

2009 33014A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業研究事業

肝癌早期発見を目的とした分子マーカー
および
画像診断システムの開発

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 有井 滋樹

平成22（2010）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 研究代表者 有井 滋樹 [東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授]
「肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発」…………… 1

II. 分担研究報告

1. 研究分担者 松井 修 [金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授]…………… 33
2. 研究分担者 佐田 通夫 [久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授]…………… 37
切除肝癌における腫瘍肉眼型の画像診断
3. 研究分担者 青柳 豊 [新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授]…………… 41
高感度測定法による AFP、AFP-L3 および PIVKA II の臨床的有用性の評価
4. 研究分担者 田中 博 [東京医科歯科大学大学院 生命情報科学教育部 教授]…………… 49
5. 研究分担者 森安 史典 [東京医科大学 消化器内科 教授]…………… 51
6. 研究分担者 川崎 誠治 [順天堂大学肝胆膵外科 教授]…………… 55
肝細胞癌に対する肝切除症例における alpha-fetoprotein (AFP) と
des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) 測定の意義
7. 研究分担者 角谷 眞澄 [信州大学 画像医学講座 教授]…………… 59
8. 研究分担者 泉 並木 [武蔵野赤十字病院 副院長・消化器科部長]…………… 63
動脈乏血性結節の早期幹細胞癌の診断アルゴリズムについて
Gd-EOB-DTPA と造影超音波を含んだ解析
9. 研究分担者 高山 忠利 [日本大学医学部 消化器外科 教授]…………… 67
10. 研究分担者 國土 典宏 [東京大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科 教授]…………… 69
肝細胞癌切除患者に対するソナゾイド術中造影超音波と Gd-EOB-DTPA-MRI の
肝腫瘍診断能の比較
11. 研究分担者 稲澤 譲治 [東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 教授]…………… 77
12. 研究分担者 山本 雅一 [東京女子医科大学 消化器外科 教授]…………… 81

13. 研究分担者 飯島 尋子 [兵庫医科大学 超音波センター センター長・内科学肝胆膵科 教授]	83
14. 研究分担者 佐賀 恒夫 [放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター 分子病態イメージング研究グループ・グループリーダー]	89
EGFR・新生血管を標的とする肝細胞がんイメージングの基礎研究	
15. 研究分担者 坂元 亨宇 [慶應義塾大学 医学部病理学教室 教授]	95
16. 研究分担者 井本 逸勢 [東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝 准教授]	99
17. 研究分担者 田中 真二 [東京医科歯科大学医歯学総合研究科 准教授]	103
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	107
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋）	125

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

「肝癌早期発見を目的とした分子マーカーおよび画像診断システムの開発」

研究代表者 有井 滋樹

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝胆膵・総合外科 教授

研究要旨：当初の予定登録症例を大幅に上回った約600症例が登録された。分子マーカーについてはAFP高感度L3分画、Bim, CAP2、CK-19の有用性が期待される結果を得た。画像診断についてEOB-MRIが微小結節の検出に優れていること、EOBの取り込みにOATP-8が関与することが明らかとなった。造影超音波では微小結節の描出とともに悪性度判定への有用性が示唆されるとともに、EOB-MRIとの併用で高度異型結節と早期肝癌の鑑別の可能性が期待された。再発予知の遺伝子診断では癌部6遺伝子、非癌部7遺伝子による診断の可能性が示され、とくに後者は肝癌発生予知診断に繋がることが期待された。以上の結果を次年度において検証し、その結果の正当性を明らかにする予定である。

研究分担者

松井 修（金沢大学）
佐田 通夫（久留米大学）
青柳 豊（新潟大学）
田中 博（東京医科歯科大学）
森安 史典（東京医科大学）
川崎 誠治（順天堂大学）
角谷 眞澄（信州大学）
泉 並木（武蔵野赤十字病院）
高山 忠利（日本大学）
國土 典宏（東京大学）
稲澤 譲治（東京医科歯科大学）
山本 雅一（東京女子医科大学）
飯島 尋子（兵庫医科大学）
佐賀 恒夫（放射線医学総合研究所）
坂元 亨宇（慶応義塾大学）
井本 逸勢（東京医科歯科大学）
田中 真二（東京医科歯科大学）

A.研究目的

年間約4万人が死亡している肝疾患は我が国の国民病ともいえる。その多くがウイルス性慢性肝障害を背景とする肝細胞癌（肝癌）であるが、近年、ウイルス性肝疾患を基盤としない肝癌の増加も著しく、適切な治療時期を失した患者も多い。したがって、より精緻で効率の良い早期診断法の開発が喫緊の課題である。本研究では分子マーカーと画像診断的手法により肝癌早期発見診断システムを構築することを目的とする。さらにはこの研究成果により、肝癌の悪性度判定、再発予知・発症予知診断、新たな分子標的治療法の開発へと展開させる。

B.研究方法

(1) 分子マーカーによる早期発見システムの開発

1. 血清マーカー ミラノ基準内症例(3cm、3個以内または5cm単発)の治療前後および早期肝癌症例(小型乏血性肝癌など)につき種々の候補マーカーを測定し、早期診断、早期再発診断、治療効果判定などに対する有用性を臨床経過との関連性において解析する。

2. 分子病理学的マーカー 臨床検体、肝癌細胞株などから包括的微小ゲノム解析、cDNAマイクロアレイ解析などを行い、早期肝癌に特異的な分子マーカーを同定する。本研究で得られた分子を治療標的とする分子標的治療の可能性を探索する。

(2) 早期画像診断システムの開発

新規肝細胞性造影剤によるEOB-MRI、造影超音波、拡散協調MRIによる早期診断法を明らかにする。最大の問題点は乏血性結節の質的診断、言い換えれば多段階発癌の初期過程、異形性結節と早期肝細胞癌との鑑別がその中心となる。小結節の検出能がもっとも高いことが明らかになったEOB-MRIでのみ発見された結節の経過観察、生検所見などを解析する。また、EOBの細胞内取り込み機構の解析からもこの課題を追求する。

Perflubutane (ソナゾイド) 造影超音波では血管相、クッパー相の解析から早期肝細胞癌診断の可能性、異形結節との鑑別を検討する。さらに腫瘍血管構

築、クッパー相の染色度から分化度診断、悪性度診断を構築する。EOB-MRI、と造影超音波の組み合わせによる高度異型結節と早期肝癌の鑑別についても検討する。

3. 再発予知・発癌予知診断への展開 切除標本のcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析と患者の予後調査から再発予知、発癌予知にかかわる遺伝子群を明らかにする。

4. 分子標的治療、分子イメージングへの展開

3などで得られた知見から分子標的、分子イメージングの補遺伝子を同定し、分子標的治療、分子イメージングの開発へと展開する。

5. Tissue microarrayの作成

本研究で得られた様々な分子の組織における発現を効率よくスクリーニングするために切除標本を用いてTissue microarrayを作成する。

[倫理面への配慮]

本研究においては、事前に患者に対して十分なインフォームドコンセントを交わし、標本データの匿名化と孤立化によりプライバシーの完全な保護を図る。「ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」その他を遵守する。また遺伝子研究に関しては科学技術会議生

命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」を遵守するとともに、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日12日文科科学省、厚生労働省、産業経済省告示）及び平成13年3月29日12文科振第266号文科科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、倫理委員会の審査を経て実施する。既に全施設での倫理審査委員会の承認が得られている。

C.研究結果

当初の目標である300症例を上回る約600症例（内科症例 外科症例 ）が登録された。

（1）分子マーカーによる早期発見システムの開発

I. 血清マーカー 文献的に報告のある6つの候補マーカー（Glypican-3, VEGF, Angiopoietin-2, IGF-II, TGF- β 1, Osteopontin）を測定したが、いずれも有用性は認めなかった。最近開発された高感度AFP L3分画がAFP低値例でも測定可能であり、早期診断、早期再発診断に有用との結果を得た。

（2）分子病理学的マーカー polycomb-group gene の一つである Bmi-1が発癌の早期に発現し、さらにその下流に存在する ABCB1(ABCトランスポーターのI種)の発現とよく相関した。これらはともに多段階発癌の初期段階の変化であると考えられ、早期肝癌のマーカーになりうる可能性が示唆された。また、トランスポータ

ーの1種であるOATP-8も多段階発癌の初期に低下することが示唆された（後述）。

（2）早期画像診断システムの開発 EOB-MRIにより以下のことが明らかとなった。1）多段階発癌を鋭敏に描出する。2）従来の診断法に比べて境界病変・早期肝癌を鋭敏に描出する。しかし、高度異型結節と早期肝癌の鑑別は現時点では困難である。3）微小な肝癌の検出に優れる。また、OATP-8がEOBの細胞内取り込みに深くかかわることが示され、多段階発癌の初期からOATP-8発現が低下することが示された。

造影超音波では通常の（Bモード）に比べてとくにそのクッパー相が微小肝癌の検出能に優れていること、そして血管相と組み合わせることにより質的診断が可能となることが明らかとなった。

（3）分化度・悪性度の判定

造影超音波の血管相における腫瘍血管構築パターンとクッパー相における染色度から分化度判定が可能となることが推察された。また、血管相にて描出される腫瘍血管パターンから門脈侵襲の多寡などが推定された。肝癌生検標本のCK-19免疫染色陽性症例は陰性症例に比べて予後不良であり、悪性度指標の可能性が示唆された。

(4) 再発予知・発癌予知診断への展開

すでに観察期間が長く、予後の判明している東京医科歯科大学肝胆膵外科の切除標本のcDNA microarrayの結果から癌部、非癌部から各々6つの早期再発関連遺伝子群が示された。これらの組み合わせによる再発予測は臨床因子、病理因子よりも高い予測精度を示した。さらに、肉眼的門脈侵襲のない症例について同様の解析をおこなったところ、非癌部の7遺伝子による早期再発予測が最も高い予測精度を示した。この結果は再発予知のみならず、発癌予知の可能性を示唆する可能性が考えられた。来年度に登録症例の切除標本を用いてvalidationを行う。

(5) 分子標的治療、分子イメージングへの展開

切除標本のcDNA microarray からミラノ基準外再発 (aggressive recurrence) に深くかかわる遺伝子としてAurora kinase Bを同定した。この阻害剤を製薬メーカーと共同開発し、その分子標的治療薬の可能性を示した。分子イメージングについてはヒト肝癌細胞株HuH-7移植腫瘍の上皮成長因子受容体(EGFR)を標的とする分子イメージングに成功した。

D. 考察

来年度の計画を含めて記述する。

(1) 分子マーカーによる早期発見システムの開発

I. 血清マーカー AFP, PIVKA-IIについてはその有用性は確立しているが、小型肝細胞癌における陽性率は30-40%程度であり、早期発見という点では不十分である。したがって、これらを凌駕するマーカーの検索が重要である。最近の文献から6つの候補マーカーを選択して測定したが、いずれも有用性は認められなかった。そこで、最近、開発された高感度AFPL3分画について検討したところ、従来は測定不能であったAFP低値例においても約半数が測定可能となった。早期発見、早期再発予知、治療効果判定における有用性が期待され、来年度、登録症例をフォローすることにより検定する。

2. 分子病理学的マーカー 早期肝癌に特異的な、あるいは多段階発癌にかかわる分子マーカーの候補分子を同定した。来年度はこれらの有用性について登録症例の切除標本、生検標本を用いて検定する。

(2) 早期画像診断システムの開発 EOB-MRI、造影超音波が小結節の検出に優れていることが明らかとなったが、最大の課題は高度異型結節と早期肝癌との鑑別、乏血性結節の質的診断である。現在の肝癌診療ガイドラインにおいても、これに関する診断アルゴリズムは確立していない。登録されている生検されている小結節症例を解析することにより、これらを明らかにし、ガイドラインの確立に寄与したい。

(3) 分化度・悪性度の判定

「結果」の項で示した知見を来年度はさらに症例を増やして検証する必要がある。また各種MRIやCTと病理組織所見との対比および画像による経過観察を行うことで悪性度との関連性を明らかにする。

(4) 再発予知・発癌予知診断への展開

「結果」の項で述べたように東京医科歯科大学の切除標本を用いたcDNA microarrayにより癌部、非癌部から再発予知に有用な遺伝子の組み合わせを示した。とくに、肉眼的門脈腫瘍栓を有さない症例群においては非癌部の7つの遺伝子の組み合わせが再発予知に有用とのデータが得られ、これは発癌予知にも通じる可能性を示唆するものである。来年度は登録症例の切除標本を用いてこれら結果の妥当性を検証する。

(5) 分子標的治療、分子イメージングへの展開 Aurora kinase B阻害剤の有効性を含めて、本研究で得られた候補分子を標的とした分子標的治療の創出を図る。また、現在の分子標的治療の最大の標的がVEGFであることから、癌腫がVEGFに依存した増殖機構を有するか否かが治療効果予知の決め手となる。この観点からVEGF受容体の分子イメージングの基礎的研究を展開する。

E. 結論

予定症例を上回る症例が登録された。分子マーカについては血清マーカー、組織学的マーカーの観点から研究を進め、早期診断、悪性度診断への有用性が期待される候補マーカーを得た。画像診断ではEOB-MRI, 造影超音波が微小結節の検出、多段階発癌の初期過程の検出に有用であるとの知見を得た。遺伝子診断による再発予知診断、発癌予知診断の可能性が示唆される知見を得た。来年度はこれらの結果を登録症例の臨床経過を解析することにより検証する予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

有井 滋樹

1. Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyosi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating Rho A in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letter*. 2009 ; 275 : 27-34.
2. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyosi H, Mimami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S,

- Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009 : 48 : 109-120.
3. Mahmut Y, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora B and their alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and the adjacent tissue. *Cancer Sci*. 2009 : 100 : 472-480.
 4. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular invasion-negative hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2009 : 208 : 368-374.
 5. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, in press.
 6. Aihara A, Tanaka S, Yasen M, Matsumura S, Mitsunori Y, Murakata A, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Arii S. The selective Aurora B kinase inhibitor AZD1152 as a novel treatment for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, in press.
 7. Tanaka S, Arii S. Medical treatments: in association or alone, their role and their future perspectives : Novel molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, in press.
 8. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene-expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery*, in press.
- 松井 修
1. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Notsumata K, Watanabe H, Toya D, Tanaka N, Matsui O. Main Bile Duct Stricture Occurring After Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
 2. Matsui O, Miyayama S, Sanada JI, Kobayashi S, Khoda W, Minami T, Kozaka K, Gabata T. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches : Superselective TACE

- using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009 Nov 3, in press.
3. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, Orito N, Matsui O. The March of Extrahepatic Collaterals: Analysis of Blood Supply to Hepatocellular Carcinoma Located in the Bare Area of the Liver After Chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009 Sep 12, in press.
 4. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S. Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheterarterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2009 Sep 8, in press.
 5. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 2009;252:605-14.
 6. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Aburano H, Shigenari N, Morinaga K, Matsui O. Anastomosis between the hepatic artery and the extrahepatic collateral or between extrahepatic collaterals: observation on angiography. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009 ;53:271-82. Review.
 7. Okuda M, Miyayama S, Yamashiro M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Sanada T, Kosaka S, Toya D, Matsui O. Sloughing of Intraductal Tumor Thrombus of Hepatocellular Carcinoma After Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009 Jul 16, in press.
 8. Kitao A, Sato Y, Sawada-Kitamura S, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M, Matsui O, Nakanuma Y. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor-beta1/Smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hypertension. *Am J Pathol.* 2009;175:616-26.
 9. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Sugimori N, Igarashi S, Nakashima Y, Matsui O. Hepatocellular Carcinoma Supplied by the Right Lumbar Artery. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009 May 30, in press.
 10. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Sanada J, Koda W, Minami T, Ryu Y. Radiological and histopathological manifestations of hepatocellular

nodular lesions concomitant with various congenital and acquired hepatic hemodynamic abnormalities. *Jpn J Radiol.* 2009 ;27:53-68.

11. Liu Y, Li H, Matsui O. The antiangiogenic effect of thalidomide on occult liver metastases: an in vivo study in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1077-81.

佐田 通夫

1. Kawaguchi T, Kuromatsu R, Ide T, Taniguchi E, Ito M, Sakata M, Abe M, Sumie S, Sata M. Thrombocytopenia, an important interfering factor of antiviral therapy and hepatocellular carcinoma treatment for chronic liver diseases. *Kurume Med J*, 2009;56:9-15
2. 安東栄治、田中正俊、佐田通夫. 肝臓の治療 内科的治療 化学療法 肝動注化学療法 (TAI) Low dose FP(5-FU+CDDP)肝動注療法. *日本臨床* 2009;67:493-497

青柳 豊

1. Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y. Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 14;15(2):231-9.
2. Kurita S, Ohkoshi S, Yano M, Yamazaki K, Suzuki K, Aoki YH,

Matsuda Y, Wakai T, Shirai Y, Ichida T, Aoyagi Y. Progression of hypermethylation of the p16(INK4A) gene from normal liver to nontumorous liver and hepatocellular carcinoma: an evaluation using quantitative PCR analysis. *Dig Dis Sci.* 2009 Jan;54(1):80-8.

3. Suda T, Kamimura K, Kubota T, Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Aoyagi Y, Liu D. Progress toward liver-based gene therapy. *Hepatol Res.* 2009 Apr;39(4):325-40.
4. Takahashi T, Koike T, Hashimoto S, Miura T, Nakamura J, Yamada S, Miura T, Yanagi M, Yamazaki K, Okoshi S, Aoyagi Y. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rituximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell lymphoma. *Hepatol Int* Mar;3(1):316-22. 2009.
5. Tamura Y Yamagiwa S, Aoki Y, Kurita S, Suda T, Ohkoshi S, Nomoto M, Aoyagi Y. Serum alpha-fetoprotein levels during and after interferon therapy and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2009 Nov; 54(11):2530-7.
6. Sato M, Takamura M, Sato Y, Yokoyama H, Nozawa Y, Masui Y, Miida H, Hashimoto T, Ito M, Aoyagi Y. Drug-induced acute pancreatitis

- associated with 22-oxacalcitriol ointment for treatment of psoriasis. *JOP*. 2009 Mar 18;10(3):336-7.
7. Yano M, Ikeda M, Abe KI, Kawai Y, Kuroki M, Mori K, Dansako H, Ariumi Y, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N. Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):678-88.
 8. Tsuchiya A, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Matsuda Y, Sato Y, Nomoto M, Ichida T, Aoyagi Y. Clinicopathological analysis of CD133(+) and NCAM(+) human hepatic stem/progenitor cells in damaged livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatol Res*. 2009 Nov;39(11):1080-90.
 9. Tamura Y, Igarashi M, Suda T, Wakai T, Shirai Y, Umemura T, Tanaka T, Kakizaki S, Takagi H, Hiasa Y, Onji M, Aoyagi Y. Fucosylated fraction of alpha-fetoprotein as a predictor of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Dig Dis Sci*. 2009 in press.
 10. Shoji T, Higuchi M, Kondo R, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Identification of a novel motif responsible for the distinctive transforming activity of human T-cell leukemia virus (HTLV) type 1 Tax1 protein from HTLV-2 Tax2. *Retrovirology* 2009, 6:83doi:10. 1186/1742-4690-6-83 Published: 17 September 2009.
 11. Yoshikawa S, Zen Y, Fujii T, Sato Y, Ohta T, Aoyagi Y, Nakanuma Y. Characterization of CD133+ parenchymal cells in the liver: histology and culture. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 21;15(39):4896-906.
 12. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 30. [Epub ahead of print]
 13. Takamura M, Yamagiwa S, Wakai T, Tamura Y, Kamimura H, Kato T, Tsuchiya A, Matsuda Y, Shirai Y, Ichida T, Ajioka Y, Aoyagi Y. Loss of liver-intestine cadherin in human intrahepatic cholangiocarcinoma promotes angiogenesis by up-regulating metal-responsive transcription factor-1 and placental growth factor. *Int J Oncol*. 2010 Jan;36(1):245-54.
 14. Korita P, Wakai T, Shirai Y, Matsuda Y, Sakata J, Takamura M, Yano M, Sanpei A, Aoyagi Y, Hatakeyama K, Ajioka Y. Multidrug resistance-associated protein 2 determines the efficacy of cisplatin in patients with

hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 2010 in press.

田中 博

1. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Kurokawa T, Nakamura N, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Surgical contribution to recurrence-free survival in patients with macrovascular-invasion- negative hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2009;208:368-374.
2. Yasen M, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora B and alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and adjacent tissue. *Cancer Sci.* 2009;100:472-480.
3. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Ito K, Miki Y, Inazawa J, Tanaka H, Arii S. Gene expression phenotypes for vascular invasiveness of hepatocellular carcinomas. *Surgery* (in press).
4. Nishimura-Sakurai Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Sekine-Osajima Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Chen CH, Kakinuma S, Tsuchiya K, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or

without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J Gastroenterol.* (in press)

5. Tsubota A, Mogushi K, Nariai K, Tanaka H, Tada N. IQGAP1 and vimentin may be key regulator genes in naturally occurring hepatotumorigenesis induced by oxidative stress. *Carcinogenesis.* (in press)
6. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M. Mutations in the Interferon Sensitivity Determining Region and virological response to combination therapy with Pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol.* (in press)

森安 史典

1. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Doi K. Computer-aided diagnosis of focal liver lesions by use of physicians' subjective classification of echogenic patterns in baseline and contrast-enhanced ultrasonography. *Acad Radiol.* 2009 (16) : 401-11
2. Liu GJ, Xu HX, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Lu MD, Moriyasu F. Does the echogenicity of focal liver lesions on baseline gray-scale ultrasound interfere with the diagnostic performance of

- contrast-enhanced ultrasound? *Eur Radiol.*2009(19)1214-22.
3. Moriyasu F, Itoh K.. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol.*2009;(193)86-95.
4. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Saito K, Doi K. Improved detection of hepatic metastases with contrast-enhanced low mechanical-index pulse inversion ultrasonography during the liver-specific phase of sonazoid: observer performance study with JAFROC analysis. *Acad Radiol.*2009;(16)798-809.
5. Saito K, Sugimoto K, Nishio R, Araki Y, Moriyasu F, Kakizaki D, Tokuyue K. Perfusion study of liver lesions with superparamagnetic iron oxide:distinguishing hepatocellular carcinoma from focal nodular hyperplasia. *Clin Imaging.*2009(33)447-53.
6. Liu GJ, Moriyasu F, Hirokawa T, Rexiati M, Yamada M, Imai Y. Expression of heat shock protein 70 in rabbit liver after contrast-enhanced ultrasound and radiofrequency ablation. *Ultrasound Med Biol.*2009(36)78-85.
7. 今井康晴, 森安史典. 肝癌の診断画像診断 超音波検査(US) 血流動態診断 造影超音波検査. *日本臨床.*2009(67)317-321.
8. 山田昌彦, 森安史典. 肝癌の診断画像診断 超音波検査(US) 血流動態診断 三次元(3D)、四次元(4D)超音波画像. *日本臨床.*2009(67)327-331.
9. 山田昌彦, 佐野隆友, 森安史典. 4D超音波による肝癌の診断とRFAの治療ガイドおよび効果判定. *消化器科.*2009(48)475-481.
10. 木尼熱熱夏提, 廣川富彦, 劉広健, 森安史典. Phagocytosis of Ultrasound Contrast Agents and Diagnostic Low Intensity Insonation Increased the Expression of Heat Shock Protein 70 in Kupffer cells. *東京医科大学雑誌.*2009(67)169-175.
11. 吉村宜高, 齋藤和博, 高良憲一, 長谷川大輔, 柿崎大, 徳植公一, 荒木洋一, 勝山宏章, 佐々木一良, 杉本勝俊, 目時亮, 森安史典. MR造影剤の最新動向 Gd-EOB-DTPAのその後の評価. *INNERVISION.*2009(24)2-4.
12. 中村洋典, 山田昌彦, 村嶋英学, 市村茂輝, 平良淳一, 杉本勝俊, 目時亮, 古市好宏, 今井康晴, 中村郁夫, 森安史典. ラジオ波焼灼療法における治療支援システムとしてのReference Image Viewerの有用性. *東京医科大学雑誌.*2009(67)334-340.
13. 嶺喜隆, 木原朝彦, 小畑秀明, 山田昌彦, 森安史典. 4D超音波画像の逐次的位置合わせによるラジオ波焼灼治療ナビゲーションの試み. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY.*2009(27)1-10.

14. 今井康晴, 佐野隆友, 村嶋英学, 宮田祐樹, 市村茂輝, 平良淳一, 目時亮, 古市好宏, 山田昌彦, 中村郁夫, 森安史典. 肝疾患におけるソナゾイド造影超音波の検査条件 東京医科大学消化器内科におけるAPLIOによる肝腫瘍性病変のソナゾイド造影超音波. *Rad Fan*.2009(7)83-84.

川崎 誠治

1.Koga H, Ishizaki Y, fujimura J, Okazaki T, Fujiwara N, Lane GJ, Shimizu T, Yamataka A, Kawasaki S. Complete resection of hepatoblastoma originating in the caudate lobe: case report and literature of review. *Pediatr Surg Int*, 25(11);1017-1020,2009.

2. Shibata N, Shimazaki H, Sano N, Kawasaki S, Arai H. Psychiatric and psychological outcomes of Japanese living donors following liver transplantation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 63(4); 583-585,2009.

3. Chiah-Yang Chai, Ishizaki Y, Fukumura Y, Kawasaki S. Pyogenic liver abscess complicating early bile duct carcinoma in the middle bile duct: a rare presentation. *Internal Med*, 48; 325-327,2009.

4. Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K; Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in

Japan. *Transplantation*, 88(1); 110-114,2009.

5. 石崎陽一、川崎誠治. 消化器癌 診断・治療のすべて: 肝細胞癌 治療の実際. *消化器外科*, 32(5); 830-837,2009.

6. 石崎陽一、川崎誠治. がん診療 update: 主要症候・検査所見から診断へのアプローチ 黄疸. *日本医師会雑誌*. 138(1); 77-78,2009.

角谷 眞澄

1.上田和彦, 柳澤 新, 山崎幸恵, 山田 哲, 渡辺智治, 松下 剛, 黒住昌弘, 平瀬雄一, 藤永康成, 角谷眞澄, 川森康博, 松井 修: コロナ濃染の今日的意義. *肝胆膵画像*. 2009; 11: 25-31.

2.上田和彦、柳沢 新, 山崎幸恵, 渡辺智治, 山田 哲, 松下 剛, 平瀬雄一, 黒住明子, 黒住昌弘, 藤永康成, 角谷眞澄: 多段階発癌・早期肝細胞癌の画像診断と病理・病態-CT・動注CT-. *画像診断*. 2009; 29: 571-576.

3.角谷眞澄, 佐藤守男: 肝細胞癌の診断と治療-最新動向と将来展望 はじめに. *臨床放射線*. 2009; 54: 335-337.

4.山田 哲, 角谷眞澄, 上田和彦, 藤永康成, 黒住昌弘, 黒住明子, 平瀬雄一, 松下 剛, 渡辺智治, 柳沢 新, 山崎幸恵, 大彌 歩: 肝細胞癌の診断と治療-最新動向と将来展望 MRI. *臨床放射線*. 2009; 54: 345-356.

5.塚原嘉典, 角谷眞澄: CT・MRIの動向 腹部: 肝臓. *medicina*. 2009; 46 (2009増刊号): 254-262.

泉 並木

1) Izumi N, Nishiguchi, Hino K, Suzuki F, Kumada K, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M. Management of Hepatitis C: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009 *Hep Res*, in press.

2) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. *Hep Res* in press.

3) Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model. *Biosystems*, 2009 12.

4) Asahina Y, Nakanishi H, Izumi N. laparoscopic radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Dig Endosc* 2009;21:67-72.

高山 忠利

未発表、症例集積ののち発表予定。

國土 典宏

1. Akai H, Kiryu S, Takao H, Tajima T, Shibahara J, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Efficacy of double-arterial phase gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging compared with double-arterial phase multi-detector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33:887-92.
2. Hasegawa K, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2009; 39:833-43.
3. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Makuuchi M. Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone : Surgeon's perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
4. Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N, Makuuchi M. Pseudomonas aeruginosa infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2009; 11:11-9.
5. Ikeda M, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. The vessel sealing system (LigaSure) in hepatic resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 250:199-203.
6. Inagaki Y, Tang W, Xu HL, Guo Q, Mafune K, Konishi T, Nakata M,

- Sugawara Y, Kokudo N. Localization of N-myc downstream-regulated gene 1 in gastric cancer tissue. *Dig Liver Dis* 2009; 41:96-103.
7. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, Imamura H, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery* 2009; 145:9-19.
 8. Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Ohtsu H, Taguri M, Makuuchi M, Kokudo N. Validity and feasibility of transient elastography for the transplanted liver in the peritransplantation period. *Transplantation* 2009; 88:103-9.
 9. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009; 144:381-2.
 10. Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, Masuda K, Tamura S, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Fukayama M, Kokudo N. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 2009; 115:2491-504.
 11. Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2009; 144:46-51.
 12. Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, Imamura H, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Takahashi K, Kokudo N. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepatocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. *J Am Coll Surg* 2009; 209:206-14.
 13. Ishizawa T, Mise Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical technique: new advances for expanding indications and increasing safety in liver resection for HCC : The Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
 14. Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, Aoki T, Hasegawa K, Imamura H, Beck Y, Kokudo N. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery. *J Am Coll Surg* 2009; 208:e1-4.
 15. Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Sakata H, Kokudo N. Comparison of near-infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry for detecting decreased hepatic inflow in the

- porcine liver. *J Invest Surg* 2009; 22:268-74.
16. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N, Makuuchi M. Left liver with right paramedian sector--can it be an option in living donor liver transplantation? *Transplantation* 2009; 88:952; author reply 953.
 17. Kishi Y, Imamura H, Sugawara Y, Sano K, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery* 2010; 147:30-9.
 18. Kishi Y, Kokudo N, Tamura S, Makuuchi M. Viable liver parenchyma in a living donor liver graft: an "egg of Columbus" or a challenge to an axiom of liver surgery? *Hepatogastroenterology* 2009; 56:174-5.
 19. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, Natori T, Katori M, Kokudo N, Makuuchi M, Yamaguchi T. Clamp-crushing pancreas transection in pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:89-93.
 20. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19:119-21.
 21. Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009.
 22. Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2009.
 23. Ma M, Qu XJ, Mu GY, Chen MH, Cheng YN, Kokudo N, Tang W, Cui SX. Vitamin K2 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma via decrease of des-gamma-carboxy prothrombin. *Chemotherapy* 2009; 55:28-35.
 24. Masuzaki R, Yamashiki N, Sugawara Y, Yoshida H, Tateishi R, Tamura S, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Omata M. Assessment of liver stiffness in patients after living donor liver transplantation by transient elastography. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:1115-20.
 25. Midorikawa Y, Yamamoto S, Tsuji S, Kamimura N, Ishikawa S, Igarashi H, Makuuchi M, Kokudo N, Sugimura H, Aburatani H. Allelic imbalances and homozygous deletion on 8p23.2 for stepwise progression of

- hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2009; 49:513-22.
26. Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N, Koga R, Seki M, Hiki N, Yamada K, Natori T, Yamaguchi T. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am J Surg* 2009.
 27. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009; 39:107-16.
 28. Seyama Y, Kokudo N, Makuuchi M. Radical resection of biliary tract cancers and the role of extended lymphadenectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18:339-59, ix.
 29. Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: Effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol* 2009.
 30. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N. The urgent need for evaluating recurrent primary sclerosing cholangitis in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:1383-4; author reply 1385.
 31. Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Pre-emptive antiviral therapy in living donor liver transplantation for hepatitis C: observation based on a single-center experience. *Transpl Int* 2009.
 32. Tanaka M, Fukushima N, Noda N, Shibahara J, Kokudo N, Fukayama M. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of 6 cases. *Hum Pathol* 2009; 40:1543-52.
 33. Wang SB, Cheng YN, Cui SX, Zhong JL, Ward SG, Sun LR, Chen MH, Kokudo N, Tang W, Qu XJ. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26:469-77.
 34. Xu HL, Inagaki Y, Seyama Y, Sugawara Y, Kokudo N, Nakata M, Wang FS, Tang W. Expression of KL-6 mucin, a human MUC1 mucin, in intrahepatic cholangiocarcinoma and its potential involvement in tumor cell adhesion and invasion. *Life Sci* 2009; 85:395-400.
 35. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Kokudo N. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular