

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

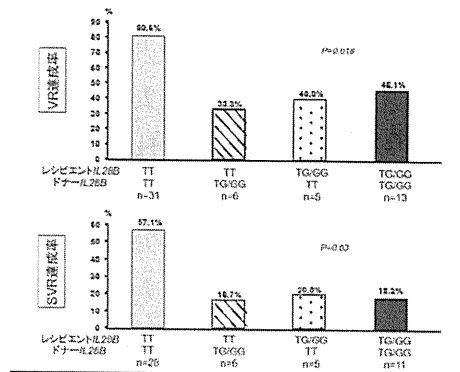
※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

1. Motomura T, Maehara Y (12/12), et al. The efficacy of splenectomy in preventing anaemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on ITPA genotype. *Hep Res*, in press.
2. Motomura T, Maehara Y (13/13), et al. The impact of IL28B genetic variants on recurrent hepatitis C in liver transplantation: significant lessons from a dual graft case. *Am J Transplant*. 2011 Jun;11(6):1325-9.
3. Takeishi K, Maehara Y (12/12), et al. De novo autoimmune hepatitis subsequent to switching from type 2b to type 2a alpha-pegylated interferon treatment for recurrent hepatitis C after liver transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2011 Jul;41(7):1016-9.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

当科で肝移植後 HCV 再発に対し PEG-IFN/RBV 療法を行った症例のうち、IL28B 遺伝子多型解析が可能であったレシピエント 77 例とそのドナー 53 例について、治療効果と遺伝子型の相関を図 3 に示す。レシピエント 77 例のうち TT 群は 54 名、TG/GG 群は 23 名で、各々 VR 率 75.9% vs 43.8%(p=0.006)、SVR 率 54.9% vs 26.1%(p=0.02)と、いずれも有意に TT 群で良好な治療成績が得られた。ドナーにおいても、TT 群(n=35)と TG/GG 群(n=18)の VR 率、SVR 率は各々 77.1% vs 38.9%(p=0.006)、51.5% vs 14.8%(p=0.05)と有意に TT 群で IFN 治療が奏効していた。両者の併用解析では、レシピエント、ドナー両者ともに TT であると VR 率 86%と良好な成績であったが、どちらかに G allele が入った群ではいずれも VR 率 30-40%程度に留まっていた

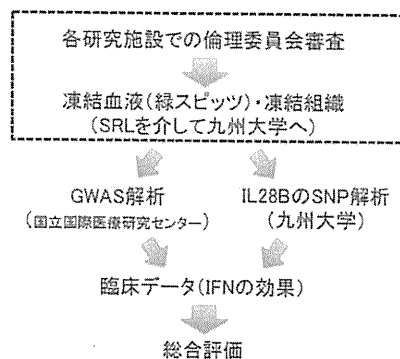
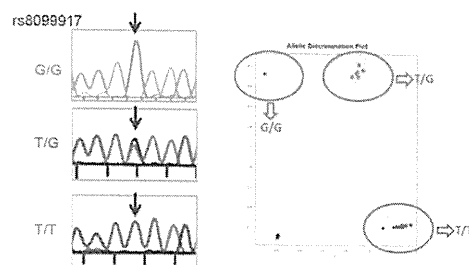
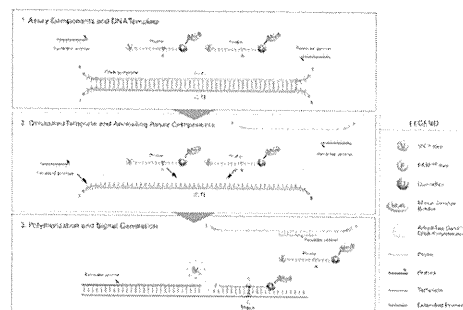


<StepOnePlus™ リアルタイム PCR システムによる IL28B 遺伝子多型解析>

IL28B の遺伝子多型は rs8099917(T:major allele, G:minor allele) を解析は、当初 Big Dye® Terminator(Applied Biosystems™)を用いた Direct sequence 法にて行っていた。しかしながら、Direct Sequence は非常に時間のかかる検査手技である。多数症例での検討に対応できるよう、現在では特異的 Taqman probe を作成し StepOnPlus™リアルタイム PCR システム(Applied Biosystems™)を用いて、図のようにより短時間かつより正確な genotyping が可能となった。

rs8099917 の T/G 各々の塩基に特異的に結合する蛍光標識 TaqMan プローベを作成し、発現量の差異によって短時間で、かつ正確に遺伝子型を識別する。

Applied Biosystems StepOne™によるGenotyping



現在の進行状況と今後の展望を右に示す。現在枠に示したように、各施設での倫理委員会審査を続々を経過し、凍結サンプルを収集する段階にある。サンプル収集および cDNA 採取と保管に関しては SRL (株) に依頼する予定である。サンプルが収集され次第、GWAS 解析および IL28B の SNP 解析へと以降する予定である。

## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・過去に所属した研究機関の履歴

昭和58年(1983)九州大学生体防御医学研究所生化学部門助手  
 昭和60年(1985)九州大学医学部附属病院助手(腫瘍センター)  
 昭和61年(1986)九州大学医学部附属病院講師(腫瘍センター)  
 平成03年(1991)九州大学医学部附属病院講師(第二外科)  
 平成07年(1995)Harvard Medical School Dana-Farber Cancer Institute  
 平成08年(1996)九州大学医学部附属病院講師(第二外科)  
 平成11年(1999)九州大学大学院消化器・総合外科学分野(第二外科)助教授  
 平成14年(2002)九州大学大学院消化器・総合外科学分野(第二外科)教授  
 現在に至る

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

国土典宏：厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業  
 「初発肝細胞癌に対する肝切除とラジオ波焼灼療法の有効性に関する多施設共同研究」  
 厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業  
 「消化器外科手術における合成吸収糸使用の手術部位感染抑制効果に関する  
 多施設共同並行群間無作為化比較試験」

森安史典：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 「門脈血行異常症に関する調査研究」

坪内博仁：厚生労働省科学研究費補助金 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」

平田公一：厚生労働省科学研究費補助金 がん臨床研究事業  
 「がん診療ガイドラインの作成と公開の維持およびその在り方に関する研究」

澤 芳樹：厚生労働省科学研究費補助金 臨床研究・予防・治療技術開発研究事業  
 「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の外科手術術前除菌操作の是非に関する  
 Feasibility Study」  
 厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業  
 「消化器外科手術における合成吸収糸使用の手術部位感染抑制効果に関する  
 多施設共同並行群間無作為化比較試験」

小林道也、高山忠利、夏越祥次、馬場秀夫、吉田和弘、赤澤宏平、竹内正弘、  
 森川敏彦、山中竹春：厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業  
 「消化器外科手術における合成吸収糸使用の手術部位感染抑制効果に関する  
 多施設共同並行群間無作為化比較試験」

橋爪 誠：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 「門脈血行異常症に関する調査研究」

大西三朗：厚生労働省科学研究費補助金 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」

## ・ 主な研究課題

- 消化器外科手術における合成吸収系使用の手術部位感染抑制効果に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験
- 肝硬変症における肝内微小循環障害の分子機序解明と肝機能改善のための新規治療の開発
- 腫瘍・間質の血管新生シグナルを標的としたナノ粒子による革新的消化器がん治療戦略
- 難治性悪性腫瘍へ臨床応用可能な分子のメス：「バイオナイフ」の開発

## ・ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体文字**で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Fukuhara T, **Maehara Y** (8/9), et al. Intracellular delivery of serum-derived hepatitis C virus. *Microbes Infect.* 2011 Apr;13(4):405-12.
2. Shirabe K, **Maehara Y** (6/6), et al. Improvement of long-term outcomes in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era. *World J Surg.* 2011 May;35(5):1072-84.
3. Uchiyama H, **Maehara Y** (8/8), et al. Kinetics of Anti-Blood Type Isoagglutinin Titers and B Lymphocytes in ABO-Incompatible Living Donor Liver Transplantation With Rituximab and Plasma Exchange. *Transplantation.* 2011 Nov 27;92(10):1134-9.
4. Morita K, **Maehara Y** (9/9), et al. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. *Liver Int.* 2011 Apr;31(4):474-84.
5. Motomura T, **Maehara Y** (13/13), et al. The impact of IL28B genetic variants on recurrent hepatitis C in liver transplantation: significant lessons from a dual graft case. *Am J Transplant.* 2011 Jun;11(6):1325-9.
6. Shirabe K, **Maehara Y** (10/10), et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011 Sep;17(9):1073-80.
7. Yoshizumi T, **Maehara Y** (9/9), et al. Living donor liver transplantation in patients who have received pretransplant treatment for hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 2011 Apr 27;91(8):e61-2.
8. Shirabe K, **Maehara Y** (9/9), et al. Prognostic importance of the gross classification of hepatocellular carcinoma in living donor-related liver transplantation. *Br J Surg.* 2011 Feb;98(2):261-7.
9. Fujino T, **Maehara Y** (14/16), et al. Expression profile of lipid metabolism-associated genes in hepatitis C virus-infected human liver. *Hepatol Res.* 2010 Sep;40(9):923-9.
10. Fukuhara T, **Maehara Y** (11/11), et al. Variants in IL28B in liver recipients and donors correlate with response to peg-interferon and ribavirin therapy for recurrent hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010 Nov;139(5):1577-85.
11. Ninomiya M, **Maehara Y** (10/10), et al. Deceleration of regenerative response improves the outcome of rat with

- massive hepatectomy. *Am J Transplant.* 2010 Jul;10(7):1580-7.
12. Yoshizumi T, Maehara Y (9/9), et al. Living donor liver transplantation in patients older than 60 years. *Transplantation.* 2010 Aug 27;90(4):433-7.
  13. Soejima Y, Maehara Y (6/6), et al. All-in-one ex vivo self-reconstruction technique using an autologous inferior vena cava for a right lobe liver graft with multiple and complex venous orifices. *Liver Transpl.* 2010 Jul;16(7):909-13.
  14. Fukuhara T, Maehara Y (12/12), et al. Impact of preoperative serum sodium concentration in living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;25(5):978-84.
  15. Kayashima H, Maehara Y (10/10), et al. Intratumoral neoadjuvant immunotherapy using IL-12 and dendritic cells is an effective strategy to control recurrence of murine hepatocellular carcinoma in immunosuppressed mice. *J Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):698-708.
  16. Sugimachi K, Maehara Y (9/9), et al. Successful curative extracorporeal hepatic resection for far-advanced hepatocellular carcinoma in an adolescent patient. *Liver Transpl.* 2010 May;16(5):685-7.
  17. Taketomi A, Maehara Y (18/18), et al. Predictors of extrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2010 Oct;17(10):2740-6.
  18. Fukuhara T, Maehara Y (7/7), et al. Mutations in hepatitis C virus genotype 1b and the sensitivity of interferon-ribavirin therapy after liver transplantation. *J Hepatol.* 2010 May;52(5):672-80.
  19. Taketomi A, Maehara Y (12/12), et al. Improved results of a surgical resection for the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 2010 Sep;17(9):2283-9.
  20. Ikegami T, Maehara Y (9/9), et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc.* 2009 Dec;41(10):4246-52.
  21. Nakamuta M, Maehara Y (14/19), et al. Changes in the expression of cholesterol metabolism-associated genes in HCV-infected liver: a novel target for therapy? *Int J Mol Med.* 2009 Dec;24(6):825-8.
  22. Morita K, Maehara Y (11/11), et al. De novo hepatocellular carcinoma in a liver graft with sustained hepatitis C virus clearance after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Nov;15(11):1412-6.
  23. Fukuhara T, Maehara Y (12/12), et al. Impact of amino acid substitutions in the core region of HCV on multistep hepatocarcinogenesis. *Hepatol Res.* 2010 Feb;40(2):171-8.
  24. Uchiyama H, Maehara Y (9/9), et al. Dual hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation using a left hepatic graft with 2 hepatic arterial stumps. *Surgery.* 2010 Jun;147(6):878-86.
  25. Sugimachi K, Maehara Y (9/9), et al. Chronological improvement of portal flow in the remnant right lobe liver of a left lobe living donor. *Transplantation.* 2009 Aug 27;88(4):598-600.
  26. Ikegami T, Maehara Y (9/9), et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2009 Aug 15;88(3):303-7.
  27. Fukuhara T, Maehara Y (12/12), et al. Congestion of the donor remnant right liver after extended left lobe donation. *Transpl Int.* 2009 Aug;22(8):837-44.
  28. Nakamuta M, Maehara Y (12/15), et al. Impact of cholesterol metabolism and the LXRAalpha-SREBP-1c pathway on nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med.* 2009 May;23(5):603-8.

29. Taketomi A, Maehara Y (12/12) et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Feb 27;87(4):531-7.
30. Ikegami T, Maehara Y (8/8), et al. Bloodless splenectomy during liver transplantation for terminal liver diseases with portal hypertension. *J Am Coll Surg*. 2009 Feb;208(2):e1-4.
31. Taketomi A, Maehara Y (10/10), et al. Donor risk in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of left lobe graft. *Transplantation*. 2009 Feb 15;87(3):445-50.
32. Sanefuji K, Maehara Y (10/10), et al. Characterization of hepatocellular carcinoma developed after achieving sustained virological response to interferon therapy for hepatitis C. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):32-7.
33. Kayashima H, Maehara Y (9/9). Accuracy of an age-adjusted formula in assessing the graft volume in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Sep;14(9):1366-71.
34. Soejima Y, Maehara Y (11/11), et al. Sequential pancreaticoduodenectomy after living donor liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Am J Transplant*. 2008 Oct;8(10):2158-62.
35. Yoshizumi T, Maehara Y (9/9), et al. Graft size, donor age, and patient status are the indicators of early graft function after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Jul;14(7):1007-13.
36. Yoshizumi T, Maehara Y (11/11), et al. The beneficial role of simultaneous splenectomy in living donor liver transplantation in patients with small-for-size graft. *Transpl Int*. 2008 Sep;21(9):833-42.
37. Soejima Y, Maehara Y (9/9), et al. One-step venous reconstruction for a right lobe graft with multiple venous orifices in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 May;14(5):706-8.
38. Soejima Y, Maehara Y (10/10), et al. Living donor liver transplantation using dual grafts from two donors: a feasible option to overcome small-for-size graft problems? *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):887-92.
39. Aneqawa G, Maehara Y (10/10), et al. Defective endothelial nitric oxide synthase signaling is mediated by rho-kinase activation in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):966-77.
40. Ikegami T, Maehara Y (4/4), et al. One orifice vein reconstruction in left liver plus caudate lobe grafts. *Transplantation*. 2007 Oct 27;84(8):1065.
41. Ikegami T, Maehara Y (8/8), et al. Explanted portal vein grafts for middle hepatic vein tributaries in living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2007 Oct 15;84(7):836-41.

## 平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 『成果概要』

研究課題：ウイルス性肝疾患患者の食事・運動療法とアウトカム評価に関する研究

課題番号：H23-肝炎-一般-004

予定期間：H23 年度から H25 年度まで

研究代表者：森脇久隆

所属研究機関：岐阜大学

所属部局：大学院医学系研究科

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1 年目 37,050,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 肝硬変患者の栄養状態は予後規定因子であるが、2000 年以降、栄養調査データが無い。
- (2) 栄養障害の機序と対策に関する基礎研究が進んでいるが、現在の推奨に反映できていない。
- (3) 肝硬変に対する運動療法の重要性がようやく認識されたが、推奨も実践ツールもない。

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 現在の肝硬変患者における栄養状態を、蛋白栄養、エネルギー栄養の両面から解析する。肝硬変患者における栄養状態の最近 10 年間での変化を、従来少ないとされてきた肥満の頻度を含め、解明できる。
- (2) 分岐鎖アミノ酸の細胞・分子レベルでの作用機序解明を進める。この知見に基づき、本製剤の肝硬変患者に対する投与法を最適化する。また推奨する食事メニューの実例をメニューブックにまとめる。
- (3) 従来、安静を指示されてきた肝硬変患者に対し、至適運動処方の可能性を検討する。推奨量、実践のためのツール（教育資材）を開発する。

### III. 1 年間の研究成果

#### ・研究代表者

- (1) 2011 年度における肝硬変患者の蛋白、エネルギー栄養状態に関する横断的調査を完了した。
- (2) 上記コホートにおけるイベント（QOL 障害）調査、栄養・運動指導調査の準備を完了し、パイロット調査に入った。
- (3) 2013 年度の公表予定のガイドラインに附帯する栄養指導メニューパンフ、運動指導メニューパンフにつき、パイロット調査（上記 2）に基づき項目整理を開始した。

#### ・研究分担者(西口修平)

- (1) 当院入院の慢性肝疾患を対象に間接熱量計による呼吸商と InBody720 を用いた身体測定を行った。慢性肝炎、肝硬変の進展に伴い呼吸商は低下しメタボリック症候群の影響は慢性肝炎で強く、肝硬変では少ないことを確認した。
- (2) 前向き研究を開始するにあたり、身体測定法について椋山女学院と検討し、統一基準を作成した。

#### ・研究分担者(村上啓雄)

- (1) 地域連携パスに盛り込む栄養評価項目と実施タイミングについて検討を開始した。
- (2) 地域連携パスに盛り込む LES の適応判断のタイミングと指標について検討を開始した。
- (3) 地域連携パスに盛り込む BCAA 投与の適応判断のタイミングと指標について検討を開始した。
- (4) 地域連携パスに盛り込む耐糖能異常の診断タイミングと食事指導方法について検討を開始し

た。

・ 研究分担者(加藤昌彦)

- (1) 慢性肝疾患患者の栄養状態と食事摂取量の関係を明らかにした。
- (2) 慢性肝疾患患者の栄養状態は健常者と差がないことが明らかとなった。
- (3) 肝疾患患者の標準体重あたりのエネルギー量およびタンパク質摂取量は少なくなかった。
- (4) 慢性肝疾患患者に必要なエネルギー量は、27～37Kcal/標準体重 kg/日と推定される。

・ 研究分担者(福澤嘉孝)

- (1) 外来肝硬変患者へのレボカルニチン製剤投与におけるアンモニア低下作用を認めた。
- (2) 外来肝硬変患者へのレボカルニチン製剤投与における QOL 向上を認めた。
- (3) 外来肝硬変患者へのレボカルニチン製剤投与における安全性を認めた。
- (4) 外来肝硬変患者へのレボカルニチン製剤投与における有用性を認めた。

・ 研究分担者(水田敏彦)

- (1) C 型慢性肝炎患者における負荷後高血糖は肝発癌の独立した危険因子であることを証明した。

・ 研究分担者(海堀昌樹)

- (1) 慢性肝疾患患者に対するより具体的な運動療法プログラムを作成した。
- (2) 障害肝合併肝細胞癌患者に対する肝切除術周術期における栄養・運動療法および BCAA 製剤投与に関する臨床試験を開始継続し、現在のところさらに術後インスリン抵抗性の改善および BTR の改善を認めている。

・ 研究分担者(清水雅仁)

- (1) 初発肝癌治療後早期再発予測のマーカーとして、インスリン抵抗性と高レプチン血症が有用であることを明らかにした。
- (2) BCAA が adipocytokine の一つである visfatin によって刺激された肝癌細胞の増殖を抑制することを明らかにした。
- (3) 非環式レチノイド、緑茶カテキン、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が、マウスの肥満関連肝腫瘍形成を抑制することを明らかにした。

・ 研究分担者(白木 亮)

- (1) 間接熱量計を用いて肝硬変患者のエネルギー代謝障害に TNF が関与していることを明らかにした。
- (2) ライフコーダ<sup>®</sup>を用いて慢性肝疾患患者の日常運動量について調査した。

・ 研究分担者(永田知里)

- (1) 食物摂取品頻度調査票による食事からのアミノ酸摂取推定の妥当性を確認した。
- (2) 一般住民において慢性肝炎、C 型肝炎、及び肝硬変の既往者と非既往者の肥満度、栄養摂取を比較した。

・ 研究分担者(岡本康子)

- (1) 通常の食事、分岐鎖アミノ酸顆粒、あるいは肝不全用経腸栄養剤服用により 1 日の食事の組み合わせが理解できる資料を作成中である。
- (2) その後、この資料が使いやすいかをセンター患者、肝友会患者を対象としてアンケート調査を行う。

#### IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 2012 年度：肝硬変患者コホートにおけるイベント (QOL 障害) 調査、栄養・運動指導調査を完了する。
- (2) 2013 年度：上記調査に基づき「肝硬変患者の栄養・運動」に関するガイドラインを発表する。
- (3) 2013 年度：上記 2 に附帯する栄養指導メニューパンフ、運動指導メニューパンフを完成し、配布可能とする。



## V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肝硬変患者の日常生活指導に関する運動まで含めた指針（ガイドライン）は、患者の予後・QOL改善を図る上で極めて重要であり、厚生行政面で必須の課題であるにもかかわらず、これまで発表されていない（特に運動について研究の困難さがあったことは否定しない）。本研究によりこの課題にブレークスルーを与える。
- (2) 上記ガイドラインの、とくに現場での使い勝手を鑑み、栄養指導メニューパンフ、運動指導メニューパンフを作成配布する。ガイドラインの普及を図る上で優れたツールを提供でき、当該領域における行政施策の実践に大きく寄与することが期待される。

## VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。

※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

・研究代表者

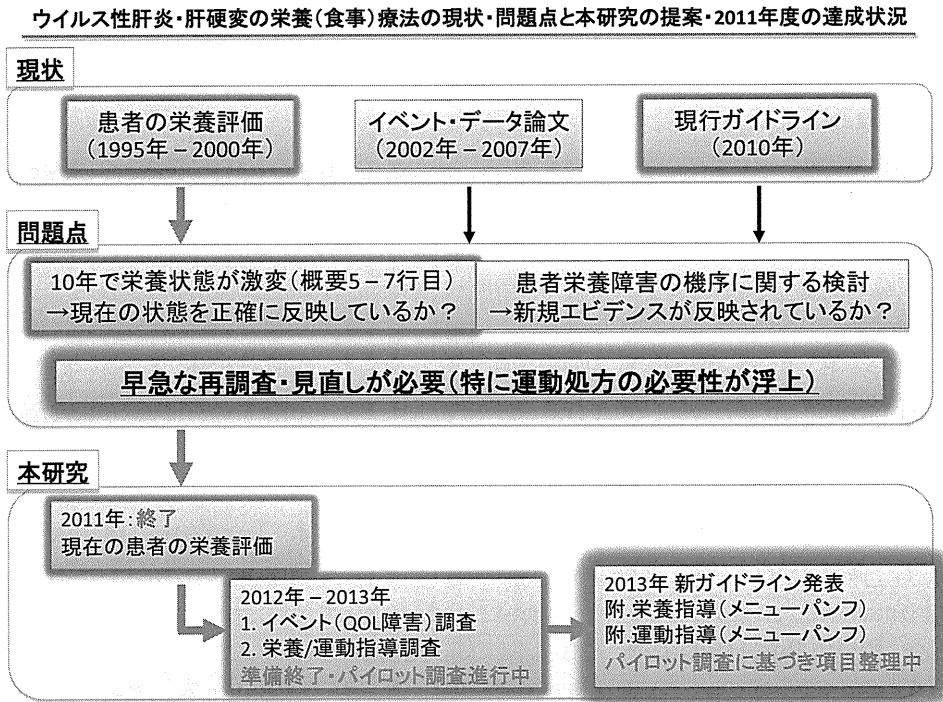
- (1) Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, Moriwaki H, Brenner DA, Seishima M. Acid sphingomyelinase regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *FASEB J* 2011;25:1133-1144.
- (2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- +(db)/+Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:128-136.
- (3) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:396-403.
- (4) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *BMC Cancer* 2011;11:281.
- (5) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;410:108-113.
- (6) Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-Tryptophan-mediated Enhancement of Susceptibility to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Dependent on the Mammalian Target of Rapamycin. *J Biol Chem* 2011;286:34800-34808.
- (7) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 in press.
- (8) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Nutr Cancer* 2011(in press).

- 研究分担者(西口修平)
- (1) 第39回日本肝臓学会西部会 ワークショップ7. 肝予備能低下患者に対する内視鏡的食道静脈瘤治療時の栄養療法。坂井良行、斉藤正樹、西口修平。2011年12月。
- 研究分担者(村上啓雄)
- なし
- 研究分担者(加藤昌彦)
- なし
- 研究分担者(福澤嘉孝)
- (現在, 臨床研究継続中であり, 全解析結果(含, 論文)などは次年度学会等で発表予定です)
- 研究分担者(水田敏彦)
- (1) Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2011;46:790-798.
- (2) (Mizuta T). Can exercise be a new approach for chronic hepatitis C? Hepatol Res 2011;41:925-927.
- 研究分担者(海堀昌樹)
- (1) 海堀昌樹, 松井康輔, 石崎守彦, 中竹利知, 田嶋佐和子, 宮内拓史, 東野幸枝, 斉田茜, 大北沙由利, 中島せいこ, 木村 穰, 権 雅憲. 【消化器癌をめぐる栄養療法】 障害肝合併肝細胞癌患者の肝切除周術期における運動・栄養療法の臨床効果. 消化器内科 2011; 52 巻 6号:611-616.
- 研究分担者(清水雅仁)
- (1) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- +(db)/+Lepr(db) mice. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:128-136.
- (2) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:396-403.
- (3) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. BMC Cancer 2011;11:281.
- (4) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. Biochem Biophys Res Commun 2011;410:108-113.
- (5) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. Cancer Prev Res (Phila). 2011 in press.
- (6) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. Nutr Cancer 2011(in press).
- 研究分担者(白木 亮)

- (1) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. Cancer Prev Res (Phila). 2011 in press.
- (2) 白木 亮, 森脇 久隆. 肝硬変における炎症性サイトカインとエネルギー代謝 栄養 評価と治療 2011; 28:209-213.
  - ・ 研究分担者(永田知里) なし
  - ・ 研究分担者(岡本康子) なし

**Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等**

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



**●研究代表者の研究歴等**

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

**・ 過去に所属した研究機関の履歴**

- 昭和 51 年 4 月 岐阜大学医学部 卒
- 昭和 53 年 9 月 岐阜大学医学部(第1内科)
- 昭和 59 年 4 月 岐阜大学医学部助手 (第1内科)
- 昭和 60 年 8 月 コロンビア大学医学部 staff associate (内科)
- 昭和 62 年 9 月 岐阜大学医学部助手 (第1内科)
- 昭和 63 年 10 月 岐阜大学医学部講師 (第1内科)
- 平成 1 年 10 月 岐阜大学医学部助教授 (内科学第1)
- 平成 9 年 12 月 岐阜大学医学部教授 (内科学第1)
- 平成 14 年 4 月 岐阜大学医学部教授 (消化器病態学) (医学部改組に伴う名称変更)・
- 平成 16 年 4 月 - (現在に至る) 岐阜大学大学院医学研究科教授 (消化器病態学)

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 高橋善弥太教授 (昭和 53 年～56 年、岐阜大学、指導者、劇症肝炎患者の臨床病理学的研究とくに画像情報)
- ・ 武藤泰敏教授 (昭和 56 年～平成 9 年、岐阜大学、指導者、肝癌の化学予防に関する研究、肝硬変の臨床栄養学的研究)
- ・ DeWitt S. Goodman 教授 (昭和 60 年～62 年、コロンビア大学、指導者、脂質代謝異常と癌の関連に関する研究)
- ・ 藤木博太郎長 (昭和 58 年～平成 9 年、国立がんセンター研究所、共同研究者、微量栄養素・バイオファクターによる癌の化学予防に関する研究)

・ 主な研究課題

- ・ 慢性肝疾患 (とくに肝硬変) 患者の栄養状態と栄養治療に関する研究
- ・ 肝不全の臨床病理学的研究
- ・ 肝癌発癌機序と制御 (予防) に関する研究

・ これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

政策提言 (寄与した指針、ガイドライン等)

学会ガイドライン

- ・ 日本消化器病学会：肝硬変診療ガイドライン。2010 年
- ・ 日本静脈経腸栄養学会：静脈経腸栄養ガイドライン (第 2 版)。2006 年
- ・ 日本病態栄養学会：肝疾患における栄養評価と治療のコンセンサス。2003 年

厚生労働科学研究ガイドライン

- ・ 肝がんに対する新規抗がん剤使用に関する指針 (本多班)。2011 年
- ・ 急性肝不全に対する肝移植適応ガイドライン (坪内班)。2011 年
- ・ 肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン (鈴木班)。2011 年
- ・ 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ガイドライン (熊田班)。2008 年、2009 年、2010 年、2011 年

主な発表論文

2011 年

- (1) Tatsukawa H, Sano T, Fukaya Y, Ishibashi N, Watanabe M, Okuno M, Moriwaki H, Kojima S. Dual induction of caspase 3- and transglutaminase-dependent apoptosis by acyclic retinoid in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cancer* 2011;9:10-14.
- (2) Nakashima M, Adachi S, Yasuda I, Yamauchi T, Kawaguchi J, Hanamatsu T, Yoshioka T, Okano Y, Hirose Y, Kozawa O, Moriwaki H. Inhibition of Rho-associated coiled-coil containing protein kinase enhances the activation of epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer cells. *Mol Cancer* 2011;3;10:79.
- (3) Osawa Y, Seki E, Kodama Y, Suetsugu A, Miura K, Adachi M, Ito H, Shiratori Y, Banno Y, Olefsky JM, Nagaki M, Moriwaki H, Brenner DA, Seishima M. Acid sphingomyelinase

regulates glucose and lipid metabolism in hepatocytes through AKT activation and AMP-activated protein kinase suppression. *FASEB J* 2011;25:1133-1144.

- (4) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Iwasa J, Yasuda Y, Kubota M, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Acyclic retinoid inhibits diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BLKS/J- +(db)/+Lepr(db) mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:128-136.
- (5) Shimizu M, Sakai H, Moriwaki H. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma by acyclic retinoid. *Front Biosci* 2011;16:759-769.
- (6) Adachi S, Yasuda I, Nakashima M, Yamauchi T, Kawaguchi J, Shimizu M, Itani M, Nakamura M, Nishii Y, Yoshioka T, Hirose Y, Okano Y, Moriwaki H, Kozawa O. Ultraviolet irradiation can induce evasion of colon cancer cells from stimulation of epidermal growth factor. *J Biol Chem* 2011;286:26178-26187.
- (7) Shimizu M, Sakai H, Shirakami Y, Yasuda Y, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Hara Y, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of (-)-epigallocatechin gallate on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:396-403.
- (8) Shimizu M, Yasuda Y, Sakai H, Kubota M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin suppresses diethylnitrosamine-induced liver preneoplasms in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *BMC Cancer* 2011;11:281.
- (9) Shimizu M, Adachi S, Masuda M, Kozawa O, Moriwaki H. Cancer chemoprevention with green tea catechins by targeting receptor tyrosine kinases. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:832-843.
- (10) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Ohno T, Kochi T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Renin-angiotensin system inhibitors suppress azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;410:108-113.
- (11) Osawa Y, Kanamori H, Seki E, Hoshi M, Ohtaki H, Yasuda Y, Ito H, Suetsugu A, Nagaki M, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. L-Tryptophan-mediated Enhancement of Susceptibility to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Dependent on the Mammalian Target of Rapamycin. *J Biol Chem* 2011;286:34800-34808.
- (12) Ninomiya S, Shimizu M, Imai K, Takai K, Shiraki M, Hara T, Tsurumi H, Ishizaki S, Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 in press.
- (13) Shimizu M, Imai K, Takai K, Moriwaki H. Role of Acyclic Retinoid in the Chemoprevention of Hepatocellular Carcinoma: Basic Aspects, Clinical Applications, and Future Prospects. *Curr Cancer Drug Targets* 2011(in press).
- (14) Kubota M, Shimizu M, Sakai H, Yasuda Y, Terakura D, Baba A, Ohno T, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Preventive effects of curcumin on the development of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Nutr Cancer* 2011(in press).

#### 2010年

- (1) Ito H, Hoshi M, Ohtaki H, Taguchi A, Ando K, Ishikawa T, Osawa Y, Hara A, Moriwaki H, Saito K, Seishima M. Ability of IDO to attenuate liver injury in alpha-galactosylceramide-induced hepatitis model. *J Immunol* 2010;185:4554-4560.

- (2) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Kubota M, Adachi S, Tsurumi H, Hara Y, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate inhibits growth and activation of the VEGF/VEGFR axis in human colorectal cancer cells. *Chem Biol Interact* 2010; 185: 247-252.
- (3) Osawa Y, Seki E, Adachi M, Suetsugu A, Ito H, Moriwaki H, Seishima M, Nagaki M. Role of acid sphingomyelinase of Kupffer cells in cholestatic liver injury in mice. *Hepatology* 2010;51:237-245.
- (4) Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J, Shimizu M, Miwa Y, Murakami N, Nagaki M, Moriwaki H. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. *Nutrition* 2010;26:269-275.
- (5) Yasuda Y, Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Kubota M, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. *Cancer Sci* 2010; 101: 1701-1707.
- (6) Iwasa J, Shimizu M, Shiraki M, Shirakami Y, Sakai H, Terakura Y, Takai K, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. Dietary supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Sci* 2010; 101: 460-467.
- (7) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Naiki T, Hayashi H, Uematsu T, Sugihara J, Tomita E, Shimizu M, Nagaki M, Moriwaki H. Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients: A prospective, case-series study. *Hepatol Res* 2010;40:376-382.
- (8) Sakai H, Yamada Y, Shimizu M, Saito K, Moriwaki H, Hara A. Genetic ablation of Tnfalpha demonstrates no detectable suppressive effect on inflammation-related mouse colon tumorigenesis. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 423-430.
- (9) Komi Y, Sogabe Y, Ishibashi N, Sato Y, Moriwaki H, Shimokado K, Kojima S. Acyclic retinoid inhibits angiogenesis by suppressing the MAPK pathway. *Lab Invest* 2010;90:52-60.

## 2009年

- (1) Nagaki M, Shimizu M, Sugihara J, Tomita E, Sano C, Naiki T, Kimura K, Amano K, Sakai T, Ninomiya M, Kojima T, Katsumura N, Fujimoto M, Moriwaki H. Extended treatment duration of peginterferon-alpha-2b plus rebavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders. *Aliment Pharm Therap* 2009;30:343-351.
- (2) Kimura K, Nagaki M, Saio M, Hosoi A, Saeki T, Okuda Y, Kuwata K, Moriwaki H, Kakimi K. Role of CD44 on CTL-induced acute liver injury in hepatitis B virus transgenic mice. *J Gastroenterol* 2009;44:218-227.
- (3) Kimura K, Nagaki M, Matsuura T, Moriwaki H, Kakimi K. Pathological role of CD44 on NKT cells in carbon tetrachloride-mediated liver injury. *Hepatol Res* 2009;39:93-105.
- (4) Ito H, Ando K, Ishikawa T, Saito K, Takemura M, Imawari M, Moriwaki H, Seishima M. Role of TNF-alpha produced by nonantigen-specific cells in a fulminant hepatitis mouse model. *J Immunol.* 2009;182:391-397.
- (5) Shimizu M, Takai K, Moriwaki H. Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci* 2009;100:369-374.
- (6) Shimizu M, Shirakami Y, Iwasa J, Shiraki M, Yasuda Y, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka

- T, Moriwaki H. Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Clin Cancer Res* 2009;15:3068-3075.
- (7) Adachi S, Shimizu M, Shirakami Y, Yamauchi J, Natsume H, Matsushima-Nishiwaki R, To S, Weinstein IB, Moriwaki H, Kozawa O. (-)-Epigallocatechin gallate downregulates EGF receptor via its phosphorylation at Ser1046/1047 mediated by p38 MAP kinase in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2009;30:1544-1552.
- (8) Adachi S, Natsume H, Yamauchi J, Matsushima-Nishiwaki R, Joe AK, Moriwaki H, Kozawa O. p38 MAP kinase controls EGF receptor downregulation via phosphorylation at Ser1046/1047. *Cancer Lett* 2009;277:108-113.
- (9) Tatebe H, Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Yasuda Y, Tsurumi H, Moriwaki H. Acyclic retinoid synergises with valproic acid to inhibit growth in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2009;285:210-217.
- (10) Shirakami Y, Shimizu M, Adachi S, Sakai H, Nakagawa T, Yasuda Y, Tsurumi H, Hara Y, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate suppresses the growth of human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting activation of the vascular endothelial growth factor-vascular endothelial growth factor receptor axis. *Cancer Sci* 2009;100:1957-1962.
- (11) Yasuda Y, Shimizu M, Sakai H, Iwasa J, Kubota M, Adachi S, Osawa Y, Tsurumi H, Hara Y, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate prevents carbon tetrachloride-induced rat hepatic fibrosis by inhibiting the expression of the PDGFRbeta and IGF-1R. *Chem Biol Interact* 2009;182:159-164.
- (12) Nakagawa T, Shimizu M, Shirakami Y, Tatebe H, Yasuda I, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic effects of acyclic retinoid and gemcitabine on growth inhibition in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2009;273:250-256.

## 2008年

- (1) Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriwaki H. Differentiation of mouse hepatic progenitor cells induced by hepatocyte nuclear factor-4 and cell transplantation in mice with liver fibrosis. *Transplantation* 2008;86:1178-1186.
- (2) Kimura K, Nagaki M, Kakimi K, Saio M, Saeki T, Okuda Y, Kuwata K, Moriwaki H. Critical role of CD44 in hepatotoxin-mediated liver injury. *J Hepatol* 2008;48:952-961.
- (3) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Tatebe H, Nakagawa T, Hara Y, Weinstein IB, Moriwaki H. EGCG inhibits activation of the insulin-like growth factor (IGF)/IGF-1 receptor axis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2008; 262: 10-18.
- (4) Shimizu M, Shirakami Y, Sakai H, Adachi S, Hata K, Hirose Y, Tsurumi H, Tanaka T, Moriwaki H. (-)-Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Prev Res* 2008; 1: 298-304.
- (5) Shimizu M, Fukutomi Y, Ninomiya M, Nagura K, Kato T, Araki H, Suganuma M, Fujiki H, Moriwaki H. Green tea extracts for the prevention of metachronous colorectal adenomas: a pilot study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3020-3025.
- (6) Adachi S, Nagao T, To S, Joe AK, Shimizu M, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Moriwaki H, Maxfield FR, Weinstein IB. (-)-Epigallocatechin gallate causes internalization of the epidermal growth factor receptor in human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1986-1993.
- (7) Tatebe H, Shimizu M, Shirakami Y, Tsurumi H, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition

by 9-cis-retinoic acid plus trastuzumab in human hepatocellular carcinoma cells. Clin Cancer Res 2008; 14: 2806-2812.

## 2007年

- (1) Ogiso T, Nagaki M, Takai S, Tsukada Y, Mukai T, Kimura K, Moriwaki H. Granulocyte colony-stimulating factor impairs liver regeneration in mice through the up-regulation of interleukin-1 beta. J Hepatol 2007;47:816-825.
- (2) Moriwaki H, Shimizu M, Okuno M, Nishiwaki-Matsushima R. Chemoprevention of liver carcinogenesis with retinoids :Basic and clinic aspects. Hepatol Res 2007;37(Suppl.2):S299-S302.
- (3) Fukushima H, Miwa Y, Shiraki M, Gomi I, Toda K, Kuriyama S, Nakamura H, Wakahara T, Era S, Moriwaki H. Oral branched-chain amino acid supplementation improves the oxidized/reduced albumin ratio in patients with liver cirrhosis. Hepatology Res 2007;37:765-770.
- (4) Yamazaki K, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Kanemura N, Araki H, Tsurumi H, Kojima S, Weinstein IB, Moriwaki H. Synergistic effects of RXR $\gamma$  and PPAR $\gamma$  ligands to inhibit growth in human colon cancer cells-phosphorylated RXR $\gamma$  is a critical target for colon cancer management-. Gut 2007; 56: 1557-1563.
- (5) Takai S, Nagaki M, Imao M, Kimura K, Kozawa O, Moriwaki H. Intrinsic resistance to TNF- $\alpha$ -induced hepatocyte apoptosis in ICR mice correlates with expression of a short form of c-FLIP. Lab Invest 2007;87:572-581.
- (6) Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Kojima S, Moriwaki H. Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. Cancer Sci 2007; 98: 431-437.
- (7) Yoshimura K, Muto Y, Shimizu M, Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Takano Y, Tsurumi H, Kojima S, Okano Y, Moriwaki H. Phosphorylated retinoid X receptor  $\alpha$  loses its heterodimeric activity with retinoic acid receptor  $\beta$ . Cancer Sci 2007; 98: 1868-1874.

## 2006年

- (1) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H, Ohashi Y. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. Hepatol Res. 2006;35:204-214.
- (2) Yasuda I, Iwashita T, Ohnishi T, Mukai T, Enya M, Tomita E, Moriwaki H. Endoscopic nasobiliary drainage: current indications and evaluation of the products. Dig Endosc 2006; 18; S105-S108.
- (3) Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, Sawada M, Takami T, Moriwaki H, Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. Endoscopy 2006; 38: 919-924.
- (4) Suzui M, Sunagawa N, Chiba I, Moriwaki H, Yoshimi N. Acyclic retinoid, a novel synthetic retinoid, induces growth inhibition, apoptosis, and changes in mRNA expression of cell cycle-and differentiation-related molecules in human colon carcinoma cells. Int J Oncol 2006;28:1193-1199.



- (5) Kimura K, Moriwaki H, Nagaki M, Saio M, Nakamoto Y, Naito M, Kuwata K, Chisari FV. Pathogenic role of B cells in anti-CD40-induced necroinflammatory liver disease. *Am J Pathol* 2006;168:786-795.
- (6) Kimura K, Nagaki M, Nishihira J, Kuwata K, Moriwaki H, Chisari FV. Role of macrophage migration inhibitory factor in hepatitis B virus-specific cytotoxic-T-lymphocyte-induced liver injury. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:415-419.
- (7) Ito H, Koide N, Hassan F, Islam S, Tumurkhuu G, Mori I, Yoshida T, Kakumu S, Moriwaki H, Yokochi T. Lethal endotoxic shock using alpha-galactosylceramide sensitization as a new experimental model of septic shock. *Lab Invest.* 2006 Mar;86(3):254-61.
- (8) Fukuno K, Tsurumi H, Ando N, Kanemura N, Goto H, Tanabashi S, Okamoto K, Moriwaki H. Late-onset neutropenia in patients with rituximab for non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Hematology* 2006; 84: 242-247.
- (9) Mukai T, Nagaki M, Imose M, Kimura K, Satake S, Takai S, Moriwaki H. Prevention of hepatic fibrosis in nonobese diabetic mice: a critical role for interferon-g. *Liver Int* 2006;26:1006-1014.
- (10) Imao M, Nagaki M, Moriwaki H. Dual effects of heat stress on tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced hepatocyte apoptosis in mice. *Lab Invest* 2006;86:959-967.
- (11) Imao M, Nagaki M, Imose M, Moriwaki H. Differential caspase-9-dependent signaling pathway between tumor necrosis factor receptor- and Fas-mediated hepatocyte apoptosis in mice. *Liver Int* 2006;26:137-146.
- (12) Kimata T, Nagaki M, Ogiso T, Naiki T, Kato T, Moriwaki H. Actin organization and hepatocyte differentiation are regulated by extracellular matrix via PI 4,5-bisphosphate in the rat. *Hepatology* 2006;44:140-151.
- (13) Kimata T, Nagaki M, Tsukada Y, Ogiso T, Moriwaki H. Hepatocyte nuclear factor-4a and -1 small interfering RNA inhibits hepatocyte differentiation induced by extracellular matrix. *Hepatol Res* 2006;35:3-9.
- (14) Kanamori T, Shimizu M, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Kojima S, Moriwaki H. Synergistic Growth Inhibition by Acyclic Retinoid and Vitamin K<sub>2</sub> in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Sci*, in press
- (15) Kojima Y, Tsurumi H, Goto N, Shimizu M, Kasahara S, Yamada T, Kanemura N, Hara T, Sawada M, Saio M, Yamada T, Takahashi T, Tomita E, Takami T, Moriwaki H. Fas and Fas ligand expression on germinal center type-diffuse large B-cell lymphoma is associated with the clinical outcome. *European Journal of Haematology* 2006; 76: 465-72.
- (16) Goto N, Tsurumi H, Takemura M, Hara T, Sawada M, Kasahara S, Kanemura N, Yamada T, Shimizu M, Takahashi T, Tomita E, Seishima M, Takami T, Moriwaki H. Serum-soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNF-R2) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Haematology* 2006; 77: 217-25.
- (17) Ando N, Yasuda I, Saito M, Moriwaki H. Hilar lymphadenopathy associated with autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:101-102.
- (18) Yamaguchi M, Gabazza EC, Taguchi O, Yano Y, Ikoma J, Kaito M, Kojima Y, Imoto I, Satomi A, D'Alessandro-Gabazza CN, Hayashi T, Moriwaki H, Suzuki K, Adachi Y. Decreased protein C activation in patients with fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:331-337.

2005年

- (1) Nagaki M, Naito T, Ohnishi H, Akaike T, Muto Y, Moriwaki H. Effects of plasma from patients with hepatic failure on function of primary rat hepatocytes in three dimensional culture. *Liver Int* 25, 1010-1017 (2005)
- (2) Shimizu S, Yamada Y, Okuno M, Ohnishi H, Osawa Y, Seishima M, Moriwaki H: Liver injury induced by lipopolysaccharide is mediated by TNFR-1 but not by TNFR-2 or Fas in mice. *Hepato Res* 31, 136-142 (2005)
- (3) Nakai M, Sudo K, Yamada Y, Kojima Y, Kato T, Saito K, Moriwaki H, Seishima M: The Role of the Tumor Necrosis Factor Receptor in 2,4,6-Trinitrobenzene Sulphonic Acid (TNBS)-induced Colitis in Mice. *Dig Dis Sci* 50, 1669-1676 (2005)
- (4) Hayashi H, Nagaki M, Imose M, Osawa Y, Kimura K, Takai S, Imao M, Naiki T, Kato T, Moriwaki H. Normal liver regeneration and liver cell apoptosis after partial hepatectomy in tumor necrosis factor- $\alpha$ -deficient mice. *Liver Int* 25, 162-170 (2005)
- (5) Naiki T, Nagaki M, Asano T, Kimata T, Moriwaki H: Adenovirus-mediated hepatocyte nuclear factor-4  $\alpha$  overexpression maintains liver phenotype in cultured rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 335, 496-500 (2005)
- (6) Hara T, Tsurumi H, Kasahara S, Kanemura N, Yoshikawa T, Goto N, Kojima Y, Yamada T, Sawada M, Takahashi T, Oyama M, Tomita E, Moriwaki H: Low-Dose Granulocyte Colony-Stimulating Factor Overcomes Neutropenia in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Higher Cost-Effectiveness. *Int J of Hematology* 82:430-436, 2005
- (7) Ito H, Koide N, Morikawa A, Hassan F, Islam S, Tumurkhuu G, Mori I, Yosida T, Kakumu S, Moriwaki H, Yokochi T: Augmentation of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by  $\alpha$ -galactosylceramide in mouse peritoneal cells. *J Endotoxin Res* 11, 213-219 (2005)
- (8) Shimizu M, Deguchi A, Joe A K, Mckoy J F, Moriwaki H, Weinstein I B: EGCG inhibits activation of HER3 and expression of cyclooxygenase-2 in human colon cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 5: 69-78 (2005)
- (9) Shimizu M, Deguchi A, Lim J T, Moriwaki H, Kopelovich L, Weinstein I B: (-)-Epigallocatechin gallate and polyphenon E inhibit growth and activation of the epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2 signaling pathways in human colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 11: 2735-2746(2005)
- (10) Shimizu M, Deguchi A, Hara Y, Moriwaki H, Weinstein I B: EGCG inhibits activation of the insulin-like growth factor-1 receptor in human colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 334: 947-953(2005)
- (11) Goto H, Tsurumi H, Takemura M, Ino-Shimomura Y, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Goto N, Okuno M, Takami T, Seishima M, Moriwaki H: Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: in combination with the International Prognostic Index. *J Cancer Res Clin Oncol* 131, 73-79 (2005)
- (12) Shiraki M, Shimomura Y, Miwa Y, Fukushima H, Murakami T, Tamura T, Tamura N, Moriwaki H: Activation of hepatic branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 328, 973-978(2005)
- (13) Takai K, Okuno M, Yasuda I, Matsushima-Nishiwaki R, Uematsu T, Tsurumi H, Shiratori Y, Muto Y, Moriwaki H: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Intervirolgy* 48, 39-45 (2005)
- (14) Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, Hara T, Fukuno K, Takahashi T, Oyama M, Onishi H, Tomita E, Takami T, Imawari M, Moriwaki H: Prevalence of hepatitis

- B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 74, 158-165 (2005)
- (15) Sano T, Kagawa M, Okuno M, Ishibashi N, Hashimoto M, Yamamoto M, Suzuki R, Kohno H, Matsushima-Nishiwaki R, Takano Y, Tsurumi H, Kojima S, Friedman SL, Moriwaki H, Tanaka T: Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TNF- $\alpha$ -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. *Nutr Cancer* 51, 197-206 (2005)
- (16) Watanuki-Miyauchi R, Kojima Y, Tsurumi H, Hara T, Goto N, Kasahara S, Saio M, Moriwaki H, Takami T. Expression of survivin and of antigen detected by a novel monoclonal antibody, T332, is associated with outcome of diffuse large B-cell lymphoma and its subtypes. *Pathology International* 55, 324-30 (2005)
- (17) Nagaki M, Imose M, Naiki T, Kimura K, Hayashi H, Shimizu M, Ohnishi H, Tomita E, Sugihara J, Amano K, Sakai T, Kojima T, Katsumura N, Kondo Y, Fujimoto M, Moriwaki H. Prospective study on early virologic response to treatment with interferon alpha-2b plus rebavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. *Hepatol Res* 2005;33:285-291.
- (18) Hara T, Tsurumi H, Kasahara S, Kanemura N, Yoshikawa T, Goto N, Kojima Y, Yamada T, Sawada M, Takahashi T, Oyama M, Tomita E, Moriwaki H. Low-Dose Granulocyte Colony-Stimulating Factor Overcomes Neutropenia in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma with Higher Cost-Effectiveness. *International Journal of Hematology* 2005; 82: 430-436.
- (19) Toda K, Miwa Y, Kuriyama S, Fukushima H, Shiraki M, Murakami N, Shimazaki M, Ito Y, Nakamura T, Sugihara J, Tomita E, Nagata C, Suzuki K, Moriwaki H. Erectile Dysfunction in Patients with Chronic Viral Liver Disease: Its Relevance to Protein Malnutrition. *J Gastroenterology* 2005 ; 40, 894-900.
- (20) Takai S, Kimura K, Nagaki M, Satake S, Kakimi K, Moriwaki H. Blockade of neutrophil elastase attenuates severe liver injury in hepatitis B transgenic mice. *J Virol* 2005;79:15142-15150

## 2004年

- (1) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M : Branched-Chain Amino Acids as a protein - and energy-source in liver chirrrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 313, 405-409 (2004)
- (2) Takano Y, Adachi S, Okuno M, Muto Y, Yoshioka T, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Ito K, Friedman SL, Moriwaki H, Kojima S, Okano Y: The ring finger protein, RNF8, interacts with retinoid X receptor  $\alpha$  and enhances its transcription-stimulating activity. *J Biol Chem* 279, 18926-18934 (2004)
- (3) Kimura K, Nagaki M, Takai S, Satake S, Moriwaki H : Pivotal role of nuclear factor- $\kappa$ B signaling in anti-CD40-induced liver injury. *Hepatology* 40, 1180-1189 (2004)
- (4) Tanaka Y, Nagaki M, Tomita E, Murase M, Enya M, Nishigaki Y, Sugihara J, Moriwaki H : Psychoneurological symptoms during interferon therapy in patients with chronic hepatitis: prospective study on predictive use of Cornell medical index and EEG. *Liver Int* 24, 407-412 (2004)
- (5) Naiki T, Nagaki M, Shidoji Y, Kojima H, Moriwaki H : Functional activity of human hepatoma cells transfected with adenovirus-mediated hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 gene. *Cell Transplant* 13, 393-403 (2004)

- (6) Imose M, Nagaki M, Kimura K, Takai S, Imao M, Naiki T, Osawa Y, Asano T, Hayashi H, Moriwaki H : Leflunomide protects from T cell-mediated liver injury in mice through inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B. *Hepatology* 40, 1160-1169 (2004)
- (7) Watanabe A, Matsuzaki S, Moriwaki H, Suzuki K, Nishiguchi S : Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 20, 351-357 (2004)
- (8) Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Friedman SL, Moriwaki H : Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 24, 797-805 (2004)
- (9) Kagawa M, Sano T, Ishibashi N, Hashimoto M, Okuno M, Moriwaki H, Suzuki R, Kohno H, Tanaka T : Acyclic retinoid, NIK-333, inhibits N-diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis through suppression of TGF- $\alpha$  expression and cell proliferation. *Carcinogenesis* 25, 979-985 (2004)

## 2003 年

- (1) Matsushima-Nishiwaki R, Okuno M, Takano Y, Kojima S, Friedman SL, Moriwaki H : Molecular mechanism for growth suppression of human hepatocellular carcinoma cells by acyclic retinoid. *Carcinogenesis* 24, 1353-1359 (2003)
- (2) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Kuriyama S, Toda K, Shimomura Y, Sugiyama A, Sugihara J, Tomita E, Moriwaki H : Nocturnal branched-chain amino acid administration improves protein metabolism in patients with liver cirrhosis; comparison with daytime administration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27, 315-322 (2003)
- (3) Tagami A, Ohnishi H, Moriwaki H, Phillips M, Hughes RD : Fas-mediated apoptosis in acute alcoholic hepatitis. *Hepato-Gastroenterol* 50, 443-448 (2003)
- (4) Tagami A, Ohnishi H, Hughes RD : Increased serum soluble Fas in patients with acute liver failure due to paracetamol overdose. *Hepato-Gastroenterol* 50, 742-745 (2003)
- (5) Ito H, Ando K, Nakayama T, Taniguchi M, Ezaki T, Saito K, Takemura M, Sekikawa K, Imawari M, Seishima M, Moriwaki H : Role of Va14 NKT cells in the development of impaired liver regeneration *in vivo*. *Hepatology* 38, 1116-1124 (2003)
- (6) Imose M, Nagaki M, Naiki T, Osawa Y, Brenner DA, Asano T, Hayashi H, Kato T, Moriwaki H : Inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt is essential for massive hepatocyte apoptosis induced by tumor necrosis factor  $\alpha$  in mice. *Liver Int* 23, 386-396 (2003)
- (7) Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Nozawa Y, Moriwaki H, Nakashima S : Expression of the NF- $\kappa$ B target gene X-ray-inducible immediate early response factor-1 short enhances TNF- $\alpha$ -induced hepatocyte apoptosis by inhibiting Akt activation. *J Immunol* 170, 4053-4060 (2003)
- (8) Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, Ohnishi H, Seishima M, Kakumu S, Moriwaki H : Lack of tumor necrosis factor  $\alpha$  induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 77, 2469-2476 (2003)
- (9) Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Friedman SL, Moriwaki H : Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 23, (2003)

## 2002 年

- (1) Moriwaki H : Prevention of liver cancer: current strategies and future perspectives. *Int J Clin Oncol* 7:27-31 (2002)
- (2) Moriwaki H : Protein-energy malnutrition in liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 37:579-579