

② 生体肝移植後 HCV 再感染例におけるレシピエントの IL28B 遺伝子多型(SNP), 肝内 ISGs と IFN の治療効果との関係についても検討を開始した. 肝移植後の C 型肝炎再発に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の治療反応性と IL28B 遺伝子多型(SNP) との関連では, IL28B メジャーアレル型では SVR 率が有意に高いことが示されているため, 当科における生体肝移植後 HCV 再発症例におけるレシピエント自身の IL28B 遺伝子多型 (SNP) と Peg-IFN/RBV 療法の治療成績について検討した. その結果, 当科における C 型肝炎硬変生体肝移植後 HCV 再感染症例においては, IL-28B メジャーアレル型の Peg-IFN/RBV 療法の治療効果はきわめて良好であり, 63.6% (7/11 例) で SVR が得られた. メジャーアレル症例の中には治療効果が期待できたにもかかわらず, やむを得ない理由で IFN 治療を中止した症例も含まれているため, さらに高い奏効率が期待できるものと推察される. 一方, IL28B マイナーアレル型では SVR は 1 例も認められず, 治療成績はきわめて不良であった. この結果はこれまでの報告と比べて, より明瞭なものであり, ドナー側の因子を無視できるほどのインパクトがある. 今後は,

IL28B 遺伝子多型(SNP), IL28 と ISGs との関係について検討を進めていく予定である.

(倫理面への配慮: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号), 疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号), 臨床研究に関する倫理指針(平成 10 年厚生労働省告示第 415 号)を遵守し, 当院倫理委員会の承認を得た後, 患者の承諾を得て研究を行っている.)

#### D. 考察

当施設で詳細な検討を行った結果, IFN 治療抵抗性のウイルス側の因子としては, ISDR 変異が有意な規定因子であったが, 宿主側の因子としては, 肝内での ISGs の発現と宿主の IL28B 遺伝子多型が独立した有意な規定因子であることが判明した. 生体肝移植レシピエントにおいても, レシピエント自身の IL28B 遺伝子多型が大きく影響していたことは興味深い. 今回, 網羅的遺伝子解析の結果, 各種 ISGs の中で指標として有用だったのは Mx1, IFI44, IFIT1 の 3 つの遺伝子であった. IFN 治療抵抗例では ISGs が高発現していたが, その理由として IL28B 遺伝子多型が深く関与していることは明白だが, IL28B メジャーア

レル型にも高発現している症例が含まれていた。また ISGs の発現レベルが、肝と末梢血で大きく異なっていた。IL28B 遺伝子多型、ISGs 発現との関係についてさらに詳細な検討を進め、C 型肝炎における IFN 治療抵抗性の宿主側の因子とそのメカニズムについての探索を行う必要がある。

#### E. 結論

- ① Genotype 1 型の C 型肝炎患者において、肝内の ISGs の高発現症例は Peg-IFN/RBV 療法に抵抗性に関与する。IL28B マイナーアレル型は Peg-IFN/RBV 治療に抵抗性であるとともに肝内での ISGs の発現が高い。また、ISGs の高発現と IL28B 遺伝子多型は、IFN 治療抵抗性にそれぞれ独立した寄与因子である。

- ② Genotype 1 型の C 型肝炎生体肝移植レシピエントにおいても、レシピエントの IL28B マイナーアレル型は Peg-IFN/RBV 治療に抵抗性であった。今後は IL28B 遺伝子多型と ISGs と関係についても検討を進める。

#### F. 研究発表

##### [学会発表]

1. 柿木嘉平太, 高村博之, 太田哲生, 金子周一他: 生体肝移植後 HCV 再感染例における IL28B 遺伝子多型と IFN 治療効果の検討. 第 53 回日本消化器病学会大会, マリンメッセ福岡, 2011.10.22.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし。

## 肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した 臨床的ならびに基礎的研究

－疾患関連タンパク質の解析基盤の研究－

研究分担者 朝長 毅 独立行政法人医薬基盤研究所 創薬基盤研究部  
プロテオームリサーチプロジェクト  
プロジェクトリーダー

### 研究要旨

C型肝硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプル間のタンパク質発現を比較定量することを目的として、初年度は、試料の前処理、標識、質量分析、データ解析の各段階における多検体試料への対応、最適化を行った。さらに各サンプルを2検体ずつ解析することでシステムの有用性を検証した。その結果、あわせて 1688 タンパク質を同定し、各サンプル間で発現量に差のあるタンパク質を抽出できることを確認した。

### A. 研究目的

近年、疾患プロテオミクスという新たな分野が開拓され、様々な疾患の原因やその診断マーカーを探索するために、主に質量分析計を用いたプロテオミクスの手法が取り入れられている。このような動向の背景として、安定同位体標識技術を用いた定量技術の開発、質量分析計の高感度化などの技術開発により、生体試料中のタンパク質を一度に数多く定量することが可能になったことが挙げられる。しかし、臨床サンプルについては、サン

ル量に限界があること、サンプル間のばらつきが大きいことなど、代謝標識ができないこと、多検体解析に対応する必要があること、など培養細胞や実験動物サンプルと比較して、プロテオーム解析に求められる難易度が高い。そこで本研究においては、定量的プロテオミクスの手法を駆使することによって、C型肝硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプル間のタンパク質発現を大規模に比較定量し、肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化に資す

る情報を得ることを目的とする。本年度は多検体臨床サンプルを用いたプロテオーム解析システムの構築ならびにその実用性の検証を目的として、具体的には以下の手順で研究を遂行した。

①サンプルの破碎・タンパク質抽出・サンプルの品質検査、②タンパク質の消化・安定同位体タグによるサンプルの標識、③陽イオン交換カラムによる分画、④液体クロマトグラフ質量分析・データ解析。次項にその詳細を記す。

## B. 研究方法

### ① サンプルの破碎・タンパク質抽出・ サンプルの品質検査

京都大学病院にて手術を受けたC型肝硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプルを、粉末状に破碎後、Phase Transfer Surfactant 法を用いて抽出されたタンパク質に対してトリプシンで消化を行った。また抽出されたタンパク質はSYPRO Ruby 染色を行い、サンプルの品質検査を同時に行った。

### ② タンパク質の消化・安定同位体タグ によるサンプルの標識

アミン特異的安定同位体標識タグである iTRAQ 試薬を用いて、タンパク質を消化した各サンプル中のペプチドを標識した。

### ③ 陽イオン交換カラムによる分画

標識ペプチドは、陽イオン交換カラム (ZORBAX 300SCX, Agilent) で 20 分画した後に C18 StageTip を用いて脱塩濃縮し、液体クロマトグラフ質量分析に供した。

### ④ 液体クロマトグラフ質量分析・ データ解析

LC (AMR, Paradigm)-MS/MS (AB Sciex, Qstar Elite) を用いて、各分画中の標識ペプチドを分析した。データ解析は解析ソフト Mascot Daemon (version 2.3) と Proteome Discoverer (version 1.3) を用いて、ペプチド・蛋白質の偽陽性同定率が 1%以下となるように解析した。

(倫理面への配慮)

京都大学医学研究科による審査で承認された方法で採取保管され、検体の個人情報が出ることがないように匿名化が厳重に行われるように配慮した患者の手術検体を用いた。

## C. 研究結果

C型肝硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプル各 2 検体をプロテオーム解析した結果、合計して 1688 タンパク質を同定した。そのうち、C型肝硬変・肝癌非発症サンプルとC型肝硬変・肝癌発症サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 19 個、C型

肝硬変・肝癌非発症サンプルと正常肝サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 174 個、C型肝硬変・肝癌発症サンプルと正常肝サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 337 個同定した。

#### D. 考察

正常組織と疾患組織の間で発現差のあるタンパク質を特定するための技術基盤を構築し、検証実験を行った。その結果、変動したタンパク質が複数同定されたが、今後解析サンプル数を増やすことで、より精確に変動タンパク質群を特定することが次の課題である。

#### E. 結論

臨床検体を用いたタンパク発現定量解析システムを試行し、運用できることを確認した。さらに解析検体数を増やすことで、個体差の影響を軽減させると予想される。本研究で確立された手法は普遍的であり、様々な臨床検体を用いたバイオマーカー探索への貢献が期待される。

#### F. 研究発表

##### [論文発表]

1. Guo F., Hiroshima K., Wu D., Satoh M., Abulazi M., Yoshino I., Tomonaga T., Nomura F., Nakatani Y. Prohibitin in squamous cell carcinoma of the lung: Its

expression and possible clinical significance. Human pathology in press.

2. Abulazi M., Tomonaga T.\*, Satoh M., Sogawa K., Matsushita K., Koderu Y., Obul J., Takano S., Yoshitomi H., Miyazaki M., Nomura F. The Application of a Three-Step Proteome Analysis for Identification of New Biomarkers of Pancreatic Cancer. Int J Proteomics in press.
3. Katada K., Tomonaga T.\*, Satoh M., Matsushita K., Tonoike Y., Koderu Y., Hanazawa T., Nomura F., Okamoto Y. Plectin promotes migration and invasion of cancer cells and is a novel prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma. J Proteomics 2012;75(6): 1803-15.
4. Hosako M., Muto T., Nakamura Y., Tsuta K., Tochigi N., Tsuda H., Asamura H., Tomonaga T., Kawai A., Kondo T. Proteomic study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker. J Proteomics 2012;75(3): 833-44.
5. Wu D., Matsushita K., Matsubara H., Nomura F., Tomonaga T.\*. An alternative splicing isoform of eukaryotic initiation factor 4H promotes tumorigenesis in vivo and is a potential therapeutic target for human cancer. Int J Cancer 2011;128(5): 1018-30.

6. Tonoike Y., Matsushita K., Tomonaga T., Katada K., Tanaka N., Shimada H., Nakatani, Y., Okamoto, Y., Nomura, F. Adhesion molecule periplakin is involved in cellular movement and attachment in pharyngeal squamous cancer cells. BMC Cell Biol 2011;12:41.
7. Sogawa K., Kodera Y., Noda K., Ishizuka Y., Yamada M., Umemura H., Maruyama, K., Tomonaga, T., Yokosuka, O., Nomura, F. The measurement of a fibrinogen alpha C-chain 5.9kDa fragment (FIC 5.9) using MALDI-TOF MS and a stable isotope-labeled peptide standard dilution. Clin Chim Acta 2011;412(11-12):1094-9.
8. Muto T., Taniguchi H., Kushima R., Tsuda H., Yonemori H., Chen C., Sugihara, Y., Sakamoto, K., Kobori, Y., Palmer, H., Nakamura, Y., Tomonaga, T., Tanaka, H., Mizushima, H., Fujita, S., Kondo, T. Global expression study in colorectal cancer on proteins with alkaline isoelectric point by two-dimensional difference gel electrophoresis. J Proteomics 2011;74(6): 858-73.
- 年 7 月 28-30 日.
3. 朝長 毅: 大規模定量プロテオミクスによる疾患バイオマーカー探索. 第 131 回質量分析関西談話会, 大阪, 2011 年 11 月 12 日.
4. 朝長 毅: 近年のプロテオーム解析技術の進歩と循環器病研究への応用. 第 11 回 Cardiovascular Frontier Conference, 東京, 2011 年 11 月 19 日.
5. 足立 淳: Bioinformatics -GO annotation-. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
6. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: 大規模リン酸化プロテオーム解析による癌転移に関わる新規リン酸化シグナルの探索. 第 63 回日本細胞生物学会大会, 北海道, 2011 年 6 月 27-29 日
7. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅記, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: DNA 損傷応答におけるリン酸化・ユビキチン化プロテオーム定量解析. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
8. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
9. 久家貴寿, 鳴海良平, 村上達夫, 足立 淳, 白水 崇, 小寺義男, 松原久裕, 松本雅記, 中山敬一, 朝長 毅: 大腸がん手術組織標本の定量的リン酸化プロテオーム解析. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
10. 越中屋里香, 久家貴寿, 足立 淳, 朝長 毅: 大腸癌組織の細胞核プロテオーム解析による染色体不安定性に関連するタンパク質の探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.

#### [学会発表]

1. 朝長 毅: 大規模定量プロテオミクスを用いた疾患バイオマーカー探索と SRM を基盤とした実用化へのアプローチ. 第 9 回北里疾患プロテオーム研究会, 東京, 2011 年 7 月 27 日
2. 朝長 毅: 定量プロテオミクス. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011

11. 久米秀明, 鳴海良平, 渡邊史生, 石濱 泰, 松原久裕, 小寺義男, 朝長 毅: 大腸癌バイオマーカーとなる膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM による検証. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
12. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: ヒト大腸癌臨床検体を用いたリン酸化プロテオーム解析による新規転移因子の探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
13. 村岡 賢, 久米秀明, 渡邊史生, 川崎直子, 足立 淳, 鳴海良平, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: 乳癌膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM 解析による検証. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
14. 川崎直子, 平野賢一, 原 康洋, 足立 淳, 朝長 毅: プロテオミクス、トランスクリプトミクスを用いた中性脂肪蓄積心筋血管症のバイオマーカー探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
15. 渡邊史生, 田上真次, 佐野聖三, 熊谷久美子, 常見雅彦, 大河内正康, 朝長 毅: SISCAPA-SRM を用いた血漿中に pM レベルで存在するアルツハイマー病バイオマーカーペプチド APL1 $\beta$  の絶対定量. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
16. 佐野聖三, 田上真次, 大河内正康, 熊谷久美子, 常見雅彦, 小寺義男, 朝長 毅: SISCAPA-SRM を用いた血漿中のアルツハイマー病バイオマーカーペプチド APL1 $\beta$  定量のための前処理法の検討. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
17. 足立 淳, 久家貴寿, 白水 崇, 中山敬一, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: Global phosphorylation and ubiquitination dynamics in DNA-damage response network. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
18. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
19. 久米秀明, 松原久裕, 小寺義男, 朝長 毅: 膜タンパク質の大規模プロテオーム解析による大腸癌バイオマーカーの探索と SRM 法を用いた検証. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
20. 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 松原久裕, 中山敬一, 小寺義男, 朝長 毅: 大腸癌の定量的リン酸化プロテオーム解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
21. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: Phosphoproteomic analysis of human colorectal cancer tissues for exploring a novel cancer metastatic biomarker. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
22. Satoshi Muraoka, Hideaki Kume, Jun Adachi, Yasuhide Miyamoto, Kikuya Kato, Yoshio Kodera, Takeshi Tomonaga: A strategy for Shotgun Proteomics and SRM-based systematic validation of membrane proteins in breast cancer tissues. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
23. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅紀, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011

- 年 10 月 3-5 日.
24. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅記, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉毅, 高田穰, 朝長 毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  25. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  26. 久米秀明, 鳴海良平, 渡邊史生, 石濱 泰, 松原久裕, 小寺義男, 福岡順也, 朝長 毅: 大腸癌組織膜タンパク質の大規模プロテオーム解析によるバイオマーカー探索と SRM/MRM 法を用いた定量法の確立および診断への応用. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  27. 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 村上達夫, 松原久裕, 松本雅記, 中山敬一, 福岡順也, 朝長 毅: 定量的リン酸化プロテオミクスとバイオインフォマティクスを用いた大腸がんリン酸化シグナル伝達機構の包括的理解. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  28. 村岡 賢, 久米秀明, 渡邊史生, 川崎直子, 足立 淳, 鳴海良平, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: 乳癌膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM/MRM を用いたバイオマーカー候補タンパク質の検証および予後予測診断への応用. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  29. 村上達夫, 鳴海良平, 久家貴寿, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: SRM/MRM 法を用いたリン酸化ペプチドの定量法の確立. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  30. 川崎直子, 平野賢一, 原 康洋, 足立 淳, 白水 崇, 朝長 毅: プロテオミクス、トランスクリプトミクスを用いた中性脂肪蓄積心筋血管症のバイオマーカー探索. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
  31. 渡邊史生, 田上真次, 佐野聖三, 熊谷久美子, 常見雅彦, 大河内正康, 朝長 毅: Immuno-SRM/MRM を用いた新規アルツハイマー病血漿バイオマーカーペプチド APL1 $\beta$  の絶対定量法の確立と臨床応用. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし。



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

## 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
該当なし							

### 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
Ohe H, Li Y, Nafady-Hego H, Kayo W, Sakaguchi S, Wood K, Calne R, <u>Uemoto S</u> , Koshihara T.	Minimal but essential doses of immunosuppression: a more realistic approach to improve long-term outcomes for pediatric living-donor liver transplantation.	Transplantation	91(7)	808-810	2011
Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, <u>Uemoto S</u> , Chin K.	Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation.	Liver Transpl	17(2)	144-148	2011
Vikram R, <u>Uemoto S</u> .	Management of ABO-incompatible living-donor liver transplantation: past and present trends.	Surg Today	41(3)	317-322	2011
Yagi S, Doorschodt BM, Afify M, Klinge U, Kobayashi E, <u>Uemoto S</u> , Tolba RH.	Improved preservation and microcirculation with POLYSOL after partial liver transplantation in rats.	J Surg Res	167(2)	e375-383	2011
Noma S, Hayashi A, Uehara M, <u>Uemoto S</u> , Murai T.	Comparison between psychosocial long-term outcomes of recipients and donors after adult-to-adult living donor liver transplantation.	Clin Transplant	25(5)	714-720	2011

Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, Sakamoto S, Kasahara M, Ogawa K, Miyagawa-Hayashino A, Yonekawa Y, Yorifuji T, Watanabe K, Doi H, Nguyen JH, Chen F, Baine AM, Gardner LB, <u>Uemoto S.</u>	Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan.	Clin Transplant	25(5)	776-785	2011
Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, Hata K, Kawaguchi Y, Ueda M, Mori A, Segawa H, Yurugi K, Takada Y, Egawa H, Yoshizawa A, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Chen F, Baine AM, Gardner LB, <u>Uemoto S.</u>	Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan.	World J Gastroenterol	17(14)	1848-1857	2011
Nafady-Hego H, Elgendy H, Moghazy WE, Fukuda K, <u>Uemoto S.</u>	Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: an 11-year single-center experience.	Liver Transpl	17(8)	976-984	2011
Ogawa E, Hori T, Doi H, Segawa H, <u>Uemoto S.</u>	Living-donor liver transplantation for moderate to severe porto-pulmonary hypertension accompanied by pulmonary arterial hypertension: a single-center experience over 2 decades in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Nov 16,	In press	2011 Epub
Baine AM, Hori T, Chen F, Gardner LB, <u>Uemoto S.</u> , Nguyen JH.	Fulminant liver failure models with subsequent encephalopathy in the mouse.	Hepatobiliary Pancreat Dis Int	10(6)	611-619	2011

Muraki Y, Usui M, Isaji S, Mizuno S, Nakatani K, Yamada T, Iwamoto T, <u>Uemoto S</u> , Nobori T, Okuda M.	Impact of CYP3A5 genotype of recipients as well as donors on the tacrolimus pharmacokinetics and infectious complications after living-donor liver transplantation for Japanese adult recipients.	Ann Transplant	16(4)	55-62	2011
Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Iida T, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata K, Yagi S, Egawa H, <u>Uemoto S</u> .	Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab.	Transplantation	93(1)	99-105	2012
Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Zhao X, Sakaguchi S, <u>Uemoto S</u> , Bishop GA, Koshiba T.	Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match.	Transpl Int	25(1)	97-106	2012
Tanizawa K, Okamoto S, <u>Uemoto S</u> , Chin K.	Beneficial effects of continuous positive airway pressure therapy in a pediatric intestinal transplant recipient with obstructive sleep apnea.	Sleep Med	13(3)	321	2012
Mori A, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yagi S, Yoshizawa A, Isoda H, Shibata T, <u>Uemoto S</u> .	Standard of hepatic vein reconstruction with patch plasty using native portal vein in adult living donor liver transplantation.	Liver Transpl	18(5)	602-607	2012
Yano I, Masuda S, Egawa H, Sugimoto M, Fukudo M, Toshida Y, Hashi S, Yoshizawa A, Ogura Y, Ogawa K, Mori A, Kaido T, <u>Uemoto S</u> , Inui K.	Significance of trough monitoring for tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in adult patients undergoing primary living-donor liver transplantation.	Eur J Clin Pharmacol	68(3)	259-266	2012

Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, Yagi S, <u>Uemoto S.</u>	Living donor liver transplantation for recurrence hepatocellular carcinoma after liver resection.	Surgery	151(1)	55-60	2012
Hori T, <u>Uemoto S</u> , Gardner LB, Sibulesky L, Ogura Y, Nguyen JH.	Left-side grafts for living-donor liver transplantation and split grafts for deceased-donor liver transplantation: their impact on long-term survival.	Clin Res Hepatol Gastroenterol	36(1)	47-52	2012
Srinivasan PK, Yagi S, Doorschodt B, Nagai K, Afify M, <u>Uemoto S</u> , Tolba R.	Impact of venous systemic oxygen persufflation supplemented with nitric oxide gas on cold-stored, warm ischemia-damaged experimental liver grafts.	Liver Transpl	18(2)	219-225	2012
Ogawa E, Hori T, Doi H, Segawa H, <u>Uemoto S.</u>	Living-donor liver transplantation for moderate to severe porto-pulmonary hypertension accompanied by pulmonary arterial hypertension: a single-center experience over 2 decades in Japan.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Nov 16,	Epub	2011
Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, <u>Uemoto S.</u>	Effects of post-transplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing hydrolyzed whey peptide after liver transplantation.	World J Surg	Feb 29	Epub	2012
<u>Ueda Y</u> , <u>Marusawa H</u> , Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T.</u>	De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation	Antivir Ther.	16(4)	479-487	2011

Nasu A, <u>Marusawa H</u> , <u>Ueda Y</u> , Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, <u>Chiba T</u> .	Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing.	PLoS One	6(9)	e24907	2011
Egawa H, <u>Ueda Y</u> , Ichida T, Teramukai S, Nakanuma Y, Onishi S, Tsubouchi H.	Risk Factors for Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis after Living Donor Liver Transplantation in Japanese Registry.	Am J Transplant.	11(3)	518-527	2011
Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yoshizawa A, <u>Ueda Y</u> , Ichida T, Ueno Y, <u>Uemoto S</u> , Harada K, Nakanuma Y.	Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation relates to its rapidly progressive course.	.Hum Pathol	42(9)	1329-1336	2011
Kim SK, <u>Marusawa H</u> , Eso Y, Nishikawa H, <u>Ueda Y</u> , Kita R, Kimura T, <u>Chiba T</u> , Osaki Y, Kudo M.	Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study.	Digestion.	84 (suppl1)	43-49	2011
Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, <u>Chiba T</u> , <u>Higuchi S</u> , Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H.	Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety.	J Translational Med	9	55	2011

Osaki Y, <u>Ueda Y</u> , <u>Marusawa H</u> , Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, <u>Chiba T</u> .	Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: A single center study.	J Gastroenterol.	47(4)	444-451	2012
<u>Ueda Y</u> , <u>Marusawa H</u> , Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u> .	Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.	J Viral Hepat.	19(1)	32-38	2012
Nishijima N, <u>Marusawa H</u> , <u>Ueda Y</u> , Takahashi K, Nasu A, Osaki Y, Kou T, Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u> .	Dynamics of Hepatitis B Virus Quasispecies in Association with Nucleos(t)ide Analogue Treatment Determined by Ultra-Deep Sequencing.	PLoS One.	7(4)	e35052	2012
<u>Ueda Y</u> , <u>Marusawa H</u> , Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Nishijima N, <u>Chiba T</u> , <u>Uemoto S</u> .	Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation.	Hepatol Res		In press	2012
Aly HH, <u>Shimotohno K</u> , Hijikata M, Seya T.	In vitro models for the analysis of HCV life cycle.	Microbiol Immunol	56(1)	1-9	2012

Ujino S, Nishitsuji H, Sugiyama R, Suzuki H, Hishiki T, Sugiyama K, <u>Shimotohno K.</u> Takaku H.	The interaction between human initiation factor eIF3 subunit c and heat-shock protein 90: A necessary factor for translation mediated by the hepatitis C virus internal ribosome entry site	Virus Res	163(1)	390-395	2012
Shimizu Y, Hishiki T, Ujino S, Sugiyama K, Funmi K, <u>Shimotohno K.</u>	Lipoprotein components associated with hepatitis C virus is essential for virus infectivity.	Current Opinion in Virology	1(1)	19-26	2011
Aly HH, Oshiumi H, Shime H, Matsumoto M, Wakita T, <u>Shimotohno K.</u> Seya T.	Development of mouse hepatocyte lines permissive for hepatitis C virus (HCV).	PLoS One	6(6)	e21284	2011
Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, <u>Shimotohno K.</u> Fujita T, Murakami Y.	Dysregulation of IFN system can lead to poor response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C.	PLoS One	6(5)	e19799	2011
Morohashi K, Sahara H, Watashi K, Iwabata K, Sunoki T, Kuramochi K, Takakusagi K, Miyashita H, Sato N, Tanabe A, <u>Shimotohno K.</u> Kobayashi S, Sakaguchi K, Sugawara F.	Cyclosporin A associated helicase-like protein facilitates the association of hepatitis C virus RNA polymerase with its cellular cyclophilin B.	PLoS One	6(4)	e18285	2011
Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, <u>Shimotohno K.</u>	The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families.	PLoS One	6(1)	e16081	2011



Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, <u>Mori M</u> , Nagano H.	Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation.	J Surg Res	175(1)	138-148	2012
Marubashi S, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Doki Y, <u>Mori M</u> .	Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome.	Dig Dis Sci.	56(8)	2482-2490	2011
Marubashi S, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, <u>Mori M</u> .	Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma.	Ann Surg Oncol	18(8)	2200-2209	2011
Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, Wada H, Takeda Y, Eguchi H, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, <u>Mori M</u> .	Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: Experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein.	Hepato gastroenterol.	58(106)	503-507	2011
Marubashi S, Dono K, Nagano H, Asaoka T, Hama N, Kobayashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Monden M.	Efficacy of Minimal Dosage of Calcineurin Inhibitor for Living Donor Liver Transplant Recipients with Preoperative Renal Dysfunction.	Hepato gastroenterol	58(106)	508-511	2011
Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, <u>Mori M</u> , Nagano H.	Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in De Novo Liver Transplantation: A Single Center Cohort Study.	Hepato gastroenterol	59(116)	1184-1188	2012

永野浩昭、丸橋繁、小林省吾、和田浩志、江口英利、種村匡弘、土岐祐一郎、 <u>森 正樹</u> .	脳死肝移植の現状と問題点—これからの脳死移植—	日本消化器病学会誌	108(5)	735-742	2011
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	2011
Yanai H, Chiba S, Ban T, Nakaima Y, Onoe T, Honda K, <u>Ohdan H.</u> , Taniguchi T.	Suppression of immune responses by nonimmunogenic oligodeoxynucleotides with high affinity for high-mobility group box proteins (HMGBs).	Proc Natl Acad Sci U S A.	108(28)	11542-11547	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
Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, <u>Ohdan H.</u> , Chayama K.	Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery: Report of three patients with analysis of interleukin-28 polymorphism, hepatitis C virus core region and interferon-sensitivity determining region.	Hepatol Res.	41(11)	1126-1131	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> , Chayama K.	IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	J Viral Hepat.	18(10)	e550-560	2011
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
Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Onoe T, Tashiro H, <u>Ohdan H</u> , Chayama K.	IL28B SNP of donors and recipients can predict virological response to PEGIFN/RBV therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.	J Gastroenterol Hepatol.	Mar 20.	[Epub ahead of print]	2012
Guo F., Hiroshima K., Wu D., Satoh M., Abulazi M., Yoshino I., <u>Tomonaga T.</u> , Nomura F., Nakatani Y.	Prohibitin in squamous cell carcinoma of the lung: Its expression and possible clinical significance.	Human pathology	in press		2012
Abulaizi M., <u>Tomonaga T*</u> , Satoh M., Sogawa K., Matsushita K., Kodera Y., Obul J., Takano S., Yoshitomi H., Miyazaki M., Nomura F.	The application of a Three-Step Proteome Analysis for Identification of New Biomarkers of Pancreatic Cancer.	Int J Proteomics	in press		2012

Katada K., <u>Tomonaga T.*</u> , Sato M., Matsushita K., Tonoike Y., Kodera Y., Hanazawa T., Nomura F., Okamoto Y.	Plectin promotes migration and invasion of cancer cells and is a novel prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma.	J Proteomics	75(6)	1803-1815	2012
Hosako M., Muto T., Nakamura Y., Tsuta K., Tochigi N., Tsuda H., Asamura H., <u>Tomonaga T.</u> , Kawai A., Kondo T.	Proteomic study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker.	J Proteomics	75(3)	833-844	2012
Wu D., Matsushita K., Matsubara H., Nomura F., <u>Tomonaga T.*</u> .	An alternative splicing isoform of eukaryotic initiation factor 4H promotes tumorigenesis in vivo and is a potential therapeutic target for human cancer.	Int J Cancer	128(5)	1018-1030	2011
Tonoike Y., Matsushita K., <u>Tomonaga T.</u> , Katada K., Tanaka N., Shimada H., Nakatani, Y., Okamoto, Y., Nomura, F.	Adhesion molecule periplakin is involved in cellular movement and attachment in pharyngeal squamous cancer cells.	BMC Cell Biol	12	41	2011
Sogawa K., Kodera Y., Noda K., Ishizuka Y., Yamada M., Umemura H., Maruyama, K., <u>Tomonaga, T.</u> , Yokosuka, O., Nomura, F.	The measurement of a fibrinogen alpha C-chain 5.9kDa fragment (FIC 5.9) using MALDI-TOF MS and a stable isotope-labeled peptide standard dilution.	Clin Chim Acta	412 (11-12)	1094-1099	2011
Muto T., Taniguchi H., Kushima R., Tsuda H., Yonemori H., Chen C., Sugihara, Y., Sakamoto, K., Kobori, Y., Palmer, H., Nakamura, Y., <u>Tomonaga, T.</u> , Tanaka, H., Mizushima, H., Fujita, S., Kondo, T.	Global expression study in colorectal cancer on proteins with alkaline isoelectric point by two-dimensional difference gel electrophoresis.	J Proteomics	74(6)	858-873	2011