

- K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2011;54:764-771.
19. Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Ohshita H, Tateno C, Horie T, Kitamura S, Ohta S. Prediction of In Vivo Hepatic Clearance and Half-life of Drug Candidates in Human using Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*, 2012;40:322-328.
20. Hasegawa M, Tahara H, Inoue R, Kakuni M, Tateno C, Ushiki J. Investigation of Drug-drug Interactions Caused by Human Pregnane X Receptor-mediated Induction of Cytochrome P450 3A4 and 2C Subfamilies in Chimeric Mice with a Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*, 2012;40:474-480.
21. Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Chayama K. Severe Necroinflammatory Reaction Caused by Natural Killer and Dendritic Cells in Human Hepatocyte Chimeric Mouse. *Hepatology* 2012;56(2):555-66.
22. Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. Practical evaluation of a mouse with chimeric human liver model for hepatitis C virus infection using an NS3-4A protease inhibitor. *J Gen Virol*. 2010;91:1668-1677.
23. Utoh R, Tateno C, Kataoka M, Tachibana A, Masumoto N, Yamasaki C, Shimada T, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K. Hepatic Hyperplasia Associated with Discordant Xenogeneic Parenchymal-Nonparenchymal Interactions in Human Hepatocyte-Repopulated Mice. *Am J Pathol*. 2010;177:654-665.
24. Wisse E, Braet F, Duimel H, Vreuls C, Koek G, Olde Damink SW, van den Broek MA, De Geest B, Dejong CH, Tateno C, Frederik P. Fixation methods for electron microscopy of human and other liver. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2851-2866.
25. Kikuchi R, McCown M, Olson P, Tateno C, Morikawa Y, Kato Y, Bourdet D, Monshouwer M, and Fretland AJ. Effect of HCV infection on the mRNA expression of drug transporters and cytochrome P450 enzymes in chimeric mice with humanized liver. *Drug Metabolism and Disposition* 2010;38:1954-1961.
26. Yamasaki C, Kataoka M, Kato Y, Kakuni M, Usuda S, Ohzone Y, Matsuda S, Adachi Y, Ninomiya S, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K, and Tateno C. In Vitro Evaluation of Cytochrome P450 and Glucuronidation Activities in Hepatocytes Isolated from Liver-Humanized Mice. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2010;25:539-550.
27. Tateno C, Kataoka M, Utoh R, Tachibana A, Itamoto T, Asahara T, Miya F, Tsunoda T, and Yoshizato K. Growth Hormone-Dependent Pathogenesis of Human Hepatic Steatosis in a Novel Mouse Model Bearing a Human Hepatocyte-Repopulated Liver. *Endocrinology* 2011;152(4):1479-1491.
28. Takano T, Tsukiyama-Kohara K, Hayashi M, Hirata Y, Satoh M, Tokunaga Y, Tateno C, Hayashi Y, Hishima T, Funata N, Sudo M, and Kohara M. Augmentation of DHCR24 expression by hepatitis C virus infection facilitates viral replication in hepatocytes. *J Hepatology* 2011;55(3):512-21.
29. Abe H, Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Mitsui F, Kawaoka T, Takahashi S, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tateno C, Yoshizato K, Murakami S, Yamashita N, Matsuhira T, Asai K, Chayama K. ME3738 acts synergistically with Interferon alpha to enhance the expression of interferon-stimulated genes and inhibit hepatitis C virus replication both in vitro and in vivo. *J Hepatol* 2011;55(1):11-8.
30. 加国雅和、立野知世 ヒト肝細胞置換ヒト型マウス 小幡裕一、城石俊彦、芹川忠夫、田中啓二、米川博通編、SERIES モデル動物利用マニュアル 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール 株式会社エル・アイ・シー、東京 2011. pp436-444.
2. 学会発表
1. Tateno C, Ishida Y, Kakuni M, Fukumuro M, Tanaka J, Masumori S, Nakajima M, Hayashi M. Comet assay and micronucleus test using chimeric mice with humanized liver (PXB mice®). Annual Meeting and ToxExpo2012. San Francisco. 2012
2. Kakuni M, Hasegawa M, Tahara H, Inoue R, Ushiki J, Tateno C. Investigation of drug-drug interactions caused by human pregnane X receptor-mediated induction of cytochrome P450 3A4 and 2C subfamilies in PXB-mice. Annual Meeting and ToxExpo2012. San Francisco. 2012
3. 立野知世、ヒト肝細胞キメラマウスを用いた抗肝炎ウイルス薬効評価系の開発 ウィル

- ス性肝炎と肝がん撲滅を目指した研究最前線、日本薬学会第 132 回年会一般シンポジウム。札幌。2012
4. 佐能正剛、堀口彩、杉原数美、浦丸直人、立野知世、堀江透、北村繁幸、太田茂。ヒト肝細胞移植マウスを用いたイブプロフェンの代謝、血中動態の予測。日本薬学会第132回年会。札幌。2012
5. 大下浩樹、浜村理子、横道博、加国雅和、川瀬洋介、寺社下浩一、須藤正幸、飛田良美、小原道法、立野知世。cDNA-uPA/SCID マウスを宿主とした長期試験に適するヒト肝細胞キメラマウスの開発、日本実験動物科学・技術九州2012。大分。2012
6. 西倉康史、植田亮、大下浩樹、加国雅和、立野知世、ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス) 作製におけるヒト肝細胞移植時の鎮痛剤投与の効果。日本実験動物科学・技術九州2012。大分。2012
7. 石田雄二、柳愛美、吉実康美、山崎ちひろ、横道博、渡士幸一、脇田隆宇、茶山一彰、立野知世。キメラマウス由来の初代培養ヒト肝細胞への HBV 感染。第 48 回 日本肝臓学会。石川。2012
8. Tateno C, Nakada N, Kakuni M, Ohbuchi M, Hamamura S, Ohshita H, Kazuki Y, Oshimura M, Sato K, Kato K, Kawamura A, Kamimura H, Usui T. Novel Cyp3a Knockout Chimeric Mouse with Humanized Liver and Metabolic Profiling of Nefazodone for Accurate Pre-clinical Human Prediction. 19th MDO Meeting and 12th European ISSX Meeting, Noordwijk aan Zee, the Netherlands. 2012
9. Sanoh S, Naritomi Y, Sato K, Kawamura A, Horiguchi A, Sugihara K, Tateno C, Horie T, Kitamura S, Ohta S. Prediction of human pharmacokinetics by allometric scaling using chimeric mice with humanized liver. 19th MDO Meeting and 12th European ISSX Meeting, Noordwijk aan Zee, the Netherlands. 2012
10. de Lannoy I, Saldivia V, Pang H, Kaczmarek S, Pan S, Morikawa Y, Tateno C. Evaluation of the Pharmacokinetics (PK) of Clozapine (CLZ) and Its Two Major Metabolites in PXB- and C57BL/6 Mice Following Intravenous (i.v.) and Oral (p.o.) Dosing of CLZ. NEDMDG Summer Symposium. Humanized in vivo models and in vivo-like in vitro models for DMPK/Tox. Shrewsbury. 2012
11. 柳愛美、立花亜里、山崎ちひろ、吉実康美、石田雄二、真下知士、芹川忠夫、立野知世。新規免疫不全ラットを用いたヒト肝細胞キメララットの作出、第 19 回 肝細胞研究会。札幌。1012。
12. 辰巳公平、大橋一夫、鶴頭理恵、立野知世、中井浩之、吉里勝利、岡野光夫。自己肝細胞を用いた血友病新規細胞遺伝子治療法の開発、第 19 回 肝細胞研究会。札幌。1012
13. 小嶋聡一、坂田幸太郎、原詳子、鈴木哲朗、渡邊則幸、相崎英樹、高谷大輔、松本武久、立野知世、脇田隆宇。C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼによる TGF- $\beta$  疑似活性を介する肝線維化、第 19 回 肝細胞研究会。札幌。1012
14. 石田雄二、柳愛美、吉実康美、山崎ちひろ、横道博、渡士幸一、脇田隆宇、茶山一彰、立野知世。ヒト肝細胞キメラマウス由来の初代培養ヒト肝細胞を用いた in vitro HBV 感染モデル。第 8 回 広島肝臓プロジェクト研究センター。シンポジウム。広島。1012
15. 佐能正剛、堀口彩、藤本真美、成富洋一、佐藤公也、河村章生、杉原数美、立野知世、堀江透、北村繁幸、太田茂。ヒト肝細胞移植キメラマウス (PXB mice®) を用いた医薬品のヒト血中動態予測とその応用。第 8 回 広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム。広島。1012
16. 立野知世、山本敏誠、吉里勝利。ヒト肝細胞キメラマウスを用いた PPAR- $\alpha$  agonist のヒト肝細胞への作用に関する解析。第 39 回 日本毒性学会学術年会。仙台。2012
17. Tateno C, Yanagi A, Yamasaki C, Yoshizane Y, Ishida Y. Induction of growth arrest and mitochondrial compromise in human hepatocytes by telomere shortening during mitosis through in vivo passage. FASEB Summer Research Conference 2012 Liver Biology: Fundamental Mechanisms & Translational Applications, Snowmass Village. 2012
18. Tanaka J, Fukumuro M, Masumori S, Nakajima M, Hayashi M, Ishida Y, Kakuni M, Tateno C. Micronucleus Assay and Comet Assay Using a Human Hepatocyte Chimeric Mice. 43th EMS Annual meeting. Washington. 2012
19. Pang H, Pan S, Saldivia V, Kaczmarek S, Morikawa Y, Tateno C, de Lannoy I. Evaluation of the Metabolite Profile of Clozapine in PXB- and C57BL/6 Mice Following Intravenous and Oral Dosing of CLZ. 18th North American Regional Meeting ISSX Meeting. Dallas. 2012

20. Ishida Y, Yanagi A, Yoshizane Y, Yamasaki C, Chayama K, Tateno C. A new in vitro hepatitis B virus infection model using fresh primary human hepatocytes isolated from humanized mouse liver AASLD, Boston, 2012.
21. Yamasaki C, Yanagi A, Yoshizane Y, Kageyama Y, Iwasaki Y, Ishida Y, Tateno C. In vitro evaluation of the utility of human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized livers (PXB-mice®). 日本薬物動態学会第 27 回年会. 千葉. 2012
22. Fujimoto M, Sanoh S, Naritomi Y, Sato K, Kawamura A, Horiguchi A, Sugihara K, Tateno C, Horie T, Kitamura S, Ohta S. Predictability of human pharmacokinetics by allometric scaling in chimeric mice with humanized liver. 日本薬物動態学会第 27 回年会. 千葉. 2012
23. Nozawa K, Ambo T, Ito S, Kamimura H, Aoyama S, Hamamura S, Ohshita H, Tateno C, Adachi Y, Ninomiya S. Retrospective prediction of circulating human metabolites of ziprasidone by Cyp3a KO chimeric mice with humanized liver 日本薬物動態学会第 27 回年会. 千葉. 2012
24. Ambo T, Nozawa K, Ito S, Kamimura H, Aoyama S, Hamamura S, Ohshita H. Tateno C, Adachi Y, Ninomiya S. Retrospective prediction of circulating human metabolites of torcetrapib by Cyp3a KO chimeric mice with humanized liver 日本薬物動態学会. 第 27 回年会. 千葉. 2012
25. Ohara Y, Sanoh S, Sugihara K, Kishino T, Tayama Y, Uramaru N, Tateno C, Kitamura S, Ohta S. Comparison of aldehyde oxidase activity in liver of human, mice, and chimeric mice with humanized liver. 日本薬物動態学会第 27 回年会. 千葉. 2012
26. 石田雄二、柳愛美、吉実康美、横道博、山崎ちひろ、茶山一彰、立野知世. ヒト肝細胞キメラマウスから分離したヒト肝細胞を用いた HBV in vitro 感染モデルの構築 第 47 回日本肝臓学会. 東京. 2011
27. 柳愛美、山崎ちひろ、吉実康美、大西千元、石田雄二、立野知世. uPA/SCID マウスへの継代移植によるヒト肝細胞の増殖能と性質に関する解析 第 18 回肝細胞研究会. 東京. 2011
28. Yuji Ishida, Ami Yanagi, Yasumi Yoshizane, Chihiro Yamasaki, Hiroshi Yokomichi, Kazuaki Chayama, Chise Tateno. Development of a novel in vitro hepatitis B virus-infection model by using fresh human hepatocytes isolated from humanized mouse liver. AASLD. サンフランシスコ. 2011
29. 立野知世. ランチョンセミナー「創薬研究におけるヒト肝細胞キメラマウスの利用」PXB マウスを用いた創薬研究の現状と将来展望 薬物動態学会第 26 回年会. 広島. 2011
30. Tateno C, Ohbuchi M, Hamamura S, Ohshita H, Kazuki Y, Oshimura M, Sato K, Nakada N, Kato K, Kawamura A, Kamimura H, Usui T. Development of Cyp3a KO chimeric mice with humanized livers 薬物動態学会第 26 回年会. 広島. 2011
31. 福室真仁、田中仁、益森勝志、中嶋圓、林真、石田雄二、加国雅和、立野知世. ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス®) を利用した小核試験 および コメットアッセイ第 40 回環境変異原学会. 東京. 2011
32. Tateno C, Yanagi A, Yoshizane Y, Yamasaki C, Ishida Y. Telomere shortening of human hepatocytes during mitosis through in vivo passages, Liver Down Under 2011. パース. 2011
33. 立野知世、工藤 篤、和氣健二郎、加国雅和、井上亮、山崎ちひろ、吉実康美、柳愛美、石田雄二. ヒト肝細胞キメラマウス肝臓における特徴的な組織構築に関する考察. 第 25 回肝類洞壁細胞研究会. 東京. 2011
34. 立野知世、柳愛美、山崎ちひろ、吉実康美、大西千元、石田雄二. マウス肝臓への継代移植によるヒト肝細胞の増幅. 第 10 回日本再生医療学会総会. 東京. 2011
35. Tateno C, Ohshita H, Yoshizane Y, Yamasaki C, Yanagi A, Ishida Y. Donor age-independent gene expressions in humanized chimeric mouse livers and aging of human hepatocytes through in vivo passages. FASEB Summer Research Conference. Snowmass village. 2010
36. Ishida Y, Yanagi A, Yamasaki C, Yoshizane Y, Yokomichi H, Chayama K, Tateno C. A novel hepatitis B virus infection and replication model developed using primary human hepatocytes derived from chimeric mice with humanized livers. FASEB Summer Research Conference. Snowmass village. 2010
37. Tateno C, Yamasaki C, Yanagi A, Yoshizane Y, Ishida Y. Reduced susceptibility of human hepatocyte-repopulated chimeric mice to TNF $\alpha$ -mediated hepatocellular apoptosis with LPS-sensitization. 15TH International symposium on cells of the hepatic sinusoid. Pasadena. 2010
38. 立野知世、山崎ちひろ、柳愛美、吉実康美、石田雄二. 第 17 回肝細胞研究会 ヒト肝細胞

キメラマウス肝臓の LPS への反応性. 秋田.  
2010

39. 石田雄二、眞田春美、加国雅和、島田卓、  
茶山一彰、立野知世. 第 46 回日本肝臓学会  
HBV 感染ヒト肝細胞キメラマウスの血清中及  
び肝臓中の cccDNA 量の解析. 山形. 2010

40. Ishida Y, Urabe M, Yamasaki C, Yanagi A,  
Yoshizane Y, Ozawa K, Tateno C. 第 16 回日本  
遺伝子治療学会 Gene transduction into human  
hepatocytes transplanted into a chimeric mouse by  
using self-complementary recombinant AAV8  
vectors. 栃木. 2010

41. Ohshita H, Yanagi A, Ishida Y, Tateno C.  
Transplanted with Human Hepatocytes of Various  
Aged Donors. 第 25 回日本薬物動態学会. 大宮.  
2010

42. 立野知世、山崎ちひろ、吉実康美、柳愛美、  
石田雄二. 第 24 回肝類洞壁細胞研究会. 福島.  
2010

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 人工多機能幹細胞に関する研究

研究分担者 伊藤 敬 長崎大学 教授

### 研究要旨

人工多能幹細胞の誘導によるクロマチン構造の変化を明らかにすることを目的として、マウス繊維芽細胞とES細胞を用いて未分化細胞特異的な転写因子のプロモーター領域のヒストン翻訳後修飾の違いを比較した。マウス繊維芽細胞のOCT3/4, Nanogのプロモーター領域ではヒストンH2Aがユビキチン化されヒストンH3K4のメチル化は低レベルであった。一方ES細胞のOCT3/4, Nanogのプロモーター領域ではヒストンH2Aのユビキチン化は低レベルで、ヒストンH3K4のメチル化は高レベルであった。さらに試験管内転写を確立しin vivoで観察されたヒストン修飾がin vitroで再現できる実験系を確立した。

#### A. 研究目的

人工多能幹細胞クロマチン構造の解明

#### B. 研究方法

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

#### C. 研究結果

マウス繊維芽細胞のOCT3/4, Nanogのプロモーター領域ではヒストンH2Aがユビキチン化されヒストンH3K4のメチル化は低レベルであった。一方ES細胞のOCT3/4, Nanogのプロモーター領域ではヒストンH2Aのユビキチン化は低レベルで、ヒストンH3K4のメチル化は高レベルであった。さらに平成24年度はBACクローンを用いた試験管内転写を確立しin vivoで観察されたヒストン修飾がin vitroで再現できる系を確立した。

#### D. 考察

未分化細胞特異的な転写因子のプロモーター領域のヒストンH2Aユビキチン化とヒストンH3K4のメチル化はES細胞における遺伝子転写に重要であることをin vitroで確認できる実験系を確立した。

#### E. 結論

ES細胞とiPS細胞を用いて、未分化細胞特異的な転写因子のプロモーター領域のヒストンの翻訳後修飾が重要であることを明らかにした。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Endoh M, Endo T.A, Endoh T, Isono K, Sharif J, Ohara O, Toyoda T, Ito T, Eskeland R, Bickmore W.A, Vidal M, Bernstein B.E, Koseki H. (2012). Histone H2A Mono-Ubiqutination Is a Crucial Step to Mediate PRC1-Dependent Repression of Developmental Genes to Maintain ES Cell Identity. PLoS Genet 8, e1002774.
- Whitcomb S.J, Fierz B, McGinty R.K, Holt M, Ito T, Muir T.W, Allis C.D. (2012). Histone Monoubiquitylation Position Determines Specificity and Direction of Enzymatic Cross-talk with Histone Methyltransferases Dot1L and PRC2. J Biol Chem 287, 23718-23725.
- Katoh Y, Ikura T, Hoshikawa Y, Tashiro S, Ito T, Ohta M, Kera Y, Noda T, Igarashi K. 2011. Methionine Adenosyltransferase II Serves as a Transcriptional Corepressor of M

- af Oncoprotein. Mol Cell 41: 554-566.
4. Shindo H, Yasui K, Yamamoto K, Honma K, Yui K, Kohno T, Ma Y, Chua KJ, Kubo Y, Aihara H, Ito T, Nagayasu T, Matsuyama T, Hayashi H. (2011). Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel. Cytokine 56, 564-572.
5. Richly H, Rocha-Viegas L, Ribeiro JD, Demajo S, Gundem G, Lopez-Bigas N, Nakagawa T, Rospert S, Ito T, Di Croce L. 2010. Transcriptional activation of polycomb-repressed genes by ZRF1. Nature 468: 1124-1128.
6. Lancaster OM, Breuer M, Cullen CF, Ito T, Ohkura H. 2010. The meiotic recombination checkpoint suppresses NHK-1 kinase to prevent reorganisation of the oocyte nucleus in Drosophila. PLoS Genet 6: e1001179.
7. Higashi M, Inoue S, Ito T. 2010. Core histone H2A ubiquitylation and transcriptional regulation. Exp Cell Res 316: 2707-2712.
8. Sawatsubashi S, Murata T, Lim J, Fujiki R, Ito S, Suzuki E, Tanabe, M, Zhao Y, Kimura S, Fujiyama S, Ueda T, Umetsu D, Ito T, Takeyama K, Kato S. 2010. A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor. Genes Dev 24: 159-170

## 2. 学会発表

1. 伊藤 敬: ASNAはCBP/p300と共に遺伝子転写調節に関与する. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012
2. 伊藤 敬 : Histone modification and transcriptional regulation. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011
3. 浜田 恵輔, 椎名 政昭, 中島 理沙, 斉藤 誠, 伊藤 敬, 緒方 一博 : Structural analysis of nucleosome assembly protein. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011
4. 安井 潔, 進藤 久和, 山本 一男, 本間 季里, 由井 克之, 河野 友子, 馬 玉華, 蔡 君柔, 久保 嘉直, 相原 仁, 伊藤 敬, 永安 武, 松山 俊文, 林 日出喜 : Interferon regulatory factor-4 activates IL-2 and IL-4 promoters in cooperation with c-Rel. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011
5. 伊藤 敬 : Histone Modifications and

Transcriptional Regulation. 33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会. 神戸, 2010

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

特許第4393171号

発明の名称 ; クロマチン機能調節因子

発明者 : 伊藤敬

出願番号 ; 特願2003-408415

## タイウイルス肝炎患者における ABO 不適合肝移植後の B 細胞免疫寛容

研究分担者 瀧本 康史 国立成育医療研究センター  
臓器・運動器病態外科部外科医長

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

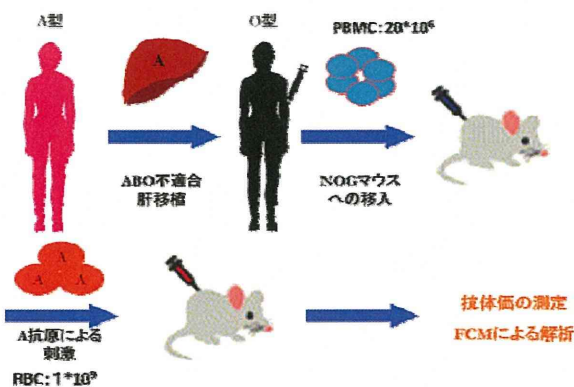
### B. 研究方法

慶應義塾大学にてABO血液型不適合肝移植を行った患者のうち肝炎患者（C型肝炎、B型肝炎）に対して移植後の経過を血液データ、場合によっては肝生検を行い評価した（demography参照）。またB細胞免疫寛容の確認のため肝炎移植患者の末梢血単核球を免疫不全マウスに移植して、ドナー血液型にて感作した後に抗ドナー抗体産生能をELISA法にて測定した（図1参照）。

### 成人demography (肝炎ウイルス含む)

グループ	移植時年齢	性別	疾患	Donor→Recipi	グラフト	転帰
I	48	M	HCV/HCC	A+→O+	右葉(MHV-)	生存
	49	M	HBV/肝硬変	A+→O+	左葉 (MHV+S1+)	生存
	24	M	BA	A+→O+	右葉(MHV-)	生存
	39	F	PBC	B+→O+	左葉 (MHV+S1+)	生存
II	9	F	BA, 肝臓症候群	B+→O+	左葉(MHV+)	生存
	42	F	PBC	AB+→B+	右葉(MHV+)	生存
	26	M	BA	A+→O+	右葉(MHV-)	生存
	60	F	NASH	AB+→B+	左葉 (MHV+S1+)	生存

### 図1. Method



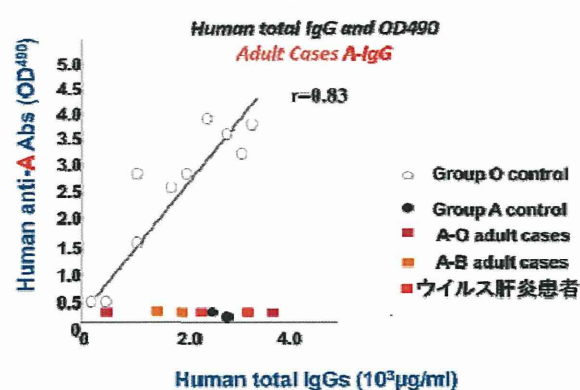
（倫理面への配慮）

慶應義塾大学倫理委員会での承諾を得た後に、患者の同意を得た。

### C. 研究結果

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

図2. 肝炎ウイルスに対するABO不適合肝移植



### D. 考察

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

### E. 結論

成人肝炎ウイルスに対するABO不適合肝移植においてもドナーの血液型に反応するB細胞がdepletionの機序によって免疫寛容になることが示唆された。リツキサン+門注療法 (PG・FOY・steroid) による液性拒絶に対する予防プロトコールは肝炎の再発・悪化ならびに合併症の増多を招くことはなかった。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yamada Y, Hoshino K, Shimojima N, Shinoda M, Obara H, Kawachi S, Fuchimoto Y, Tanabe M, Kitagawa Y, Morikawa Y. Idiopathic

hypereosinophilic syndrome in a case with ABO-incompatible liver transplantation for biliary atresia complicated by portal vein thrombosis. *Pediatr Transplant* ;14(5):e49-53, 2010.

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

3. 上野滋, 森川康英, 岩井潤, 奥山直樹, 越永従道, 鈴木則夫, 高松英夫, 田口智章, 瀧本康史, 松藤凡, 八木誠, 直腸肛門奇形研究科JASGAP委員会: 患者のQOLに与える影響を考慮した新たな排便機能評価試案の検討 (第1報). *日本小児外科学会雑誌*47(1) 35-46. 2011.02.

4. 富田紘史, 星野健, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, 瀧本康史, 田波穰, 森川康英: 【小児における消化管機能障害の診断と治療】小児慢性便秘におけるevoked-HAPC測定の有用性. *小児外科* (0385-6313)43(6) 606-611. 2011.06.

5. 富田紘史, 下島直樹, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 瀧本康史, 星野健, 津崎晃一, 森川康英: 総排泄腔奇形根治術後遠隔期に発症し、診断に苦慮した慢性腹痛・腹壁痛: ACNES(abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome)の1例. *日本小児外科学会雑誌*47(6) 948-952. 2011.10.

6. Shinoda M, Tanabe M, Kawachi S, Ono Y, Hayakawa T, Iketani O, Kojima M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanigawara Y, Kuroda T, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y. *Transplant Proc*. 2012 Jun;44(5):1329-35.

7. Osumi T, Miharuru M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H. The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug 9. doi: 10.1002/pbc.24269.

8. Yotaro Izumi, Ken Hoshino, Naoki



Shimajima, Yasushi Fuchimoto, Yuichiro Hayashi, Yasuhide Morikawa, Hiroaki Nomori. Hepatoblastoma Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Aug 20. doi:10.5761/atcs.cr.11.01848doi

9. 瀧本康史 : Mixed chimerismによる免疫寛容誘導-大動物における前臨床研究と臨床応用-. 総説 今日の移植 2012,25(4): 301-308,

10. Go J Yoshida, Yasushi Fuchimoto\*, Tomoo Osumi, Hiroyuki Shimada, Seiichi Hosaka, Hideo Morioka, Makio Mukai, Yohei Masugi, Michiie Sakamoto, Tatsuo Kuroda. Li-Fraumeni syndrome with simultaneous osteosarcoma and liver cancer: Increased expression of a CD44 variant isoform after chemotherapy. BMC Cancer 2012, 12:444, DOI: 10.1186/1471-2407-12-444

## 2. 学会発表

1. 瀧本康史, 福田和正, 山本裕輝, 森晶玄, 富田紘史, 高里文香, 下島直樹, 星野健, 才川義朗, 北川雄光, 滝田順子, 細井創, 森川康英:小児外科における基礎研究 横紋筋肉腫細胞株におけるCD133の発現解析による抗癌剤耐性、腫瘍形成能の評価. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

2. Fuchimoto Y, Hoshino K, Tanabe M, Yamada Y, Hibi T, Shimajima N, Shinoda M, Hideaki O, Kawachi S, Ohdan H, Kitagawa Y, Morikawa Y. Living- Related partial liver transplant for primary sclerosing cholangitis (PSC):post-transplant recurrence and preventative measures. 23th International Congress of the Transplantation Society. 2010, Vancouver, CA.

3. Fuchimoto Y , Shimajima N, Hotta R, Arisue A, Tomia H, Takasoto A, Yamamoto Y, Mori M, Hoshino K, Matsufuji H, Nakahara T, Morikawa Y. Lymph Node Dissection Using RI Navigation for Pediatric Solid Tumors. 7th International Sentinel Node Society Meeting.2010, Yokohama.

4. 瀧本康史、狩野元宏、加藤源俊、藤村匠、有末篤弘、高里文香、富田紘史、下島直樹、星野健、肥沼吾郎、平林健、羽金和彦、前田貢作、黒田達夫.

長期生存を得ているFloyd I型気管無形成症の食道気管瘻と食道再建に対しての手術と管

理. 日本小児呼吸器外科研究会 2011.11

5. 瀧本康史、田邊稔、星野健、山田洋平、松原健太郎、下島直樹、篠田昌宏、北郷実、尾原秀明、板野理、河地茂行、北川雄光、黒田達夫. 原発性胆管炎に対する生体部分肝移植後の再発とB細胞除去の役割. 第29回肝移植研究会 2011.7

6. 瀧本康史 : ドナー特異的免疫寛容の誘導-operational toleranceからmixed chimerismまで-. 第47回日本移植学会総会2011.9

7. Fuchimoto Y, Fukuda K, Yamamoto Y, Saikawa Y, Shimajima N, Hoshino K, Kitagawa Y, Morikawa Y. Characterization of CD133+ cancer stem like cells in rhabdomyosarcoma cell lines: 44th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. 2011.Cancun

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

9. Fuchimoto Y, Yamada Y, Hoshino K, Tanabe M, Kawachi S, Kitagawa Y, Ohdan H, Morikawa Y. Mechanism of donor-specific B-cell tolerance after ABO-incompatible infant liver transplantation: International Surgical Week,2011. Yokohama

10. Fuchimoto Y, Fukuda K , Saikawa Y, Yamamoto Y, Kitagawa Y, Morikawa Y. Characterization of CD133+ cancer stem like cells in rhabdomyosarcoma cell lines: International Surgical Week,2011. Yokohama

11. 瀧本康史 : 小児臓器移植の未来—ドナー特異的免疫寛容の誘導—. 第49回日本小児外科学会総会 2012.5

12. 瀧本康史, 星野健, 田邊稔, 山田洋平, 日比泰造, 下島直樹, 篠田昌宏, 尾原秀明, 河地茂行, 北川雄光, 森川康英. 原発性硬化性胆管炎(PSC)に対する生体肝移植後の再発とその対策法—HLA相同性ならびにB細胞除去の役割—. 第110回日本外科学会定期学術集会,2010.4

13. 瀧本康史, 星野健, 今留謙一, 大隅朋夫, 嶋田博之, 富田紘史, 高里文香, 山本裕輝, 森昌玄, 下島直樹, 日比泰三, 篠田昌弘, 尾原秀明, 河地茂行, 田辺稔, 北川雄光, 向井万起夫, 森川康英: 小児移植医療 小児肝移植後リンパ増殖症(PTLD)に対するFACSを用いた迅速な診断とリツキシマブの治療適応の検討. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

14. 瀧本康史, 森昌玄, 高里文香, 富田紘史, 山本裕輝, 下島直樹, 星野健, 内藤陽子, 肥沼吾郎, 森川康英: 治療に難渋した良性疾患 気管無形成の長期生存例 食道気管瘻の管理と食道再建術にいたるまで. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

15. 瀧本康史, 絵野澤伸, 梅澤明弘, 林奂, 森川康英: 骨髄・臓器composite graftによるドナー特異的免疫寛容誘導 骨髄・臓器composite graftの作製. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

16. 瀧本康史, 富田紘史, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, 星野健, 北東功, 池田一成, 森川康英: 超低出生体重児腸穿孔における開腹術の有効性 腹腔ドレナージ術と比較して. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

17. 瀧本康史, 福田和正, 山本裕輝, 森昌玄, 富田紘史, 高里文香, 下島直樹, 星野健, 才川義朗, 北川雄光, 滝田順子, 細井創, 森川康英: 小児外科における基礎研究 横紋筋肉腫細胞株におけるCD133の発現解析による抗癌剤耐性、腫瘍形成能の評価. 第47回日本小児外科学会学術集会2010.6

18. 瀧本康史、狩野元宏、加藤源俊、藤村匠、有末篤弘、高里文香、富田紘史、下島直樹、星野健、黒田達夫: 致命的な状態から脱出したリンパ管腫2例の治療戦略 第48回日本小児外科学会総会2011.5

19. 瀧本康史、狩野元宏、加藤源俊、藤村匠、有末篤弘、高里文香、富田紘史、下島直樹、星野健、黒田達夫: Laparotomy would be preferred over drainage for intestinal perforation in extremely low birth weight infants 第48回日本小児外科学会総会2011.5

20. 瀧本康史、星野健、下島直樹、富田紘

史、有末篤弘、嶋田博之、大隅朋生、森岡秀夫、保坂聖一、佐谷秀行、吉田剛、向井万起男、黒田達夫: 肝腫瘍と骨肉腫の同時性重複癌の女児例 :P53の変異と化学療法前後のCD44vの発現からの考察. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会 2011.12

21. Fuchimoto Y, Tanabe M, Hoshino K, Yamada Y, Kawachi S, Itano O, Obara H, Kitagou M, Shinoda M, Shimojima N, Matsubara K, Kitagawa Y, Ohdan O, Kuroda T: American Transplant Congress, 2012. Boston.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片山恵子、田中純子	肝炎・肝癌の疫学	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2013	88-93
田中純子	肝炎ウイルスの感染予防について	泉並木	ガイドライン/ガイドダンス 慢性肝炎	日本医事新報社	東京	2011	14-19
加国雅和、立野知世	ヒト肝細胞置換ヒト型マウス	小幡裕一、城石俊彦、芹川忠夫、田中啓二、米川博通	SERIES モデル動物利用マニュアル 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール	株式会社エール・アイ・シー	東京	2011	436-444

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwako H, Tashiro H, Amano H, Tanimoto Y, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Nambu J, Mikuriya Y, Abe T, <u>Ohdan H.</u>	Prognostic significance of antithrombin III levels for outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.	Ann Surg Oncol.	19	2888	2012
Oshita A, Tashiro H, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ide K, Takaki S, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K, <u>Ohdan H.</u>	Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation.	Transplantation.	93	1024	2012
Tashiro H, Ide K, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ishiyama K, Kuroda S, Tazawa H, Kono H, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, <u>Ohdan H.</u>	Surgical treatment for portosystemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Occlusion of portosystemic shunt in combination with splenectomy.	Hepatol Res.	43(3)	249-54	2012
Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Moon J, Levi D, Ricordi C, Ishiyama K, <u>Tanaka Y, Ohdan H, Tzakis AG.</u>	Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma.	Cell Transplant.	321(7)	1397-406	2012
Kajitani K, <u>Tanaka Y, Arihiro K, Kataoka T, Ohdan H.</u>	Mechanistic analysis of the antitumor efficacy of human natural killer cells against breast cancer cells.	Breast Cancer Res Treat.	134	139	2012
Kobayashi T, Ishiyama K, <u>Ohdan H.</u>	Prevention of recurrence after curative treatment for hepatocellular carcinoma.	Surg Today.	12	[Epub ahead of print]	2012
<u>Tanaka Y</u> , Tashiro H, Onoe T, Ide K, Ishiyama K, <u>Ohdan H.</u>	Optimization of immunosuppressive therapy based on a multiparametric mixed lymphocyte reaction assay reduces infectious complications and mortality in living donor liver transplant recipients.	Transplant Proc.	44(2)	555-559	2012
Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, <u>Ohdan H.</u>	Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection.	Ann Surg Oncol.	19(2)	418-425.	2012
Kajitani K, <u>Tanaka Y, Arihiro K, Kataoka T, Ohdan H.</u>	Mechanistic analysis of the antitumor efficacy of human natural killer cells against breast cancer cells.	Breast Cancer Res Treat.	134(1)	139-55	2012
小林剛, <u>大段秀樹.</u>	肝癌の治療 Up to date 肝癌再発予防	外科治療	105(5)	467-474	2011

Tashiro H, Ishiyama K, Ohira M, Igarashi Y, Tahara H, Ide K, Onoe T, Tanaka Y, <u>Ohdan H.</u>	Impact of adjuvant immunotherapy using liver allograft-derived lymphocytes on bacteremia in living-donor liver transplantation.	Transplantation.	92(5)	575-580	2011
Kobayashi T, Itamoto T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, <u>Ohdan H.</u>	Tumor-related factors do not influence the prognosis of solitary hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18(5)	689-699.	2011
Amano H, Tashiro H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Itamoto T, Asahara T, <u>Ohdan H.</u>	Significance of platelet count in the outcomes of hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria.	J Gastrointest Surg	15(7)	1173-1181	2011
Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Daskali M, Tashiro H, <u>Ohdan H.</u>	Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function.	J Transplant		Epub ahead of print.	2011
Amano H, Hino H, Tateno C, Emoto K, Imaoka Y, Yamasaki C, Itamoto T, Tashiro H, Asahara T, <u>Ohdan H.</u> , Yoshizato K.	Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure.	J Surg Res	167(1)	e29-37	2011
Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, <u>Ohdan H.</u>	Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma classified as Child-Pugh class B.	World J Surg	35(4)	834-841	2011
Daskali M, Tanaka Y, Ohira M, Ishiyama K, Tashiro H, <u>Chayama K.</u> , <u>Ohdan H.</u>	Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup> and CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity.	J Immunother.	34(2)	129-138	2011
Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, <u>Chayama K.</u> , <u>Ohdan H.</u>	Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function.	Dig Surg	28(1)	9-14	2011
田中友加, <u>大段秀樹.</u>	【B型肝炎・肝移植後の再発予防法の現状】高力価HBs抗体含有免疫グロブリン大量投与のアロ免疫応答に対する影響.	今日の移植	24(1)	103-107	2011
Tahara H, Ide K, Basnet NB, Tanaka Y, Matsuda H, Takematsu H, Kozutsumi Y, <u>Ohdan H.</u>	Immunological property of antibodies against N-glycolylneuraminic acid epitopes in cytidine monophospho-N-acetylneuraminic acid hydroxylase-deficient mice.	J Immunol.	184(6)	3269-3275	2010

Yoshida M, Ikeda S, Sumitani D, Takakura Y, Yoshimitsu M, Shimomura M, Noma M, Tokunaga M, Okajima M, Ohdan H.	Alterations in portal vein blood pH, hepatic functions, and hepatic histology in a porcine carbon dioxide pneumoperitoneum model.	Surg Endosc	24(7)	1693-1700	2010
大段秀樹.	【肝胆膵薬物治療学の進歩 この30年】肝臓分野 肝移植 肝移植の免疫抑制療法におけるセルセプトの役割.	肝・胆・膵	6	1182-1187	2010
大段秀樹, 井手健太郎, 伊禮俊充, 田澤宏文, 田中友加, 五十嵐友香.	臓器移植における B 細胞性免疫応答とその制御法 抗 HLA 抗体関連拒絶反応の克服.	今日の移植	23(6)	783-788	2010
大段秀樹.	ネオオーラル 10 年の歩み 解明されたシクロスポリンの新規作用 B-1 細胞への分化抑制作用.	今日の移植	23(6)	722-728	2010
大段秀樹.	【抗体関連型拒絶反応の病理と臨床】 B 細胞 lineage と抗体性拒絶反応の制御.	移植	5	434-440	2010
尾上隆司, 大段秀樹.	T 細胞の経口トレランス誘導と肝類洞内皮細胞.	臨床免疫・アレルギー科	54(5)	604-612	2010
田代裕尊, 田妻進, 佐々木民人, 茶山一彰, 浅原利正, 大段秀樹.	【原発性硬化性胆管炎の最近の話題】 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植の適応と問題点.	胆と膵	8	771-774	2010
井手健太郎, 大段秀樹.	【術前・術後に要注意 併存疾患の手術リスクと対策】 特殊薬剤服用中の手術 副腎皮質ホルモン剤 ステロイド投与患者における周術期管理.	外科	72(9)	955-958	2010
大段秀樹.	【 Liver Transplant Frontier】 肝移植における免疫モニタリング.	今日の移植	23(3)	63-369	2010
Sainz B Jr, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA, Uprichard SL.	Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor.	Nat Med	18(2)	281-5	2012
Kawaoka T, Takahashi S, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Onoe T, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.	IL28B SNP of donors and recipients can predict virological response to PEGIFN/RBV therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.	J Gastroenterol Hepatol.	27(9)	1467-72	2012
Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K.	IL28 Variation Affects Expression of Interferon Stimulated Genes and Effect of Peg-Interferon and Ribavirin Therapy	J Hepatol.	55(1)	11-8	2011

Hiraga N, Abe H, <u>Imamura M</u> , Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, <u>Chayama K</u>	Impact of viral amino acid substitutions and host IL28B polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus.	Hepatology	54(3)	764-71	2011
Kudo Y, Iizuka S, Yoshida M, Tsunematsu T, Kondo T, Subarnbhesaj A, Deraz EM, Siriwardena SB, <u>Tahara H</u> , Ishimaru N, Ogawa I, Takata T.	Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) directly and indirectly promotes tumor angiogenesis	Journal of Biological Chemistry	287(46)	38716-28	2012
Xu D, <u>Tahara H</u> .	The role of exosomes and microRNAs in senescence and aging	Advanced Drug Delivery Reviews		8	2012
Zhang X, Horibata K, Saijo M, Ishigami C, Ukai A, Kanno S, <u>Tahara H</u> , Neilan EG, Honma M, Nohmi T, Yasui A, Tanaka K.	Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and destabilize ERCC6 in transcription-coupled DNA repair	Nature Genetics	44	593-597	2012
Sato M, Shin-ya K, Lee JI, Ishihara M, Nagai T, Kaneshiro N, Mitani G, <u>Tahara H</u> , Mochida J.	Human telomerase reverse transcriptase and glucose-regulated protein 78 increase the life span of articular chondrocytes and their repair potential	BMC Musculoskeletal Disord	13	10	2012
Matsumoto Y. Miyamoto T. Sakamoto H. Izumi H. Nakazawa Y. Ogi T. <u>Tahara H</u> . Oku S. Hiramoto A. Shiiki T. Fujisawa Y. Ohashi H. Sakemi Y. Matsuura S.	Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly	DNA repair,	10	314-321	2011
<u>Tahara H</u> .	Telomere G-Overhang Length Measurement Method 2: G-Tail Telomere HPA	Methods Mol Biol	735	55-61	2011
Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, Matsunaga J, Takahashi R.U, Takata T, Shimamoto A, Ochiya T, <u>Tahara H</u> .	miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence	J Cell Biol	193	409-424	2011
Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, <u>Tanaka J</u>	Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients	Journal of Gastroenterology and Hepatology	28 (2)	357-364	2013
Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Ando Y, Yamamoto K, <u>Tanaka J</u>	Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis	Journal of Hepatology	58 (3)	427-433	2013



仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔	岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査	肝臓	54 (1)	84-86	2013
田中純子	C型肝炎はどのように日本で蔓延し肝癌をもたらしたのか -肝癌抑制の実地診療のすすめかた-	Medical Practice	30 (2)	194-202	2013
Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, <u>Tanaka J</u> , ( Hiroshima Hepatitis Study Group)	Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years	Hepatology Research	42 (7)	637-647	2012
Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, <u>Tanaka J</u> , Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi Y-h	Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease	PLoS ONE	7 (10)	e48366	2012
片山恵子、松尾順子、秋田智之、田渕文子、酒井明人、田中純子	肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告	肝臓	53 (11)	707-720	2012
田中純子	わが国におけるB型肝炎・C型肝炎ウイルスキャリアの現状	化学療法の領域	28 (1)	18-27	2012
田中純子	B型肝炎に関する疫学調査の最新情報	医学のあゆみ	242 (5)	373-380	2012
田中純子	わが国におけるC型肝炎の疫学	臨牀消化器内科	27 (11)	1413-1422	2012
田中純子、三浦宜彦	わが国における肝癌の疫学	肝胆膵	65 (6)	985-992	2012
田中純子	肝癌の疫学と対策	内科 特集 肝癌診療の最前線-知っておきたい診断・治療の最新情報-	109 (3)	386-392	2012
<u>Tanaka J</u> , Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale	Intervirolgy	54 (4)	185-95	2011
Tomoguri T, Katayama K, <u>Tanaka J</u> , Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H	Interferon alone or combined with ribavirin for acute prolonged infection with hepatitis C virus in chimpanzees	Intervirolgy	54 (4)	229-32	2011
Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, <u>Tanaka J</u> , Yoshizawa H	Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus	Gastroenterol	46	536-44	2011

Sugiya N, Nakashima, Takasugi N, Kawai A, Kiribayashi K, <u>Tanaka J</u>	Endogenous may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients	Osteoporos Int.	22	1573-79	2011
<u>田中純子</u> , 片山恵子	Ⅱ.C型肝炎 我が国におけるC型肝炎の疫学-国際比較を含めて-	新時代のウイルス性肝炎学		15-22	2011
<u>田中純子</u> , 松尾順子	Ⅲ.B型肝炎 我が国におけるB型肝炎の疫学-国際比較を含めて-	新時代のウイルス性肝炎学		327-334	2011
松尾順子, <u>田中純子</u>	C型肝炎ウイルスキャリアの慢性肝炎発症率	日本医事新報		50-51	2011
<u>田中純子</u> , 片山恵子	B型肝炎 C型肝炎の疫学	Medical Practice		1347-1353	2011
<u>Tateno C</u> , Miya F, Wake K, Kataoka M, Ishida Y, Yamasaki C, Yanagi A, Kakuni M, Wisse E, Verheyen F, Inoue K, Sato K, Kudo A, Arie S, Itamoto T, Asahara T, Tsunoda T, Yoshizato K.	Morphological and microarray analyses of human hepatocytes from xenogeneic host livers.	Laboratory Investigation	93	54-71	2013
Kakuni M, Morita M, Matsuo K, Katoh Y, Nakajima M, <u>Tateno C</u> , Yokoi T.	Chimeric Mice with a Humanized Liver as an Animal Model of Troglitazone-induced Liver Injury.	Toxicology Letter	214	9-18	2012
Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Uramaru N, Ohshita H, <u>Tateno C</u> , Horie T, Kitamura S, Ohta S.	Predictability of Metabolism of Ibuprofen and Naproxen Using Chimeric Mice with Human Hepatocytes.	Drug Metabolism and Disposition	40	2267-2272	2012
Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Ohshita H, <u>Tateno C</u> , Horie T, Kitamura S, Ohta S.	Prediction of in vivo hepatic clearance and half-life of drug candidates in human using chimeric mice with humanized liver.	Drug Metabolism and Disposition	40	322-328	2012
Mashimo T, Takizawa A, Kobayashi J, Kunihiro Y, Yoshimi K, Ishida S, Tanabe K, Yanagi A, Tachibana A, Hirose J, Yomoda J, Morimoto S, Kuramoto T, Voigt B, Watanabe T, Hiai H, <u>Tateno C</u> , Komatsu K, Serikawa T.	Generation and Characterization of Severe Combined Immunodeficiency Rats.	Cell Reports	18	3875-3882	2012
加国雅和, <u>立野知世</u>	ヒト肝細胞キメラマウスを用いた抗肝炎ウイルス薬効評価系	ファルマシア	4	956-958.	2012
<u>立野知世</u>	ヒト肝細胞キメラマウス-肝臓肥大のメカニズムに関して-	生化学 特集「肝臓の発生・再生」宮島篤編	84	699-706	2012

Utoh R, <u>Tateno C</u> , Kataoka M, Tachibana A, Masumoto N, Yamasaki C, Shimada T, Itamoto T, Asahara T, Yoshizato K.	Hepatic Hyperplasia Associated with Discordant Xenogeneic Parenchymal-Nonparenchymal Interactions in Human Hepatocyte-Repopulated Mice.	American Journal of Pathology	177	654-665	2010
Hasegawa M, Tahara H, Inoue R, Kakuni M, <u>Tateno C</u> , Ushiki J.	Investigation of Drug-drug Interactions Caused by Human Pregnane X Receptor-mediated Induction of Cytochrome P450 3A4 and 2C Subfamilies in Chimeric Mice with a Humanized Liver.	Drug Metab Dispos	40	474-480	2012
Wisse E, Braet F, Duimel H, Vreuls C, Koek G, Olde Damink SW, van den Broek MA, De Geest B, Dejong CH, <u>Tateno C</u> , Frederik P.	Fixation methods for electron microscopy of human and other liver.	World J Gastroenterology	16	2851-1866	2010
Kikuchi R, McCown M, Olson P, <u>Tateno C</u> , Morikawa Y, Kato Y, Bourdet D, Monshouwer M, and Fretland AJ.	Effect of HCV infection on the mRNA expression of drug transporters and cytochrome P450 enzymes in chimeric mice with humanized liver	Drug Metabolism and Disposition	38	1954-1961	2010
Richly H, Rocha-Viegas L, Ribeiro JD, Demajo S, Gundem G, Lopez-Bigas N, Nakagawa T, Rospert S, <u>Ito T</u> , Di Croce L.	Transcriptional activation of polycomb-repressed genes by ZRF1.	Nature	468	1124-1128	2010
Lancaster OM, Breuer M, Cullen CF, <u>Ito T</u> , Ohkura H	The meiotic recombination checkpoint suppresses NHK-1 kinase to prevent reorganisation of the oocyte nucleus in Drosophila.	PLoS Genet	6	e1001179	2010
Higashi M, Inoue S, <u>Ito T</u> .	Core histone H2A ubiquitylation and transcriptional regulation.	Exp Cell Res	316	2707-2712	2010
Sawatsubashi S, Murata T, Lim J, Fujiki R, Ito S, Suzuki E, Tanabe M, Zhao Y, Kimura S, Fujiyama S, Ueda T, Umetsu D, <u>Ito T</u> , Takeyama K., Kato S.	A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor	Genes Dev	24	159-170	2010
<u>Fuchimoto Y</u> , Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y.	Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt Syndrome resistant to conventional therapies.	Pediatr Int.	54(2)	285-7.	2012

Shinoda M, Tanabe M, Kawachi S, Ono Y, Hayakawa T, Iketani O, Kojima M, Itano O, Obara H, Kitago M, Hibi T, Matsubara K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hoshino K, Wakabayashi G, Shimazu M, Tanigawara Y, Kuroda T, Morikawa Y, Kitajima M, Kitagawa Y.	Pharmacokinetics of mizoribine in adult living donor liver transplantation	Transplant Proc.	44(5)	1329-35	2012
Osumi T, Miharuru M, Fuchimoto Y, Morioka H, Kosaki K, Shimada H.	The germline TP53 mutation c.722 C>T promotes bone and liver tumorigenesis at a young age.	Pediatr Blood Cancer.	59(7)	1332-1333	2012
Izumi Y, Hoshino K, Shimojima N, Fuchimoto Y, Hayashi Y, Morikawa Y, Nomori H.	Hepatoblastoma Metastasis Confined to the Pulmonary Artery: Report of a Case.	Ann Thorac Cardiovasc Surg.		Epub ahead of print	2012
瀧本康史	Mixed chimerismによる免疫寛容誘導-大動物における前臨床研究と臨床応用-. 総説	今日の移植	25(4)	301-308	2012
Yoshida GJ, Fuchimoto Y, Osumi T, Shimada H, Hosaka S, Morioka H, Mukai M, Masugi Y, Sakamoto M, Kuroda T.	Li-Fraumeni syndrome with simultaneous osteosarcoma and liver cancer: Increased expression of a CD44 variant isoform after chemotherapy.	BMC Cancer	12	44	2012
Hibi T, Tanabe M, Hoshino K, Fuchimoto Y, Kawachi S, Itano O, Obara H, Shinoda M, Shimojima N, Matsubara K, Morikawa Y, Kitagawa Y.	Cyclosporine A-based immunotherapy in adult living donor liver transplantation: accurate and improved therapeutic drug monitoring by 4-hr intravenous infusion.	Transplantation.	92(1)	100-5	2011
富田紘史, 下島直樹, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 瀧本康史, 星野健, 津崎晃一, 森川康英.	総排腹腔奇形根治術後遠隔期に発症し、診断に苦慮した慢性腹痛・腹壁痛: ACNES(abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome)の1例.	日本小児外科学会雑誌.	47(6)	948-952.	2011
富田紘史, 星野健, 有末篤弘, 高里文香, 森昌玄, 山本裕輝, 下島直樹, 瀧本康史, 田波穰, 森川康英.	【小児における消化管機能障害の診断と治療】小児慢性便秘におけるevoked-HAPC測定の有用性.	小児外科.	43(6)	606-611	2011
上野滋, 森川康英, 岩井潤, 奥山直樹, 越永従道, 鈴木則夫, 高松英夫, 田口智章, 瀧本康史, 松藤凡, 八木誠,	患者のQOLに与える影響を考慮した新たな排便機能評価試案の検討(第1報).	日本小児外科学会雑誌	47(1)	35-46	2011