

201227018A

# 厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した

臨床的ならびに基礎的研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 上本 伸二

平成 25 (2013) 年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した  
臨床的ならびに基礎的研究 上本 伸二 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. 肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した  
臨床的ならびに基礎的研究  
上本伸二・千葉 勉・上田佳秀・丸澤宏之 ----- 25
2. 移植後ウイルス血漿を呈する宿主因子の探索とウイルス増殖予防法の開発  
下遠野邦忠 ----- 37
3. HCV 陽性肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制法と  
preemptive 抗ウイルス療法の意義に関する研究  
森 正樹 ----- 41
4. C 型肝炎再発抑制を目的とした肝移植術中二重濾過血漿交換療法 (DFPP) に  
よる C 型肝炎ウイルス除去療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた  
術後抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 補助免疫療法の併用療法の試み  
大段秀樹 ----- 45
5. 生体肝移植後の C 型肝炎再発におけるインターフェロンの治療効果に基づく  
IL28B 遺伝子多型と ISGs の発現に関する研究  
太田哲生 ----- 53
6. 肝移植後 C 型肝炎に対する治療法の標準化を目指した臨床的ならびに基礎的研究  
－疾患関連タンパク質の解析基盤の研究－  
朝長 毅 ----- 57

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 65

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 上本 伸二 京都大学大学院医学研究科肝胆膵・移植外科学講座 教授

### 研究要旨

肝移植後 C 型肝炎ならびに B 型肝炎に対する最適な治療法を確立することを目的とし、臨床研究ならびに基礎研究の両面から解析を行った。

肝移植後 C 型肝炎についての臨床研究の結果、肝移植後 C 型肝炎再発に対するペグインターフェロン+リバビリン治療成績に関与する因子としての IL28B 遺伝子多型の意義を確認し、そのメカニズムとして、肝内の Interferon stimulated genes の発現状態が関与していることを明らかにした。一方で、慢性拒絶ならびに de novo 自己免疫性肝炎といった移植後特有の有害事象の現状を明らかにした。また、テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン療法、肝移植術中二重濾過血漿交換療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた術後抗 C 型肝炎ウイルス補助免疫療法の併用療法、ステロイドフリー免疫抑制法+低用量のインターフェロン+リバビリンを使用した移植後早期治療の新規治療法の試みを行い、効果と安全性の検討を行った。

肝移植後 B 型肝炎についての臨床研究として、B 型肝炎ワクチンの有効性について解析を行った。肝移植後の HBV 活性化予防のために使用されている高価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤 (HBIG) を中止する方法として、B 型肝炎ワクチンを投与することによる能動的 HBs 抗体獲得を試みた。その結果、HBc 抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエントでは 74%、HBV による急性肝不全レシピエントでは 83%、HBV による肝硬変レシピエントでは 42% で HBs 抗体が獲得され、HBIG の中止が可能であった。

肝移植後 C 型肝炎についての基礎研究として、次世代ゲノムアナライザーによる肝移植症例の C 型肝炎ウイルス解析、肝組織におけるプロテオーム解析、ならびに HCV 感染細胞と星細胞とのクロストークの基礎研究を行い、肝移植後 C 型肝炎治療効果との関連や新規治療法開発への手がかりを得た。

### 研究分担者

千葉 勉：京都大学大学院医学研究科  
消化器内科学講座 教授

森 正樹：大阪大学大学院医学系研究科  
消化器外科学 教授

下遠野 邦忠：国立国際医療研究センター 大段 秀樹：広島大学医歯薬保健学総合  
特任部長 研究院 外科学 教授

太田 哲生：金沢大学大学院医学系研究科  
がん局所制御学 教授  
朝長 毅：独立行政法人 医薬基盤研究所  
創薬基盤研究部 プロテオームプロ  
ジェクト プロジェクトリーダー  
上田 佳秀：京都大学医学部附属病院  
臓器移植医療部 講師  
丸澤 宏之：京都大学大学院医学研究科  
消化器内科学講座 講師

## A. 研究目的

C 型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス治療が積極的に行われるようになってきたが、すでに肝硬変、肝癌へと進行し抗ウイルス治療が困難な症例が多数存在する。これら進行した C 型肝硬変・肝癌に対する治療法として、近年肝移植が選択されるようになり、その数は年々増加しつつある。

しかしながら HCV 陽性レシピエントに対する肝移植後は、大部分の症例で C 型肝炎が再発し、再発後は免疫抑制剤などの影響を受け急速に進行することが明らかとなっている。この進行を抑制し予後を改善させるためには抗ウイルス治療が不可欠であるが、現在のところ、移植後 C 型肝炎の標準的治療法は確立されていない。移植後 C 型肝炎は、免疫抑制剤の使用など通常の C 型肝炎とは異なる点が多く、その治療成績は不良で有害事象が多いことが明らかとなっている。以上より、移植後 C 型肝炎に対する有効かつ安全な治療法を確立することが急務である。本研究では、

肝移植後 C 型肝炎症例の臨床像、治療成績を詳細に解析し、その予後、治療効果に關与するウイルス側、宿主側の因子を、それぞれ次世代ゲノムアナライザー、プロテオミクスを用いて解析することにより、移植後 C 型肝炎に対する、効果的で副作用の少ない治療法を確立し、標準化することを目的とした。

さらに、肝移植後の B 型肝炎ウイルス(HBV)感染の問題として存在する異なる 2 つの病態、HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎、ならびに、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎、に対する最適な治療法を確立することも本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 肝移植後 C 型肝炎についての臨床研究

1-a. 肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療による有害事象と予測因子：京都大学にて 2012 年 9 月までに行われた肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例に生じた重大な有害事象ならびにそれに関与する因子について解析を行った。

1-b. 肝移植後 C 型肝炎再発に対するインターフェロン治療効果と IL28B 遺伝子多型 (SNP) と Interferon stimulated genes (ISGs) の発現についての解析：C 型肝炎患者の肝臓内の ISGs に注目して IL28B SNP との関係

や IFN 治療抵抗性との関係について詳細な検討を行った。その結果ももとに、生体肝移植後HCV再感染例におけるレシピエントの IL28B SNP と IFN の治療効果との関係について検討を行った。

**1-c. 肝移植後C型肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療導入：**肝移植後C型肝炎症例8例に対して以下の3段階の方法にてテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療導入を行った。1. タクロリムスからシクロスポリンへのコンバート、2. テラプレビル開始とシクロスポリン血中濃度調節、3. ペグインターフェロン+リバビリン開始。これらの症例から、投与方法、薬物血中濃度の測定と解析、有害事象対策について解析を行った。

**1-d. HCV 陽性肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制法と抗ウイルス療法の意義に関する研究：**1999 年より 2008 年の間に大阪大学にて行われた HCV 陽性成人間生体肝移植症例 28 例について解析を行った。抗ウイルス治療は、術後肝機能が安定し次第速やかに低用量より開始し、副作用に応じて増減を行い、HCV-RNA が陰性化してから 48 週間投与を行った。免疫抑制剤はステロイドを全く使用しないステロイドフリー群 (F 群、n=17) とステロイドを漸減し 3

か月で終了するステロイド群 (S 群、n=11) を用いた。

**1-e. C 型肝炎再発抑制を目的とした肝移植術中二重濾過血漿交換療法 (DFPP) による C 型肝炎ウイルス除去療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた術後抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 補助免疫療法の併用療法：**肝移植中のウイルス除去目的に DFPP 使用を行う目的で、新たにタンパク損失が少なく、医療機器として実績のあるセルロース膜を組み込んだ二次膜を用いて DFPP 膜を開発した。肝移植手術 3 病日前の DFPP 施行では安全性確認 (Phase I) を行い、肝移植手術中は DFPP 施行による安全性と有効性を検討した (Phase I/II)。さらに 3 病日後にドナー肝由来リンパ球を移入による術後補助免疫療法を行い、血中 HCV RNA 量を検討した (下図)。



## 2. 肝移植後 B 型肝炎についての臨床研究

**2-a. 肝移植後HBV再発予防としてのB型肝炎ワクチンの効果：**京都大学にて2012年9月までにB型肝炎ワクチン投与を行った肝移植後症例55例 (HBV陽性レシピエント36例、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後レシピエント19例) の効果について解析を行った。

### 3. 肝移植後 C 型肝炎ならびに B 型肝炎 についての基礎研究

**3-a. HCVの次世代ゲノムアナライザ一解析**：HCV陽性肝移植症例の血中ならびに肝組織に存在するHCVクローンの多様性の特徴ならびに肝移植後の変化を明らかにするため、HCVの次世代ゲノムアナライザ一解析を行った。血中ならびに肝組織からRNAを抽出し、HCV-RNAをHCV特異的なプライマーを用いたRT-PCR法にて増幅後、次世代シーケンサーにて遺伝子配列を同定し、コンピューターソフトを用いてHCVの多様性や肝移植後の変化、治療効果との関連について解析を行った。

**3-b. HCV陽性肝組織におけるプロテオーム解析**：定量的プロテオミクスの手法を駆使することによって、C型肝炎硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝炎硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプル間のタンパク質発現を比較定量するため、プロテオーム解析を以下の手順で行った。①サンプルの破碎・タンパク質抽出・サンプルの品質検査、②タンパク質の消化・安定同位体タグによるサンプルの標識、③陽イオン交換カラムによる分画、④液体クロマトグラフ質量分析・データ解析。

**3-c. 移植後ウイルス血漿を呈する宿主因子の探索とウイルス増殖予防法の開発**：これまでの予備的解析から HCV 感染細胞と星細胞を混合培養した場合に、サイトカイン産生を介したクロストークが見られた。HCV 感染細胞を取り巻く環境がウイルスの増殖を制御しているとの仮説を検討す

るため、HCV 感染細胞、あるいは HCV ゲノム自立複製細胞を肝星細胞と混合培養して得られるサイトカイン産生の変化を調べ、そのサイトカインを同定し、そのメカニズムの解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. 肝移植後 C 型肝炎についての臨床研究

**1-a. 肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療による有害事象と予測因子**：肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療施行例 125 例について、有害事象を解析した結果、21 例（17%）において、多様な重大な有害事象が生じていることが明らかとなった。中でも、肝移植症例特有の有害事象として慢性拒絶が 7 例（6%）に、de novo 自己免疫性肝炎が 4 例に生じていた。慢性拒絶例 7 例中 6 例が致死的であった。慢性拒絶を発症した 7 例と、抗ウイルス治療を 1 年以上行い慢性拒絶を認めなかった 76 例を比較した結果、治療中の免疫抑制剤の減量と治療開始前の線維化が軽度であることの 2 点が危険因子として同定された。

**1-b. 肝移植後 C 型肝炎再発に対するインターフェロン治療効果と IL28B 遺伝子多型 (SNP) と Interferon stimulated genes (ISGs) の発現についての解析**：生体肝移植後のレ

シピエントを含めた Genotype 1 型の C 型肝炎患者では、IL28B 遺伝子多型 (SNP) がマイナーアレル型の場合には Peg-Interferon/Ribavirin (Peg-IFN/RBV) 療法に抵抗性であることが明らかとなった。IL28B SNP でマイナーアレル型では、もともと肝内の Interferon stimulated genes (ISGs) の発現が高く、Peg-IFN/RBV 療法を行っても肝内の ISGs の上昇は認められなかった。即ち、もともと ISGs の発現が高い症例は Peg-IFN/RBV 療法に抵抗性であった。一方、IL28B SNP メジャーアレル型では、Peg-IFN/RBV 治療により肝内の ISGs の有意な上昇が認められた。また、メジャーアレル型では IFN $\beta$  ではなくて、IFN $\lambda$  2/3 が ISGs の発現を制御している可能性が示唆された。

1-c. **肝移植後 C 型肝炎に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療導入**：タクロリムスからシクロスポリンへのコンバートは、全例で拒絶反応を生じることなく、中央値 9 日 (7-13 日) で血中濃度の安定化が可能であった。テラプレビル導入によってシクロスポリンの血中濃度の上昇と半減期の延長を認めたが、シクロスポリン内服量の減量と投与間隔の延長にて血中濃度安定化が可能であった。安定化までの期間は中央値

8 日 (6-14 日) であり、シクロスポリンの内服量は中央値でテラプレビル開始前の 33% (25%-50%) に減少した。血中濃度安定化後にペグインターフェロンとリバビリンの導入を行った。全例で全身倦怠感、貧血、高尿酸血症、腎障害の有害事象を認めたが、治療継続可能であった。有害事象はテラプレビル血中濃度が高い症例で強い傾向にあった。血中 HCV-RNA は全例で 7 週以内に検出感度以下となった。以上より、薬物血中濃度モニタリングと投与量の調節により、肝移植後 C 型肝炎に対するテラプレビルを含む 3 剤併用療法の安全かつ効果的な導入が可能であることが明らかとなった。

1-d. **HCV 陽性肝移植におけるステロイドフリー免疫抑制法と抗ウイルス療法の意義に関する研究**：Low dose interferon ribavirin (LDIR) therapy は 14 例 (50%) に施行しえた。LDIR が施行できなかった原因は、HCV 早期再発 6 例 (21.4%)、早期グラフト損失 4 例 (14.3%)、その他 (血小板減少、腎機能障害など) 4 例 (14.3%) であった。LDIR 治療導入率は、免疫抑制法別では F 群: 70.6%、S 群: 18.2% と F 群で高かった。28 例中 HCV 肝炎再発を 8 例 (29.6%) で、SVR は 9 例 (33.3%) に認められた。HCV 肝炎再発危険因子は、LDIR 施行 (P=0.001)、S 群 (P=0.026)、急性拒絶反応 (P < 0.001) であった。



1-e. C型肝炎再発抑制を目的とした肝移植術中二重濾過血漿交換療法 (DFPP) による C型肝炎ウイルス除去療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた術後抗 C型肝炎ウイルス (HCV) 補助免疫療法の併用療法: 2012年8月より現在まで2例のHCV陽性肝硬変患者に実施し、術前および術中のDFPPに明らかに起因する有害事象は認めなかった。術直後のHCV RNA量は2例目では検出感度以下を達成したが、1例目2例目ともに術後血中HCV RNAは再検出され、再感染を確認した。第二症例目での術中のHCV経過を図5に示す。無肝期前にはDFPPにより2log/ml前後のHCV除去を認めたが、検出以下までは至らなかった。無肝期後は手術終了までに血中HCV量は随時低下し、手術終了時には血中HCV-RNA量は1.2log/ml以下の検出限界以下を達成した。しかしながら、第3病日・肝由来活性化リンパ球移入を行う前には血中に2.6log/mlのHCV-RNAを認め、HCVの再増殖を認めた。しかし、最近のHCV陽性肝移植患者との術前および術後2週間のHCV RNA量推移の比較では、補助療法を行わなかった8例全例で術後2週間値が術前値を大きく超えていた(平均 $5.34 \pm 0.41 \rightarrow 6.58 \pm 0.63$

logIU/ml)のに対し、補助療法を行った2例ではいずれも術前値以下に抑制されていた(6.7→6.2、3.9→3.0logIU/ml)。このことより、本補助療法は少なくとも短期的には免疫抑制下での術後HCV再感染および増殖を抑制する傾向があると考えられた。

## 2. 肝移植後B型肝炎についての臨床研究

### 2-a. 肝移植後HBV再発予防としてのB型肝炎ワクチンの効果: HBIGを

中止する方法として、レシピエント自身の免疫反応によってHBs抗体の獲得することを目的に、B型肝炎ワクチン投与を行った。HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエント19例、HBVによる急性肝不全レシピエント12例、ならびにHBVによる肝硬変レシピエント24例を対象とした。これらの症例に対して、B型肝炎ワクチン20 $\mu$ gを月1回投与し、HBs抗体価の推移を観察した。HBs抗体が200mIU/mL以上に上昇し、HBIGの投与を中止できた症例を成功例とした。その結果、B型肝炎ワクチン成功例は、HBc抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエント19例中14例(74%)、HBVによる急性肝不全レシピエント12例中10例(83%)、HBVによる肝硬変レシピエント24例中10例(42%)であった。HBs抗体獲得までのB型肝炎ワクチン投与回数

中央値は、HBc 抗体陽性ドナーから肝移植を受けたレシピエントでは 3 回(2-5 回)、HBV による急性肝不全レシピエントでは 3 回(1-12 回)、HBV による肝硬変レシピエントでは 10 回(3-32 回)であった。

### 3. 肝移植後 C 型肝炎ならびに B 型肝炎 についての基礎研究

#### 3-a. HCV の次世代ゲノムアナライザー

**解析:** HCV 陽性肝移植症例における血中ならびに摘出肝組織における次世代ゲノムアナライザー解析の結果、血中と肝組織に存在する HCV はいずれも多様性に富んでいるが、ウイルスの配列やその割合は血中と肝組織でほぼ同一であった。特に、薬剤耐性変異やインターフェロン効果を規定する HCV 遺伝子の変異部位においては、存在するウイルス株の比率は血中と肝組織でほぼ同一であった。Shannon entropy 値で計算される血中の HCV の genetic complexity について解析した結果、肝移植前と比較して肝移植後 4 週間では著明な genetic complexity の低下を認めることが明らかになった(下図)。すなわち、肝移植後の HCV 再感染ならびに複製過程においては特定の HCV クローンが増加していると考えられた。次に、再感染・複製能の強い HCV の遺伝子配列の特徴について解析を行ったが、多くの症例に共通する特定の配列の変化は同定できなかった。一方、

肝移植前にはすべての症例で HCV の構造蛋白質領域の遺伝子を欠く欠損 HCV が存在していたが、肝移植後の再感染・複製過程では欠損 HCV が検出されなくなり、全長配列の HCV が優位に増加することが明らかとなった。

#### 3-b. HCV 陽性肝組織におけるプロテオーム解析:

C 型肝炎硬変・肝癌非発症サンプル 5 検体、C 型肝炎硬変・肝癌発症サンプル 5 検体、正常肝サンプル 2 検体をプロテオーム解析した結果、合計して 1833 タンパク質を同定した。そのうち、C 型肝炎硬変・肝癌非発症サンプルと C 型肝炎硬変・肝癌発症サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 42 個、C 型肝炎硬変・肝癌非発症サンプルと正常肝サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 165 個、C 型肝炎硬変・肝癌発症サンプルと正常肝サンプル間で 2 倍以上の変動したタンパク質を 223 個同定した。

#### 3-c. 移植後ウイルス血漿を呈する宿主因子の探索とウイルス増殖予防法の開発:

JFH1/HuH7 と LX2 の混合培養により培地中に MIP-1beta を誘導した。培養上清に産生される MIP1-beta は CCR5 陽性細胞の遊走を高めた。LX2 が産生する IL-1alpha が JFH1/HuH7 に働き MIP-1beta 産生を上げることが明らかとなった。星肝細胞を

TGFbeta 処理すると IL-1alpha 産生が高まり、その結果混合培養により MIP-1beta 産生が増加した。一方、HCV レプリコン細胞では LX2 と混合培養しても MIP-1beta 産生増加は観察されなかった。これらの結果から、星細胞の働きにより HCV 感染細胞周辺に細胞障害性 T 細胞が引き寄せられ、感染細胞を破壊する可能性が考えられた。

#### D. 考察

##### 1. 肝移植後 C 型肝炎についての臨床研究

肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療によって多数の重篤な有害事象が生じることが明らかとなった。中でも、慢性拒絶反応と de novo 自己免疫性肝炎が肝移植症例に特異的な有害事象として生じることがわかった。慢性拒絶は発症すると致死的であるため、予防ならびに早期発見が重要である。今回、慢性拒絶例の特徴として、治療中の免疫抑制剤減量と治療開始前の線維化が軽度であることの 2 点が明らかとなった。このことから、慢性拒絶を予防するためには、抗 HCV 治療中の免疫抑制剤減量を避けること、線維化が進んでいない状態での容易な抗 HCV 治療導入は行わないことが重要と考えられた。また、肝移植後 C 型肝炎治療の効果に関与する因子としての IL28B 遺伝子多型の意義を確認し、肝内の Interferon

stimulated genes の発現状態の関与が明らかとなった。治療効果予測法のひとつとして有用であると考えられた。

肝移植後 C 型肝炎再発に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果は低く、上記のように有害事象も多いことを明らかにしてきた。治療効果の改善のためには、新規治療薬であるテラプレビルの導入が望ましいと考えられる。テラプレビルを加えることによって治療期間が短縮できることが予想され、長期治療後の生じる頻度が高い重篤な有害事象を回避できる可能性もある。今回、薬物相互作用を克服し、テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療の導入が可能であることを明らかとした。テラプレビルとの相互作用の少ないシクロスポリンへの変更と薬物血中濃度の頻回のモニタリングにより、肝移植後症例に対してもテラプレビルの安全な使用が可能であった。さらに、肝移植術中二重濾過血漿交換療法とドナー肝臓内リンパ球を用いた術後抗 C 型肝炎ウイルス補助免疫療法の併用療法、ステロイドフリー免疫抑制法+低用量のインターフェロン+リバビリンを使用した移植後早期治療の新規治療法の試みを行い、効果と安全性

が確認できた。今後の抗HCV効果の最終判定ならびに有害事象の解析から、より効果的で有害事象の少ない治療法の新規プロトコールの作成が可能であると考えられる。

## 2. 肝移植後 B 型肝炎についての臨床研究

肝移植後 HBV 活性化に対するより適切な対策法の確立のため、B 型肝炎ワクチンは非常に有効な方法であることが明らかとなった。特に、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエント、ならびに HBV による急性肝不全症例に対しては、短期間で高率に HBs 抗体の獲得が可能であり、今後、積極的に導入すべきである。一方で、HBV による肝硬変レシピエントに対する B 型肝炎ワクチンの効果は低く抗体獲得には長期間の投与を必要とするため、さらなる対策法が必要であると考えられる。

## 3. 肝移植後 C 型肝炎についての基礎研究

肝移植後 C 型肝炎についての基礎研究として、次世代ゲノムアナライザーによる肝移植症例の C 型肝炎ウイルス解析、肝組織におけるプロテオーム解析、ならびに HCV 感染細胞と星細胞とのクロストークの基礎研究を行い、肝移植後 C 型肝炎治療効果との関連や新規治療法開発への手がかりを得た。

## E. 結論

肝移植後 C 型肝炎治療ならびに肝移植後 B 型肝炎対策の現状が明らかとなり、テラプレビル併用や B 型肝炎ワクチンといった新規治療法の導入も可能となった。また、臨床研究と基礎研究の両面から効果予測、有害事象予測が可能となってきた。以上の解析結果から、今後、より有効で有害事象の少ない対策法のプロトコール作成へ進めることが可能となった。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### [論文発表]

1. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, Yagi S, Uemoto S. Living donor liver transplantation for recurrence hepatocellular carcinoma after liver resection. *Surgery* 151(1): 55-60, 2012.
2. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, Uemoto S. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition* 28(11-12): 1104-8, 2012.
3. Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Yagi S, Uemoto S. Effects of post-transplant enteral nutrition with an immunomodulating diet containing

- hydrolyzed whey peptide after liver transplantation. *World J Surg* 36(7): 1666-71, 2012.
4. Mori A, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yagi S, Yoshizawa A, Isoda H, Shibata T, Uemoto S. Standard of hepatic vein reconstruction with patch plasty using native portal vein in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 18(5):602-607, 2012.
  5. Hori T, Uemoto S, Gardner LB, Sibulesky L, Ogura Y, Nguyen JH. Left-side grafts for living-donor liver transplantation and split grafts for deceased-donor liver transplantation: their impact on long-term survival. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(1): 47-52, 2012.
  6. Hori T, Egawa H, Uemoto S. Antibody-mediated rejection after adult living-donor liver transplantation triggered by positive lymphocyte cross-match combination. *Annals of Gastroenterology* 25 (1): 66-72, 2012.
  7. Hori T, Ogura Y, Ogawa K, Kaido T, Segawa H, Okajima H, Kogure T, Uemoto S. How transplant surgeons can overcome the inevitable insufficiency of allograft size during adult living-donor liver transplantation: strategy for donor safety with a smaller-size graft and excellent recipient results. *Clinical Transplantation* 26 (3): E324-34, 2012.
  8. Hori T, Kaido T, Tamaki N, Toshimitsu Y, Ogawa K, Uemoto S. An adult with primary hyperoxaluria type 1 regrets not receiving preemptive liver transplantation during childhood: report of a case. *Surgery Today*, Epub 2012 (in press)
  9. Yagi S, Uemoto S. Small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 15;11(6) :570-6, 2012.
  10. Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Iida T, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata K, Yagi S, Egawa H, Uemoto S. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation* 93(1): 99-105, 2012.
  11. 海道利実、上本伸二 他. 【臓器移植における脳死ドナー評価と管理の現状と展望】 脳死肝移植におけるドナー評価・摘出の現状と今後の展望. *Organ Biology* 19(1): 59-63, 2012.
  12. 海道利実、上本伸二 他. 肝移植の適応拡大～Milan vs Kyotoへ. *クリニシアン* 59(11):31-38, 2012.
  13. 海道利実、上本伸二 他. 高齢化社会を迎えての臓器移植の展望：高齢ドナー移植の現状と問題～肝臓移植. *移植* 47(2,3):142-151, 2012.
  14. 海道利実、上本伸二 他. 生体肝移植及び脳死肝移植の成績. *肝疾患 Review* 2012-2013, 169-176, 2012.
  15. Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A,

- Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, Uemoto S, Chiba T. Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat.* 2012; 19(1):32-38.
16. Takahashi K, Marusawa H, Chiba T: Large-scale identification of effector genes that mediate the type I interferon antiviral response (Selected Summary). *Gastroenterology* 142:178-180:2012.
17. Okuyama S, Marusawa H, Matsumoto T, Ueda Y, Matsumoto Y, Endo Y, Takai A, Chiba T. Excessive activity of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2 (APOBEC2) contributes to liver and lung tumorigenesis. *Int J Cancer* 130:1294-1301:2012.
18. Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Takahashi K, Nasu A, Osaki Y, Kou T, Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, Uemoto S, Chiba T. Dynamics of Hepatitis B Virus Quasispecies in Association with Nucleos(t)ide Analogue Treatment Determined by Ultra-Deep Sequencing. *PLoS One.* 2012;7(4):e35052.
19. Ueda Y, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Teramukai S, Uemoto S, Chiba T: Pretransplant serum hepatitis C virus RNA levels predict response to antiviral treatment after living donor liver transplantation. *Plos One* 8:e58380:2013.
20. Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Nishijima N, Chiba T, Uemoto S. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 43:67-71:2013.
21. Maruoka R, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Ikeda A, Chiba T, Watanabe N: Splenectomy prolongs the effects of corticosteroids in mouse models of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2013 (in press) doi:10.1053/j.gastro.2013.03.11.
22. 上田 佳秀. 肝移植の適応と移植後の抗ウイルス療法. *医学のあゆみ*.2012: 240 (9): 799-803.
23. 上田 佳秀. 肝胆膵領域のEBM Update 2012 肝移植. *肝胆膵* 64 (3): 367-371, 2012
24. 上田 佳秀. 臨床検査の分子生物学第14回 抗がん剤、免疫調節薬投与中の肝炎ウイルスマーカーの測定の意義. *分子消化器病* 9 (2): 49-53, 2012
25. 上田 佳秀. ドナー拡大におけるHCV陽性ドナー 肝臓移植. *移植* 47(6): 356-360, 2012.
26. Yoshitoshi EY, Yoshizawa A, Ogawa E,

- Kaneshiro M, Takada N, Okamoto S, Fujimoto Y, Sakamoto S, Masuda S, Matsuura M, Nakase H, Chiba T, Tsuruyama T, Haga H, Uemoto S. The challenge of acute rejection in intestinal transplantation. *Pediatr Surg Int* 2013 (in press).
27. Weng L, Tian X, Gao Y, Watashi K, Shimotohno K, Wakita T, Kohara M, Toyoda T. Different mechanisms of hepatitis C virus RNA polymerase activation by cyclophilin A and B in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1820(12): 1886-1892, 2012.
28. Hirata Y, Ikeda K, Sudoh M, Tokunaga Y, Suzuki A, Weng L, Ohta M, Tobita Y, Okano Ozeki K, Kawasaki K, Tsukuda T, Katsume A, Aoki Y, Umehara T, Sekiguchi S, Toyoda T, Shimotohno K, Soga T, Nishijima M, Taguchi R, Kohara M. Self-enhancement of hepatitis C virus replication by promotion of specific sphingolipid biosynthesis. *PLoS Pathog.* 8(8):e1002860, 2012
29. Marubashi S, Mori M, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus in de novo liver transplantation: a single center cohort study. *Hepatogastroenterology* 59(116):1184-1188, 2012
30. Kim C, Mori M, et al. Significance of alanine aminopeptidase N (APN) in bile in the diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation. *J Surg Res* 175(1):138-148, 2012
31. Asaoka T, Mori M, et al. Intra-graft transcriptome level of CXCL9 as biomarker of acute cellular rejection after liver transplantation. *J Surg Res* 178(2):1003-1114, 2012
32. 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. Interleukin-28B single nucleotide polymorphism of donors and recipients can predict viral response to pegylated interferon/ribavirin therapy in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* Sep;27(9) 1467-72, 2012
33. Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Miki D, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Chayama K. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte chimeric mouse. *Hepatology.* 56(2) 555-66, 2012
34. Kawaoka T, Hiraga N, Takahashi S, Takaki S, Tsuge M, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Miki D, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Achievement

- of Sustained Viral Response after Switching Treatment from Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b to  $\alpha$ -2a and Ribavirin in Patients with Recurrence of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection after Liver Transplantation: A Case Report. *Intervirology* 55(4) 306-10, 2012
35. Morooka Y, Umeshita K, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Yamamoto M, Shimamura T, Oshita A, Kanno K, Ohdan H, Kawagishi N, Satomi S, Ogawa K, Hagiwara K, Nagano H. Reliability and validity of a new living liver donor quality of life scale. *Surg Today* Jan 17 Epub ahead of print, 2013
36. Shiromizu, T., Adachi, J., Watanabe, S., Murakami, T., Kuga, T., Muraoka, S. & Tomonaga, T. Identification of Missing Proteins in the neXtProt Database and Unregistered Phosphopeptides in the PhosphoSitePlus Database As Part of the Chromosome-Centric Human Proteome Project. *J. Proteome Res.*, in press (2013).
37. Muraoka, S., Kume, H., Adachi, J., Shiromizu, T., Watanabe, S., Masuda, T., Ishihama, Y. & Tomonaga, T. In-depth Membrane Proteomic Study of Breast Cancer Tissues for the Generation of a Chromosome-based Protein List. *J. Proteome Res.* **12**, 208-13 (2013).
38. Yamamoto, T., Nakayama, K., Hirano, H., Tomonaga, T., Ishihama, Y., Yamada, T., Kondo, T., Kodera, Y., Sato, Y., Araki, N., Mamitsuka, H. & Goshima, N. Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *J. Proteome Res.* **12**, 58-61 (2013).
39. Narumi, R., Murakami, T., Kuga, T., Adachi, J., Shiromizu, T., Muraoka, S., Kume, H., Kodera, Y., Matsumoto, M., Nakayama, K., Miyamoto, Y., Ishitobi, M., Inaji, H., Kato, K. & Tomonaga, T. A Strategy for Large-Scale Phosphoproteomics and SRM-Based Validation of Human Breast Cancer Tissue Samples. *J. Proteome Res.* **11**, 5311-22 (2012).

#### [学会発表]

1. Kaido T, Uemoto S, et al : LDLT for HCC: Validation of our expanded criteria. 10th IHPBA, July 4, 2012, Paris, France.
2. Kaido T, Uemoto S, et al : Our new perioperative nutritional therapy in liver transplantation. Annual Congress of Korea YeungNam Society for Parenteral and Enteral Nutrition, June 23, 2012, Busan, Korea.
3. Ogura Y, Uemoto S, et al : Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with extra-hepatic lesion by combination of living donor liver transplantation and early introduction of thalidomide



- and rapamycin. The ILTS 18th Annual International Congress, May 16-19, 2012, San Francisco, U.S.A.
4. 小川晃平、上本伸二他：肝細胞癌治療における肝移植の現状と方向性. 第 112 回日本外科学会学術集会, 2012 年 4 月 11 日-13 日, 千葉.
  5. 八木眞太郎、上本伸二他：Small-for-size 肝移植に対する一酸化窒素を使った臓器保存の効果. 第 112 回日本外科学会学術集会, 2012.4.11-13, 千葉.
  6. 海道利実、上本伸二他：再発予防の観点から見た肝細胞癌集学的治療における肝移植の意義. 第 98 回日本消化器病学会, 2012.4.20, 東京.
  7. 海道利実、上本伸二他：肝癌治療における肝移植の意義. 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  8. 海道利実、上本伸二他：臓器移植法改正後、脳死肝移植医療はどう変わったか? 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  9. 中村育夫、上本伸二他：レシピエント肝内門脈、臍静脈による、生体肝移植右葉グラフト V5V8 の血管再建の工夫. 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会, 2012.5.30-6.1, 大阪.
  10. 海道利実、上本伸二他：臓器移植法改正後の急性肝不全に対する移植 strategy の変化. 第 38 回日本急性肝不全研究会, 2012.6.6, 金沢.
  11. 海道利実、上本伸二他：ワークショップ肝細胞癌の個別化医療 腫瘍の個数とサイズを超えて 肝癌肝移植の個別化治療における腫瘍マーカーの意義. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.7-6.8, 金沢.
  12. 海道利実、上本伸二他：ワークショップ脳死肝移植の現状と我が国における今後の肝移植の展開 法改正後の脳死肝移植医療の現状と変化. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.7-6.8, 金沢.
  13. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム 長期生存の観点から見た肝細胞癌治療戦略における肝移植の意義. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.7-6.8, 金沢.
  14. 小川晃平、上本伸二他：Rituximab 及び局所注入療法を用いた血液型不適合生体肝移植成績. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14-6.15, 福岡.
  15. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム 肝癌肝移植における Best criteria in Japan の確立に向けて. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012.6.14-6.15, 福岡.
  16. 森章、上本伸二他：原発性胆汁性肝硬変に対する肝移植後の中長期成績. 第 30 回日本肝移植研究会,

- 2012.6.14, 福岡.
17. 八木眞太郎、上本伸二他：  
Small-for-size 肝移植に対する一酸化窒素による臓器保存の効果.  
第 30 回日本肝移植研究会,  
2012.6.14, 福岡.
  18. 岡村裕輔、上本伸二他：生体肝移植後、カルシニューリン阻害剤が原因で発症し治療に難渋した血栓性微小血管障害症 (TMA) の 1 例.  
第 67 回日本消化器外科学会総会,  
2012.7.20, 富山.
  19. 小川晃平、上本伸二他：肝機能からみた肝細胞癌に対する治療戦略  
肝細胞癌に対する肝移植治療成績.  
第 67 回日本消化器外科学会総会,  
2012.7.20, 富山.
  20. 海道利実、上本伸二他：肝細胞癌に対する肝移植の現状と問題点.  
第 48 回日本肝癌研究会, 2012.7.21,  
金沢.
  21. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム 臓器移植法改正後の脳死肝移植症例の検証. 第 48 回日本移植学会総会, 2012.9.21, 名古屋.
  22. 小倉靖弘、上本伸二他：生体肝移植とサリドマイド、ラパマイシンの術後早期導入を行った肝外病変を有する肝類上皮血管内皮腫の一例. 第 48 回日本移植学会総会,  
2012.9.21, 名古屋.
  23. 岩永康裕、上本伸二他：当院における膝島移植の現況と将来展望.  
第 50 回日本人工臓器学会総会,  
2012.11.24, 福岡.
  24. 海道利実、上本伸二他：シンポジウム Keynote lecture 肝移植における免疫抑制療法の現状と今後の展開. 第 39 回日本臓器保存生物医学学会, 2012.11.16-17, 福島.
  25. 海道利実、上本伸二他：パネルディスカッション臓器移植後の感染症とその対策 肝移植後細菌感染症に対する予知・予防対策 早期経腸栄養と PCT 測定の有用性. 第 25 回日本外科感染症学会学術集会, 2012.11.21-22, 千葉.
  26. 上田佳秀、丸澤宏之、上本伸二、千葉 勉: 肝移植後 C 型肝炎再発対策の現状と問題点. 第 109 回日本内科学会総会, 2012.4.14, 京都.
  27. 渡部則彦、青木信裕、池田亜希：新規疾患モデルによる自己免疫性肝炎 (AIH) の病態機構の解明.  
第 98 回日本消化器病学会総会,  
2012.4.20, 東京.
  28. 恵荘裕嗣、金 秀基、丸澤宏之、大崎往夫、千葉 勉：改良型 PIVKA-II 測定試薬「NX..PVKA..R」の肝細胞癌診断における有用性. 第 98 回日本消化器病学会総会, 2012.4.20, 東京.
  29. 栗田 亮、児玉裕三、千葉 勉：生体肝移植後胆管狭窄に対するチューブステントの胆管内留置法の成績. 第 83 回日本消化器内視鏡学

- 会総会, 2012.5.14, 東京.
30. Ryutaro Maruoka, Nobuhiro Aoki, Masahiro Kido, Satoru Iwamoto, Hisayo Nishiura, Aki Ikeda, Tsutomu Chiba, Norihiko Watanabe: Splenectomy overcomes therapeutic insufficiency of corticosteroids and induces prolonged remission of autoimmune hepatitis in mice. DDW2012, 2012.5.21, San Diego, USA.
31. Takahiro Shimizu, Hiroyuki Marusawa, Tsutomu Chiba: Activation-induced cytidine deaminase links chronic inflammation to genetic instability leading to carcinogenesis. Keystone Symposia 2012, 2012.5.23, Dublin, Ireland.
32. 金 秀基、上田佳秀、丸澤宏之、羽賀博典、上本伸二、千葉 勉：肝移植後 C 型肝炎治療の重大な有害事象－慢性拒絶と de novo 自己免疫性肝炎. 第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.8, 金沢.
33. 那須章洋、丸澤宏之、千葉 勉：本邦における薬剤耐性 HCV クロームの潜在頻度の次世代シーケンサー解析. 第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.8, 金沢.
34. 恵荘裕嗣、金 秀基、丸澤宏之、千葉 勉、木村 達、大崎往夫：新規 PIVKA-II 測定試薬” NX-PVKA-R” の肝細胞癌診断における有用性. 第 48 回日本肝臓学会総会・オープンワークショップ, 2012.6.7, 金沢.
35. 上田佳秀、丸澤宏之、羽賀博典、上本伸二、千葉 勉：原因不明の肝硬変症例に対する肝移植後の NASH 発症. 第 48 回日本肝臓学会総会・ワークショップ, 2012.6.7, 金沢.
36. 金 秀基、上田 佳秀、海道 利実、小倉 靖弘、小川 晃平、吉澤 淳、秦 浩一郎、藤本 康弘、伊藤 孝司、丸澤 宏之、宮川 文、羽賀 博典、千葉 勉、上本 伸二：肝移植後 C 型肝炎治療の現状と問題点. 第 30 回日本肝移植研究会・シンポジウム, 2012.6.14, 福岡.
37. 上田 佳秀、吉澤 淳、海道 利実、小倉 靖弘、岡本 晋弥、小川 晃平、秦 浩一郎、藤本 康弘、伊藤 孝司、丸澤 宏之、宮川 文、羽賀 博典、千葉 勉、上本 伸二：肝移植後 HBV 対策の現状と問題点. 第 30 回日本肝移植研究会・シンポジウム, 2012.6.14, 福岡.
38. 金 秀基、上田佳秀、上本伸二：肝移植後 C 型肝炎治療における脾摘の意義. JDDW2012 第 16 回日本肝臓学会大会・パネルディスカッション, 2012.10.10, 神戸.

39. 池田敦之、丸澤宏之、千葉 勉：次世代シーケンサーの肝疾患診療への応用～肝発癌のゲノム診断～. JDDW2012 第16回日本肝臓学会大会・シンポジウム, 2012.10.11, 神戸.
40. 高橋 健、那須章洋、丸澤宏之：C型肝炎ウイルス薬剤耐性クロロンの次世代ゲノムアナライザー解析. JDDW2012 第54回日本消化器病学会大会・シンポジウム, 2012.10.10, 神戸.
41. 荒澤壮一、上田佳秀、西島規浩、木村勇斗、米門秀行、上尾太郎、丸澤宏之、千葉 勉：HBs抗原陰性を示しHBV-DNA陽性肝細胞癌症例のウイルスゲノム解析. JDDW2012 第16回日本肝臓学会大会, 2012.10.10, 神戸.
42. 高橋 健、上田佳秀：B型肝炎再活性化におけるHBs抗体の意義と活性化ウイルスのゲノム解析. 第99回日本消化器病学会総会・ワークショップ, 2013.3.22, 鹿児島.
43. Hama N, Mori M, et al. Perioheral Blood Marker for Acute Cellular Rejection in Liver Transplantation. 9th Korea-Japan Transplantation Forum. 2012/10, Incheon, Korea.
44. 森正樹,他. マージナルドナー利用の現状と展望. 第48回日本移植学会総会, 2012/9, 愛知.
45. 丸橋繁, 森正樹,他. 成人間生体肝移植における血管, 胆管合併症軽減の工夫と成績. 第112回日本外科学会定期学術集会, 2012/4, 千葉.
46. 丸橋繁, 森正樹,他. 腹腔鏡補助下肝ドナー手術の工夫と成績. 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会, 2012/5, 大阪.
47. 丸橋繁, 森正樹,他. 肝細胞癌に対する肝移植における再発予測と成績. 第48回日本肝癌研究会, 2012/7, 石川.
48. 丸橋繁, 森正樹,他. 生体肝移植ドナー手術における腹腔鏡手技の導入とその成績. 第67回日本消化器外科学会総会, 2012/7, 富山.
49. 小林省吾, 森正樹,他. 臓器移植法改正前後における脳死肝移植症例の検討. 第16回日本肝臓学会大会, 2012/10, 兵庫.
50. 小林省吾, 森正樹,他. 教室における脳死肝移植症例の検討. 第30回日本肝移植研究会, 2012/6, 福岡.
51. 小林省吾, 森正樹,他. 教室における肝容積の評価と過小グラフトのレシピエントの術後経過への影響. 第48回日本移植学会総会, 2012/9, 愛知.
52. 小林省吾, 森正樹,他. 肝移植後におけるHCVウイルスの再感染予防への取り組み. 第48回日本肝臓学会総会, 2012/6, 石川.
53. 濱直樹, 森正樹,他. 生体肝移植に