

C 型肝炎と B 型肝炎の疫学 - 無症候性キャリア数の推計について -

研究分担者 田中 純子 広島大学大学院

研究要旨 我が国に未だに感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアがどのくらいであるかに関して、一般集団における肝炎ウイルスキャリア率を元に推計を試みた。まず、2001年から2006年までに得られた日本赤十字血液センターの初回供血者 3,748,422 人のデータから推定すると C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリア率は 0.25%、B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリア率は 0.31%となった。また、大規模集団として、2002年から2006年の5カ年計画で実施された老人保健法による住民健診受診者を対象とした「肝炎ウイルス検診」の結果では、HCV については、8,634,509 人が検査を受け、99,950 人の HCV キャリアが見出されている（HCV キャリア率：1.2%）。また、HBV については、8,704,587 人が検査を受け、このうち 100,983 人の HBV キャリアが見出されている（HBV キャリア率：1.2%）。

これら2つの大規模集団における肝炎ウイルスキャリア率から、未だに感染を知らないまま社会に潜在していると考えられる HCV キャリア数と HBV キャリア数を推計すると、HCV では 807,903 人（95%CI: 68.0-97.4 万人, 2005 年時点）、HBV では 903,145 人（95%CI: 83.7-97.0 万人, 2005 年時点）となった。

この数値は 2000 年時点に同様の方法で推計したキャリア数より減少しており、肝炎ウイルス検査の推進や治療の普及などの施策により、社会に感染を知らないまま潜在するキャリア数が減少したと考えられた。

これまでの疫学調査により得られた知見すなわち、我が国における肝炎ウイルスの水平感染は、ハイリスク行為を除くと発生は低いこと、母子感染は HBV 母子感染予防対策による selective vaccination によりキャリア化阻止がなされていること、HCV の母子感染はほとんど認められないこと等、から考えると、我が国の肝炎対策としては現在肝炎ウイルスに感染している人への対策が重要であるといえる。

肝炎ウイルスに感染して人を社会における存在状態別に分類し、1) 未だに感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアに対する対策、2) 患者としてすでに通院・入院しているキャリアへの対策、3) 感染を知ったが継続的な受診をしないままにいるキャリアに対する対策、とそれぞれのキャリアについての対策をひきつづき行っていくことが必要といえる。

A. 研究目的

我が国における肝臓癌死亡は 3.4 万人（2008 年時点）であり、肝細胞癌死亡の約 8 割は HCV あるいは HBV に起因している。肝臓癌死亡を減少させるには肝炎ウイルスキャリアに対する対策が必要であり、我が国に未だに感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアがどのくらいであるかを明らかにすることを目的として、一般集団における肝炎ウイルスキャリア率を元に推計を試みた。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 2006 年 12 月までの 6 年間に得られた日本赤十字血液センターの初回供血者 3,748,422 人のデータから得られる HCV キャリア率及び HBV キャリア率を各地域別に算出し、当該地域の人口を用いて、各地域別にキャリア数を推計した。

また、2002 年から 2006 年の 5 カ年計画で実施された老人保健法による住民健診受診者を

対象とした「肝炎ウイルス検診」では、HCV 検査受診者 8,634,509 人、HBV 受診者 8,704,587 人のデータから各地域別の肝炎ウイルスキャリア率を算出し、各地域別の人口と併せてキャリア数を算出した。

初回供血者集団は 40 歳未満が多いこと、「肝炎ウイルス検診」は 40 歳から 74 歳が対象であることから、キャリア数の推計には 40 歳未満については初回供血者集団のデータを用い、40 歳から 74 歳については「肝炎ウイルス検診」から得られたデータを用いてキャリア数の推計を行った。

C. 研究結果

2001 年 1 月から 2006 年 12 月までの 6 年間に得られた日本赤十字血液センターの初回供血者 3,748,422 人のデータから HCV キャリア率は 0.25% であり、HBV キャリア率は 0.31% となった。

また、2002 年から 2006 年の 5 カ年計画で実施された老人保健法による住民健診受診者を対象とした「肝炎ウイルス検診」の肝炎ウイルスキャリア率をみると、HCV については、8,634,509 人が検査を受け、99,950 人の HCV キャリアが見出され（HCV キャリア率：1.2%）、HBV については、8,704,587 人が検査を受け、このうち 100,983 人の HBV キャリア（HBV キャリア率：1.2%）が見出された。

40 歳未満については初回供血者集団のデータから得られたキャリア率を用い、40 歳から 74 歳については「肝炎ウイルス検診」から得られたキャリア率を用いて、我が国における HCV キャリア数と HBV キャリア数を推計すると、HCV キャリアの推計数は 807,903 人（95%CI:68.0-97.4 万人,2005 年時点）、HBV キャリアの推計数は 903,145 人（95%CI:83.7-97.0 万人,2005 年時点）となった。

D. 考察

2 つの大規模集団から得られた肝炎ウイルスキャリア率から推計した社会に潜在する肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年時点に同様の方法で推計したキャリア数より減少しており、肝炎ウイルス検査の推進や治療の普及などの施策により、社会に感染を知らないまま潜在

するキャリア数が減少したと考えられた。これまでの疫学調査により得られた知見すなわち、我が国における肝炎ウイルスの水平感染は、ハイリスク行為を除くと発生は低いこと、母子感染は HBV 母子感染予防対策による selective vaccination によりキャリア化阻止がなされていること、HCV の母子感染はほとんど認められないこと等、から考えると、我が国の肝炎対策としては現在肝炎ウイルスに感染している人への対策が重要であるといえる。

肝炎ウイルスに感染して人を社会における存在状態別に分類し、1) 未だに感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアに対する対策、2) 患者としてすでに通院・入院しているキャリアへの対策、3) 感染を知ったが継続的な受診をしないままにいるキャリアに対する対策、とそれぞれのキャリアについての対策をひきつづき行っていくことが必要といえる。

E. 結論

2 つの大規模集団における肝炎ウイルスキャリア率から、未だに感染を知らないまま社会に潜在していると考えられる肝炎ウイルスキャリア数を推計すると、HCV キャリア数は 807,903 人（95%CI: 68.0-97.4 万人,2005 年時点）、HBV キャリア数は 903,145 人（95%CI:83.7-97.0 万人, 2005 年時点）となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology*. 2011; 54(4):185-95.

2. Tomoguri T, Katayama K, Tanaka J, Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Interferon alone or combined with ribavirin for acute prolonged infection with hepatitis C virus in chimpanzees. *Intervirology*. 2011; 54(4):229-32.

3. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A,

Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *Gastroenterol.* 2011; 46:536-44.

4. Sugiya N, Nakashima, Takasugi N, Kawai A, Kiribayashi K, Tanaka J, Endogenous may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2011; 22:1573-79.

5. 田中純子. 肝臓の疫学と対策. 内科 特集 肝臓診療の最前線-知っておきたい診断・治療の新情報-. 2012;386-392.

6. 田中純子. 肝炎ウイルスの感染予防について. *ガイドライン/ガイダンス 慢性肝炎.* 2011;14-19.

7. 田中純子, 片山恵子. II.C 型肝炎 我が国における C 型肝炎の疫学-国際比較を含めて-. *新時代のウイルス性肝炎学.* 2011;15-22.

8. 田中純子, 松尾順子. III.B 型肝炎 我が国における B 型肝炎の疫学-国際比較を含めて-. *新時代のウイルス性肝炎学.* 2011;327-334.

9. 松尾順子, 田中純子. C 型肝炎ウイルスキャリアの慢性肝炎発症率. *日本医事新報.* 2011;50-51.

10. 田中純子, 片山恵子. B 型肝炎 C 型肝炎の疫学. *Medical Practice.* 2011;1347-1353.

2. 学会発表

1. Sato T, Akita T, Tanaka J. Evaluation of strategies for pandemic influenza(H1N1) control and prevention in Japan based on a total number survey in a closed area simulated by mathematical models. IEA World Congress Of Epidemiology, 7th- 11th August 2011. Edinburgh. 2011

2. Tanaka J. Infectivity of HBV. IPFA/PEI International Workshop on "Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens". Dublin. 2011

3. Matsuo J, Okita H, Mizui M, Katayama K, Tabuchi A, Akita T, Nakashima A, Tanaka J, Hiroshima Hepatitis Study Group. Progress of liver disease in hepatitis C virus carriers found at the blood donation and its outcomes : 18- year cohort study on 1021 carriers. 46th Annual Meeting of the

European association for the study of the Liver. Berlin. 2011

4. Fujimoto M, Matsuo J, Tabuchi A, Katayama K, Nakashima A, Akita T, S.H.Do. Tanaka J. Study on hepatitis viral infection among general population in Cambodia. Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2011. Bangkok. 2011

5. 田中純子. 感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアの推計について. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011

6. 片山恵子, 松尾順子, 秋田智之, 田中純子. 肝炎ウイルス持続感染と血液透析患者の予後についての解析の試み. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011

7. Son D.H., Svay S, Fujimoto M, Goto N, Tabuchi A, Matsuo J, Katayama K, Tanaka J. The sero-epidemiological pilot study on the prevalence of hepatitis viral infection among school students in Cambodia. 第 9 回日本予防医学会学術総会. 東京. 2011

8. 藤本真弓, 松尾順子, 郷裕子, 片山恵子, 藤井紀子, Do Huy Son, SVAY SOMANA, 田中純子. カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況把握のための血清疫学調査研究-チュレイ村住民に対する調査結果-.第 9 回日本予防医学会学術総会. 東京. 2011

9. 佐藤友紀, 桑原正雄, 堀江正憲, 岸本益実, 松岡俊彦, 中本稔, 佐々木昌弘, 田中純子. H1N1pdm(2009)の大規模調査成績に基づくワクチン接種への意識・講堂に関する検討. 第 9 回日本予防医学会学術総会. 東京. 2011

10. 松尾順子, 片山恵子, 秋田智之, 田中純子. 肝炎ウイルス検査に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査後の動向調査の成績. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡. 2011

11. 片山恵子, 松尾順子, 秋田智之, 田中純子. In-vivoにおけるHBs 抗体の感染阻止能定量の試み-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた受動免疫後の HBVgenotypeA の感染実験. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡. 2011

12.秋田智之, 佐藤友紀, 田中純子. 隔離された小地域における新型インフルエンザ H1N1pdm 流行動態の感染症モデルを用いた解析. 2011 年度統計関連学会連合大会. 福岡. 2011

13.田中純子. ウイルス肝炎の疫学. 第 28 回

日本医学会総会 2011 東京（中止）. web 上
開催. 2011

14. 佐藤友紀、秋田智之、田中純子. 甲奴町に
おける pdmH1N1 インフルエンザ流行動態に
関する数理モデルを用いた検討. 第 21 回 日
本疫学会学術総会. 札幌. 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

ヒト肝細胞キメラマウス肝臓へのヒト類洞内皮細胞の移植

分担研究者 立野知世 株式会社フェニックスバイオ
研究協力者 山崎ちひろ 株式会社フェニックスバイオ
柳愛美 株式会社フェニックスバイオ
吉実康美 株式会社フェニックスバイオ
石田雄二 株式会社フェニックスバイオ

研究要旨 我々は、これまで、マウス肝臓の70%以上がヒト肝細胞で置換されたキメラマウスを作製してきた。このキメラマウスの肝臓は、肝細胞はヒト由来であるが、非実質細胞はマウス由来である。本研究では、キメラマウスへのヒト免疫細胞の生着およびヒト免疫細胞との相互作用をより促進させることを期待して、キメラマウス肝臓の類洞内皮細胞をヒト類洞内皮細胞で置換することを目的とした。昨年度の実験では、先ずホストマウスの類洞内皮細胞を除去する目的で17週齢のキメラマウスにモノクローリンを投与後、継代培養したヒト類洞内皮細胞を脾臓より移植した。その結果、移植後2週目の肝臓において、ヒト類洞内皮細胞の生着は確認されなかった。そこで、3週齢のホストマウスにヒト肝細胞と継代培養ヒト類洞内皮細胞を同時に移植したところ、移植後1週間目の肝臓において、real-time RT-PCR法によりヒトCD31の発現が認められ、ヒト類洞内皮細胞の生着の可能性が示唆された。今年度は、移植後の長期観察をするとともに、肝臓組織中でのヒト類洞内皮細胞の局在や性質を調べた。

A. 研究目的

免疫細胞のより効率的な生着や類洞内皮細胞との相互作用が可能なヒト肝細胞キメラマウスを作出するために、キメラマウスの肝臓の類洞内皮細胞をヒト類洞内皮細胞に置換させることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト肝細胞キメラマウスの作出

5歳/男性/アフリカ系アメリカ人(BD Gentest、米国)の凍結ヒト肝細胞をキメラマウスのドナー肝細胞として用いた。キメラマウスのホストマウスである3週齢のurokinase plasminogen activator transgenic/SCID (uPA^{+/+}/SCID) マウスへ、1匹あたり 2.5×10^5 個のヒト肝細胞をマウスの脾臓より注入した

(20 μ L)。移植後3週目、および6週目からは週1回尾静脈から2 μ Lの採血を実施した。採取した血液中のヒトアルブミン濃度を、抗ヒトアルブミン抗体を結合させたラテックスビーズを用いた免疫比濁法により測定し、その濃度推移をモニタリングした (1)。

ヒト肝細胞キメラマウスからのヒト肝細胞分離

マウス血中ヒトアルブミン濃度が13 mg/ml以上の13-16週齢のキメラマウスから、コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を分離した。この肝細胞にはわずかにマウス肝細胞が混入しているため、マウス肝細胞表面に特異的な抗体(66Z)に磁気ビーズを結合させたものを用

いて、マウス肝細胞を除去した (2)。肝細胞の生存率をトリパンブルー染色により、マウス肝細胞の混入率を fluorescent activating cell sorting (FACS) により計測した。

ヒト類洞内皮細胞

広島大学外科学において肝切除術における切除肝の正常部位をインフォームドコンセントを行った上で採取し、類洞内皮細胞を分離した。本実験には、分離後2継代して凍結保存したヒト類洞内皮細胞(76才、男性)を使用した。凍結保存ヒト類洞内皮細胞を融解し、2継代行った細胞(合計5継代)を移植に用いた。

類洞内皮細胞およびヒト肝細胞の同時移植

3週齢のuPA/SCIDマウスに200 mg/kgのモノクロタリンを腹腔内投与後または非投与48時間後に、キメラマウスより分離したヒト肝細胞 5.0×10^5 個と、上記継代培養ヒト類洞内皮細胞 5.0×10^5 個ずつを混合し脾臓より移植した(20 μ L)。マウスの一部は移植後1週目に解剖し肝臓を採取した。残りのマウスは、移植後3週目以降に週1回の頻度でマウス血中ヒトアルブミン濃度を測定し、移植後11週目に解剖し、肝臓を採取した。

肝臓からの total RNA の調製

凍結した肝臓組織約 30 mg から QIAGEN の RNeasy Mini Kit を用いて RNA を抽出した。RNA の抽出は RNeasy Mini Kit のプロトコールに従った。得られた RNA 溶液の 260 nm 及び 280 nm の吸光度を分光光度計 (BioPhotometer, eppendorf) で測定し、RNA 濃度と純度を確認した。

定量性 real-time RT-PCR 法による hCD31 の定

量

調製した total RNA から以下のように cDNA を合成した。Total RNA 1 μ g、dNTP (2.5 mM) 2 μ L、ランダムプライマー 1 μ L を混合し、全量 13 μ L を 65°C で 5 分間変性させた後、氷冷した。この調製液に 5 \times First-strand buffer 4 μ L、100 mM DTT 1 μ L、RNase-free 水 1 μ L、SuperScript III RT 逆転写酵素 1 μ L (200 U/ μ L) を加えて全量 20 μ L とした。この調製液を 25°C で 5 分、55°C で 60 分、72°C で 15 分反応させた。得られた cDNA を鋳型として、以下の方法により PCR を行った。逆転写反応液 1 μ L に対し forward および reverse primer を 5 mol/ μ L、CYBR Green PCR Master mix が 1 倍量になるように加え、滅菌精製水で全量を 25 μ L とした。それぞれの遺伝子について 7500 Real Time RT-PCR System (Applied Biosystems) を用い、50°C で 2 分間を 1 回、95°C で 10 分間反応させた後に 95°C、15 秒間及び 60°C、1 分間を交互に 40 回反応させた。hCD31 の Primer は、Forward: TATGCAGACCTCAGAATCTAC, Reverse : CACTTAATGTGGAGCTGAG を用いた。陽性コントロールとして、市販の 5 ドナーの肝組織プール由来の RNA (pooled ヒト肝臓、Biochain Institute Inc.) から合成した cDNA を用いた。発現量は各遺伝子のサイクル数 (Ct 値) から 2^{Ct} として表し、目的の mRNA の pooled 肝臓の mRNA に対する相対比として示した。

キメラマウス肝臓における hCD31 免疫染色

キメラマウスから採取した肝臓をホルマリン固定し、パラフィンブロックを作製した。パラフィン切片を作製し、Target Retrieval Solution (DAKO) で処理後、hCD31 マウスモノクローナル抗体 (DAKO) およびマウス Envision+system (DAKO) を用いて染色した。

(倫理面への配慮)

キメラマウスに移植するヒト肝細胞は、海外において適切な手続きを経て加工・販売されているものを、(株)フェニックスバイオのヒト組織利用倫理委員会において承認を得た上で、購入して使用した。

ヒト肝細胞を持つキメラマウス作製実験に関しては、(株)フェニックスバイオの動物実験倫理委員会において研究計画の承認を得た上で行った。

類洞内皮細胞は、広島大学の倫理委員会で承認を得た上で、患者にインフォームドコンセントを行ったものを使用した。

ヒト肝臓由来 RNA は、市販の 5 ドナーの肝組織プール由来の RNA (pooled ヒト肝臓、Biochain Institute Inc.) を用いた。

C. 研究結果

ヒト肝細胞およびヒト類洞内皮細胞移植キメラマウス肝臓におけるhCD31 mRNAの発現

3週齢のuPA/SCIDマウス5匹に200 mg/kgのモノクロタリンを腹腔内投与後48時間後にヒト肝細胞 (5×10^5 個) とヒト類洞内皮細胞 (5×10^5 個) を脾臓より移植した。また、5匹にはモノクロタリン非投与の状態ヒト肝細胞 (5×10^5 個) と継代培養ヒト類洞内皮細胞 (5×10^5 個) を脾臓より移植した。移植したヒト肝細胞は、キメラマウスから分離した肝細胞を用いた。この肝細胞は生存率は90.9%、ヒト肝細胞の純度は99.3% (マウス肝細胞混入率: 0.7%) であった。

昨年度、移植後1週目にモノクロタリン投与、非投与マウスを2匹ずつ解剖し肝臓を採取した。これらの肝臓よりcDNAを調製し、hCD31 mRNAの発現をreal-time RT-PCRにより調べた。その結果、継代ヒト類洞内皮細胞を移植したマウスでは、hCD31 mRNAの発現が認められた。

また、モノクロタリンを投与したマウスの方が非投与のマウスに比べて約10倍の高い発現量を示した。ただし、この発現量は、pooled肝臓に比較すると1/100程度であった。今年度、移植後11週目のマウス (モノクロタリン投与3匹、非投与3匹) を解剖し、肝臓におけるhCD31 mRNA発現量の測定を行った。その結果、移植後1週目に比較して1/10~1/100程度に低下していた (図1)。

ヒト肝細胞およびヒト類洞内皮細胞移植キメラマウス肝臓におけるhCD31抗体による免疫染色

ヒト肝細胞およびヒト類洞内皮細胞を同時移植し、hCD31 mRNAが検出された移植7日目のキメラマウス肝臓を用いて、ヒト類洞内皮細胞特異的なhCD31抗体で免疫染色を行った。その結果、hCD31陽性細胞は肝臓中にわずかに点在しているのみであった。

D. 考察

昨年度、キメラマウス肝臓へヒト類洞内皮細胞を効率的に生着させるために、3週齢uPA/SCIDマウスへヒト肝細胞とヒト類洞内皮細胞を同時に移植した。またマウス類洞内皮細胞に障害を与えるために、モノクロタリンを移植前に投与した。その結果、移植後1週間目にマウス肝臓においてヒト類洞内皮細胞のマーカであるhCD31 mRNAの発現が認められた。また、モノクロタリン投与を行ったマウスの方が約10倍高い発現が認められた。これらの結果から、3週齢のuPA/SCIDマウスにヒト肝細胞とヒト類洞内皮細胞を同時に移植する事により、ヒト類洞内皮細胞がヒト肝細胞と共にマウス肝臓へ生着する可能性と、その生着がモノクロタリンの投与によって更に促進

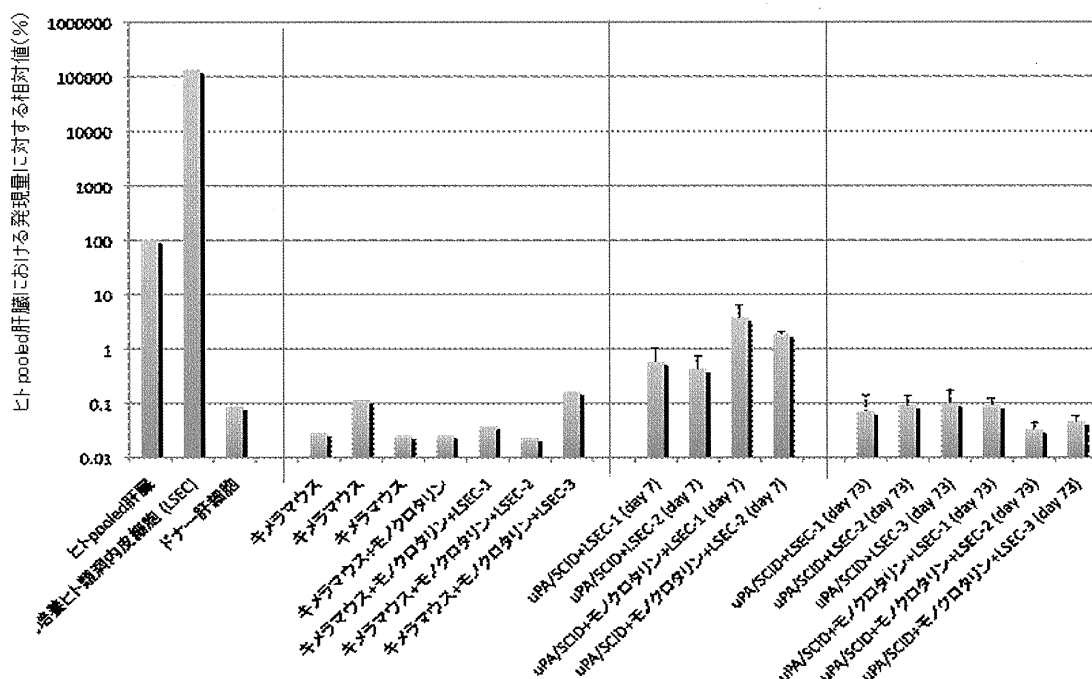


図1 ヒト類洞内皮細胞移植後のキメラマウス肝臓におけるhCD31 mRNAの発現量

される可能性が示唆された。

今年度、移植後11週後のキメラマウス肝臓におけるヒト類洞内皮細胞の存在をhCD31 mRNAの発現により調べたところ、移植後1週目に比較して1/10~1/100に低下していた。移植に用いた細胞のドナーが高齢であったことと、*in vitro*における継代数が5継代目であったことから、キメラマウス肝臓内で長期間維持できなかつた可能性が考えられた。そこで、来年度は、より若いドナー由来で継代数の少ないヒト類洞内皮細胞の提供を受け、uPA/SCIDマウスへの移植を行う予定である。

また、移植1週目でのキメラマウス肝臓内でのヒト類洞内皮細胞の局在、形態をhCD31抗体を用いて調べたところ、わずかしが存在していなかった。

E. 結論

継代ヒト類洞内皮細胞をuPA/SCIDマウスにヒト肝細胞と同時に移植したところ、移植後

1週目ではヒト類洞内皮細胞の生着が観察されたが、移植後11週目では検出されなかった。今後、より若いドナーから得られた継代数の少ないヒト類洞内皮細胞をドナー細胞として移植に用いる予定。

F. 健康危険情報

なし

本文中に引用した参考文献：

1. Tateno C, Yoshizane Y, et al. Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol.* 2004 ; 165:901-912
2. Yamasaki C, Kataoka M, Kato Y, Kakuni M, Usuda S, Ohzone Y, Matsuda S, Adachi Y, Ninomiya S, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K, and Tateno C. In Vitro Evaluation of Cytochrome P450 and Glucuronidation

Activities in Hepatocytes Isolated from Liver-Humanized Mice. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 25:539-550, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohara E, Hiraga N, Imamura M, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K. Elimination of hepatitis C virus by short term NS3-4A and NS5B inhibitor combination therapy in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol.* 2011, 54:872-878.

2. Amano H, Hino H, Tateno C, Emoto K, Imaoka Y, Yamasaki C, Itamoto T, Tashiro H, Asahara T, Ohdan H, Yoshizato K. Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure. *J Surg Res.* 167:e29-37, 2011.

3. Yoshizato K, Tateno C, Utoh R. Mice with Liver Composed of Human Hepatocytes as an Animal Model for Drug Testing. *Curr Drug Discov Technol* (in press).

4. Hiraga N, Imamura M, Abe H, Hayes CN, Kono T, Onishi M, Tsuge M, Takahashi S, Ochi H, Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Tateno C, Yoshizato K, Matsui H, Kanai A, Inaba T, Tanaka S, Chayama K. Rapid emergence of telaprevir resistant hepatitis C virus strain from wildtype clone in vivo. *Hepatology*, 54:781-788, 2011.

5. Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M,

Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology*, 54:764-771, 2011.

6. Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Ohshita H, Tateno C, Horie T, Kitamura S, Ohta S. Prediction of In Vivo Hepatic Clearance and Half-life of Drug Candidates in Human using Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*, 40:322-328, 2012

7. Hasegawa M, Tahara H, Inoue R, Kakuni M, Tateno C, Ushiki J. Investigation of Drug-drug Interactions Caused by Human Pregnane X Receptor-mediated Induction of Cytochrome P450 3A4 and 2C Subfamilies in Chimeric Mice with a Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*, 40:474-480, 2012.

8. Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Chayama K. Severe Necroinflammatory Reaction Caused by Natural Killer and Dendritic Cells in Human Hepatocyte Chimeric Mouse. *Hepatology* (in press).

2. 学会発表

1. 石田雄二、柳愛美、吉実康美、横道博、山崎ちひろ、茶山一彰、立野知世 ヒト肝細胞キメラマウスから分離したヒト肝細胞を用いたHBV in vitro感染モデルの構築 第47回日本肝臓学会 東京、2011

2. 柳愛美、山崎ちひろ、吉実康美、大西千元、石田雄二、立野知世 uPA/SCIDマウスへの継代移植によるヒト肝細胞の増殖能と性質に関する解析 第18回肝細胞研究会 東京、2011
3. Ishida Y, Yanagi A, Yoshizane Y, Yamasaki C, Yokomichi H, Chayama K, Tateno C, Development of a novel in vitro hepatitis B virus-infection model by using fresh human hepatocytes isolated from humanized mouse liver, AASLD, サンフランシスコ、2011
4. 立野知世 ランチョンセミナー「創薬研究におけるヒト肝細胞キメラマウスの利用」PXBマウスを用いた創薬研究の現状と将来展望 薬物動態学会第26回年会 広島、2011
5. Tateno C, Ohbuchi M, Hamamura S, Ohshita H, Kazuki Y, Oshimura M, Sato K, Nakada N, Kato K, Kawamura K, Kamimura H, Usui T, Development of Cyp3a KO chimeric mice with humanized livers 薬物動態学会第26回年会 広島、2011
6. 福室真仁、田中仁、益森勝志、中嶋圓、林真、石田雄二、加国雅和、立野知世 ヒト肝細胞キメラマウス (PXBマウス®) を利用した小核試験 および コメットアッセイ第40回環境変異原学会 東京、2011
7. Tateno C, Yanagi A, Yoshizane Y, Yamasaki C, Ishida Y, Telomere shortening of human hepatocytes during mitosis through in vivo passages, Liver Down Under パース、2011
8. 立野知世、工藤 篤、和氣健二郎、加国雅和、井上亮、山崎ちひろ、吉実康美、柳愛美、石田雄二 ヒト肝細胞キメラマウス肝臓における特徴的な組織構築に関する考察 第25回肝類洞壁細胞研究会 東京、2011
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

人工多機能幹細胞に関する研究

研究分担者 伊藤 敬 長崎大学 教授

研究要旨 人工多能幹細胞の誘導によるクロマチン構造の変化を明らかにすることを目的として、マウス繊維芽細胞と ES 細胞を用いて未分化細胞特異的な転写因子のプロモーター領域のヒストン翻訳後修飾の違いを明らかにした。

マウス繊維芽細胞の OCT3/4, Nanog のプロモーター領域ではヒストン H2A がユビキチン化されヒストン H3K4 のメチル化は低レベルであった。一方 ES 細胞の OCT3/4, Nanog のプロモーター領域ではヒストン H2A のユビキチン化は低レベルで、ヒストン H3K4 のメチル化は高レベルであった。平成 24 年度は iPS を用いてこの結果を追試する予定である。

A. 研究目的

人工多能幹細胞クロマチン構造の解明。

B. 研究方法

マウス繊維芽細胞と ES 細胞を用いてクロマチン免疫沈降により OCT3/4, Nanog のプロモーター領域のヒストン修飾を調べた。

C. 研究結果

マウス繊維芽細胞の OCT3/4, Nanog のプロモーター領域ではヒストン H2A がユビキチン化されヒストン H3K4 のメチル化は低レベルであった。一方 ES 細胞の OCT3/4, Nanog のプロモーター領域ではヒストン H2A のユビキチン化は低レベルで、ヒストン H3K4 のメチル化は高レベルであった。

D. 考察

未分化細胞特異的な転写因子のプロモーター領域のヒストン H2A ユビキチン化とヒストン H3K4 のメチル化は ES 細胞における遺伝子転写に重要であることを再確認した。

E. 結論

平成23年度の結果を確認しながら ES 細胞と iPS 細胞を用いて両者の異同を確認することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Katoh Y, Ikura T, Hoshikawa Y, Tashiro S, Ito T, Ohta M, Kera Y, Noda T, Igarashi K. 2011. Methionine Adenosyltransferase II Serves as a Transcriptional Corepressor of Maf Oncoprotein. Mol Cell 41: 554-566.

2. Shindo H, Yasui K, Yamamoto K, Honma K, Yui K, Kohno T, Ma Y, Chua KJ, Kubo Y, Aihara H, Ito T, Nagayasu T, Matsuyama T, Hayashi H. (2011). Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel. Cytokine 56, 564-572.

2. 学会発表

1. 伊藤 敬 : Histone modification and transcriptional regulation. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011

2. 浜田 恵輔, 椎名 政昭, 中島 理沙, 齊藤 誠, 伊藤 敬, 緒方 一博 : Structural analysis of nucleosome assembly protein. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011

3. 安井 潔, 進藤 久和, 山本 一男, 本間 季里, 由井 克之, 河野 友子, 馬 玉華, 蔡 君柔, 久保 嘉直, 相原 仁, 伊藤 敬, 永安 武, 松山 俊文, 林 日出喜 : Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters

in cooperation with c-Rel. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

特許第 4393171 号

発明の名称; クロマチン機能調節因子

発明者: 伊藤敬

出願番号; 特願 2003-408415

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

ウイルス肝炎患者における ABO 不適合肝移植後の B 細胞免疫寛容

研究分担者 瀧本 康史 慶應義塾大学小児外科 専任講師

研究要旨 ABO 不適合肝移植はその成績が不良なために成人では禁忌とされていた。しかし、B 細胞除去抗体であるリツシマブと PG・FOY・steroid の門脈内注入療法（以下門注療法）により著名な成績の改善がみられている。本邦の場合、生体肝移植が多いため ABO 不適合肝移植は避けて通れない課題である。そのためウイルス肝炎患者において移植後の再発防止のためのドナーNK 療法が ABO 不適合肝移植の際のプロトコール（リツシマブ＋門脈内注入療法）にどのような影響を与えるかを把握することは重要である。そのためウイルス肝炎患者でこのプロトコール後の移植後の経過と T ならびに B 細胞免疫状態をヒト化免疫不全マウスを使用して検討した。

A. 研究目的

ABO 不適合肝移植はその成績が不良なために成人では禁忌とされていた。しかし、B 細胞除去抗体であるリツシマブと PG・FOY・steroid の門脈内注入療法（以下門注療法）により著名な成績の改善がみられている。肝炎患者において ABO 不適合肝移植の後に NK 療法を行う際にリツキシマブ＋門注療法がどのような影響を与えるかを把握するために肝炎患者でこのリツキシマブ＋門注療法を行った患者の移植後の経過と B 細胞免疫寛容をヒト化免疫不全マウスを使用して検討した。

B. 研究方法

慶應義塾大学にて ABO 不適合移植移植を行った患者のうち肝炎患者（C 型肝炎、B 型肝炎）に対して移植後の経過を血液データ、場合によっては肝生検を行い評価した（demography 参照）。

また B 細胞免疫寛容の確認のため肝炎移植患者の末梢血単核球を免疫不全マウスに移植して、ドナー血液型にて感作した後に抗ドナー抗体産生能を ELISA 法にて測定した（図 1 参照）。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学倫理委員会での承諾を得た後に、

患者の同意を得た。

C. 研究結果

肝炎患者に対するリツキシマブ＋門注療法（PG・FOY・steroid）により急性拒絶の頻度が高くなることもなく、肝炎の再発・悪化ならびに合併症の増多を招くこともなかった。また成人肝炎ウイルスに対する ABO 不適合肝移植においても免疫不全マウスに移入したレシピエントの B 細胞はドナーの血液型感作に対して抗ドナー血液型抗体を産生することはなく、ドナー血液型抗原に反応する B 細胞が depletion の機序によって免疫寛容になることが示唆された（図 2 参照）。

D. 考察

C 型・B 型肝炎ウイルスに対する ABO 不適合肝移植においてリツキシマブ＋門注療法（PG・FOY・steroid）が NK 細胞療法についてどのような影響を持つか、また T 細胞ならびに B 細胞の免疫に対する影響を確認することが今後の研究に重要である。

E. 結論

成人肝炎ウイルスに対する ABO 不適合肝移植においてもドナーの血液型に反応する B 細胞

が depletion の機序によって免疫寛容になることが示唆された。

リツキサン+門注療法 (PG・FOY・steroid) による液性拒絶に対する予防プロトコールは肝炎の再発・悪化ならびに合併症の増多を招くことはなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hibi T, Tanabe M, Hoshino K, Fuchimoto Y, Kawachi S, Itano O, Obara H, Shinoda M, Shimojima N, Matsubara K, Morikawa Y, Kitagawa Y. Cyclosporine A-based immunotherapy in adult living donor liver transplantation: accurate and improved therapeutic drug monitoring by 4-hr intravenous infusion. *Transplantation*. 2011 Jul 15;92(1):100-5.

2. 富田紘史, 下島直樹, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 瀧本康史, 星野健, 津崎晃一, 森川康英. 総排泄腔奇形根治術後遠隔期に発症し、診断に苦慮した慢性腹痛・腹壁痛: ACNES (abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome) の 1 例. *日本小児外科学会雑誌*. 2011; 47(6): 948-952.

3. 富田紘史, 星野健, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, 瀧本康史, 田波穰, 森川康英. 【小児における消化管機能障害の診断と治療】 小児慢性便秘における evoked-HAPC 測定の有用性. *小児外科*. 2011; 43(6): 606-611.

4. 上野滋, 森川康英, 岩井潤, 奥山直樹, 越永従道, 鈴木則夫, 高松英夫, 田口智章, 瀧本康史, 松藤凡, 八木誠, 直腸肛門奇形研究科 JASGAP 委員会. 患者の QOL に与える影響を考慮した新たな排便機能評価試案の検討(第 1 報). *日本小児外科学会雑誌* 2011; 47(1): 35-46.

2. 学会発表

1. Fuchimoto Y, Yamada Y, Tanabe M, Hoshino K, Matsubara K, Shimojima N, Shinoda M, Obara H, Itano O, Kawachi S, Kitagawa Y, Ohdan H, Morikawa Y : Mechanism of donor-specific B-cell tolerance after ABO-incompatible infant liver transplantation. : 6th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Montreal : 2011.06

2. Hoshino K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Tanabe M, Kitagawa Y, Morikawa Y. : Successful living donor liver transplantation for extrahepatic biliary atresia (post Kasai produce) accompanied by complex congenital heart anomalies with severe shunt. : 6th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Montreal : 2011.06

3. 瀧本康史, 田邊稔, 星野健, 河地茂行, 板野理, 尾原秀明, 北川雄光, 黒田達夫, 河合達郎, SachsDavid. 各臓器移植における免疫寛容 ドナー特異的免疫寛容の誘導 operational tolerance から mixed chimerism まで. 第 47 回日本移植学会. 仙台, 2011.

4. 藤村知賢, 河地茂行, 藤崎洋人, 小野嘉大, 松原健太郎, 下島直樹, 篠田昌宏, 尾原秀明, 板野理, 瀧本康史, 田邊稔, 星野健, 森川康英, 北川雄光. 当科での生体肝移植後の C 型肝炎再発に対する戦略. 第 111 回日本外科学会総会、東京. 2011.

5. 田邊稔, 尾原秀明, 河地茂行, 板野理, 篠田昌宏, 松原健太郎, 大島剛, 小野嘉大, 谷紀幸, 西山亮, 藤崎洋人, 三原規奨, 一坂俊介, 藤村知賢, 門多由恵, 下島直樹, 瀧本康史, 星野健, 森川康英, 北川雄光. 血管再建を伴う肝切除の手技上の工夫とその意義 生体肝移植における肝動脈再建 HAT を防ぐ工夫とトラブルシューティング. 第 111 回日本外科学会総会、東京. 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中純子	肝炎ウイルスの感染予防について	泉 並木	ガイドライン/ガイドランス 慢性肝炎	日本医事新報社	東京	2011	14-19
田中純子、片山恵子	Ⅱ.C型肝炎 我が国におけるC型肝炎の疫学-国際比較を含めて-		新時代のウイルス性肝炎学	日本臨牀増刊号	大阪	2011	15-22
田中純子、松尾順子	Ⅲ.B型肝炎 我が国におけるB型肝炎の疫学-国際比較を含めて-		新時代のウイルス性肝炎学	日本臨牀増刊号	大阪	2011	327-334

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
Tanaka Y, Tashiro H, Onoe T, Ide K, Ishiyama K, <u>Ohdan H.</u>	Optimization of immunosuppressive therapy based on a multiparametric mixed lymphocyte reaction assay reduces infectious complications and mortality in living donor liver transplant recipients.	Transplant Proc.	44(2)	555-559	2012
Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, <u>Ohdan H.</u>	Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection.	Ann Surg Oncol.	19(2)	418-425.	2012
Kajitani K, Tanaka Y, Arihiro K, Kataoka T, <u>Ohdan H.</u>	Mechanistic analysis of the antitumor efficacy of human natural killer cells against breast cancer cells.	Breast Cancer Res Treat.		Epub ahead of print.	2012
小林剛, <u>大段秀樹.</u>	肝癌の治療 Up to date 肝癌再発予防	外科治療	105(5)	467-474	2011
Tashiro H, Ishiyama K, Ohira M, Igarashi Y, Tahara H, Ide K, Onoe T, Tanaka Y, <u>Ohdan H.</u>	Impact of adjuvant immunotherapy using liver allograft-derived lymphocytes on bacteremia in living-donor liver transplantation.	Transplantation.	92(5)	575-580	2011
Kobayashi T, Itamoto T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, <u>Ohdan H.</u>	Tumor-related factors do not influence the prognosis of solitary hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18(5)	689-699.	2011
Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, <u>Ohdan H.</u>	Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: Comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection.	J Surg Oncol	104(1)	3-9	2011
Amano H, Tashiro H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Itamoto T, Asahara T, <u>Ohdan H.</u>	Significance of platelet count in the outcomes of hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria.	J Gastrointest Surg	15(7)	1173-1181	2011

Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Dorskali M, Tashiro H, <u>Ohdan H</u> .	Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function.	J Transplant		Epub ahead of print.	2011
Amano H, Hino H, Tateno C, Emoto K, Imaoka Y, Yamasaki C, Itamoto T, Tashiro H, Asahara T, <u>Ohdan H</u> , Yoshizato K.	Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure.	J Surg Res	167(1)	e29-37	2011
Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, <u>Ohdan H</u> .	Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma classified as Child-Pugh class B.	World J Surg	35(4)	834-841	2011
Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, Imamura M, Hiraga N, Kawakami Y, Aimitsu S, Kao JH, Kubo M, Tsunoda T, Kumada H, Nakamura Y, Hayes CN, <u>Chayama K</u>	IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy--fine-mapping and replication study in Asian populations.	J Gen Virol	92	1071-1081	2011
Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, <u>Chayama K</u>	Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b.	J Hepatol.	54(3)	408-414	2011
Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, <u>Chayama K</u> .	IL28 Variation Affects Expression of Interferon Stimulated Genes and Effect of Peg-Interferon and Ribavirin Therapy	J Hepatol.	54(6)	1094-1101	2011
Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, <u>Chayama K</u>	Impact of viral amino acid substitutions and host IL28B polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus.	Hepatology	54(3)	764-71	2011
Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, <u>Ohdan H</u> , <u>Chayama K</u>	IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Viral Hepatol	18(10)	550-560	2011

Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi R.U, Takata T, Shimamoto A, Ochiya T, <u>Tahara H.</u>	miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence,	The Journal of cell biology	193	409-424	2011
<u>Tahara H.</u>	Telomere G-overhang length measurement method 2: G-tail telomere HPA	Methods Mol Biol	735	55-61	2011
Matsumoto Y. Miyamoto T. Sakamoto H. Izumi H. Nakazawa Y. Ogi T. <u>Tahara H.</u> Oku S. Hiramoto A. Shiiki T. Fujisawa Y. Ohashi H. Sakemi Y. Matsuura S.	Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly	DNA repair	10	314-321	2011
<u>Tanaka J</u> , Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale	Intervirolgy	54(4)	185-195	2011
Tomoguri T, Katayama K, <u>Tanaka J</u> , Yugi H , Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Interferon Alone or Combined with Ribavirin for Acute Prolonged Infection with Hepatitis C Virus in Chimpanzees	Intervirolgy	54(4)	229-232	2011
Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, <u>Tanaka J</u> , Yoshizawa H	Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus	J Gastroenterol	46	536-544	2011
Sugiya N, Nakashima, Takasugi N, Kawai A, Kiribayashi K, <u>Tanaka J</u> , Kohno N, Yorioka N	Endogenous estrogen may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients throughout life.	Osssteoporos	22	1573-1579	2011
松尾順子、 <u>田中純子</u>	C型肝炎ウイルスキャリアの慢性肝炎発症率	日本医事新報	4551	50-51	2011
<u>田中純子</u> 、片山恵子	B型肝炎 C型肝炎の疫学	Medical Practice	28(8)	1347-1353	2011
<u>田中純子</u> 、小山富子、相崎英樹	C型肝炎ウイルス (HCV) による感染	臨床とウイルス	40 (1)	28-35	2012
<u>田中純子</u>	肝癌の疫学と対策	内科 特集 肝癌 診療の最前線-知っておきたい診断・治療の新情報-	109 (3)	386-392	2012

Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Ohshita H, <u>Tateno C</u> , Horie T, Kitamura S, Ohta S.	Prediction of In Vivo Hepatic Clearance and Half-life of Drug Candidates in Human using Chimeric Mice with Humanized Liver.	Drug Metab Dispos	40	322-328	2012
Hasegawa M, Tahara H, Inoue R, Kakuni M, <u>Tateno C</u> , Ushiki J.	Investigation of Drug-drug Interactions Caused by Human Pregnane X Receptor-mediated Induction of Cytochrome P450 3A4 and 2C Subfamilies in Chimeric Mice with a Humanized Liver.	Drug Metab Dispos	40	474-480	2012
Shindo H, Yasui K, Yamamoto K, Honma K, Yui K, Kohno T, Ma Y, Chua KJ, Kubo Y, Aihara H, <u>Ito, T</u> , Nagayasu T, Matsuyama T, Hayashi H	Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel.	Cytokine	56	564-572	2011
Katoh Y, Ikura T, Hoshikawa Y, Tashiro S, <u>Ito T</u> , Ohta M, Kera Y, Noda T, Igarashi K.	Methionine Adenosyltransferase II Serves as a Transcriptional Corepressor of Maf Oncoprotein.	Mol Cell	41	554-566	2011
Hibi T, Tanabe M, Hoshino K, <u>Fuchimoto Y</u> , Kawachi S, Itano O, Obara H, Shinoda M, Shimojima N, Matsubara K, Morikawa Y, Kitagawa Y.	Cyclosporine A-based immunotherapy in adult living donor liver transplantation: accurate and improved therapeutic drug monitoring by 4-hr intravenous infusion.	Transplantation.	92(1)	100-5	2011
上野滋, 森川康英, 岩井潤, 奥山直樹, 越永従道, 鈴木則夫, 高松英夫, 田口智章, <u>瀧本康史</u> , 松藤凡, 八木誠, 直腸肛門奇形研究科 JASGAP 委員会	患者の QOL に与える影響を考慮した新たな排便機能評価試案の検討(第1報)	日本小児外科学会雑誌	47(1)	35-46	2011
富田紘史, 星野健, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, <u>瀧本康史</u> , 田波穰, 森川康英	【小児における消化管機能障害の診断と治療】小児慢性便秘における evoked-HAPC 測定の有用性	小児外科	43(6)	606-611	2011
富田紘史, 下島直樹, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, <u>瀧本康史</u> , 星野健, 津崎晃一, 森川康英	総排泄腔奇形根治術後遠隔期に発症し、診断に苦慮した慢性腹痛・腹壁痛: ACNES(abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome) の1例	日本小児外科学会雑誌	47(6)	948-952	2011