

●研究代表者の研究歴等

▪ 過去に所属した研究機関の履歴

- ・名古屋大学医学部小児科（1975-2003）
- ・東京大学医科学研究所病理研究部（1976-1977）
- ・NIDR, NIH 米国（1979-1981）
- ・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学（2003-現在）

▪ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・鈴木栄（名古屋大学小児科）
- ・青山友三（東京大学医科学研究所 病理研究部）
- ・A. L. Notkins (NIDR, NIH)
- ・R. J. Whitley（アラバマ大学小児科）
- ・中村祐輔（東京大学医科学研究所）
- ・岡部信彦、佐多徹太郎（国立感染症研究所）

▪ 主な研究課題

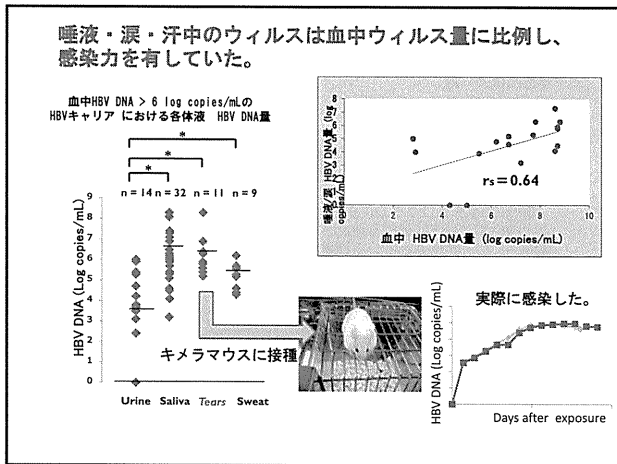
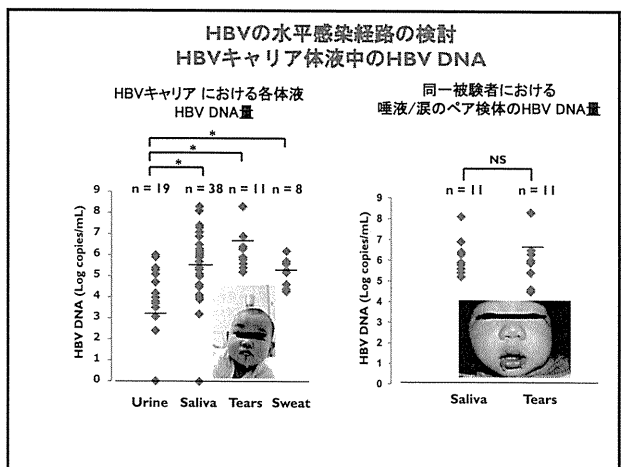
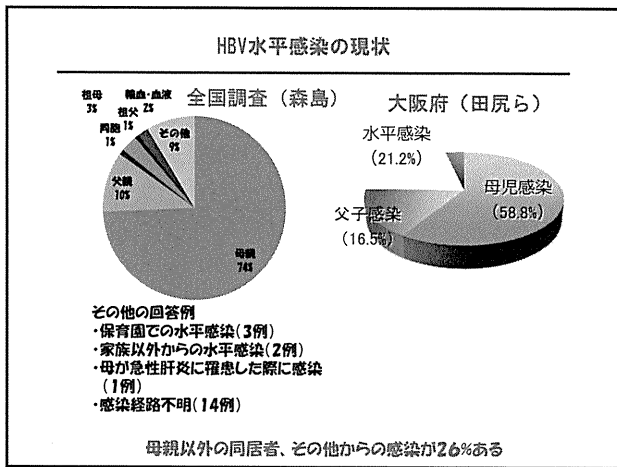
- ・インフルエンザ脳症の病態・診断・治療法の開発に関する研究
- ・小児の急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究
- ・ウイルスの母子感染に関する研究（HCV、HBV、HSV、CMV など）
- ・重症ウイルス感染症の病態・診断・治療に関する研究（EBV、HSV、CMV、インフルエンザなど）

▪ これまでの研究実績

- (1) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 26(6):542-4, 2007.
- (2) Kawada J, Kimura H, Kawachi Y, Nishikawa K, Taniguchi M, Nagaoka K, Kurahashi H, Kojima S, Morishima T. Analysis of gene-expression profiles by oligonucleotide microarray in children with influenza. *J. Gen. Virol*, 87(Pt6):1677-1683, 2006.
- (3) Ichiyama T, Morishima T, Suenaga N, Kajimoto M, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci*, 239(1):53-57, 2005.
- (4) Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada J, Shibata Y, Kojima S, Nagasaka T, Kuzushima K, Morishima T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis*, 191(4):531-539, 2005.
- (5) Kawada J, Kimura H, Ito Y, And Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J. Infect. Dis*, 190(3):494-498, 2004.
- (6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, Morishima T. Systemic cytokine response in patients with influenza-associated encephalopathy. *J. Infect. Dis*, 188(5):137-140, 2003.
- (7) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa K, Wakiguchi H; Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis*, 187(4):527-533, 2003.
- (8) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N; Collaborative Study Group on Influenza-associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin. Infect. Dis*, 35(5):512-517, 2002.

▪ 平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

応募なし



体液(唾液、汗、涙)がHBV感染源になり得るとする主な報告

年	内容	推定経路	著者
1982	相撲部でB型肝炎のアウトブレイク	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Kashiwagi S, et al. JAMA 248
1989	Day care center (DCC)での感染	不明	Shapiro CN, et al. Pediatr Infect Dis J 8
1989	HBVキャリアの低い地域、就学前のDCC	不明	Davis LG, et al. Lancet 22
1991	DCC, 介体濃度は低い感染源になるUV必要性を強調	体液	Shapiro CN, et al. Pediatric Annals: 20
2000	大学が「対選手は一般学生に比してHBV感染率が高い	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Tobe K, et al. Arch Intern Med: 160
2002	自宅で同給間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JPGN: 34
2005	かみつきで感染、唾液と同一遺伝子配列を決定	唾液	Hui AY, et al. JMW: 33
2005	HBVキャリアの体液には高いHBV DNAがある	尿、唾液	Eijk AA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol: 17
2006	HBVキャリアの体液	尿、鼻汁、涙	Kidd-Ljunggren K, et al. J Hosp Infect: 64
2007	幼童「カギ」- 血中HBV DNAと汗HBV DNA濃度は相関する	汗	Bereket Yücel S, Br J Sports Med: 41
2010	Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection	唾液	Helberg JL, et al. PIDJ: 29
2010-2011	HBVキャリアの小便の体液(尿、唾液、汗、涙)のHBV DNAを探索	体液が感染源	小松陽樹ほか. 肝臓. 53 Suppl 2
2011	針刺傷を伴わずに経静脈脈管系で感染を証明	涙	Komatsu H, et al. JID in press

対策 2. 家族内感染予防のためのワクチンの実施

同時接種を前提とした予防接種スケジュール 2011年4月24日 日本小児科学会

ワクチン	乳児期					幼児期					学童期																																																																																																																																																																								
	2月	3月	4月	5月	6-8月	9-11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10歳以上																																																																																																																																																																		
インフルエンザ (ヒブ)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
肺炎球菌 (PCV)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
日本赤十字社 (JCS)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
任意接種としてのワクチンスケジュール	<table border="1"> <tr> <td>BCG</td> <td>生</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ポリオ</td> <td>生</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>麻疹・風疹 (MR)</td> <td>生</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>水痘</td> <td>生</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>流行性下痢症</td> <td>生</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>日本脳炎</td> <td>不活化</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>インフルエンザ</td> <td>不活化</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2価肺炎球菌 (DTP)</td> <td>不活化</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ヒトパルボウイルスB19</td> <td>不活化</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>																	BCG	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ポリオ	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	麻疹・風疹 (MR)	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	水痘	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	流行性下痢症	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	日本脳炎	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	インフルエンザ	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2価肺炎球菌 (DTP)	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ヒトパルボウイルスB19	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BCG	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
ポリオ	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
麻疹・風疹 (MR)	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
水痘	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
流行性下痢症	生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
日本脳炎	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
インフルエンザ	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
2価肺炎球菌 (DTP)	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		
ヒトパルボウイルスB19	不活化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																		

HEPATITIS B VIRUS TRANSMISSION IN NURSERY SCHOOLS

JUN HAYASHI, SEIZABURO KASHIWAGI, HIROYUKI NOMURA, WATARU KAIYAMA and HIROYUKI IKEMATSU
Author Affiliations

Reprint requests to Dr. Jun Hayashi

Received November 25, 1985.
Revision received June 3, 1986.

施設内感染の可能性について

Abstract

To determine whether transmission of hepatitis B virus occurs among children in nursery schools, from 1979 to 1982, 269 children (mean age 2.9 ± 1.4 years) attending five nursery schools in which there were hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier children were tested for hepatitis B markers. Fifteen children (5.6%) were positive for HBsAg. Ten were possibly infected with hepatitis B in nursery school by HBsAg carrier children with hepatitis B e antigen (HBeAg). Four became HBsAg carriers and six developed transient antigenemia. Three other children were positive for the immunoglobulin M class of antibody to hepatitis B core antigen but negative for HBsAg. It is possible that they too were infected with hepatitis B in schools. These observations indicate that hepatitis B transmission most probably occurs among children in nursery schools in which there are HBsAg carriers with HBeAg, and therefore vaccination of susceptible children is necessary.

Hayashi J, et al. Am J Epidemiol. 125, 492-298, 1987

52か所の保育園児 269名(2.9±1.4歳)でHBV感染状況を調査した。10名はHBVキャリアの園児から感染した可能性があり、そのうち4名はキャリア化し、6名は一過性感染と考えられた。HBe抗原陽性のHBVキャリア園児がいれば保育園はHBV感染の場となり、HBVキャリア接種は必要である。

肝炎情報センター

予防のワクチン接種、検討すべき
保育園でのB型肝炎集団発生で、県調査委 / 佐賀

佐賀市内の保育園でのウイルス性肝炎(B型)集団発生に伴う、県の調査対策委員会(委員長・山本進介佐賀医大助教授)は11日、同園で感染予防のワクチン接種を検討すべきだとの意見を県に提出した。

この日は、5月28日までに実施した、卒園児も含め約260人が対象の採血検査の結果、新たに15人(園児7人、卒園児4人、職員4人)の感染が確認されたことが報告された。いずれも発症はしていない。感染者の合計は23人(うち発症者5人)で、うち8人のウイルスの型が一致し、同委は全員が同一ウイルスによる感染と判断した。

感染者が23人と多く、いまだに感染経路が不明な上、保護者の不安も大きいとして、同委は「ワクチン接種の実施を検討すべきである」との意見をまとめた。ワクチンには最大5%未満の確率で発熱や頭痛などの軽い副作用があるという。意見書は県に対し、ワクチン接種の対象者選びなどについて支援するよう求めた。
毎日新聞 2002年6月12日

水平感染予防のためのワクチン推奨 (selective immunization 実施国)

表 1 Selective vaccination 実施国におけるワクチン接種対象者

	職業上のリスク*	家族接触†	キャリア妊婦からの出生児	医療施設、介護施設、患者や職員	免疫不全者や臓器移植が必要な患者‡	High risk 集団‡	両親が高または中遠距離地域から出身の子供§	HBVキャリア(乳児期)の園児	検査ではないが針刺しなど外傷や血液に汚染される人
デンマーク	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No
フィンランド	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes
アイスランド	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
アイルランド	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
オランダ	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
ノルウェー	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
スウェーデン	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
英国	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes

* 医療関係者、警察などの警備関係者、お祭り関係者、高遠距離地域で働く学生、性風俗労働者、フィンランドではHBVワクチン接種は雇用者に責任がある。

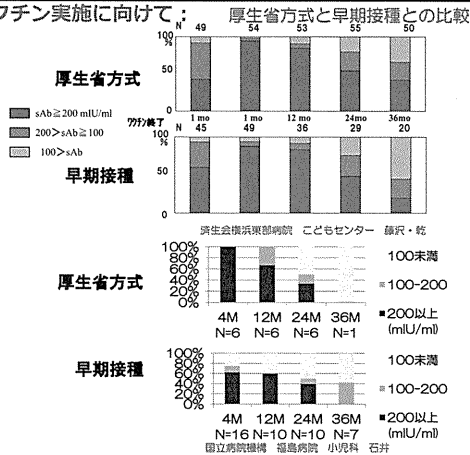
† B型肝炎肝炎、B型肝炎患者の配偶者、sexパートナー、家族、同居人

‡ 免疫不全、慢性肝炎、血液疾患

§ 薬物常習者のsexパートナーと子ども同居人、men who have sex with men、多数のsexパートナーを有する人、園児、刑罰受刑者、高遠距離地域からの移民または高遠距離地域への旅行者

※ 高遠距離地域からの移民の子ども、高遠距離地域からの母子とその養育者を含む家族
(Zuckerman Jら'2007より一部改訂)

早期のワクチン実施に向けて、



対応 3. 添付文書改訂の要望

平成23年9月21日

厚生労働大臣
小宮山洋子 殿

社団法人 日本小児科学会
会長 五十嵐 隆

要望書 B型肝炎ワクチンの添付文書改定についての要望

現行のB型肝炎ワクチン(HBVワクチン)の母子感染予防接種スケジュールについて、以下に述べる理由からHBVワクチンの添付文書を改訂し、国際的に広く採用されている接種スケジュールに変更することを要望いたします。

中略

以上の事から、私ども日本小児科学会は本邦における母子感染予防対策を徹底させるために、現行のB型肝炎ワクチンの添付文書における「B型肝炎ウイルス母子感染の予防」の効能・効果に対する用法・用量の記載を「通常、0.25mlを1回、生後0~3か月に注射する。以下現行どおり」に改訂することを要望します。

我が国におけるB型肝炎の拡大(田中らによる推計)

①1992年~93年の大阪での複数回献血者におけるHBs抗原およびHCV抗体陽転率例を含むコホート集団185,554人の集計結果、

②1992年~97年の大阪での複数回献血者448,020人におけるHCV新規感染率を推計したコホートの集計結果、

③2003年~07年の急性B型肝炎の年齢別報告数、から1990年代の5歳年齢別HBV水平感染率を推計した。

④次に、日本の一般従業者集団におけるHBV保有率は年々減少していることから、1990年代と2000年代のHBV保有率の差を考慮した出生年代効果を想定した。

2005年の16歳から64歳におけるHBVの水平(不顕性)感染者数は、8,409人(推計人数幅: 6,396人~15,552人)と推計された。

・何らかの積極的な予防策が成人に対しても必要。

研究の概要

- (1) わが国におけるHBV母子感染の現状を網羅的に明らかにした。
- (2) HBV母子感染予防対策の効果と問題点を示した。
- (3) 水平感染(父子感染を含む)の重要性を明らかにした。
- (4) 小児の水平感染の感染経路、特に、唾液・涙の感染源としての重要性を明らかにした。
- (5) 新生児期からのHBVワクチンの実施(国際方式)の有効性・安全性および抗体価の持続について検討した。
- (6) わが国のHBVの拡がりについて、感染症学の視点から推計し、毎年約8,000人の新規感染者があることを示した。
- (7) 現在universal vaccinationが進行中の諸外国における現状を調査した。

本研究班の研究成果概要と対策

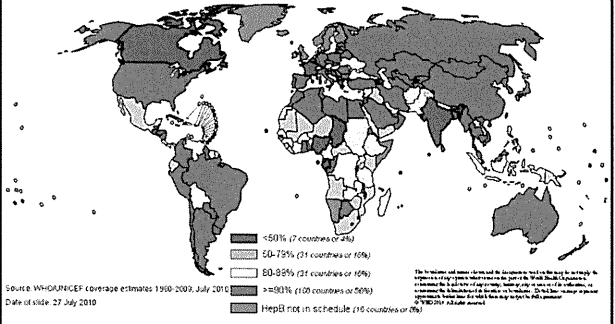
- ①まだ症例の2.6%が48時間以内にHBIGが投与されていない。
- ②臍帯血のHBs抗原の検査を未だ実施している施設がかなりある。
- ③HBワクチンの接種時期が既定外に実施された症例が3.9% (98/2473例) がある。
- ④初回のHBIG投与もれ9例。同遅延13例。
- ⑤HBs抗原陽転2% (49/2473)
- ⑥小児キャリアのうち水平感染26%と多く、とくに家族内感染は15%を占めた。

対策

- (1) 予防措置の徹底を提言
- (2) 水平感染とくに家族内感染予防のためのワクチン接種スケジュールの推奨
- (3) 添付文書の見直しの要請
- (4) その他

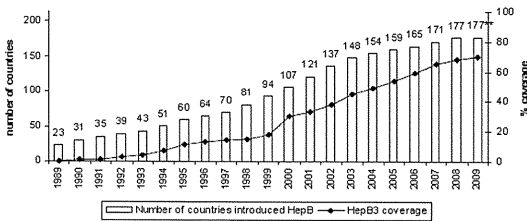
Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

諸外国におけるUniversal Vaccinationの実施状況



http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html

Number of countries having introduced HepB vaccine and global infant HepB3 coverage, 1989-2009



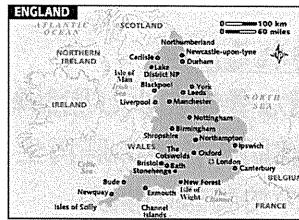
Year of introduction can be the year of partial introduction
** Includes India and Sudan with partial introduction
excluding 3 countries where HepB administered for adolescent
World Health Organization

BMA British Medical Association
Standing up for doctors

Hepatitis B vaccination in childhood

20 May 2010

BMA policy is that universal immunisation in childhood for hepatitis B should be introduced.



BMI=英国医師会

わが国においても
Universal Vaccinationの早期導入が
望まれる。

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：骨髄および脂肪由来細胞を用いた次世代型肝臓再生・修復（抗線維化）療法の開発研究

課題番号：H21-肝炎-一般-014

予定期間：H21 年度から H23 年度まで

研究代表者：坂井田 功

所属研究機関：山口大学

所属部局：大学院医学系研究科 消化器病態内科学

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1 年目 61,880,000 円 2 年目 61,880,000 円 3 年目 56,930,000 円 計 180,690,000 円

I. 研究の意義

(1) 現行の内科的な治療法では改善が見込めない肝硬変症患者を救命するためには、肝移植に代わる肝再生療法を早急に開発する必要がある。

(2) 平成 15 年 11 月より非代償性肝硬変症に対して臨床研究『自己骨髄細胞を用いた肝臓再生・修復療法〔自己骨髄細胞投与療法；Autologous bone marrow cell infusion therapy (ABM / 療法) 〕』を開始し、その有効性と安全性を報告してきた。

(3) 肝硬変症に陥った肝臓を効率的に再生・修復させるためには、投与した自己骨髄ないし脂肪組織由来細胞と様々な肝臓構成細胞との相互作用を解明するための基礎研究が必要である。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 肝再生・修復に有用な骨髄および脂肪組織由来細胞分画の分離培養法の開発

(a) 骨髄細胞および脂肪組織中の肝再生・修復に有効な細胞分画の同定

(b) 有効な細胞分画の培養法の開発

(c) 有効な細胞分画の安全性評価試験

(2) 肝再生・修復（抗線維化）のメカニズムの解明

(a) 分離肝臓構成細胞と骨髄および脂肪組織由来細胞との相互作用の解析

(b) 投与骨髄および脂肪組織由来細胞の抗肝線維化メカニズムの解明

(3) ABM / 療法臨床研究の推進

以上により、新しい実験技術の開発や肝再生・修復メカニズムの理解が達成され、次世代型肝臓再生・修復（抗線維化）療法の開発へとつなげる。

III. 3 年間の研究成果

・研究代表者：坂井田 功、分担研究者：寺井 崇二、高見 太郎(H23 年度のみ) (山口大学)

(1) ABM / 療法の技術移転を行った山形大学及び韓国 Yonsei (延世) 大学でも安全性・有効性が改めて確認された。また国立国際医療研究センターでは、HIV 合併 C 型肝硬変症に対する ABM / 療法を、2010 年 12 月に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の承認を受け、2011 年 3 月より開始し、現在までに 2 例に施行した。

(2) 免疫不全肝硬変マウスへのヒト骨髄由来培養細胞投与による肝線維化抑制効果を確認した。その細胞群には、間葉系マーカー陽性細胞が高濃度に含まれていた。

(3) 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」というランダム化比較試験の研究計画に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会等の承認を受けた。

・ 研究分担者：宮島 篤(東京大学)

(1) マウス硬変肝の生着骨髄細胞は、CD45 陽性血球系細胞が大部分で、Thy1 陽性細胞も存在した。

(2) マウス硬変肝への HTVi 法による MMP9 遺伝子導入で肝線維化は有意に抑制された。

(3) Nephronectin は肝障害で発現誘導され、HTVi 法による肝臓での強制発現により microgranuloma が形成したことから、肝障害に応じた炎症性細胞リクルートに関与することが示唆された。

・ 研究分担者：河田 純男(H21, H22 年度のみ)、齋藤 貴文(山形大学)

(1) アルコール性肝硬変患者 6 名に対する ABM / 療法を山形大学医学部附属病院で実施し、その有効性と安全性を論文報告した。

(2) 液性因子を介した骨髄細胞と肝臓幹細胞の相互作用を *in vitro* で検討し、骨髄細胞側から肝臓幹細胞への分化と増殖の刺激因子として bFGF が重要であることをみいだした。

・ 研究分担者：梅村 武司(信州大学)

(1) ABM / 療法の骨髄細胞中の肝炎ウイルス量は、陰性もしくは極少量であることが判明した。

・ 研究分担者：大河内 仁志(国立国際医療研究センター)

(1) 皮下脂肪組織由来間葉系幹細胞の肝硬変モデルマウスへの移植効果を検討した。投与経路、投与細胞数、培養方法による効果の違いの検討を行い、一部の生化学的検査で効果が認められた。

・ 研究分担者：酒井 佳夫(金沢大学)

(1) 非アルコール性脂肪肝炎マウスモデルでの肝硬変状態において、脂肪組織由来間質細胞投与により肝機能の改善効果を認めた。

・ 研究分担者：小川 佳宏(東京医科歯科大学)

(1) NASH マウスモデルを確立した。この NASH モデルでは肝細胞をマクロファージが取り囲む像 (CLS 様構造) を認めたが、単純性脂肪肝では CLS 様構造は認められなかった。

(2) CLS 様構造を構成するマクロファージはクロドロネートリポソームに抵抗性であった。

・ 研究分担者：仁科 博史(東京医科歯科大学)

(1) 質量顕微鏡によるマウス再生肝の解析により、リン脂質には種類に応じた増減があることを明らかにした。

(2) 門脈周囲から静脈周囲へかけてリン脂質の濃度勾配 (zonation) があることをみいだした。

(3) 肝臓のサイズを制御する分子を利用した新規肝がんモデルの開発に成功した。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究（ランダム化比較試験）」による質の高いエビデンスの創出
- (2) 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究（ランダム化比較試験）」の高度医療申請
- (3) 「B型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究（ランダム化比較試験）」のヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会等の審査申請
- (4) NASH等に起因する肝硬変患者に対する ABM / 療法を検討するための基礎研究等の推進

・研究代表者：坂井田 功、分担研究者：寺井 崇二、高見 太郎（山口大学）

- (1) 「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」のランダム化比較試験を開始し質の高いエビデンスを創出すること。
- (2) 「B型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究（ランダム化比較試験）」のヒト幹細胞臨床研究に関する審査の申請をすること。

・研究分担者：宮島 篤（東京大学）

- (1) 新たな肝線維化モデルマウスで骨髄細胞投与による線維化改善メカニズムを解析すること。

・研究分担者：梅村 武司（信州大学）

- (1) ABM / 療法の骨髄細胞に含まれる肝炎ウイルスの定量を継続し、さらに ABM / 療法が肝炎ウイルス動態に与える影響を解析すること。

・研究分担者：大河内 仁志（国立国際医療研究センター）

- (1) 皮下脂肪組織由来間葉系幹細胞をより多く、肝臓全体に均一に分布させる方法を開発すること。

・研究分担者：酒井 佳夫（金沢大学）

- (1) マウス NASH モデルにおいて、脂肪組織由来間質細胞投与による肝機能改善効果を認めたため、今後、炎症や線維化を含めて治療効果機序について解明し、治療のタイミングや投与細胞数量の最適化を検討すること。

・研究分担者：小川 佳宏（東京医科歯科大学）

- (1) マウス NASH モデルにおいて、NASH に特徴的と考えられる GLS 様構造を形成するマクロファージの特徴を明らかにするため、マイクロダイセクション法あるいはソーティングなどにより細胞を単離・解析すること。

・研究分担者：仁科 博史（東京医科歯科大学）

- (1) ヒト肝疾患の組織を質量顕微鏡で解析すること。
- (2) マウスでみいだされたリン脂質のヒト肝病態における挙動の検討を行うこと。
- (3) 新規肝がん誘発モデルの解析を行うこと。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) C型肝硬変患者に対する ABM / 療法の実施による患者予後の改善
- (2) B型肝硬変患者に対する ABM / のランダム化比較試験の推進による質の高いエビデンスの創出
- (3) ヒト NASH の病態解明を進め、ABM / 療法による治療実現の検討の推進

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者：坂井田 功、研究分担者：寺井 崇二、高見 太郎(山口大学)

- (1) Yamasaki T, Terai S, and Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 365(6):576–578, 2011.
- (2) Terai S, Sakaida I. Autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:23–25, 2011.
- (3) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S. Potential Therapeutic Application of Intravenous Autologous Bone Marrow Infusion in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Stem Cells Dev.* 20(9):1503–1510, 2011.
- (4) Iwamoto T, Terai S, Mizunaga Y, Yamamoto N, Omori K, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Nishina H, and Sakaida I. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients. *J. Gastroenterol.* *in press.*
- (5) Takami T, Terai S, Sakaida I. Various Liver Diseases: Novel findings for the development of drug therapy; Current state and future prospects for our liver regeneration therapy using autologous bone marrow cells for decompensated liver cirrhosis patients. *J Pharmacol Sci.* 115:274–278, 2011.
- (6) Oishi T, Terai S, Iwamoto T, Takami T, Yamamoto N, Sakaida I. Splenectomy reduces fibrosis and preneoplastic lesions with increased triglycerides and essential fatty acids in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Hepato Res.* 41(5):463–474, 2011.
- (7) Kuwashiro S, Terai S, Oishi T, Fujisawa K, Matsumoto T, Nishina H, Sakaida I. Telmisartan improved nonalcoholic steatohepatitis in medaka (*Oryzias latipes*) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation. *Cell & Tissue Res.* 344:125–134, 2011.

・研究分担者：宮島 篤(東京大学)

- (1) Tanaka M, Miyajima A. Identification and isolation of adult liver stem/progenitor cells. *Liver Stem Cells: Methods in Molecular Biology (Humana press vol. 826 Ed. T. Ochiya) Chapter 3*, 2012.
- (2) Tsukahara Y, Tanaka M and Miyajima A. TROP2 expressed in the trunk of the ureteric duct regulates branching morphogenesis during kidney development. *PLoS One.* *in press.*
- (3) Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem.* 149(3):231–9, 2011.
- (4) Miyaoka Y, Kato H, Ebato K, Saito S, Miyata N, Imamura T, and Miyajima A. Retention in the Golgi apparatus and expression on the cell surface of Cfr/Esl-1/Glg-1/MG-160 are regulated by two distinct mechanisms. *Biochemical Journal.* 44:33–41, 2011.

(5) Itoh T, Tanaka M, and Miyajima A. Liver stem cells. Regenerative Medicine from protocol to patient (Springer 327 Ed. G. Steinhoff):327–349, 2011.

・ 研究分担者：齋藤 貴文（山形大学）

(1) Haga H, Saito T, Okumoto K, Ugajin S, Sato C, Ishii R, Nishise Y, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S. Enhanced expression of fibroblast growth factor 2 in bone marrow cells and its potential role in the differentiation of hepatic epithelial stem-like cells into hepatocyte lineage. Cell Tissue Res. 343:371–378, 2011.

(2) Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M. Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. J Hepatol. 55:896–905, 2011.

(3) El-Shamy A, Shoji I, Saito T, Watanabe H, Ide YH, Deng L, Kawata S, Hotta H. Sequence heterogeneity of NS5A and core proteins of hepatitis C virus and virological responses to pegylated-interferon/ribavirin combination therapy. Microbiol Immunol. 55:418–426, 2011.

(4) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S. Potential therapeutic application of intravenous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis. Stem Cells Dev. 20:1503–1510, 2011.

(5) Ishii R, Togashi H, Iwaba A, Sato C, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Nishise Y, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Okada A, Takahashi K, Saito T, Kawata S. (99m)Tc-GSA SPECT analysis was clinically useful to evaluate the effect of interferon in a patient with interferon non-responsive chronic hepatitis C. Ann Nucl Med. 25:520–523, 2011.

・ 研究分担者：大河内 仁志（国立国際医療研究センター）

(1) Konno M, Masui S, Hamazaki TS, Okochi H. Intracellular reactivation of transcription factors fused with protein transduction domain. J Biotechnol. 154(4):298–303, 2011.

(2) Okochi H. Chapter5: Adult Stem Cell: Sources and Characterization Tissue Engineering- From lab to Clinic. Edited by Norbert Pallua and Christoph V. Suschek Springer:83–92, 2011.

・ 研究分担者：小川 佳宏（東京医科歯科大学）

(1) Itoh M, Suganami T, Nakagawa N, Tanaka M, Yamamoto Y, Kamei Y, Terai S, Sakaida I, Ogawa Y. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. Am. J. Pathol. 179:2454–2463, 2011.

(2) Itoh M, Suganami T, Hachiya R, Ogawa Y. Adipose tissue inflammation as homeostatic inflammation. Int. J. Inflamm. 720926, 2011.

(3) Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, Shirakawa I, Hirata Y, Satoh-Asahara N, Shimoda Y, Tanaka M, Kim-Saijo M, Miyamoto Y, Kamei Y, Sata M, Ogawa Y. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. *Diabetes*. 60:819-826, 2011.

・ 研究分担者：酒井 佳夫（金沢大学）

(1) Takata Y, Nakamoto Y, Nakada A, Terashima T, Arihara F, Kitahara M, Kakinoki K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Frequency of CD45RO+ subset in CD4+CD25(high) regulatory T cells associated with progression of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 307(2):165-173, 2011.

(2) Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Sakai A, Sakai Y, Kagaya T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 53(4):1206-1216, 2011.

(3) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 141(1):128-140, 2011.

・ 研究分担者：仁科 博史（東京医科歯科大学）

(1) Miyamura N, Nakamura T, Goto-Inoue N, Zaima N, Hayasaka T, Yamasaki T, Terai S, Sakaida I, Setou M and Nishina H. Imaging mass spectrometry reveals characteristic changes in triglyceride and phospholipid species in regenerating mouse liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 408:120-125, 2011.

(2) Okada K, Kamiya A, Ito K, Yanagida A, Ito H, Kondou H, Nishina H and Nakauchi H. Prospective isolation and characterization of bi-potent progenitor cells in early mouse liver development. *Stem Cells and Development*. *in press*.

(3) Yamasaki T, Kawasaki H and Nishina H. [Review] Diverse roles of JNK and MKK pathways in the brain. *J. Signal Trans.* *in press*.

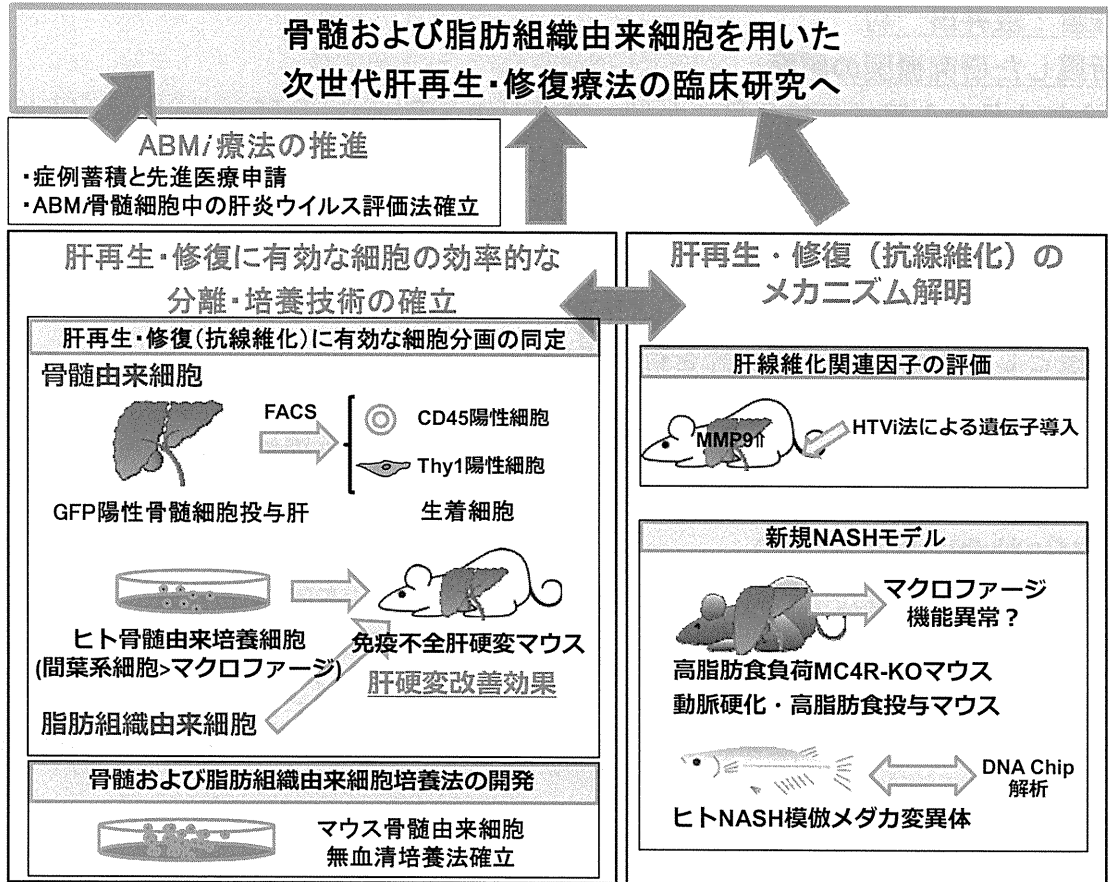
(4) Yamasaki T, Kawasaki H, Arakawa S, Shimizu K, Shimizu S, Reiner O, Okano H, Nishina S, Azuma N, Penninger JM, Katada T and Nishina H. Stress-activated protein kinase MKK7 regulates axon elongation in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci*. 31:16872-16883, 2011.

(5) Takahashi S, Ebihara A, Kajiho H, Kontani K, Nishina H, and Katada T. RASSF7 negatively regulates pro-apoptotic JNK signaling by inhibiting the activity of phosphorylated-MKK7. *Cell Death Differ*. 18:645-655, 2011.

(6) Takahashi S, Sakurai K, Ebihara A, Kajiho H, Saito K, Kontani K, Nishina H, and Katada T. RhoA activation participates in rearrangement of processing bodies and release of nucleated AU-rich mRNAs. *Nucleic Acids Res*. 39:3446-3457, 2011.

- (7) Osaki T, Uchida Y, Hirayama J, and Nishina H. Diphenyleneiodonium chloride, an inhibitor of NADPH oxidase, suppresses light-dependent induction of clock and DNA repair genes in zebrafish. *Biol. Pharm. Bull.* 34:1343–1347, 2011.
- (8) Uchida Y, Shimomura T, Hirayama J and Nishina H. Light, reactive oxygen species, and magnetic fields activate ERK/MAPK signaling pathway in cultured zebrafish cells. *Appl. Magn. Reson.* *in press*.
- (9) Bao Y, Nakagawa K, Yang Z, Ikeda M, Withanage K, Ishigami–Yuasa M, Okuno Y, Hata S, Nishina H, and Hata Y. A cell-based assay to screen stimulators of the Hippo pathway reveals the inhibitory effect of dobutamine on the YAP-dependent gene transcription. *J. Biochem.* 150:199–208, 2011.
- (10) Yukiura H, Hama K, Nakanaga K, Tanaka M, Asaoka Y, Okudaira S, Arima N, Inoue A, Hashimoto T, Arai H, Kawahara A, Nishina H, and Aoki J. Autotaxin regulates vascular development via multiple lysophosphatidic acid (LPA) receptors in zebrafish. *J. Biol. Chem.* *in press*.
- (11) Hisanaga T, Terai S, Iwamoto T, Takami T, Yamamoto N, Murata T, Matsuyama T, Nishina H, Sakaida I. TNFR1 mediated signaling is important to induce the improvement of liver fibrosis by bone marrow cell infusion. *Cell Tissue Res.* 346:79–88, 2011.
- (12) Kuwashiro S, Terai S, Oishi T, Koichi F, Matsumoto T, Nishina H, Sakaida I. Telmisartan improved nonalcoholic steatohepatitis in medaka (*Oryzias latipes*) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation. *Cell Tissue Res.* 344:125–134, 2011.
- (13) Iwamoto T, Terai S, Mizunaga Y, Yamamoto N, Omori K, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Nishina H, and Sakaida I. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients. *J. Gastroenterol.* *in press*.
- (14) 仁科博史 : モデル生物-マウスと小型魚類、トランスポートソームの世界-膜輸送研究の源流から未来へ-、京都廣川書店 (執筆分担) :434-439, 2011.
- (15) 浅岡洋一、仁科博史 : メダカとゼブラフィッシュを用いた肝研究、実験医学、29:2090–2095, 2011.
- (16) 畠 星治、宮村憲央、仁科博史 : Hippo pathwayによる肝臓のサイズと発がんの制御、細胞工学、30:943–947, 2011.
- (17) 仁科博史 : Hippo名前の秘密、細胞工学、30:941–942, 2011.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等



	平成21年度 (1年目)	平成22年度 (2年目)	平成23年度 (3年目)
1. 肝再生・修復 (抗線維化) に有用な骨髓および脂肪組織由来細胞分画の分離培養法開発	→ 実施済み		
骨髓および脂肪組織中の肝再生・修復に有効な細胞分画の同定	<ul style="list-style-type: none"> ・自己骨髓細胞投与マウス肝の解析 ・マウス骨髓または脂肪由来培養細胞機能評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・自己骨髓細胞投与マウス肝のFACS解析 ・ヒト骨髓および脂肪組織由来細胞のマウス免疫不全肝硬変モデル投与 	<ul style="list-style-type: none"> ・有効な細胞分画の細胞同定と細胞キャラクター評価
有効な細胞分画の培養法の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・マウス骨髓由来培養細胞High density法培養 ・ヒト骨髓細胞培養 	<ul style="list-style-type: none"> ・Life Technology無血清培地システム(マウス細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Life Technology無血清培地培養法の検討(ヒト細胞)
有効な細胞分画の安全性評価試験		<ul style="list-style-type: none"> ・SCIDマウス投与実験 	<ul style="list-style-type: none"> ・SCIDマウス投与実験
2. 肝再生・修復 (抗線維化) のメカニズム解明			
分離肝臓構成細胞と骨髓および脂肪由来細胞との相互作用の解析	<ul style="list-style-type: none"> ・p75NTR抗体陽性細胞分離 	<ul style="list-style-type: none"> ・モノクローナル抗体による各種肝臓構成細胞分離との培養 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨髓細胞と肝星細胞や血管内非細胞との共培養
投与骨髓および脂肪由来細胞の抗肝線維化メカニズムの解明	<ul style="list-style-type: none"> ・自己骨髓細胞投与マウス肝マイクロアレイ解析、遺伝子抽出 ・HTVi法開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・HTVi法によるMMP9評価 ・MC4R KOマウス、NASHメダカ、質量顕微鏡 	<ul style="list-style-type: none"> ・HTVi法 ・MC4R KOマウス、メダカNASHモデル
3. ABM/療法臨床研究推進	<ul style="list-style-type: none"> ・ABM/療法、山形大学で実施 ・リアルタイムPCR法 	<ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化比較試験準備 ・ABM/療法、山形大学で実施 ・CPC、GMPノウハウ蓄積 ・骨髓細胞の肝炎ウイルス 	<ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化比較試験「幹細胞指針」承認申請 ・ABM/療法症例蓄積 ・骨髓細胞の肝炎ウイルス評価

●研究代表者の研究歴等

・ 研究代表者：坂井田 功

・ 過去に所属した研究機関の履歴

昭和 62 年 4 月から平成元年 3 月にかけて、アメリカ・Thomas-Jefferson 大学（John Farber 教授）にて肝細胞死におけるシグナル伝達・ラジカル研究に従事した。帰国後は、山口大学医学部にて肝線維化・肝硬変症・肝不全の制御機構の基礎および臨床研究を行ってきた。平成 17 年 8 月 1 日からは山口大学教授として、骨髄細胞投与による肝線維化改善のメカニズムを基礎と臨床の両面から解析している。また国際的にもアメリカ Duke 大学やイギリス Imperial College の客員教授として国際的に共同研究を行っている。

（所属学会）

日本肝臓学会認定指導医・日本消化器病学会指導医・日本内視鏡学会指導医・
日本内科学会指導医・日本臨床腫瘍学会暫定指導医

（学会並びに社会における活動）

日本肝臓学会（評議員）、日本消化器病学会（評議員）、日本内視鏡学会（評議員）、
日本内科学会（評議員）、日本病態栄養学会（評議員）、Duke 大学客員教授(米国)、

Imperial College of London 客員教授(英国)、日印（インド）再生医療センターアドバイザー、新エネルギー産業技術総合開発機構 NEDO 技術委員、2010 年より NEDO 幹細胞標準化評価委員

・ 主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

Scott L. Friedman (Mt. Sinai Hospital, USA)

Mark A Zern (UD Davis, USA)

Strom SC (University of Pittsburgh, USA)

Nagy Habib (Imperial College of London, UK)

Han KH (Yonsei University, Korea)

・ 主な研究課題

肝線維化・肝硬変症・肝不全の制御機構の基礎研究および臨床研究

・ これまでの研究実績

1. *Yamasaki T, Terai S, and Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 365(6):576-578, 2011.*

2. *Iwamoto T, Terai S, Mizunaga Y, Yamamoto N, Omori K, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Nishina H, Sakaida I. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients. J Gastroenterol. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]*

3. Wang Y, Kuramitsu Y, Takashima M, Yokoyama Y, Iizuka N, Tamesa T, Sakaida I, Oka M, Nakamura K. Identification of Four Isoforms of Aldolase B Down-regulated in Hepatocellular Carcinoma Tissues by Means of Two-dimensional Western Blotting. *In Vivo.* 25(6):881-886, 2011.

4. Terai S, Sakaida I. Autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18:23–25, 2011.
5. Takami T, Terai S, Sakaida I. Various Liver Diseases: Novel findings for the development of drug therapy; Current state and future prospects for our liver regeneration therapy using autologous bone marrow cells for decompensated liver cirrhosis patients. *J Pharmacol Sci.* 115:274–278, 2011.
6. Hisanaga T, Terai S, Iwamoto T, Takami T, Yamamoto N, Murata T, Matsuyama T, Nishina H, Sakaida I. TNFR1 mediated signaling is important to induce the improvement of liver fibrosis by bone marrow cell infusion. *Cell Tissue Res.* 346:79–88, 2011.
7. Iizuka N, Oka M, Sakaida I, Moribe T, Miura T, Kimura N, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Yamashita S, Okita K, Sakata K, Karino Y, Toyota J, Ando E, Ide T, Sata M, Tsunedomi R, Tsutsui M, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Tamesa T, Fujita Y, Hamamoto Y. Efficient detection of hepatocellular carcinoma by a hybrid blood test of epigenetic and classical protein markers. *Clin Chim Acta.* 412:152–158, 2011.
8. Fujisawa K, Terai S, Hirose Y, Takami T, Yamamoto N, Sakaida I. Senescence marker protein 30 (SMP30)/regucalcin (RGN) expression decreases with aging, acute liver injuries and tumors in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun.* 414(2):331–336, 2011.
9. Itoh M, Suganami T, Nakagawa N, Tanaka M, Yamamoto Y, Kamei Y, Terai S, Sakaida I, Ogawa Y. Melanocortin-4 receptor-deficient mice as a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Pathol.* 179:2454–2463, 2011.
10. Nakamura M, Okamoto T, Kiyotoki S, Saito M, Hamabe K, Nishikawa J, Sakaida I. Esophageal squamous papilloma with tentacular processes. *Gastrointest Endosc.* 74(5):1143–1144, 2011.
11. Yoshida K, Kuramitsu Y, Murakami K, Ryozaawa S, Taba K, Kaino S, Zhang X, Sakaida I, Nakamura K. Proteomic differential display analysis for TS-1-resistant and -sensitive pancreatic cancer cells using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Anticancer Res.* 31(6):2103–2108, 2011.
12. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 54(2):532–540, 2011.
13. Miyamura N, Nakamura T, Goto-Inoue N, Zaima N, Hayasaka T, Yamasaki T, Terai S, Sakaida I, Setou M and Nishina H. Imaging mass spectrometry reveals characteristic changes in triglyceride and phospholipid species in regenerating mouse liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 408:120–125, 2011.
14. Oishi T, Terai S, Iwamoto T, Takami T, Yamamoto N, Sakaida I. Splenectomy reduces fibrosis and preneoplastic lesions with increased triglycerides and essential fatty acids in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Hepatol Res.* 41(5):463–474, 2011.

15. Korenaga M, Hidaka I, Nishina S, Sakai A, Shinozaki A, Gondo T, Furutani T, Kawano H, Sakaida I, Hino K. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int.* 31(4):552–560, 2011.
16. ***Kuwashiro S, Terai S, Oishi T, Fujisawa K, Matsumoto T, Nishina H, Sakaida I. Telmisartan improved nonalcoholic steatohepatitis in medaka (Oryzias latipes) by reducing macrophage infiltration and fat accumulation. Cell & Tissue Res. 344:125–134, 2011.***
17. Nishikawa J, Yanai H, Okamoto T, Higaki S, Hashimoto S, Kurai S, Sakaida I. A novel colonoscope with high color-rendering white light-emitting diodes. *Gastrointest Endosc.* 73(3):598–602, 2011.
18. Takami T and Sakaida I. Iron regulation by hepatocytes and free radicals. *J Clin Biochem Nutr.* 48(2):103–106, 2011.
19. Harano M, Ryozaawa S, Iwano H, Taba K, Sen-Yo M, Sakaida I. Clinical impact of endoscopic papillectomy for benign-malignant borderline lesions of the major duodenal papilla. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 18(2):190–194, 2011.
20. Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Harima Y, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol.* 46(3):359–366, 2011.
21. Taba K, Kuramitsu Y, Ryozaawa S, Yoshida K, Tanaka T, Mori-Iwamoto S, Maehara SI, Maehara Y, Sakaida I, Nakamura K. KNK437 Downregulates Heat Shock Protein 27 of Pancreatic Cancer Cells and Enhances the Cytotoxic Effect of Gemcitabine. *Chemotherapy.* 57(1):12–16, 2011.
22. ***Kim JK, Park YN, Kim JS, Park MS, Paik YH, Seok JY, Chung YE, Kim HO, Kim KS, Ahn SH, Kim DY, Kim MJ, Lee KS, Chon CY, Kim SJ, Terai S, Sakaida I, Han KH. Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. Cell Transplant. 19:1237–1246, 2010.***
23. Kuramitsu Y, Taba K, Ryozaawa S, Yoshida K, Zhang X, Tanaka T, Maehara S, Maehara Y, Sakaida I, Nakamura K. Identification of up- and down-regulated proteins in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Anticancer Res.* 30(9):3367–3372, 2010.
24. Kiyotoki S, Nishikawa J, Satake M, Fukagawa Y, Shirai Y, Hamabe K, Saito M, Okamoto T, Sakaida I. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining gastric tumor margin. *J Gastroenterol Hepatol.* 25(10):1636–1641, 2010.
25. Okita K, Motohashi S, Shinnakasu R, Nagato K, Yamasaki K, Sato Y, Kitamura H, Hijikata A, Yamashita M, Shimizu K, Fujii S, Ohara O, Taniguchi M, Sakaida I, Nakayama T. A set of genes associated with the interferon-gamma response of lung cancer patients undergoing alpha-galactosylceramide-pulsed dendritic cell therapy. *Cancer Sci.* 101(11):2333–2340, 2010.

26. Nishikawa J, Satake M, Hamabe K, Fukagawa Y, Shirai Y, Kiyotoki S, Saito M, Okamoto T, Sakaida I. Fine-tuning the criteria for strip biopsy and endoscopic submucosal dissection improves the outcome of early gastric carcinoma treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 25(9) :1514–1517, 2010.
27. Taba K, Kuramitsu Y, Ryozaawa S, Yoshida K, Tanaka T, Maehara S, Maehara Y, Sakaida I, Nakamura K. Heat-shock protein 27 is phosphorylated in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Anticancer Res.* 30(7) :2539–2543, 2010.
28. Harima Y, Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Okita K, Terai S, Sakaida I. Effect of a late evening snack using branched-chain amino acid-enriched nutrients in patients undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 40(6) :574–584, 2010.
29. Okita K, Sakaida I, Okada M, Kaneko A, Chayama K, Kato M, Sata M, Yoshihara N, Ono N, Murawaki Y. A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 45(9) :979–987, 2010.
30. *Matsumoto T, Terai S, Oishi T, Kuwashiro S, Fujisawa K, Yamamoto M, Fujita Y, Hamamoto Y, Furutani-Seiki M, Nishina H, Sakaida I. Medaka as a model for human nonalcoholic steatohepatitis. *Dis Model Mech.* 3(7-8) :431–440, 2010.*
31. Okada T, Suehiro Y, Ueno K, Mitomori S, Kaneko S, Nishioka M, Okayama N, Sakai K, Higaki S, Hazama S, Hirata H, Sakaida I, Oka M, Hinoda Y. TWIST1 hypermethylation is observed frequently in colorectal tumors and its overexpression is associated with unfavorable outcomes in patients with colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 49(5) :452–462, 2010.
32. Shimizu K, Hashimoto S, Washida Y, Onoda H, Matsunaga N, Higaki S, Fujiwara K, Fujita T, Yamatogi S, Kato M, Hashimoto K, Sakaida I. Computed tomography enteroclysis for recurrent severe gastrointestinal bleeding in a patient with vascular malformation of the small bowel. *Jpn J Radiol.* 28(1) :58–61, 2010.
33. Iwamoto S, Ryozaawa S, Yamamoto H, Taba K, Ishigaki N, Harano M, Iwano H, Sakaida I. Double balloon endoscope facilitates endoscopic retrograde cholangiopancreatography in roux-en-y anastomosis patients. *Dig Endosc.* 22(1) :64–68, 2010.
34. *Negishi T, Nagai Y, Asaoka Y, Ohno M, Namae M, Mitani H, Sasaki T, Shimizu N, Terai S, Sakaida I, Kondoh H, Katada T, Furutani-Seiki M, Nishina H. Retinoic acid signaling positively regulates liver specification by inducing wnt2bb gene expression in medaka. *Hepatology.* 51(3) :1037–1045, 2010.*
35. *Segawa M, Sakaida I. Diagnosis and treatment of portal hypertension. *Hepatol Res.* 39(10) :1039–1043, 2009.*

36. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 41(10):1105–1109, 2009
37. Kiyotoki S, Nishikawa J, Yanai H, Okamoto T, Higaki S, Taguchi T, Sakaida I. Use of the light-emitting diode-illuminated endoscope for upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy.* 41(Suppl 2):E173–174, 2009
38. Ryozaawa S, Iwamoto S, Iwano H, Ishigaki N, Taba K, Sakaida I. ERCP using double-balloon endoscopes in patients with Roux-en-Y anastomosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 16(5):613–617, 2009.
39. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res.* 39(7):648–656, 2009.
40. Korenaga K, Korenaga M, Furukawa M, Yamasaki T, Sakaida I. Usefulness of Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography for hepatocellular carcinoma: comparison with pathological diagnosis and superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. *J Gastroenterol.* 44(7):733–741, 2009.
41. Mori-Iwamoto S, Taba K, Kuramitsu Y, Ryozaawa S, Tanaka T, Maehara S, Maehara Y, Okita K, Nakamura K, Sakaida I. Interferon- γ down-regulates heat shock protein 27 of pancreatic cancer cells and helps in the cytotoxic effect of gemcitabine. *Pancreas.* 38(2):224–226, 2009.
42. Ohata S, Nawa M, Kasama T, Yamasaki T, Sawanobori K, Hata S, Nakamura T, Asaoka Y, Watanabe T, Okamoto H, Hara T, Terai S, Sakaida I, Katada T, Nishina H. Hematopoiesis-dependent expression of CD44 in murine hepatic progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 379(4):817–823, 2009.
43. Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Sakaida I, Mizokami M. Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes. *Gastroenterology.* 136(2):652–662, 2009
44. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, Yasui S, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Sakaida I, Okita K, Tanaka E, Omata M, Yokosuka O. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int.* 29(6):838–845, 2009.
45. Takaki-Hamabe S, Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Okita K, Terai S, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: Is the addition of subcutaneous interferon- α -2b beneficial? *Hepatol Res.* 39(3):223–230, 2009.

46. Nakamura H, Yanai H, Satake M, Okamoto T, Nishikawa J, Sakaida I, Kawano T, Matsusaki K, Miura O. Retrospective analysis of the results of strip biopsies to determine the indication for endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *J Gastrointest Cancer*. 39(1-4):29-33, 2008.
47. Terai S, Sakaida I. Current status of autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients. *Hepatol Res*. 38(s1The 6 Japan Society of Hepatology Single Topic Conference: Liver Failure: Recent Progress and Pathogenesis to Management. 28-29 September 2007, Iwate, Japan):S72-S75, 2008.
48. Okazawa T, Yoshida T, Shirai Y, Shiraishi R, Harada T, Sakaida I, Abe T, Oka M. Expression of vascular endothelial growth factor C is a prognostic indicator in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 55(86-87):1503-1508, 2008.
49. Ishida H, Wong JB, Hino K, Kurokawa F, Nishina S, Sakaida I, Okita K, Tamesa T, Oka M, Torimura T, Sata M, Takahashi S, Chayama K, Inoue Y. Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Methods Inf Med*. 47(6):529-540, 2008.
50. Ishigaki N, Yamamoto N, Jin H, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Continuous intravenous infusion of atrial natriuretic peptide (ANP) prevented liver fibrosis in rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 378(3):354-359, 2008.
51. Shiraishi R, Yamasaki T, Saeki I, Okita K, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Pilot study of combination therapy with transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and percutaneous radiofrequency ablation during occlusion of hepatic blood flow for hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 31(4):311-316, 2008.
52. Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 38(11):1087-1097, 2008.
53. Fukagawa Y, Nishikawa J, Kuramitsu Y, Iwakiri D, Takada K, Imai S, Satake M, Okamoto T, Fujimoto M, Okita K, Nakamura K, Sakaida I. Epstein-Barr virus upregulates phosphorylated heat shock protein 27 kDa in carcinoma cells using the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Electrophoresis*. 29(15):3192-3200, 2008.
54. Shirai Y, Yoshida T, Shiraishi R, Okamoto T, Nakamura H, Harada T, Nishikawa J, Sakaida I. Prospective randomized study on the use of a computer-based endoscopic simulator for training in esophagogastroduodenoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 23(7Pt1):1046-1050, 2008.
55. Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res*. 38(6):557-564, 2008.
56. Sakaida I. (Review) Autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 23(9):1349-53, 2008.

57. Ando M, Korenaga M, Hino K, Ikeda M, Kato N, Nishina S, Hidaka I, Sakaida I. Mitochondrial electron transport inhibition in full genomic hepatitis C virus replicon cells is restored by reducing viral replication. *Liver Int.* 28(8):1158–1166, 2008.
58. Ooishi T, Nishikawa J, Satake M, Fukagawa Y, Okamoto T, Sakaida I. Ulceration after arterial microcoil embolization. *Gastrointest Endosc.* 67(4):723, 2008.
59. Marumoto Y, Terai S, Urata Y, Matsumoto T, Mizunaga Y, Yamamoto N, Jin H, Fujisawa K, Murata T, Shinoda K, Nishina H, Sakaida I. Continuous high expression of XBP1 and GRP78 is important for the survival of bone marrow cells in CCl4-treated cirrhotic liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 367(3):546–552, 2008.
60. Hashimoto K, Shimizu Y, Suehiro Y, Okayama N, Hashimoto S, Okada T, Hiura M, Ueno K, Hazama S, Higaki S, Hamanaka Y, Oka M, Sakaida I, Hinoda Y. Hypermethylation status of APC inversely correlates with the presence of submucosal invasion in laterally spreading colorectal tumors. *Mol Carcinog.* 47(1):1–8, 2008.
61. Isobe-Harima Y, Terai S, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Serum S100b (astrocyte-specific protein) is a useful marker of hepatic encephalopathy in patients with fulminant hepatitis. *Liver Int.* 28(1):146–147, 2008.
62. Nishina S, Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I. Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology.* 134(1):226–238, 2008.
63. Isobe-Harima Y, Terai S, Miura I, Segawa M, Murata T, Itamoto K, Taura Y, Shinoda K, Sakaida I. A new hepatic encephalopathy model to monitor the change of neural amino acids and astrocytes with behaviour disorder. *Liver Int.* 28(1):117–125, 2008.
64. Mori-Iwamoto S, Kuramitsu Y, Ryozaawa S, Mikuria K, Fujimoto M, Maehara S, Maehara Y, Okita K, Nakamura K, Sakaida I. Proteomics finding heat shock protein 27 as a biomarker for resistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Int J Oncol.* 31(6):1345–1350, 2007.
65. Harada K, Higaki S, Hashimoto K, Hashimoto S, Oga A, Gondo T, Sakaida I. Study on the colonoscopic features of GVHD enteritis that developed after hematopoietic stem cell transplantation. *Hepatogastroenterology.* 54(80):2221–2227, 2007.
66. Jin H, Yamamoto N, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Telmisartan prevents hepatic fibrosis and enzyme-altered lesions in liver cirrhosis rat induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 364(4):801–807, 2007.
67. Tokuhisa Y, Iizuka N, Sakaida I, Moribe T, Fujita N, Miura T, Tamatsukuri S, Ishitsuka H, Uchida K, Terai S, Sakamoto K, Tamesa T, Oka M. Circulating cell-free DNA as a predictive marker for distant metastasis of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 97(10):1399–1403, 2007.
68. Sakaida I. Possibility and limitations in cell therapy. 5) Anti-fibrosis therapy: a therapy using bone marrow cells. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 2007;96(9):1941–5. Japanese.