J Clin Pathol		(in press)	2006
78	Haruta I, <u>Hashimoto E</u> , Kato Y, et al	Intrahepatic biliary epithelial cell damage and inflammation in portal tract in association with chronic colitis-harboring TCR β ^{-/-} mice	Hepatol Res		(in press)	2006
79	Honda M, H Kawai, Y Shiota, T Yamashita, T Takamura and S Kaneko	cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation	J Autoimmun		(in press)	2006
80	<u>Ishikawa F</u> , Harada M et al	Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion	FASEB J		(in press)	2006
81	Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim ID, Takahama Y, Numata M, Kodama M, Hasuike S, Nagata K, Uto H, Inui K, <u>Tsubouchi H</u>	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 (in press)	2006
82	Marzioni M, Francis H, Benedetti A, <u>Ueno Y</u> , Fava G, Venter J, Reichenbach R, Mancino MG, Summers R, Alpini G, Glaser S	Ca-dependent cytoprotective effects of urso-and tauroursodeoxycholic acid on the biliary epithelium in a rat model of cholestasis and loss of bile ducts	Am J Pathology		(in press)	2006
83	Meng F, Yamagiwa Y, <u>Ueno Y</u> , Patel T	Over-expression of Interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes	J Hepatol		(in press)	2006
84	Migita K, Maeda Y, Abiru S, <u>Nakamura M</u> , Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsubashi H, Eguchi K, <u>Ishibashi H</u>	Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells	Life Sci		(in press)	2006

85	Moritoki Y, <u>Ueno Y</u> , Kanno A, Yamagiwa Y, Fukushima K, Shimosegawa T	The limited role of bone marrow cells in experimental cholestatic ductal hyperplasia	Liver International		(in press)	2006
86	<u>Nakamura M</u> , Takii Y, <u>Ito M</u> , Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, <u>Yatsuhashi H</u> , Nozaki N, Shimoda S, <u>Ishibashi H</u>	Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis	J Autoimmun	26(2)	138-145	2006
87	<u>Omagari K</u> , Kadokawa Y, Nakamura M, et al	IgA class antibodies to 2-oxo-acid dehydrogenase complex are not predictive markers of histopathological progression in primary biliary cirrhosis	Autoimmunity		(in press)	2006
88	Tamai K, Fukushima K, <u>Ueno Y</u> , Moritoki Y, Yamagiwa Y, Kanno N, Jefferson DM, Shimosegawa T	Differential expressions of aquaporin proteins in human cholestatic liver diseases	Hepatol Res	34	99-103	2006
89	<u>Tanaka A</u> , Tsuneyama K, Mikami M, Uegaki S, Aiso M, Takikawa H	Gene expression profiling in whole liver of bile duct ligated rats - VEGF-A expression is upregulated in hepatocytes adjacent to the portal tract			(in press)	2006
90	Yokoyama T, <u>Komori A</u> , <u>Nakamura M</u> , Takii Y, Kamihira T, <u>Shimoda S</u> , Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, <u>Migita K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , <u>Ishibashi H</u> .	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)	2006

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
「難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究」班 班員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	石橋 大海	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	臨床研究センター長
分担研究者	中村 稔	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	先端技術研究部長
	右田 清志	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	免疫研究部長
	伊東 正博	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	研究検査科長
	兼松 隆之	長崎大学大学院・移植・消化器外科	教授
	坪内 博仁	宮崎大学医学部・第二内科	教授
	中沼 安二	金沢大学大学院・医学系研究科	教授
	松下 祥	埼玉医科大学医学部・免疫学	教授
	松口 徹也	鹿児島大学大学院・医歯学総合研究科	教授
	市田 隆文	新潟大学医学部附属病院・生命科学医療センター	副部長（助教授）
	西原 利治	高知大学医学部・消化器病態学	助教授
	金子 周一	金沢大学大学院・がん遺伝子治療学	助教授
	若月 芳雄	京都大学大学院・医学研究科内科学講座	講師
	田中 篤	帝京大学医学部・内科学講座	講師
	喜多 宏人	自治医科大学・消化器内科	助手
	下田 慎治	九州大学大学院・病態修復内科学	助手
研究協力者	八橋 弘	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	治療研究部長
	藤岡ひかる	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	形態研究部長
	道免 和文	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	肝癌治療研究室長
	大黒 学	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	肝炎治療研究室長
	小森 敦正	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	ウイルス研究室長
	松本 武浩	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	情報推進室長
	谷口 堅	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	肝移植研究室長
	鵜殿 雅子	国立病院長崎医療センター・臨床研究センター	皮膚科医長
	酒井 浩徳	国立病院九州医療センター・消化器科	医長
	渡部 幸夫	国立相模原病院・消化器科	医長
	中村 陽子	国立相模原病院・消化器科	内科医師
	山本 匡介	佐賀医科大学・内科	教授
	大曲 勝久	長崎大学大学院・消化器病態制御学	講師
	石川 文彦	九州大学大学院・病態修復内科学	学術振興会特別研究員
事務局	金子 龍也	国立病院長崎医療センター 会計課 〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目1001-1 TEL:0957-52-3121、FAX:0957-53-6675 e-mail :tkaneko@nmc.hosp.go.jp	会計班長
経理事務担当者	竹森 史	国立病院長崎医療センター（臨床研究センター） e-mail : takemori@nmc.hosp.go.jp	事務員

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究」班

主任研究者 : 石橋 大海

平成 15 年度 第 1 回総会 プログラム

日時 : 平成 15 年 9 月 26 日 (金) 13:00 ~ 18:00

場所 : 国立病院長崎医療センター 臨床研究センター 会議室

1. 開会の挨拶 国立病院長崎医療センター院長 米倉 正大
2. 本年度の研究計画の概要説明 主任研究者 石橋 大海
3. 事務処理について 会計班長 金子 龍也
4. 研究分担者・研究協力者の本年度研究計画発表 研究分担者・研究協力者
各 10 分以内で概要を説明
5. 全体討議
6. 質疑応答
7. 閉会
8. 長崎医療センター・臨床研究センター御案内

研究分担者・研究協力者の本年度研究計画発表

1. 総括 (13:10 - 13:20)

石橋大海: 本研究の概要と目的について

2. 事務連絡 (13:20 - 13:30) 会計班長 金子龍也

3. PBC の経過および現行治療法の解析に基づく治療法の開発 (13:30 - 14:00)

酒井浩徳: 国立病院・療養所における原発性胆汁性肝硬変データベースを用いた検討。

1. 重症例・進行例検討、
2. 治療法の検討: UDCA 投与例と非投与例の検討、ベザフィブラート投与例の検討、
3. 当院における経過観察症例の臨床経過と治療法の検討

渡部幸夫: 自己免疫性肝炎の肝組織や CD25、CD69 からみた治療と予後の解析

市田隆文: 1. 肝移植を施行した邦人原発性胆汁性肝硬変患者の retrospective study 計画

2. 原発性胆汁性肝硬変患者の肝移植後の長期予後
3. 無症候性と肝移植時の原発性胆汁性肝硬変症例の肝内リンパ球動態

4. 予後予測因子の解析 (14:00 - 14:20)

大曲勝久：PBCの進展と治療反応性の予測におけるIgAクラス抗M2抗体の役割

中村 稔：1. 国立病院長崎医療センター症例の解析 2. 予後予測分子マーカーの同定

5. 治療ターゲットの解析に基づく治療法の開発 前半 (14:20 - 15:10)

中村 稔：ミトコンドリア抗原と新たな分子標的-核膜抗原 gp210

中沼安二：胆管上皮の特性からみたPBCの治療法の開発

金子周一：ゲノミクスに基づく難治性自己免疫性肝疾患の病態解析と診断・治療への応用

田中 篤：原発性胆汁性肝硬変の病態形成におけるWntシグナル伝達

松口徹也：肝臓におけるToll-like receptorの発現とPBC病態への関与の可能性

休憩 (15:10 - 15:30)

集合写真撮影 (15:30 - 15:40)

6. 治療ターゲットの解析に基づく治療法の開発 後半 (15:40 - 16:40)

右田清志：胆管細胞障害に対する新しい治療法の開発

下田慎治：置換ペプチドのミトコンドリア抗原反応性T細胞増殖に与える影響

若月芳雄：抗原の経口投与により肝臓で誘導される新規免疫調節性T細胞の同定とその誘導機序、臨床応用について

松下 祥：Th1/Th2バランス制御法の開発

喜多宏人：自己免疫性肝疾患における細胞性免疫応答の解析

伊東正博：PBCの進展における遺伝子・蛋白発現に関する病理学的解析

7. 既存の治療法の導入と新治療法の開発 (16:40 - 17:10)

西原利治：原発性胆汁性肝硬変へのEBMの導入

道免和文・山本匡介：フェノフィブラートの臨床試験、他の臨床試験の実施

鶴殿雅子：慢性肝疾患における皮膚そう痒症の治療の試み

8. 肝不全の治療法開発 (17:10 - 17:40)

兼松隆之（蒲原行雄）：自己免疫性肝疾患（原発性胆汁性肝硬変）に対する肝移植における至適免疫療法確立

坪内博仁（井戸章雄）：末期肝硬変に対するHGF肝再生療法

石川文彦：造血組織由来細胞を用いた障害肝組織の再生

9. 全体討論、質疑応答 (17:40 - 18:00)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性自己免疫性肝疾患の画期的治療法の開発に関する臨床研究」班

主任研究者 : 石橋 大海

平成 15 年度 第 2 回総会 プログラム

日時 : 平成 16 年 2 月 6 日 (金) 13:30 ~ 18:00
2 月 7 日 (土) 9:00 ~ 11:30
場所 : 国立病院長崎医療センター 臨床研究センター 会議室

2 月 6 日 (金) 13:30 ~ 18:00

13:30 - 13:40 開会の辞 主任研究者 石橋 大海

13:40 - 14:40

1. AIH, PBC の長期経過と治療介入による影響 座長 西原 利治

- 1) 国立病院における自己免疫性肝炎の治療と肝組織像の推移について
国立相模原病院・内科 渡部 幸夫
- 2) 国立病院・療養所における原発性胆汁性肝硬変 (PBC) データベースを用いた PBC の長期経過の検討
国立病院九州医療センター・診療部 消化器科 酒井 浩徳
- 3) 原発性胆汁性肝硬変の長期経過—複数回検討例による検討
国立病院長崎医療センター・臨床研究センター 中村 稔
- 4) 生体肝移植を施行した原発性胆汁性肝硬変の profile
新潟大学医学部附属病院・生命科学医療センター 市田 隆文

14:40 - 15:10

2. 予後予測因子の解析 座長 市田 隆文

- 5) PBC の進展と治療反応性の予測における IgA クラス抗 M2 抗体の役割
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・消化器病態制御学 大曲 勝久
- 6) 原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210 抗体の産生機序と予後予測因子としての意義
国立病院長崎医療センター・臨床研究センター 中村 稔

15:10 - 15:20 ご挨拶 国立病院長崎医療センター院長 米倉 正大

15:20 - 15:30 集合写真撮影

15:30 - 15:50 休憩

15:50 - 16:00 事務処理について 会計班長 金子 龍也

16:00 - 17:30

3. 分子標的の探索

座長 松下 祥

- 7) PBCの進展に関する遺伝子・蛋白発現の病理学的-PPAR α の発現と局在-
国立病院長崎医療センター・臨床研究センター 伊東 正博
- 8) 包括的発現遺伝子解析に基づく難治性自己免疫性肝疾患の病態解析
金沢大学大学院・がん遺伝子治療学 金子 周一
- 9) ヒト肝細胞における Toll-like receptor 4 (TLR4)の発現
国立病院長崎医療センター・臨床研究センター 右田 清志
- 10) 肝臓における Toll-like receptor の発現と PBC 病態への関与の可能性
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・発生発達成育学 松口 徹也
- 11) 原発性胆汁性肝硬変の病態に関与する T細胞の機能解析
九州大学大学院・病態修復内科学 下田 慎治
- 12) 抗原の経口投与により肝臓で誘導される新規免疫調節性 T細胞の同定とその誘導機序、臨床応用
京都大学大学院・内科学 若月 芳雄

17:30 - 18:00

4. 再生治療・HGF

座長 坪内 博仁

- 13) ヒト造血組織由来幹細胞の多能性、可塑性解析と肝再生の応用に関する研究
九州大学大学院・病態修復内科学 石川 文彦
- 14) 末期肝硬変に対する遺伝子組み換え型ヒト HGF の臨床応用
宮崎大学・第二内科/京都大学・探索医療センター 坪内 博仁 (井戸 章雄)

19:00~21:00

意見交換会：てん新「奥座敷」(TEL: 0957-52-6188)

2月7日(土) 9:00 ~11:30

9:00 - 9:45

5. 胆管細胞障害からのアプローチ

座長 中沼 安二

- 15) 胆汁酸・胆汁うっ滞の視点からの研究・治療法の開発
帝京大学・内科学 田中 篤
- 16) 肝内胆管細胞の heterogeneity について (胆管炎との関連で)
東北大学・消化器内科 上野 義之
- 17) 肝移植における摘出 PBC 肝の検討- progenitor cell の観点から
長崎大学大学院・移植・消化器外科 兼松 隆之 (蒲原 行雄)
- 18) PBC の胆管病発生における菌体成分の関与
金沢大学大学院・形態機能病理学 中沼 安二