

201024025B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 坪内 博仁

平成 23(2011)年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

1. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究…………… 1
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁

II. 分担研究総合研究報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究……………17
愛媛大学大学院 先端病態制御内科学 恩地 森一
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究……………19
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
3. 劇症肝炎に関する研究……………21
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 坪内 博仁
4. 肝内結石症に関する研究……………24
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 平成20年度……………29
2. 平成21年度……………33
3. 平成22年度……………36

IV. 資料

1. 全国疫学調査による難治性の肝疾患の日本の患者数推定……………41
2. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン（2011年）……………47

V. 研究成果の刊行物・別刷

1. 平成20年度……………分冊 1
2. 平成21年度……………分冊 2
3. 平成22年度……………分冊 3

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 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：自己免疫性肝炎（AIH）では全国調査を実施し、最新の実態を明らかにした。診療ワーキンググループ（WG）では、急性肝炎、重症肝炎、IgG4関連 AIH の病態を解析した。診断 WG では抗核抗体測定法、従来型・簡易型システムによる診断率の差異を報告した。治療 WG では UDCA、ステロイド、免疫抑制剤などの治療適応とその問題点を報告した。診断基準および診療ガイドラインの作成を進めた。原発性胆汁性肝硬変（PBC）では全国調査により長期予後を明らかにした。診断基準 WG で、PBC 診断基準の見直し案を作成した。診療ガイドライン作成 WG では、診療ガイドラインを作成した。治療 WG では AIH と PBC のオーバーラップ症候群（OLS）の実態調査を実施し、ステロイド投与のための診断指針を作成した。抗 gp210 抗体の有効性検討 WG では、抗 gp210 抗体が黄疸・肝不全進行の危険因子であることを確認した。PBC における肝移植後成績を明らかにした。原発性硬化性胆管炎（PSC）では全国調査から、高齢者の中のステロイド著効例の存在を明らかにした。PSC、IgG4 関連硬化性胆管炎を含めた硬化性胆管炎の診断基準案を作成した。血縁ドナー由来の生体肝移植の長期成績と再発率および再発危険因子を明らかにした。劇症肝炎（FH）では全国調査よりその動向を明らかにし、免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化肝炎の実態を報告した。劇症肝炎に対する肝移植の現状と移植成績を明らかにした。WG I では PT-INR 測定法の問題点を指摘し、本邦における劇症肝炎以外の急性肝不全の実態調査結果を基に新しい急性肝不全の診断基準を作成した。新肝移植適応ガイドラインの検証を行った。WG II では HBV キャリア発症重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価試験を実施した。データマイニング解析による予後予測アルゴリズムの有用性を検証した。肝内結石症では、全国調査により最新の実態を把握した。胆管癌の危険因子は胆道再建の既往例、肝萎縮例であり、切石は発癌リスクを上げる因子、UDCA は発癌リスクを下げる因子であった。肝内胆管癌の合併と黄疸が予後規定因子であった。診断治療 WG では肝内結石症診療指針の策定に向けて作業を進めた。画像 WG では、肝内結石症に合併する胆管癌診断フォローアップ基準、診断指針の作成を進めた。プロファイルの検討により FDG-PET もしくは Diffusion MRI が胆管癌の早期診断に有用と考えた。発癌 WG では胆汁中の heat shock proteins が胆管癌マーカーとなりうる可能性を示し、新規の胆管癌マーカーを同定した。

研究分担者

中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学
石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
恩地 森一 愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学
國土 典宏 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学
持田 智 埼玉医科大学消化器・肝臓内科
広石 和正 昭和大学医学部内科学講座
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科器官病態・治療学 消化器内科学
滝川 一 帝京大学医学部内科
上本 伸二 京都大学大学院医学研究科外科学

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患である自己免疫性肝炎（AIH）、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）などの肝内胆管障害、劇症肝炎（FH）、肝内結石症について、わが国における最新の実態調査にもとづき、適正な診断基準、肝移植適応基準および治療法の標準化を目指す。また、各疾患の病態解明により肝硬変への進展あるいは劇症化を阻止する新規治

療法の開発および肝移植に替わる再生医療の臨床応用を推進する。国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化への貢献を目的とする。

B. 研究方法

①対象疾患について、全国調査結果に基づき従来の診断基準をより適正に改訂する。②対象疾患について、急性型、重症例、治療抵抗例、小児例に対する診断基準および治療指針を作成する。③既に作成したガイドラインの検証を実施する。④対象疾患の臨床検体、疾患モデルなどを用いて病態を解析し、新規診断法および治療法の開発を行う。

（倫理面への配慮）

上記研究の遂行においては、インフォームドコンセントに基づき、患者の人権擁護を尊重し、個人情報の秘匿については、定められた倫理指針、倫理規定を遵守する。動物愛護の精神を尊重する。

C. 研究結果およびD. 考察

1. 自己免疫性肝炎（AIH）

全国調査：平成18-20年の新規 AIH 症例を対象に全国アンケート調査を行ない、1,056例を解析した。①診断時年齢の高齢化、②男性患者比率の増加、③非黄疸例の増加、④抗核抗体陰性例・低力価例の増加、④

血清 IgG 低値例の増加, ⑤組織学的に急性肝炎例の増加, ⑥ UDCA 投与症例の増加などの特徴がみられた。

診療 WG: ①急性肝炎例では血清 IgG 2g/dl 以下, 抗核抗体陰性・低力価の占める割合が多い, ②国際診断基準スコアリング, 簡易型診断基準スコアリングのいずれを用いても診断困難例が多い, ③ AIH 診断には IgG 2g/dl が妥当, ④予後の改善に伴い悪性腫瘍の合併, 特に肝硬変症例における肝細胞癌の合併に注意が必要, などの結果が得られた。

診断 WG: ① IF 法による抗核抗体測定では ELISA 法より感度が高く, 特にリコンビナント抗原のみを固相化した ELISA では偽陰性が多い, ② IF 法のみで陽性となる例は抗核抗体80倍以下の低力価例が多い, ③ Hep2細胞を用いた IF 法はラット肝組織切片を用いた IF 法の結果とほぼ同等, などの結果が得られた。

治療 WG: ① UDCA 単独治療は, 主にトランスアミンナーゼ上昇が軽度の例が適応であり, PSL との併用により PSL 維持量を少なくできる可能性がある, ② アザチオプリンは主に再燃例に用いられ寛解維持率が高くなった, ③重症化・劇症化例では, 診断時の血清ビリルビン値とプロトロンビン値が予後因子として有用, ④ステロイドパルス療法においては感染症, 特に真菌感染症合併に注意が必要などの指針が示された。

WG 研究成果を基に, 新しい AIH 診断基準および治療指針案の作成を進めている。また, 日本人 AIH 患者における GWAS (ゲノムワイド関連解析) の共同研究を開始した。

個別研究: 1) 病態: B細胞活性化因子 (BAFF) や IL-12などのサイトカインやリンパ球の抑制マーカー発現と AIH の病態との関連について解析した。また, スクレオソームやエストロゲンレセプター, 抗 HLA 抗体の病態への関与についても報告した。

マウスモデルでの解析では, NKT細胞や制御性 T細胞, Th17細胞, Tfh細胞やマクロファージの病態への役割について解析し, 報告した。2) 診断・治療: 以前, 本研究班で作成されたロジスティックモデル, 国際診断基準を含めた種々の診断基準の有用性について報告した。また, 血清 IgG4高値, 肝内に IgG4陽性形質細胞の浸潤がみられる IgG4関連 AIH という概念が提唱された。遺伝要因としては, 治療反応性と HLA との関連, COX-2, osteopontin, Foxp3, IL-12p40 遺伝子の SNP 等の宿主因子について解析した。

2. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

疫学調査: 第14回 PBC 全国調査の集計結果 (総登録症例7376例) をデータベース化した。①5年生存率は年代を経る毎に有意に改善していた。②無症候性, 症候性ともに予後は改善していたが, 診断時発黄例や組織学的進行例の症候性 PBC では予後の改善は認めなかった。

診断と治療: 1) 重症度分類, 予後予測, 2) 薬物投与・合併症対策等の指針, 3) クリニカルクエスチョンに従い文献検索の解析成果を基に診療ガイドライン

を策定した。PBC の組織学的な新病期分類および活動度分類を提唱し, その妥当性を確認した。日本人 PBC 患者における疾患感受性遺伝子を検討し, イタリア人 PBC 患者を対象としたゲノムワイド解析にて明らかとなった候補遺伝子のうち, IKZF3と ZBPB2 が日本人 PBC でも発症に関与していることを明らかにした。PBC 患者にみられる疲労症状は PBC に特異的な症状ではなく, 心理的因子との関連が強かった。AIH と PBC のオーバーラップ症候群に対するステロイド投与のための診断指針案を作成した。

予後予測: ①抗 gp210抗体が黄疸・肝不全進行の強い危険因子であること, ②抗セントロメア抗体が門脈圧亢進症進行の有意な危険因子であること, ③抗 gp210抗体陽性症例は陰性症例に比べて UDCA に対する治療反応性が不良であることを明らかにした。さらに免疫関連分子や胆汁酸代謝・線維化に関連した遺伝子多型が予後予測や病型分類に有用であった。また, 性ホルモンの代謝と関連する機能性遺伝子多型と PBC 疾患感受性との関連を見いだした。

病因, 病態: 1) 病態発生: PBC の高 IgM 血症に単球由来の B cell activating factor (BAFF) および脾臓のリンパ濾胞由来の単球が関与していた。治療前の PBC 患者では FXR 依存性に OST α / β の発現が早期より代償的に増強し, 胆汁うっ滞時の血清コレステロール値上昇には ABCA1トランスポーターおよび核内ホルモンレセプター LXR β が関与していた。PBC 動物モデルでは肝臓特異的に MMTV の転写活性化が認められ, 転写活性化には性差が関与している可能性を示唆した。2) 胆管障害機序: 自然免疫応答に起因する単球由来の CX3CL1産生および活性化 NK 細胞が胆管上皮細胞の傷害に関与することを明らかにした。また, PBC における胆管障害発生におけるエストロゲン関連分子およびオートファジー異常に起因する細胞老化と胆管障害との関連性を明らかにした。

薬物作用機序: PBC 肝ではコリンが不足しており, フィブレート系薬剤は OCT1発現増強により細胞内コリンを供給し胆管障害を軽減している可能性を示唆した。ベザフィブラートが FXR 非依存性に胆汁酸合成を抑制し UDCA 治療効果を高め, さらに CYP3A4の発現促進により二次胆汁酸などの細胞傷害物質の解毒を促進する可能性を示唆した。細胞免疫応答による胆管障害のモデルとして慢性 GVHD を対象とし, UDCA およびベザフィブラートの効果について検討した。

肝移植: PBC 再移植の原因は, 肝うっ血を主体とした過小グラフト症候群, veno-occlusive disease, 慢性拒絶, 原因不明の胆汁うっ滞であり, PBC 再発を原因とするグラフト・ロスはなかった。PBC 術後再移植症例9例中 PBC の再発は3例のみであり, PBC の再発は再移植の主たる要因ではなかった。肝移植後の PBC 再発や予後に関わる臨床データから, PBC の進行に関与する遺伝子の解析 (SNPs 解析) を現在検討中である。

3. 原発性硬化性胆管炎 (PSC) などの肝内胆管障害疫学調査：本邦 PSC の疫学調査より253例を解析し、①20歳台と60歳台との2つのピークがあること、②ALPが正常である症例が44例も存在したこと、③IBD・膵炎合併例は各々102例、15例、④抗核抗体、p-ANCAの陽性率は各々37.3%、2.4%であることを報告した。また、高齢者のPSC症例の中にステロイドが著効し、肝機能が改善する症例が存在した。

診断：PSC、IgG4関連硬化性胆管炎を含めた硬化性胆管炎の診断基準に関する草案を作成した。

肝移植：成人生体肝移植例を検討し、血縁ドナー由来の肝移植では再発する可能性が高いが、5年生存率は90%、グラフト生着率は81%であり、非PSC症例の生存率と差を認めなかった。移植適応とならなかった症例は移植例に較べて明らかに予後が悪く、肝移植は妥当な治療であった。PSCの肝移植後予後全国多施設共同調査により、初回生体肝移植114例における10年生存率は57%、10年生着率は34%であった。類似胆管病変をきたす12例を除く96例中PSC10年再発率は52%であった。また再発危険因子はMELDscore24以上、一親等ドナー、サイトメガロ感染、術後1年以内胆管合併症であり、再発は移植肝機能不全の有意な危険因子であった。

4. 劇症肝炎

全国調査：2004～2009年に発症した劇症肝炎460例(急性型227例、亜急性型233例)、LOHF28例を解析し、成因の内訳はウイルス性45%、成因不明29%、薬物性15%、自己免疫性10%であった。免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎は、de novo B型17例を含めて38例にみられた。肝移植非実施症例における救命率は急性型49%、亜急性型24%であった。

WG I：1) 劇症肝炎の診断基準；プロトロンビン時間 (PT) 測定キットの全国調査から、PT 40%に相当するINR値はキット間で異なり、1.6から2.12の間に分布した。急性肝不全の実態調査結果と合わせて検討し、本邦における「急性肝不全」の診断基準を作成した。2) 急性肝不全の実態調査；劇症肝炎以外の急性肝不全の全国アンケート調査を実施した。アルコール性、循環障害が多く、acute-on-chronicないしは非昏睡型肝不全の病型を呈し、合併症が主な死因であった。3) 新肝移植適応ガイドラインの検証；2004以降の新規登録症例を基にガイドラインの検証を行い、正診率74%、感度60%、特異度89%、陽性的中率85%、陰性的中率67%と診断に有用であった。

WG II (代表：坂井田研究協力者)：臨床試験「B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価」を2009年より開始した。

劇症化の予知：与芝らの劇症化予知式、小児における新肝移植適応ガイドラインの有用性を報告した。データマイニングの手法を用いた決定木法、radial basis function (RBF)、back propagation (BP) 法による予後予測法の有用性を検証した。成因不明例の各クラ

スターを予測する試行モデルを決定木法によって作成した。岩手医大グループは、急性肝炎劇症化予知式に基づいた搬送基準、特殊治療開始基準を検証し、劇症肝炎成因例では良好な予測効果が得られたが、その他の成因では過剰予測の傾向がみられた。

治療：1) 肝移植；劇症肝炎全国調査の肝移植実施症例と肝移植研究会のデータベースに照合できた212例の移植術後の成績は、1年・5年・10年生存率が80%、73%、72%と良好であった。臓器移植法改正により迅速に脳死肝移植に登録した劇症肝炎患者(医学的緊急度9点)の多くが脳死肝移植を受け得る状況にあった。2) 肝補助療法；小児劇症肝不全においても血漿交換と高流量持続濾過透析もしくは高容量血液濾過透析を組み合わせた治療法は有効であった。高容量血液濾過透析(HDF)や高流量持続血液濾過透析(CHDF)による人工肝補助療法が脳浮腫の予防とグルタミン除去に有用であった。

病態と新規治療：小児の劇症肝不全では、その原因が多岐にわたり、ウイルス性肝炎が少なく原因不明例が多かった。自己免疫性急性肝不全例では、IgG正常例や自己抗体陰性例が多く、組織およびCT画像で特徴的所見がみられた。E型肝炎の劇症化に関するHEV遺伝子変異を報告した。de novo B型劇症肝炎のHBVシーケンス解析結果および病理所見を報告した。TLR1/2、TLR3、TLR4、TLR9が肝炎の進展に重要であること、ADMTS13活性の低下が肝微小循環障害に関連することを明らかにした。クッパー細胞が肝細胞に対して抗アポトーシス状態獲得および肝再生誘導作用を有すること、Gab1が重篤な急性肝障害における肝再生の重要な分子であることを報告した。HNF-4遺伝子導入によりoval cellが肝細胞に分化誘導し得ること、間葉系幹細胞-ADSCがbFGFの存在下で肝細胞系細胞へと分化誘導可能であること、HGFが造血幹細胞を骨髄より末梢血に増員することを明らかにした。肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の現況および組換えヒトHGFの第I/II相臨床試験結果を報告した。

5. 肝内結石症

疫学予後 WG：1) 2006年度に第6期全国疫学調査を施行した。肝内結石症の新規発生症例は年間120-30例程度と推計され、全胆石症に占める割合は0.6%と過去調査に比し減少していた。症例平均年齢は63歳、男女比は1:0.95であった。結石存在部位はI型が54.9%と優位であり過去の調査に比し増加していた。また左葉型が49.3%と優位であった。結石診断法では、MRI(MRCP)の利用が増加していた。合併疾患としては、生活習慣病に加え肝胆膵悪性腫瘍を12%、消化器腫瘍を16%に認めた。外科治療では肝切除術が103例と最も多く、結石の遺残再発率は18.6%であり、過去の調査と比較して治療成績は向上していなかった。2) 2006年度の第6期全国調査334例を対象に胆管癌合併の危険因子を解析し(横断調査)、胆道再建の既往例、肝萎縮例を抽出した。さらに1998年度の第5期

全国調査の登録症例（258例）に対しコホート調査を行い、発癌リスクを上げる因子として治療としての切石を抽出し、発癌リスクを下げる因子としてUDCA内服を抽出した。初発例においては左葉例は発癌リスクを上げ、肝切除術は有意に発癌のリスクを下げる因子であった。3）第5期全国調査の登録症例のうち306例を対象に解析した結果、肝内胆管癌の合併は重要な予後規定因子であった。発癌のリスクは高齢者と切石のみであり、UDCAは発癌のリスクを下げる可能性があった。

診断治療 WG：跡見班の治療 WGとして実施した全国18施設における調査（肝内結石症治療件数235例）の結果から、本症の外科的治療の課題として、(1) 外科治療法の選択と適応、(2) 肝移植の位置づけ、(3) 胆管癌合併への対応（抑制と予防）、が挙げられた。また、内科治療の課題として、(1) 薬物治療メカニズムの解明、(2) 薬物治療の選択と適応、(3) 臨床エビデンスの検索、が挙げられた。次いで、国内外（PubMed、医学中央雑誌）の肝内結石症診断・治療に関する論文発表や学会発表を検索し、科学的なエビデンスの裏付けを検証した。検証結果を基に現在、推奨文ならびに推奨診療の策定が進められている。さらに、2007年に跡見班・画像診断 WGで提案された診断モダリティならびに2009年に日本消化器病学会から提唱された胆石症診療ガイドラインの妥当性を検証するため、国内の有数の施設を中心に肝内結石症診療の実態を調査した。①肝内結石治療症例は増加傾向にあった。②内視鏡治療の増加が主体であり、POSCによる治療例も増加していた。③外科的治療は肝切除が主体であった。

画像 WG：1) MEDLINE に報告されている肝内胆管癌合併肝内結石症について網羅的検討を行った。診断のモダリティ：超音波検査は肝内胆管癌診断に対して有用性が低く、FDG-PET、MRIに関しては評価出来なかった。現状のモダリティでは術前診断が困難であるが、CT（MD-CT）が最も有用であった。フォローアップ基準：肝内結石症からの発癌は10-20年の経過が必要であり、現状は6-12ヶ月ごとの腫瘍マーカー、超音波検査でフォローアップし、変化のある例に対して造影CT検査、MRIなどを行う。ハイリスク群：肝萎縮が最も重要であった。MD-CTなどでは肝萎縮を早期にとらえられる可能性がある一方、肝萎縮からの発癌の割合が不明であった。2) 本研究班参加施設における肝内結石症症例696例、そのうちの肝内胆管癌合併症例37例（5.3%）を対象に、プロファイル調査を行った。肝内胆管癌合併症例の肝内結石症罹患期間は10年以上の症例が37%と最多であったが、肝内結石症とほぼ同時に発見された0-6か月の症例が36%とほぼ同数認められ、その頻度は2000年以降増加していた。肝内結石症に合併する肝内胆管癌の治療成績は不良でその切除率は低かった。診断法は従来の直接造影法もしくは胆管内内視鏡による細胞診と生検が主体で、新たな診断手段の評価は困難であった。3) 対象症例のプロファイルを検討した6例中5例でFDG-

PETもしくはDiffusion MRIが胆管癌の診断に有効と判断された。

発癌 WG：多施設共同研究を行ない、共同研究施設から肝内結石症症例の肝組織を収集し組織バンクを構築した。さらに、肝内結石症と対照疾患（悪性腫瘍、炎症性胆道疾患）の胆汁サンプルを収集した。組織バンクとモデル胆汁を用い、前癌病変である胆管上皮層内腫瘍（BillIN）と胆管内乳頭状腫瘍（IPNB）を含めて、癌関連分子の発現動態を明らかにし、癌の早期発見に有用なバイオマーカーの探索を行った。免疫染色による検討で、肝内結石症ではBillINや浸潤癌でheat shock protein (HSP) 27とHSP70の発現増強を認めた。肝内結石症の血清HSP27は健常人より有意に高値であったが、非癌症例と癌合併例の2群間に統計学的有意差はなかった。血清HSP70は、非癌症例の42%、胆管癌合併例の88%が検出感度をこえたが、その傾向は明らかでなかった。胆汁のHSP27とHSP70はいずれも胆石症に比べ胆管癌（結石非合併例）で有意に高値を示した。さらに、新規胆管癌マーカーとしてWisteria floribunda agglutinin (WFA) -sialylated MUC1を同定した。また、胆汁中のmicroRNAを解析し、胆管癌で異常を示すいくつかの候補マーカーを同定した。

E. 結 論

各分科会のWGを中心に、最新の全国調査を基に対象疾患の診断基準の見直しを行い、策定した。重症例、難治例、移植適応例、小児例については個別に診断基準および治療指針を策定した。得られたエビデンスを基に一般医向けの診療ガイドを作成した。個別研究により、対象疾患の新しい診断マーカー、治療法を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

坪内博仁

- 1) Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 1: 65-71.
- 2) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 劇症肝炎治療の現況. *Annual Review 消化器* 2011 160-165, 2011
- 3) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 劇症肝炎の現況総合臨床 60: 117-122, 2011.
- 4) 桶谷 真, 坪内博仁. B型肝炎再活性化による劇症肝炎の現状と対策 *日本消化器病学会雑誌* 107: 1426-1433, 2010.
- 5) 桶谷 真, 坪内博仁. 劇症肝炎治療学 44: 22-24, 2010
- 6) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 劇症肝炎の現況. *Annual Review 消化器* 2010 151-157, 2010.
- 7) 桶谷 真, 坪内博仁: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 *Medical Technology*

- 38: 412-417, 2010.
- 8) 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: 急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩 わが国の劇症肝炎の現状と問題点 日本腹部救急医学会雑誌 29: 577-582, 2009.
 - 9) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁: わが国における劇症肝炎の現状 肝胆膵 59: 361-369, 2009.
 - 10) 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. HBV キャリアに対する化学療法, 免疫抑制療法時の対応基準は 肝胆膵 58: 591-599, 2009.
 - 11) 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. B型肝炎の病態解明最前線(6)化学療法によるB型肝炎再活性化とその対策 臨床消化器内科 24: 677-683, 2009.
 - 12) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-肝臓 50: 38-42, 2009.
 - 13) 上村 章, 桶谷 真, 坪内博仁: 自己免疫性肝炎2009 重症型自己免疫性肝炎(治療を含めて) 肝胆膵 59: 83-91, 2009.
 - 14) Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida Y, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfenyl chloride isotope labeling method. *Hepato Res.* 2010; 40(4): 438-45.
 - 15) Kodama T, Takehara T, Hikita H, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Ishida H, Tadokoro S, Ido A, Tsubouchi H, Hayashi N. Thrombocytopenia exacerbates cholestasis-induced liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2010; 138(7): 2487-98.
 - 16) Takami Y, Uto H, Takeshita M, Kai H, Akamatsu E, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kataoka H, Tsubouchi H. Proanthocyanidin derived from the leaves of *Vaccinium virgatum* suppresses platelet-derived growth factor-induced proliferation of the human hepatic stellate cell line LI90. *Hepato Res.* 2010; 40(3): 337-45.
 - 17) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan.; Fulminant Hepatitis Study Group of Japan. *J Hepato Res.* 2009; 51(6): 1021-9.
 - 18) Ido A, Tsubouchi H. Translational research to identify clinical applications of hepatocyte growth factor. *Hepato Res.* 2009; 39(8): 739-47.
 - 19) Ido A, Moriuchi A, Marusawa H, Ikeda K, Numata M, Yamaji N, Setoyama H, Ida H, Oketani M, Chiba T, Tsubouchi H. Translational research on HGF: A phase I/II study of recombinant human HGF for the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepato Res.* 2008; 38 (suppl The 6 Japan Society of Hepatology Single Topic Conference: Liver Failure: Recent Progress and Pathogenesis to Management. 28-29 September 2007, Iwate, Japan): S88-S92.
 - 20) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H; Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (5): e52-6.
- 中沼安二
- 1) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th edition, eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND). IARC, Lyon, 2010, pp. 217-224
 - 2) Theise ND, Nakashima O, Park YN, Nakanuma Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours (4th edition, eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND). IARC, Lyon, 2010, pp. 225-227
 - 3) Yamaguchi J, Sasaki M, Sato Y et al. Histone deacetylase inhibitor (SAHA) and repression of EZH2 synergistically inhibit proliferation of gallbladder carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101: 355-62.
 - 4) Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y et al. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 166-73.
 - 5) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. Tumorigenesis and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors: an immunohistochemical approach. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 211-22.
 - 6) Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: Is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 2010; 60: 419-29.
 - 7) Sato Y, Harada K, Itatsu K et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-beta1/Snail activation aggravates

- invasive growth of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 141-52.
- 8) Sato Y, Osaka K, Harada K et al. Intraductal tubular neoplasm of the common bile duct. *Pathol Int* 2010; 60: 516-9.
 - 9) Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T et al. Wisteria floribunda agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 174-82.
 - 10) Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasm of bile duct and its progression. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract* 2010; 15: 337-8.
 - 11) Nakanuma Y, Sato Y, Harada K et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010; 2: 419-27.
 - 12) 中沼安二. 肝内胆管癌. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌 (中沼安二, 坂元亨宇編), 文光堂, 東京, 2010, 63-78
 - 13) 中沼安二, 原田憲一, 木村康他. 肝内結石症と肝内胆管癌－実態と発癌の病理学的検討－. 胆と膵 31: 185-92, 2010.
 - 14) 中沼安二. 胆道の病理－胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察－. 胆道 24: 73-81, 2010.
 - 15) 中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子他. 胆道癌の分子生物学的特性. 胆と膵 31: 379-86, 2010.
 - 16) 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則他. 肝内胆管癌 (胆管細胞癌). 肝胆膵画像 12: 514-211, 2010.
 - 17) Sasaki M, et al. Bile ductular cells undergoing cellular senescence increase in chronic liver diseases along with fibrous progression. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133: 212-23.
 - 18) Sasaki M, et al. Autophagy mediates the process of cellular senescence characterizing bile duct damages in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest.* 2010; 90: 835-43.
 - 19) Sasaki M, et al. Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 53: 318-25.
 - 20) Sasaki M, Nakanuma Y. Biliary epithelial apoptosis, autophagy, and senescence in primary biliary cirrhosis. *Hepat Res Treat.* 2010: 205128.
 - 21) Itatsu K, Sasaki M, Nakanuma Y et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2, p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear translocation of nuclear factor-kB are involved in upregulation of matrix metalloproteinase-9 by tumour necrosis factor- α . *Liver Int* 2009; 29: 291-8.
 - 22) Itatsu K, Sasaki M, Nakanuma Y et al. Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol* 2009; 174: 829-41.
 - 23) Nakanishi Y, Zen Y, Nakanuma Y et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: the first case of peribiliary gland origin. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 869-73.
 - 24) Sasaki M, Yamaguchi J, Nakanuma Y et al. Polycomb group protein Bmi1 is overexpressed and essential in anchorage-independent colony formation, cell proliferation and repression of cellular senescence in cholangiocarcinoma Tissue and culture studies. *Hum Pathol* 2009; 40: 1723-30.
 - 25) Onodera M, Zen Y, Nakanuma Y et al. Fascin is involved in tumor necrosis factor- α -dependent production of MMP9 in cholangiocarcinoma. *Lab Invest* 2009; 89: 1261-74.
 - 26) Nakanuma Y, Sasaki M, Sato Y et al. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J Hepatol* 2009; 15: 35-42.
 - 27) 中沼安二. 胆道癌病態解明への新たな一歩. 肝胆膵 58; 705-7, 2009.
 - 28) 全陽, 中沼安二. 胆管上皮内腫瘍に関する話題: 胆管上皮腫瘍 / 前がん病変の分類. 肝胆膵 58; 709-14, 2009.
 - 29) 上田和彦, 角谷眞澄, 中沼安二他. 胆管上皮内腫瘍に関する話題: 粘液産生性胆管腫瘍の画像所見. 肝胆膵 58; 809-15, 2009.
 - 30) 全陽, 中沼安二. 膵・胆道系腫瘍のトピックス－粘液産生性腫瘍を中心に－胆道粘液産生性腫瘍の病理診断. 病理と臨床 27; 546-53, 2009.
 - 31) 中沼安二, 原田憲一, 木村康他. 胆道癌の病理診断. 消化器外科 32; 1715-25, 2009.
 - 32) 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則他. 肝, 胆管発癌における cancer stem cell の役割. 肝胆膵 59; 639-47, 2009.
 - 33) Harada K, Nakanuma Y, et al. Induction of innate immune response and absence of subsequent tolerance to dsRNA in biliary epithelial cells relate to the pathogenesis of biliary atresia. *Liver Int.* 2008; 28(5): 614-21.
 - 34) Takeda K, Harada K, Nakanuma Y, et al. Death receptor 5 mediated-apoptosis contributes to cholestatic liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(31): 10895-900.
 - 35) Harada K, Nakanuma Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol* 2009; 217: 654-64.
 - 36) Nakanuma Y, Sasaki M, Ikeda H, et al. Pathol-

- ogy of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to tumorigenesis. *Hepatol Res* 2008; 38: 325-34.
- 37) Itatsu K, Zen Y, Yamaguchi J, et al. Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 2008; 39: 710-9.
- 38) Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K, et al. Overexpression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 (INK4a) in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* 2008; 215: 175-83.
- 39) Nakanishi Y, Zen Y, Kawakami H, et al. Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: a clinicopathological study of 21 cases. *Mod Pathol* 2008; 21: 807-16.
- 40) Nishino R, Honda M, Yamashita T, et al. Identification of novel candidate tumor marker genes for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2008; 49: 207-16.
- 41) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, et al. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 2008; 39: 1153-61.
- 42) Momiyama M, Wakai K, Oda K, et al. Lifestyle risk factors for intrahepatic stone: Findings from a case-control study in an endemic area, Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1075-81.
- 43) Nakashima A, Kinoshita N, Nakanuma Y, et al. Clinicopathological features of 'intraductal papillary neoplasm of the bile duct' and patient outcome after surgical resection. *Hepatogastroenterol* 2008; 55: 1167-73.
- 44) Nakashima A, Sumida Y, Tomoshige K, et al. A case of intraductal papillary neoplasm of the bile duct with stromal invasion. *Case Res Gastroenterol* 2008; 2: 314-20.
- 45) 佐々木素子, 中沼安二. 胆管細胞癌-腫瘍栓の病理. *外科* 70: 134-7, 2008.
- 46) 中沼安二, 佐々木素子, 全陽. 粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍-両者の鑑別と臍と比較しての問題点-. *胆と臍* 29: 479-85, 2008.
- 47) 中沼安二, 佐藤保則, 佐々木素子他. 慢性胆管上皮障害からみた肝内胆管癌のハイリスク因子-胆管癌2008 up-to-date. *肝胆臍* 57: 27-33, 2008.
- 48) 中沼安二, 佐々木素子, 山口淳平他. 胆道癌の病理のポイント(総論)と最近のトピックス. *臨床画像* 24: 1076-87, 2008.
- 49) 七島篤志, 角田順久, 木下直江他. 肝内胆管癌の切除成績と胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討. 肝内胆管癌の病態特性からみた外科治療の適応と限界. *消化器科* 47:303-11,2008.
- 50) 池田博子, 全陽, 中西喜嗣他. 胆嚢癌・胆管癌の早期診断のための工夫と実際(病理診断を含む). *消化器の臨床* 11: 703-8, 2008.
- 51) 中沼安二, 全陽, 板津慶太. 胆管内乳頭状(粘液産生性)腫瘍: 疾患概念, 病理, 病態. *消化器* (林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編) 中外医学社, 東京, 185-90, 2008.
- 石橋大海
- 1) Aiba Y, Joshita S, Inamime T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Migita K, Yatsushashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saito A, Kouno H, Ota H, Muro T, Hayashi S, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H, Nakamura M and the PBC Study Group in NHOSLJ. The genetic polymorphisms of CTLA4 and SLC4A2 are differently associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. (submitted)
- 2) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin ME, Nakamura M. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50:1-10.
- 3) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Evaluation of risk factors for the development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study. *J Gastroenterol* 2011 Jan; 46 Suppl 1: 56-62.
- 4) Inamine T, Nakamura M, Kawauchi A, Shirakawa Y, Hashiguchi H, Aiba Y, Taketomi A, Shirabe K, Nakamuta M, Hayashi S, Saoshiro T, Komori A, Yatsushashi H, Kondo S, Omagari K, Maehara Y, Ishibashi H, Tsukamoto K and the PBC Study Group in NHOSLJ. A polymorphism in the integrin α V subunit gene affects the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2010 Dec 1, Epub ahead of print.
- 5) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, and Shinshu PBC Study Group. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphism with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 54: 537-541.
- 6) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Nakamura M. Serum Baff and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol* 2010; 134: 217-225.

- 7) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Horie H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Shimoda S, Ishibashi H and PBC Study Group in NHOSLJ. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis(PBC): the HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatology Research* 2010; 40: 494-504
- 8) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Hepatol* 2010; 52, Suppl 1: S428-429.
- 9) Komori A, Aiba Y, Nakamura M, Fujiwara S, Migita K, Fujioka H, Yatsushashi H, Ishibashi H. Signal Transducer and activator of transcription and 5: Distinct regulators in growth and differentiation of human cholangiocyte in vitro. *J Hepatol* 2010; 52, Suppl 1: S368.
- 10) 石橋大海, 小森敦正, 中村 稔, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬変ガイドラインの作成. *肝胆膵* 60(9): 257-264, 2010.
- 11) 塚元和弘, 大曲勝久, 中村 稔. 胆汁酸の排泄に關与する ABC トランスポーター多型と原発性胆汁性肝硬變の重症化との關連. *臨床薬理の進歩* 2010; 73-86.
- 12) 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海. HLA-DRB1 遺伝子多型が抗核抗体による原発性胆汁性肝硬變の予後予測に及ぼす影響の検討. *消化器と免疫* 46: 108-112, 2009.
- 13) 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 塚元和弘, 石橋大海, 中村 稔. 日本人原発性胆汁性肝硬變患者(PBC)の CTLA4 一塩基多型(SNP)の解析. *消化器と免疫* 46: 105-107, 2009.
- 14) Migita K, Ilyassova B, Kovzel EF, Nersesov A, Abiru S, Maeda Y, Komori A, Ito M, Yano K, Yatsushashi H, Shimoda S, Ishibashi H and Nakamura M. Serum Baff and APRIL levels in patients with PBC. *Clin Immunol* 2010; 134: 217-225.
- 15) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Nakamura M, Hayashi S, Saito A, Honda K, Shimada M, Watanabe Y, Yagura M, Kohno H, Sugi K, Ota H, Komatsu T, Mannami T, Koga M, Satoha T, Takesaki E, Yamamoto T, Oohara Y, Masaki N, Ishibashi H. Analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Japanese patients with primary biliary cirrhosis- HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of anti-nuclear antibodies for the disease-progression in PBC. *Hepatology*, Volume 50, Number 4(Suppl), October 2009, 1004A, 1521.
- 16) Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S. Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol* 2009; 31(3): 399-409
- 17) 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬變の長期予後診断と治療. 自己免疫性肝胆膵疾患—最新知見. *医学のあゆみ* 228(9): 889-894, 2009.
- 18) 中村 稔, 相葉佳洋, 小森敦正, 石橋大海. 肝疾患難病“原発性胆汁性肝硬變”の新規マーカーによる予後予測. *医療*63(6): 357-362, 2009.
- 19) 中村 稔, 塚元和弘, 安波道郎, 近藤久義, 中牟田誠, 小森敦正, 相葉佳洋, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. Multidrug resistant protein 3 (MDR3) 遺伝子多型による原発性胆汁性肝硬變の予後遺伝子診断. *消化器疾患におけるエピゲノミクスとゲノミクス*, 第16回浜名湖シンポジウム論文集, p81-83, アークメディア, 東京.
- 20) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G. Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatology Res.* 2008 Jun; 38(6): 557-64.
- 21) 石橋大海, 中村 稔, 下田慎治. 原発性胆汁性肝硬變の病因と予後, 第4章: 非ウイルス性肝障害, *肝疾患 Review 2008-2009*, 日本メデイカルセンター, 75-81, 2008. 6. 10
- 22) 石橋大海, 下田慎治, 中村 稔. 免疫学的機序—原発性胆汁性肝硬變の病態と免疫機序, *PBC, PSC と肝移植 < 第4回伊豆肝臓カンファレンス記録 >*, 市田隆文編, アークメディア, 東京, 55-64, 2008. 6. 19
- 23) 石橋大海. II章 肝・胆・膵, 【1】肝臓, K. 自己免疫性肝障害 専門医のための薬物療法 Q&A, *消化器*, 渡辺純夫, 三輪洋人編集, 富野康日己監修, 中外医学社, 東京, 230-239, 2008. 9. 1.
- 24) 本吉康英, 石橋大海. PART.3 肝臓の病気を知る 16. 原発性胆汁性肝硬變と原発性硬化性胆管炎, *からだの科学「肝臓病のすべて」*(与芝真彰/編) 258: 84-87, 2008. 8. 1
- 25) 石橋大海, 田中 篤, 高橋宏樹. PBC 特異的尺度 (PBC-40), 特集: 肝胆膵疾患と QOL, *肝胆膵*, 57(6): 1147-1154, 2008.
- 26) 中村 稔, 下田慎治, 小森敦正, 石橋大海. <

クリニカル・トピックス>原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210抗体の臨床的意義, BIO Clinica 23(12): 1136-1143, 2008.

恩地森一

- 1) Azemoto N, Abe M, Murata Y, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 630-634.
- 2) Yoshida O, Abe M, Furukawa S, et al. A familial case of autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2009; 41: 315-319.
- 3) 阿部雅則, 恩地森一: 自己免疫性肝炎 内科学書改訂第7版, 小川聡編, 中山書店, p244-247, 2009.
- 4) 阿部雅則, 恩地森一: 自己免疫性肝炎2009 自己免疫性肝炎の診断 肝胆膵 59: 7-12, 2009.
- 5) 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎, 徳本良雄, 恩地森一 本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ 肝硬変の成因別実態2008, p1-10, 中外医学社
- 6) Abe M, Onji M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 38: 639-645.
- 7) Murata Y, Abe M, Hiasa Y, et al. Liver/spleen volume ratio as a predictor of prognosis in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 632-636.

國土典宏

- 1) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Tateishi R, Yoshida H, Kaneko J, Matsui Y, et al. Postoperative surveillance with monthly serum tumor markers after living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 40: 278-286.
- 2) Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, Yamashiki N, Kaneko J, Aoki T, Hasegawa K, et al. Donor quality of life after living donor liver transplantation: a prospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010.
- 3) 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* 2010; 23: 580-588.
- 4) Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepat Res Treat* 2010; 2010: 475746.
- 5) Shindoh J, Mise Y, Satou S, Sugawara Y, Kokudo N. The intersegmental plane of the liver is not always flat--tricks for anatomical liver resection. *Ann Surg* 2010; 251: 917-922.
- 6) Sakata H, Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N.

Cost analysis of adult-adult living donor liver transplantation in Tokyo University Hospital. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010.

- 7) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, et al. Incidence and management of biliary complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24: 535-542.
- 8) 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: 30-39.
- 9) Kaneko J, Sugawara Y, Togashi J, Tamura S, Motoi R, Fukayama M, Kokudo N. Sarcomatous change of hepatocellular carcinoma in a patient undergoing living donor liver transplantation. *Biosci Trends* 2010; 4: 279-282.
- 10) 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(7): 952.
- 11) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Ohki T, Yoshida H, Omata M, Makuuchi M, Kokudo N. Noninvasive estimation of hepatic steatosis in living liver donors: usefulness of visceral fat area measurement. *Transplantation*. 2009; 88(4): 575-81.
- 12) 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(1): 103-9.
- 13) 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(9): 1115-20.
- 14) 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(1): 11-9.
- 15) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatology*. 2009; 39 (1): 7-13.
- 16) Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J,

- Matsui Y, Makuuchi M. Antithrombin effect on coagulation and fibrinolytic profiles after living donor liver transplantation: a pilot study. *Int J Lab Hematol*. 2009; 31(1): 81-6.
- 17) Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Intraoperative ultrasound guided portal venous thrombectomy in living donor liver transplantation recipient surgery. *Transpl Int*. 2008; 21(5): 428-33.
 - 18) Tamura S, Kokudo N. Donor evaluation and hepatectomy for living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg. Review*. 2008; 15(2): 79-91.
 - 19) Matsui Y, Sugawara Y, Yamashiki N, Kaneko J, Tamura S, Togashi J, Makuuchi M, Kokudo N. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatol Res*. 2008; 38(10): 987-96.
 - 20) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Makuuchi M. Bloodstream infection after living donor liver transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40(6): 509-16.
 - 21) Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Matsui Y, Makuuchi M. Heparin-induced thrombocytopenia after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40(5): 1518-21.
 - 22) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Matsui Y, Togashi J, Kaneko J, Kokudo N, Makuuchi M. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transpl Int*. 2008; 21(12): 1136-44.
 - 23) Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Systematic Grading of Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2008; 135(5): 1804.
 - 24) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 155.
- 持田 智
- 1) Takahashi K, Okamoto H, Abe N, Kawakami M, Matsuda H, Mochida S, Sakugawa H, Sugino Y, Watanabe S, Yamamoto K, Miyazaki Y, Mishiro S. A virulent strain (J10) of hepatitis E virus genotype 3 emerging and spreading in Japan: analysis of complete or near-complete sequences of eight human and five swine isolates. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 704-709.
 - 2) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009; 39: 648-656.
 - 3) Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S, Yanaga K, Monden M, Kiyosawa K, The Japanese Liver Transplantation Society. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation* 2009; 88: 110-114.
 - 4) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
 - 5) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatol Res* 2008; 38: 970-979.
 - 6) Miura N, Kabashima H, Shimizu M, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, Endo R, Nakayama N, Takikawa Y, Mochida S, Suzuki K, Hasegawa J, Shiota G. Clinical impact of serum transforming growth factor-alpha mRNA as a predictive biomarker for the prognosis of fulminant hepatitis. *Hepatol Int*. 2008; 2: 213-221.
 - 7) Mochida S. Indication criteria for liver transplantation for acute liver failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: S52-S55.
- 広石和正
- 1) Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M. Strong CD8+ T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2010; 45: 451-458.
 - 2) Hiroishi K, Eguchi J, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Omori R, Imawari M. Immune response of cytotoxic T lymphocytes and possibility of vaccine development for hepatitis C virus infection. *J Biomed Biotech*. 2010; 263810.
 - 3) Shimozuma Y, Ito T, Inokuchi M, Uchikoshi M, Miyashita M, Nozawa H, Shimazaki T, Hiroishi K, Imawari M. Reactivation of Epstein-Barr virus in B cells of patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 2010; 82: 2064-2072.

- 4) Sakaki M, Makino R, Hiroishi K, Ueda K, Eguchi J, Hiraide A, Doi H, Omori R, Imawari M. Cyclooxygenase-2 gene promoter haplotypes affect susceptibility to hepatitis C virus infection and disease progression. *Hepato Res*, 2010; 40: 1219-26.
- 5) Sakaki M, Hiroishi K, Baba T, Ito T, Hirayama Y, Saito K, Tonoike T, Kushima M, Imawari M. Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis. *Hepato Res* 2008; 38 : 354-361.
- 6) Hiroishi K, Ito T, Imawari M. Immune Responses in HCV Infection and Mechanisms of HCV Persistence. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1473-1482.
- 7) Doi H, Hiroishi K, Shimazaki T, Eguchi J, Baba T, Ito T, Matsumura T, Nozawa H, Morikawa K, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Imawari M. Magnitude of CD8+T-cell responses against hepatitis C virus and severity of hepatitis do not necessarily determine outcomes in acute hepatitis C virus infection. *Hepato Res* 2009; 39: 256-265.
- 8) Inokuchi M, Ito T, Uchikoshi M, Shimozuma Y, Morikawa K, Nozawa H, Shimazaki T, Hiroishi K, Miyakawa Y, Imawari M. Infection of B cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2009; 81: 619-1627.
- 9) Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Shimazaki T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, Uozumi S, Omori R, Matsumura T, Yanagawa T, Ito T, Imawari M. Strong CD8+T-cell responses against tumor-associated antigens prolong the recurrence-free interval after tumor treatment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 451-458.
- 10) Sakaki M, Hiroishi K, Baba T, Ito T, Hirayama Y, Saito K, Tonoike T, Kushima M, Imawari M. Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis. *Hepato Res* 2008; 38: 354-361.
- 11) Hiroishi K, Ito T, Imawari M. Immune Responses in HCV Infection and Mechanisms of HCV Persistence. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1473-1482.
- 2) 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎, 徳本良雄, 恩地森一 本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ 肝硬変の成因別実態2008, p1-10, 中外医学社
- 3) Abe M, Onji M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepato Res* 2008; 38: 639-645.
- 4) Murata Y, Abe M, Hiasa Y, et al. Liver/spleen volume ratio as a predictor of prognosis in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 632-636.

滝川 一

- 1) Tanaka A, et al. Genetic association of FCRL3 polymorphisms with susceptibility to primary biliary cirrhosis; ethnic comparative study in Japanese and Italian patients. *Tissue Antigen* (in press).
- 2) Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K, Shibuya A, Miyakawa H, Takahashi S, Bianchi I, Zermiani P, Podda M, Ohira H, Invernizzi P, Takikawa H, Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in both Japanese and Italian populations. *J Hepatol* 2009; 50: 1202-1209.
- 3) 田中 篤, 高橋宏樹, 根津佐江子, 上野義之, 菊池健太郎, 渋谷明隆, 大平弘正, 銭谷幹男, Lorenzo Montali, Pietro Invernizzi, 滝川一. 日本人 PBC 患者における Fisk Fatigue Severity Score (FFSS) 日本語版の妥当性の検証. *肝臓* 50: 51-59, 2009.
- 4) 田中 篤, 滝川 一. 原発性胆汁性肝硬変の薬物療法は UDCA だけでよいのか? 河田純男, 佐々木裕編, 肝臓病診療 Q&A, 中外医学社, 東京, p239-242, 2009
- 5) Tanaka A, Takamori Y, Toda G, Ohnishi S, Takikawa H. The outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2008; 28: 983-989.
- 6) 西森 功, 西野隆義, 滝川 一, 全 陽, 正木康史, 佐伯敬子 自己免疫性膵炎の新展開 日消誌 105: 511-528, 2008.

上本伸二

- 1) Mohamed El Moghazy W, Ogura Y, Mutsuko M, Harada K, Koizumi A, Uemoto S. Pediatric living-donor liver transplantation for acute liver failure: analysis of 57 cases. *Transpl Int*. 2010; 23 (8): 823-30.
- 2) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010; 45(7): 732-41.

銭谷幹男

- 1) C Saeki, M Nakano, H Takahashi, S Saito, S Homma, H Tajiri, M Zeniya. Accumulation of functional regulatory T cells in actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation. *Clinical Immunology* 2010; 135: 156-166.

- 3) Ishii T, Yasuchika K, Fukumitsu K, Kawamoto T, Kawamura-Saitoh M, Amagai Y, Ikai I, Uemoto S, Kawase E, Suemori H, Nakatsuji N. In vitro hepatic maturation of human embryonic stem cells by using a mesenchymal cell line derived from murine fetal livers. *Cell Tissue Res.* 2010; 339(3): 505-12.
- 4) Kaido T, Egawa H, Tsuji H, Ashihara E, Maekawa T, Uemoto S. In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl.* 2009; 15(11): 1420-5.
- 5) Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, Sato T, Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, Chiba T. Clinical features of biochemical cholestasis in patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2010; 17(7): 481-7.
- 6) Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y, Yonezawa A, Masuda S, Tsuji H, Ashihara E, Takada Y, Uemoto S. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation: a single center experience. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(6): 1347-54.
- 7) Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Uemoto S, Manabe T. Idiopathic post-transplantation hepatitis following living donor liver transplantation, and significance of autoantibody titre for outcome. *Transpl Int.* 2009; 22(3): 303-12.
- 8) Sakamoto S, Haga H, Egawa H, Kasahara M, Ogawa K, Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation for acute liver failure in infants: the impact of unknown etiology. *Pediatr Transplant.* 2008; 12(2): 167-73.

2. 学会発表

坪内博仁

- 1) 熊谷公太郎, 桶谷 真, 小田耕平, 最勝寺晶子, 橋口正史, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. de novo B型肝炎における劇症化の病態と対策 第96回日本消化器病学会九州支部例会 沖縄 2010年11月12日
- 2) 森内昭博, 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. 全国調査からみた劇症肝炎の治療法の変遷 第46回日本腹部救急医学会総会 富山 2010年3月18日-19日
- 3) 熊谷公太郎, 井戸章雄, 大納伸人, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 長谷川将, 宇都浩文, 桶谷 真, 坪内博仁. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のレコメンデーション作成に向けて. 第34回日本急性肝不全研究会 2009年(松山市)

ン作成に向けて. 第34回日本急性肝不全研究会 2009年(松山市)

- 4) 熊谷公太郎, 井戸章雄, 馬渡誠一, 呉建, 玉井努, 森内昭博, 長谷川将, 宇都浩文, 桶谷真, 坪内博仁. 当科で経験したde novo B型肝炎の5例. 第13回日本肝臓大会 2009(京都市)
 - 5) 桶谷 真, 井戸章雄, 坪内博仁. HBV再活性化による劇症肝炎の現状と対策 第13回日本肝臓学会大会 京都
- 中沼安二

- 1) Nakanuma Y. New concept of cholangiocarcinoma: imaging pathology correlations. Samsung Conference (Seoul, Korea)
- 2) Nakanuma Y. New concept of cholangiocarcinoma: imaging correlation. KSAR-GE Healthcare Grand Symposium (Seoul, Korea)
- 3) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma arising in chronic biliary disease: its pathology and pathogenesis. SMC Symposium on Cholangiocarcinoma (Seoul, Korea)
- 4) Nakanuma Y. Spectrum of biliary neoplasm arising in chronic advanced liver disease. Laennec Liver Pathology Summer Meeting 2010 (Seoul, Korea)
- 5) Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) and its progression. Korean Association of Pancreatobiliary diseases (Seoul, Korea)
- 6) Nakanuma Y, Xu J, Harada K et al. Pathological spectrum of intrahepatic cholangiocarcinoma arising in non-biliary, chronic advanced liver diseases. AASLD (Boston, USA)
- 7) Sato Y, Harada K, Sasaki M et al. Heat shock protein 27 is induced during cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis: Implications as a potential biomarker of cholangiocarcinoma and its precursor lesion. AASLD (Boston, USA)
- 8) Hsu M, Igarashi S, Sasaki M et al. K-RAS mutation and P53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia (BILIN), peribiliary glands, and cholangiocarcinomas. AASLD (Boston, USA)
- 9) 中沼安二. 胆道嚢胞性疾患の病理: WHO新分類を中心に. 第22回日本肝胆膵外科学会・学術集会
- 10) 中沼安二. 胆道の臨床病理 - BILINを中心として -. 第46回日本胆道学会学術集会
- 11) 中沼安二. 肝内胆管癌 WHO新病理分類. 第110回日本外科学会定期学術集会
- 12) 佐藤保則, 中沼安二, 大井章史. B型肝硬変に胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)と肝細胞癌を合併した1例. 第46回日本胆道学会学術集会
- 13) 佐々木素子, 米田憲秀, 中沼安二. 画像と病理の対比からみた嚢胞形成性内胆管腫瘍の臨床病理

- 学的検討. 第14回日本肝臓学会大会
- 14) 佐々木素子, 山口淳平, 中沼安二. 胆道癌多段階発癌過程における細胞老化機構の制御異常. 第14回日本肝臓学会大会
 - 15) 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症におけるHSP27の発癌予測バイオマーカーとしての有用性. 第14回日本肝臓学会大会 1) 佐々木素子ら. 原発性胆汁性肝硬変の老化胆管細胞によるケモカイン発現とその意義. 第99回病理学会総会 (2010年4月, 東京)
 - 16) 佐々木素子ら. 原発性胆汁性肝硬変の胆管細胞老化におけるオートファジーの関与. 第46回肝臓学会総会 (2010年6月, 山形)
 - 17) 佐々木素子ら. 原発性胆汁性肝硬変での老化胆管細胞による免疫調節. 第47回消化器免疫学会 (2010年7月, 大津)
 - 18) Sasaki M, et al. Autophagy may precede cellular senescence of bile ductular cells in ductular reaction in primary biliary cirrhosis (61th Annual Meeting of the AASLD, 2010, November, Boston)
 - 19) Sasaki M, et al. A possible involvement of p62/sequestosome-1 in the process of biliary epithelial autophagy and senescence in primary biliary cirrhosis (61th Annual Meeting of the AASLD, 2010, November, Boston)
 - 20) Harada K, Nakanuma Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. 59th Annual Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
 - 21) Harada K, Nakanuma Y, et al. Biliary innate immunity contributes Th17 dominant milieu and constitutive chronic cholangitis in primary biliary cirrhosis. 59th Annual Meeting, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
 - 22) 原田憲一, 中沼安二ら. 原発性胆汁性肝硬変および薬物性肝障害にみられる胆管病変と Th17型環境との関連性. 第12回 日本肝臓学会大会
 - 23) 原田憲一, 中沼安二ら. 原発性胆汁性肝硬変の病態形成における胆道系自然免疫と Th17細胞の関与. 第44回 日本肝臓学会総会
 - 24) 原田憲一, 中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変に見られる類上皮肉芽腫の病理学的意義. 第97回日本病理学会総会
 - 25) 全陽, 中沼安二. 胆管 IPMN (IPMB) の輪巢病理学的特徴. 第97回日本病理学会総会
 - 26) 小坂一斗, 中沼安二, 佐々木素子他. 置換浸潤発育し増生胆管類似の組織像を呈する肝内胆管癌を bile ductular carcinoma と呼ぶことを提唱する. 第97回日本病理学会総会
 - 27) 小野寺学, 全陽, 中沼安二. 胆道癌における fascin 発現と腫瘍浸潤の関連性. 第97回日本病理学会総会
 - 28) 板津慶太, 全陽, 池田博子他. MMP-7は大型胆管癌の予後不良因子である. 第97回日本病理学会総会
 - 29) 胆管癌腫瘍進展における fascin と MMP の関連性. 第44回日本肝臓学会総会
 - 30) 小野寺学, 全陽, 中沼安二. 胆管癌発癌過程における maspin の発現の検討. 第44回日本胆道学会学術集会
 - 31) 全陽, 中沼安二. 胆管乳頭状腫瘍 (IPNB) の病理学的特徴: 胆管 MCN と粘液産生胆管腫瘍との異同を中心に. 第12回日本肝臓学会大会
 - 32) 中沼安二. 胆管乳頭状腫瘍の病理. 第13回外科病理学会
 - 33) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma and its precursor lesions. Asian-Pacific Study of Liver Disease
 - 34) Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma. Juei-Low Foundation Annual Meeting
 - 35) Onodera M, Zen Y, Nakanuma Y. Fascin is involved in tumor necrosis factor (TNF) -alpha-dependent production of MMP9 in cholangiocarcinoma. AASLD
- 石橋大海
- 1) 下田慎治, 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における免疫異常の基礎とそれに基づく予後予測について. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜, 2010. 10. 13-14. 肝臓 51巻 2010, suppl. (2), A435.
 - 2) 中村 稔, 伊東正博, 山本和秀, 錢谷幹男, 大平弘正, 橋本悦子, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 恩地森一, 下田慎治, 小森敦正, 滝川 一, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変における抗 gp210抗体測定の意味の検証. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A62.
 - 3) 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海, 齋藤 晃, 中牟田誠, 矢倉道泰, 高野弘嗣, 林 茂樹, 小松達司, 渡部幸夫, 小林正和, 杉 和洋, 太田 肇, 島田昌明, 米田俊貴, 古賀満明, 山下晴弘, 竹崎英一, 佐藤丈頭, 高橋正彦, 酒井浩徳, 山本哲夫, 正木尚彦, 中村 稔. 原発性胆汁性肝硬変との関連が報告されている遺伝子多型の日本人での replication study. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A342
 - 4) 小森敦正, 相葉佳洋, 中村 稔, 藤原紳祐, 藤岡ひかる, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. ヒト肝内胆管細胞における Signal transducer and activator of transcription 3/5 の役割. 第46回日本肝臓学会総会. 山形, 2010. 5. 27-28. 肝臓 51巻 2010, suppl. (1), A264

- 5) Nakamura M, Ito M, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Komori A, Takikawa H, Onishi S, Tsubouchi H, Ishibashi H, Nakanuma Y. Positive anti-gp210 antibodies is a strong risk factor for bile duct loss and hepatitis which induce jaundice-type progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A1109.
- 6) Komori A, Aiba Y, Nakamura M, Fujiwara S, Migita K, Fujioka H, Yatsushashi H, Ishibashi H. Signal Transducer and activator of transcription 3 and 5: Distinct regulators in growth and differentiation of human cholangiocyte in vitro. EASL The International Liver Congress 2010, April 14-18, 2010, Vienna. A952
- 7) 中村 稔, 塚元和弘, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 竿代丈夫, 林 茂樹, 中牟田誠, 本田浩一, 杉 和洋, 島田昌明, 小林正和, 渡部幸夫, 森本日出雄, 矢倉道泰, 正木尚彦, 高野弘嗣, 竹崎英一, 小松達司, 山下晴弘, 加藤道夫, 古賀満明, 長岡進矢, 矢野公士, 阿比留正剛, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変の予後診断法の確立のための遺伝子解析. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50巻 2009, suppl. (1), A162, O-78.
- 8) 小森敦正, 中村 稔, 本吉康英, 橋元 悟, 裴成寛, 立山雅邦, 長岡進矢, 柳 謙二, 田 直太, 阿比留正剛, 矢野公士, 右田清志, 八橋 弘, 石橋大海. 当科におけるPBC-AIH overlap 症候の特徴と予後. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50巻 2009, suppl. (1), A391, P-291.
- 9) 右田清志, 中村 稔, 阿比留正剛, 小森敦正, 矢野公士, 八橋 弘, 石橋大海. PBC患者における血清BAFFの測定. 第45回日本肝臓学会総会. 神戸, 2009. 6. 4-5. 肝臓 50巻 2009, suppl. (1), A392, P-293.
- 10) 中村 稔, 安波道郎, 近藤久義, 相葉佳洋, 小森敦正, 長岡進矢, 阿比留正剛, 八橋 弘, 右田清志, 石橋大海. HLA-DRB1遺伝子多型が抗核抗体による原発性胆汁性肝硬変の予後予測に及ぼす影響の検討. 第46回日本消化器免疫学会総会. 松山, 2009. 7. 23-4.
- 11) 相葉佳洋, 中村 稔, 小森敦正, 右田清志, 八橋 弘, 塚元和弘, 石橋大海. 日本人原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者のCTLA-4一塩基多型(SNP)の解析. 第46回日本消化器免疫学会総会. 松山, 2009. 7. 23-4.
- 12) 下田慎治, 中村 稔, 石橋大海. 原発性胆汁性肝硬変における慢性非化膿性破壊性胆管炎の場で特異的発現を示すケモカイン, 特にCX3CL1の産生機序と自然免疫の関与. 第17回浜名湖シンポジウム, 2009. 12. 22-3, 浜松
- 13) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Nakamura M, Hayashi S, Saito A, Honda K, Shimada M, Watanabe Y, Yagura M, Kohno H, Sugi K, Ota H, Komatsu T, Mannami T, Koga M, Satoh T, Takesaki E, Yamamoto T, Oohara Y, Masaki N and Ishibashi H. Analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC) - HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of anti-nuclear antibodies for the disease-progression in PBC. Hepatology, Volume 50, Number 4 (Suppl), October 2009, 1004A, 1521. Boston 2009. 11. 3
- 14) Nakamura M, Ito M, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H and Ishibashi H. Hepatic expression of peroxisome proliferators activated receptors A (PPARA) in primary biliary cirrhosis. Joint EASL-AASLD Monothematic Conference. Nuclear Receptors and Liver Disease. Abstract page 87. Vienna 2009. 2. 28
- 恩地森一
- 1) 阿部雅則, 真柴寿枝, 恩地森一: 本邦の自己免疫性肝炎の実態と病像 第14回日本肝臓学会大会シンポジウム 横浜, 2010.
- 2) 多田藤政, 阿部雅則, 真柴寿枝, ほか: 簡易版国際診断基準による自己免疫性肝炎診断の問題点 第13回日本肝臓学会大会, 京都, 2009.
- 3) 阿部雅則, 恩地森一: 原発性胆汁性肝硬変の治療と予後 第44回日本肝臓学会総会シンポジウム, 松山, 2008.
- 4) Abe M, Azemoto Y, Murata Y, et al. Clinical profile of primary biliary cirrhosis complicated with portal hypertension at the onset of symptoms. The 7th JSH single topic conference, 福岡, 2008.
- 國土典宏
- 1) 山敷宣代, 菅原寧彦, 田村純人, 金子順一, 野尻佳代, 青木琢, 長谷川潔, 別宮好文, 國土典宏. 東大病院における肝移植適応からみた, 移植施設紹介のタイミング. 第46回日本移植学会総会 2010年10月
- 2) 菅原寧彦, 國土典宏. 生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか 生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか? 「自発的意思」をめぐって移植医の立場から. 第46回日本移植学会総会 2010年10月
- 3) 田村純人, 山敷宣代, 野尻佳代, et al. 脳死肝移植実施における現状と問題点 脳死肝移植実施における現状と問題点. 第46回日本移植学会総会 2010年10月
- 4) 山敷宣代, 菅原寧彦, 國土典宏. 成人間生体肝移植後の長期予後に寄与する因子. 第18回日本消化器関連学会週間 平成22年10月

- 5) 山敷宣代, 菅原寧彦, 國土典宏. 末期肝疾患と劇症肝炎における移植適応と移植施設紹介のタイミン。肝臓学会東部会 平成22年12月
- 6) 松井郁一, 菅原寧彦, 金子順一, 田村純人, 幕内雅敏, 國土典宏「東大病院における劇症肝炎に対する生体肝移植」シンポジウム 急性肝不全における内科治療と肝移植の進歩 第44回腹部救急医学会総会 2008. 3. 14.
- 7) 松井郁一, 菅原寧彦, 金子順一, 田村純人, 富樫順一, 幕内雅敏, 國土典宏「劇症肝炎に対する肝移植」パネルディスカッション 劇症肝炎に対する肝移植適応と施行時期 第26回肝移植研究会 2008. 6. 19.
- 8) 田村純人, 國土典宏, 菅原寧彦, 金子順一, 山敷宣代, 野尻佳代, 幕内雅敏「生体移植ドナーの術後 QOL」ラウンドテーブルディスカッション 第33回日本外科系連合学会 2008. 6. 12-6. 13
- 9) Kyoden Y, Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, Kokudo N. Biliary complications in adult to adult living donor liver transplantation. 2008. 7. 10-12. The International Liver Transplantation Society (ILTS) 14th Annual Congress, Paris, France.
- 10) 田村純人, 山敷宣代, 野尻佳代, 松井郁一, 金子順一, 菅原寧彦, 國土典宏「脳死肝移植: リスティングとドロップアウト~登録施設の苦渋」シンポジウム 脳死肝移植適応評価の現況と展望 第44回日本移植学会総会 2008. 9. 21
- 11) 山敷宣代, 田村純人, 野尻佳代, 松井郁一, 金子順一, 菅原寧彦, 國土典宏「脳死肝移植適応評価の現状-東京大学臓器移植医療部の経験」第44回日本移植学会総会 2008. 9. 21
- 12) 野尻佳代, 菅原寧彦, 山敷宣代, 田村純人, 遠藤美代子, 國土典宏「肝移植におけるレシピエント移植コーディネーターの役割-脳死肝移植待機患者の管理-」シンポジウム レシピエント移植コーディネーターの役割-移植待機患者の管理 第44回日本移植学会総会 2008. 9. 21
- 廣石和正
- 1) 大森里紗, 江口潤一, 石井成明, 平出綾子, 坂木理, 土肥弘義, 廣石和正, 井廻道夫. 肝癌における HLA 拘束性 Glypican-3 エピトープの同定. 第96回日本消化器病学会総会. 新潟. 2010.
- 2) 打越学, 伊藤敬義, 井口桃子, 下間祐, 宮下みゆき, 廣石和正, 井廻道夫. C 型慢性肝炎患者における B 細胞異常関連マーカーと抗ウイルス療法反応性との関連. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 3) 下間祐, 伊藤敬義, 井口桃子, 打越学, 宮下みゆき, 廣石和正, 井廻道夫. HCV 感染が惹起する B 細胞における EBV 再活性化. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 4) 坂木理, 牧野鈴子, 廣石和正, 江口潤一, 石井成明, 平出綾子, 大森里紗, 上田久美子, 井廻道夫. 自己免疫性肝疾患における病態と COX-2 及び osteopontin 遺伝子プロモーター領域多型との関連性の解析. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010.
- 5) 江口潤一, 廣石和正, 土肥弘義, 石井成明, 平出綾子, 坂木理, 大森里紗, 馬場俊之, 松村卓哉, 魚住祥二郎, 井廻道夫. 消化器癌における IL-4 と CpG 併用による抗腫瘍効果と作用機序の検討. 第52回日本消化器病学会大会. 横浜. 2010.
- 6) 廣石和正, 江口潤一, 井廻道夫. 肝細胞癌患者における癌抗原特異的細胞性免疫応答. 第14回日本肝臓学会大会. 横浜. 2010.
- 7) Ito T, Inokuchi M, Uchikoshi M, Shimozuma Y, Miyashita M, Hiroishi K, Imawari M. B cell-infected or -associated hepatitis C virus has interferon-resistant phenotype. The Liver Meeting 2010, The 61st Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases. Boston. 2010.
- 8) 石井成明, 廣石和正, 井廻道夫. HCV 感染における特異的 T 細胞免疫応答の検討. 第38回日本肝臓学会東部会. 東京. 2010.
- 9) 自己免疫性肝疾患及びウイルス性肝炎における免疫応答関連遺伝子の DNA 多型の解析. 坂木理, 廣石和正, 牧野鈴子, 馬場俊之, 江口潤一, 土肥弘義, 井廻道夫. 第44回日本肝臓学会総会
- 10) C 型肝炎における COX-2 プロモーター領域多型の解析. 坂木理, 牧野鈴子, 土肥弘義, 廣石和正, 井廻道夫. 第45回日本肝臓学会総会
- 11) C 型急性肝炎における HCV 特異的 CTL 応答の解析. 土肥弘義, 廣石和正, 井廻道夫. 第12回日本肝臓学会大会. シンポジウム「肝炎ウイルス感染と免疫」
- 12) Magnitude of HCV-specific CD8+ T cell responses and severity of hepatitis do not determine the outcome in acute HCV infection. Doi H, Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Imawari, M. The Liver Meeting 2008, The 58th Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases
- 13) Cyclooxygenase-2 gene promoter haplotypes affect susceptibility to hepatitis C virus infection and the disease progression. Sakaki M, Makino R, Hiroishi K, Ueda K, Imawari M. The Liver Meeting 2009, The 59th Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases
- 14) C 型肝炎における COX-2 プロモーター領域多型の解析. 坂木理, 牧野鈴子, 廣石和正, 土肥弘義, 江口潤一, 馬場俊之, 井廻道夫. 第44回日本肝臓学会総会
- 15) C 型急性肝炎における HCV 特異的 CTL 応答の解析. 土肥弘義, 廣石和正, 井廻道夫. 第12回

日本肝臓学会大会. シンポジウム「肝炎ウイルス感染と免疫」

- 16) Magnitude of HCV-specific CD8+ T cell responses and severity of hepatitis do not determine the outcome in acute HCV infection. Doi H, Hiroishi K, Eguchi J, Baba T, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Imawari, M. The Liver Meeting 2008, The 58th Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases

銭谷幹男

- 1) 第46回日本肝臓学会総会：発表（2010年5月）
- 2) 第45回日本肝臓学会総会：発表（2009年5月）
- 3) 第60回アメリカ肝臓学会：発表（2009年11月）

滝川一

- 1) Tanaka A, et al. The association of genetic polymorphisms of the IL12-related pathway with primary biliary cirrhosis in Japanese. (AASLD, 2010, Boston)
- 2) 田中篤, 他. PBCにおける Fc receptor-like 3 (FCRL3) プロモーター領域の遺伝子多型. 第46回日本肝臓学会総会（2010. 5. 27, 山形）
- 3) Tanaka A, et al. Replicative study of genome-wide association studies in primary biliary cirrhosis in Japanese. (APASL, 2011, Bangkok)
- 4) Tanaka A, et al. Replicated association of 17q12-21 with susceptibility of primary biliary cirrhosis in a Japanese cohort. (EASL, 2011, Berlin)
- 5) Tanaka A, Nezu S, Shibuya A, Kikuchi K, Ohhira H, Invernizzi P, Takikawa H. Genetic polymorphism of Fc receptor-like 3 (FCRL3) gene is associated with primary biliary cirrhosis in Japanese but not in Italian. (2009, American Association for the Study of Liver Disease, Annual Meeting).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. 分担研究総合研究報告