

G. 研究発表

1. 論文発表

Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J.: Expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 2013, In press.

Onuki K, Shoda J, Kawamoto T, Ariizumi S, Yamamoto M.: Expression of *N*-acetylglucosaminyltransferase V in intrahepatic cholangiocarcinoma and its association with clinical findings. *Tokyo Joshi Ikadaigaku Zasshi* 82:62-69, 2012.

Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T.: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012, In press.

Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J.: Deletion of *Nrf2* leads to rapid progression of steatohepatitis in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 2012, In press.

Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J.: *Nrf2* inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol* 47: 924-35, 2012.

Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H.: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. *Hepatology* 55: 953-64, 2012.

Shoda J., Ishige, K., Sugiyama, H., Kawamoto, T.: Biliary tract carcinoma: clinical perspective on molecular targeting strategies for therapeutic options. *JHBPS* 19: 342-353, 2012.

Kishida M, Ishige K, Horibe K, Tada N, Koibuchi N, Shoda J, Kita K, Kawakami K. Orexin 2 receptor as a potential target for the immunotoxin and antibody-drug conjugate cancer therapy. *Oncology Letters* 3: 525-529, 2012.

正田純一: 胆石と胆嚢がん. *胆道* 26: 205-211, 2012.

佐藤巳喜夫, 海老原次男, 松尾亮太, 佐々木亮孝, 大河内信弘, 森下由起雄, 野口雅之, 正田純一, 兵頭一之介: 総胆管結石内視鏡治療1年後に発見された上部胆管早期癌の1例. *胆道*, 26: 749-755, 2012.

2. 学会発表

岡田浩介, 蕨 栄治, 正田純一. 疾病モデルより解明された肝病態に対する転写因子 *Nrf2* の演じる生体防御機構. 第98回日本消化器病学会総会 (東京), 2012.

呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一. 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について. 第98回日本消化器病学会総会 (東京), 2012.

呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一. 減量目的の運動療法が内臓型肥満者の肝および代謝病態に及ぼす影響について. 第48回日本肝臓学会総会 (東京), 2012.

岡田浩介, 蕨 栄治, 徳重克年, 石井哲郎, 橋本悦子, 正田純一. *Nrf2/p62* 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し, 肝腫瘍を発生する. 第48回日本肝臓学会総会 (東京), 2012.

岡本嘉一, 磯辺智範, 小野塚太郎, 志田隆史, 池田瑛, 南 学, 正田純一. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響. 第48回日本肝臓学会総会 (東京), 2012.

田村孝史, 福永 潔, 山岸良匡, 正田純一, 相川達也, 大河内信弘. 茨城県における肝がん疫学調査～中間報告より～. 第48回日本肝臓学会総会 (東京), 2012.

正田純一. 胆石の種類と成因. 日本胆道学会認定指導医養成講座3. 第48回日本胆道学会学術集会 (東京), 2012.

岡田浩介, 蕨 栄治, 正田純一. *Nrf2/p62* 遺伝子二重欠損マウスは脂肪性肝炎を自然発症し肝腫瘍を発生する. 第16回日本肝臓学会大会 (神戸), 2012.

呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一. 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する. 第16回日本肝臓学会大会 (神戸), 2012.

磯辺智範, 岡本嘉一, 正田純一. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) と Controlled

attenuation parameter (CAP) による異所性脂肪
の非侵襲的診断と病態評価. 第39回日本肝臓学会東
部会 (東京), 2012.

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 (国内) 「肝内胆管癌の検出・判別方法」筑
波大知財第08-304号
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

胆汁中の遺伝子発現解析と胆道系悪性腫瘍における発現プロファイルの検討

研究協力者 本多 政夫 金沢大学大学院病態検査学講座 教授

研究要旨：肝内結石症は肝内胆管癌の高危険群であるが早期発見に有用な診断法はない。胆汁における microRNA (miRNA) に着目し、腫瘍マーカーとしての可能性を検討した。腫瘍群13例、非腫瘍群11例の胆汁中における380種の miRNA を TaqMan-PCR 法を用いて測定した。腫瘍群と非腫瘍群を分ける15個の miRNA が同定できた。さらに、これらの miRNA を用いて新たに腫瘍群21例、非腫瘍群14例の胆汁を用いて、胆道系腫瘍に特異的な2つの miRNA を同定した。興味深いことに、1つの miRNA は胆管癌組織内、培養細胞内で発現低下しており、胆汁中に分泌される分泌優位の miRNA であった。分泌型 miRNA を細胞内で過剰発現させると、細胞増殖シグナル、炎症シグナルの低下を認めた。一方、他の miRNA を過剰発現させると、細胞増殖シグナルの亢進が認められた。これらの2つの miRNA は診断及び病態解析の観点から有用と考えられ、今後の機能解析が必要と考えられた。

A. 研究目的

肝内胆管結石は悪性腫瘍、特に肝内胆管癌の高危険群として認知されている。そのため嚴重な経過観察がなされるが、近年進歩の著しい各種画像診断法によっても早期診断が困難なため、早期発見が難しく進行した状態で発見される症例も多い。従来、腫瘍マーカーとなる蛋白や遺伝子発現の解析には血液もしくは組織サンプルが用いられてきたが、前者には特異的なマーカーが存在せず、後者は採取に侵襲を伴うため汎用可能とは言い難い。肝内胆管癌は肝内胆管より発生する悪性腫瘍であり、胆管に露出していると考えられることから、胆汁中に有用なマーカーが存在する可能性がある。そこで血液中でも安定とされる microRNA (miRNA) に着目し、胆汁中の miRNA の遺伝子発現を解析した。

B. 研究方法

凍結保存されていた胆汁を遠心後得られた上清より、mirVana™ PARISTM (Ambion, Inc.) を用いて miRNA を抽出した。肝内胆管癌を含む胆道系悪性腫瘍34例 (腫瘍群)、良性疾患25例 (非腫瘍群) より得られた胆汁サンプルを用いて miRNA を抽出し、Megaplex™ Primer Pools (Ambion, Inc.) による逆転写・増幅後、TaqMan™ MicroRNA Array (同) を用いて380種の miRNA に関し発現解析を行った。両群を比較することで胆道系悪性腫瘍における miRNA の発現を検討した。

C. 研究結果

まず、腫瘍群13例、非腫瘍群11例において、380種の miRNA を一期的に発現解析した。380種の miRNA のうち半数以上の症例で発現が認められた miRNA は204個であった。そのうち各症例間で、5倍以上の発現変動を認める miRNA は90個であった。これらの miRNA を用いてクラスター解析を行うと腫瘍群と非腫瘍群で概ね群別され、胆汁中における miRNA 発現が腫瘍群と非腫瘍群で異なることが明らかとなった。

更に、有意変動の大きい miRNA から腫瘍群と非腫瘍群を分ける15個の miRNA が同定できた。うち7個の miRNA が非腫瘍群で増加し、8個の miRNA が腫瘍群で増加していた。

さらに、腫瘍群と非腫瘍群を分ける15個の miRNA を用いて新たに腫瘍群21例、非腫瘍群14例の胆汁を用いて検証した。15個の miRNA のうち、腫瘍群と非腫瘍群を分ける有用な2つの miRNA を同定した。11例の肝内胆管癌組織及び7例の C 型慢性肝炎肝組織を用いて、同様に380種の miRNA に関し発現解析を行った。また、3種類の胆管細胞癌株においても、同様に miRNA の発現を比較検討した。その結果、胆管癌の胆汁中に増加する2つの miRNA のうち1つは、胆管癌組織内、培養細胞内で発現低下しており、胆汁中に分泌される分泌優位の miRNA であることが解った。興味深いことに、分泌型 miRNA を細胞内で過剰発現させると、細胞増殖シグナル、炎症シグナルの低下を認めた。一方、もう一方の miRNA を過剰発現させると、細胞増殖シグナルの亢進が認められた。

D. 考察

胆汁は血液や体組織とは pH や組成が大きく異なり、また析出物も多く、通常の total RNA は胆汁中に流出した時点で速やかに崩壊するものと考えられる。これに対し、miRNA は通常の total RNA とは異なり非常に短い塩基配列を有する non-coding RNA であり、通常は崩壊するような環境下においても安定し存在し得るとされている。

胆道系悪性腫瘍合併症例より得られた胆汁を解析し、非腫瘍群の発現プロファイルと比較したところ、腫瘍群と非腫瘍群で miRNA の発現が異なることが明らかとなり、腫瘍群と非腫瘍群を分ける2つの miRNA を同定した。興味深いことに、1つは分泌型の miRNA であり、抗腫瘍作用を有すると考えられた。これらの2つの miRNA は診断さらには病態解析や治療の観点からも有用と考えられ、今後の機能解析が必要と考えられた。

E. 結 論

胆管癌症例の胆汁中に悪性腫瘍群と非腫瘍群を鑑別する2つの miRNA を同定した。診断及び病態解析に於いて有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hodo Y, Honda M, Tanaka A, Nomura Y, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Sasaki M, Nakanuma Y, Moriyama M, Kaneko S. Association of Interleukin 28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C. Clin Cancer Res. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 2) Yamashita T, Honda M, Nakamoto Y, Baba M, Nio K, Hara Y, Zeng SS, Hayashi T, Kondo M, Takatori H, Yamashita T, Mizukoshi E, Ikeda H, Zen Y, Takamura H, Wang XW, Kaneko S. Discrete nature of EpCAM(+) and CD90(+) cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2012 Nov 23. doi: 10.1002/hep.26168. [Epub ahead of print]
- 3) Mizukoshi E, Fushimi K, Arai K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. Expression of chondroitin-glucuronate C5-epimerase and cellular immune responses in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2012 Nov; 32(10): 1516-26. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02853.x. Epub 2012 Jul 26.
- 4) Okada H, Honda M, Campbell JS, Sakai Y, Yamashita T, Takebuchi Y, Hada K, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Sunagozaka H, Tanaka T, Fausto N, Kaneko S. Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development. Cancer Res. 2012 Sep 1; 72(17): 4459-71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0028. Epub 2012 May 31.
- 5) Mizuno H, Honda M, Shirasaki T, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2012 Aug; 32(7): 1146-55. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02778.x. Epub 2012 Feb 28.

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

胆汁酸投与マウス肝における細胞膜トランスポーターおよび代謝酵素の蛋白発現解析

研究協力者 海野 倫明 東北大学大学院医学系研究科消化器外科学 教授

研究要旨: 肝内結石症の発症には、細菌感染などの胆道感染とそれによる胆管の粘膜障害とともに、肝における胆汁の生成異常、コレステロール合成の亢進と胆汁酸生合成の低下、これらの肝細胞内での輸送や分泌機構の異常など、胆汁酸代謝が深く関与するとされる。我々はLC-MS/MS同時絶対定量法を利用した胆汁酸代謝に関与するトランスポーター、および代謝酵素群の定量法を確立した。今後、本手法を用いて肝内結石症や胆管炎などの各種胆道疾患におけるこれらの発現量の解析を行い、その病態・発症への関与などについて検討をしていきたい。

A. 研究目的

肝内結石症の発症には、細菌感染などの胆道感染とそれによる胆管の粘膜障害とともに、肝における胆汁の生成異常、コレステロール合成の亢進と胆汁酸生合成の低下、これらの肝細胞内での輸送や分泌機構の異常などが関与するとされる。近年、胆汁酸生合成に関与する酵素群や、肝細胞からの分泌に関与するトランスポーターの異常について報告がみられる。

高速液体クロマトグラフィー接続型タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いたタンパク質同時絶対定量法は、特異的イオン化ペプチドプローブを用いることにより、微量資料から高感度で複数のトランスポーター及び代謝関連酵素蛋白群を網羅的同時絶対定量することを可能にする。

本研究は、LC-MS/MS同時絶対定量法を胆汁酸に関与するトランスポーターや代謝酵素に応用し、肝切除術後や、閉塞性黄疸、胆道感染などさまざまな病態のなかで、胆汁酸に関与するトランスポーターや代謝酵素がいかに変化するかを網羅的かつ鋭敏に定量し、それらの機能、各種疾患への関与を検討する。さらに、それらの病態の治療や肝機能改善について検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

従来、コール酸の経口投与は肝障害を惹起することが知られていたが、近年マウス実験モデルにおいて、コール酸経口投与が肝細胞増殖を促進する効果が報告され、肝再生に肝での胆汁酸シグナルが深く関与していることが示唆された。(Science. vol312, 233-236: 2006)

1% コール酸 (CA) を5日間経口投与した胆汁酸投与マウスにおいて肝細胞に発現するトランスポーター・胆汁酸合成酵素のタンパク質発現量をLC-MS/MSを用いて定量し、トランスポーターの発現プロファイルを明らかにするとともに、その肝再生メカニズムについて詳細な検討を行うこととした。

C. 研究結果

1% コール酸 (free feeding) 5日間投与群では肝容量の増加、肝細胞の分裂像をみとめた。

液体クロマトグラフィータンデム型質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いた定量標的プロテオミクス的手法を用いて、コール酸を投与し肝重量増加およびki67免疫染色にて細胞増殖を認めたマウス肝臓の局在部位における54分子を測定した。測定の結果27種類の細胞膜トランスポーターおよび代謝酵素の蛋白質絶対発現量を明らかにした。コール酸投与マウス肝では血管側に発現する胆汁酸取り込みトランスポーター Oatp1, Oatp4, Ntcp のみならず、薬剤輸送トランスポーターである Bcrp, Ent1 の発現量もコントロール群に比し有意に低下していた。胆汁酸合成酵素である Cyp7a1, Cyp8b1 は定量限界値以下まで低下し、一方で薬剤代謝酵素 Cyp3a11 は有意な発現量の増加を認めた ($p < 0.01$)。さらに、コントロール群と比較し、細胞内 GSH の上昇を認め、肝細胞の増殖に関与している可能性が示唆された。

5日間コール酸を投与したのち7日間休薬期間をおいた群では、トランスポーターや酵素の発現量はコントロール群の値まで回復したが、相対的肝重量の有意な増加は保たれたままであった。

D. 考察

コール酸投与下においては細胞増殖と同時に胆汁酸合成・腸管循環の抑制が生じ、多くの薬剤代謝や薬効にも影響を及ぼす可能性が示唆された。興味深い事に、胆汁酸投与後7日間の休薬期間をおくことでトランスポーターや酵素の発現量はコントロール群の値まで回復したが、相対的肝重量の有意な増加は保たれたままであった。またコール酸投与によりグルタチオン (GSH) 合成酵素の発現上昇と肝内 GSH レベルが上昇しており、上昇した GSH は肝細胞増殖や肝保護的に作用している可能性が考えられた。

E. 結論

今回、マウス実験モデルにおいて、胆汁酸代謝に関与するさまざまなトランスポーター、代謝酵素について発現の検討を行った。今後、これらの研究をヒト臨床検体に応用し、肝内結石症や胆管炎などの胆道感染症、先天性胆道拡張症、肝内胆管癌などさまざまな胆道系疾患において、細胞膜上に発現するトランス

ポーターや胆汁酸合成酵素の発現量を定量化し、その病態・発症への関与について検討していきたいと考えている。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

①三浦孝之, 海野倫明, ほか. LC-MS/MS を用いたマウス再生肝におけるトランスポーターの絶対発現量解析 (第48回日本肝臓学会総会 2012年)

②三浦孝之, 海野倫明, ほか. LC-MS/MS を用いた胆汁酸投与によるマウス肝再生促進効果へのトランスポーター発現制御の関与の解明 (第98回日本消化器病学会総会 2012年)

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	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
銭谷幹男	自己免疫性肝炎の診断・治療における最近の知見		最新医学			2012	67 : 8
阿部雅則, 恩地森一	原発性胆汁性肝硬変の診断基準と病期分類.	田尻久男, 五十嵐正広, 小池和彦, 杉山政則	臨床に役立つ消化器疾患の診断基準の診断基準・病型分類・重症度の使い方	日本メディカルセンター	東京	2012	187-192
廣原淳子, 仲野俊成, 關 壽人, 岡崎和一, 中沼安二, 坪内博仁	原発性胆汁性肝硬変(PBC) 全国調査にみる本邦 PBC の病態と予後の変遷	坪内博仁	日本消化器病学会雑誌	杏林舎	東京	2013	8-15
西原利治, 小野正文	非アルコール性脂肪性肝疾患	林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹	Annual Review 2012 消化器	中外医学社	東京	2012	139-144
小野正文, 西原利治	NASH/NAFLD の疫学	岡上武	症例に学ぶ NASH/NAFLD の診断と治療	診断と治療社	東京	2012	2-6
西原利治, 羽柴 基, 小野正文	二次性糖尿病 慢性肝疾患と耐糖能異常		最新臨床糖尿病学	日本臨床社	東京	2012	165-169
西原利治, 小野正文	非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の診断基準	田尻久雄, 五十嵐正広, 小池和彦, 杉山政則	消化器疾患の診断基準, 病型分類, 重症度の使い方	日本メディカルセンター	東京	2012	199-203
西原利治, 小野正文	非アルコール性脂肪性肝疾患	跡見裕, 井廻道夫, 北川雄光, 下瀬川徹, 田尻久雄, 渡辺守	消化器疾患診療のすべて	日本医師会	東京	2012	S271-S273
西原利治, 小野正文	脂肪肝	馬場忠雄, 山城雄一郎	新臨床栄養学	医学書院	東京	2012	569-574
西原利治	アルコール性肝障害	山口徹, 北原光夫, 福井次夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2012	480-481
藤原慶一, 横須賀收	自己免疫性急性肝不全をどのように診断し治療すべきか	上本伸二	(第38回日本急性肝不全研究会記録集)	アークメディア	東京	2013	印刷中
Takuya Iwamoto, Shuji Terai, Takuro Hisanaga, Taro Takami, Naoki Yamamoto, Shoko Watanabe, Isao Sakaida	Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice	K. Unsicker	Cell and Tissue Research	Springer-Verlag	Heidelberg, Germany	2013	487-495
井上和明, 渡邊綱正	急性肝炎における EBV と CMV	山本和秀 監修	わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011	中外医学社	東京	2012	46-51

井上和明, 与芝真彰	血漿交換と免疫抑制剤による肝再生の誘導	日本再生医療学会 監修 / 後藤満一・大橋一夫 編	再生医療叢書 5 代謝系臓器	朝倉書店	東京	2012	133-140
<u>Inoue K.</u>	Hepatic encephalopathy	In: Berhardt LV, editor.	Advances in Medicine and Biology	Nova Science Publishers	New York	2012	59-81
大屋敏秀, 田妻 進	消化器疾患診療のすべて		生涯教育シリーズ -83	日本医師会雑誌	東京	2012	284-287
菅野啓司, 田妻 進	胆嚢・胆管結石 A 非観血的治療	菅野健太郎	消化器疾患最新の治療 2013-2014	南江堂	東京	2012	385-388
大年加純, 藤田啓子, 埜越崇範, 木村康浩, 木平健治, 岸川暢介, 松田聡介, 生田卓也, 菅野啓司, 田妻 進	Lysophosphatidylcholine によるヒト胆管上皮癌細胞株でのアポトーシス誘導機構.	田妻 進	胆道 25	(株)杏林舎	東京	2011	637-44
<u>正田純一</u>	漢方薬の有効性と医療科学 インチンコウ湯 漢方薬の薬効と薬理	新井 信, 他	日本伝統医学テキスト 漢方編	厚生労働省	東京	2012	295-297
<u>Shoda J</u>	Inchinkoto, clinical efficacy and pharmacology	Shin Arai, et al.	Textbook of Traditional Japanese Medicine	厚生労働省	東京	2012	230-232
<u>正田純一</u>	トピック：胆石形成の分子機序	井廻道夫	専門医のための消化器病学	医学書院	東京	2013	印刷中

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
Abe M, Hiasa Y, <u>Onji M.</u>	Dendritic cells in autoimmune liver diseases.	Current Immunology Reviews	8(1)	23-27	2012
阿部雅則, <u>恩地森一</u>	非B非C型肝炎 - 最近の知見 AIHにおける肝癌発生	臨床消化器内科	27(5)	575-579	2012
阿部雅則, <u>恩地森一</u>	消化器疾患診療のすべて 原発性胆汁性肝硬変.	日本医師会雑誌	141 (特別号2)	S260-261	2012
Morita S, Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Kimura T, Komatsu M, Matsumoto A, <u>Yoshizawa K.</u> , Kamijo A, Yamamura N, Tanaka E, Ota M	Association analysis of toll-like receptor 4 polymorphisms in Japanese primary biliary cirrhosis.	Hum Immunol.	74	219-222	2013
Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, <u>Yoshizawa K.</u> , Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsunashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H.	Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population.	Am J Hum Genet.	91	721-728	2012

Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M.	Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis.	Hepatology	56	668-676	2012
Oikawa T, Kamiya A, Zeniya M, Chikada H, Hyuck AD, Yamazaki Y, Wauthier E, Tajiri H, Miller LD, Wang XW, Reid LM, Nakauchi H.	SALL4, a stem cell biomarker in liver cancers.	Hepatology.		in press	2013
Nakano M, Saeki C, Takahashi H, Homma S, Tajiri H, Zeniya M.	Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation.	Clin Exp Immunol.	170	274-282	2012
Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H; the Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan.	Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation.	Hepatology Res.		in press	2012
Hokari A, Ishikawa T, Tajiri H, Matsuda T, Ishii O, Matsumoto N, Okuse C, Takahashi H, Kurihara T, Kawahara K, Maruyama I, Zeniya M.	Efficacy of MK615 for the treatment of patients with liver disorders.	World J Gastroenterol.	18	4118-4126	2012
Ohira H, Abe K, Takahashi A, Zeniya M, Ichida T.	Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan.	J Gastroenterol.	48(1)	109-14	2012
Nakamoto N, Ebinuma H, Kanai T, Chu PS, Ono Y, Mikami Y, Ojio K, Lipp M, Love PE, Saito H, Hibi T.	CCR9+ Macrophages are Required for Acute Liver Inflammation in Mouse Models of Hepatitis.	Gastroenterology	142	366-376	2012
Sato M, Matsuda Y, Wakai T, Kubota M, Osawa M, Fujimaki S, Sanpei A, Takamura M, Yamagiwa S, Aoyagi Y.	P21-activated kinase-2 is a critical mediator of transforming growth factor- β -induced hepatoma cell migration.	J Gastroenterol Hepatol.		in press	2013
Kobayashi M, Hashimoto S, Nishikura K, Mizuno KI, Takeuchi M, Sato Y, Ajioka Y, Aoyagi Y.	Magnifying narrow-band imaging of surface maturation in early differentiated-type gastric cancers after Helicobacter pylori eradication.	J Gastroenterol.		in press	2013
Yokoo T, Kamimura K, Suda T, Kanefuji T, Oda M, Zhang G, Liu D, Aoyagi Y.	Novel electric power-driven hydrodynamic injection system for gene delivery: safety and efficacy of human factor IX delivery in rats.	Gene Therapy		in press	2013

Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, <u>Aoyagi Y</u> , Onji M, Kohgo Y. The Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group.	Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan.	Hepatol Res.		in press	2013
Takamura M, Yamagiwa S, Matsuda Y, Ichida T, <u>Aoyagi Y</u> .	Involvement of liver-intestine cadherin in cancer progression.	Med Mol Morphol.	46(1)	1-7	2013
Sakamaki A, Kamimura K, Shioji K, Sakurada J, Nakatsue T, Wada Y, Imai M, Mizuno K, Yamamoto T, Takeuchi M, Sato Y, Kobayashi M, Naito M, Narita I, <u>Aoyagi Y</u> .	Immunoglobulin g4-related disease with several inflammatory foci.	Intern Med.	52	457-62	2013
Imai M, Higuchi M, Kawamura H, Yoshita M, Takahashi M, Oie M, Matsuki H, Tanaka Y, <u>Aoyagi Y</u> , Fujii M.	Human T cell leukemia virus type 2 (HTLV-2) Tax2 has a dominant activity over HTLV-1 Tax1 to immortalize human CD4(+) T cells.	Virus Genes.	46	39-46	2013
Hara Y, Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Igarashi M, Abe S, Kokai H, Miura K, Suda T, Nomoto M, <u>Aoyagi Y</u> , Hatakeyama K.	Successful laparoscopic division of a patent ductus venosus: report of a case.	Surg Today.	43(4)	434-8	2012
Ikarashi S, Nishikura K, Ajioka Y, <u>Aoyagi Y</u> .	Re-evaluation of phenotypic expression in undifferentiated-type early gastric adenocarcinomas using mucin core protein and CDX2.	Gastric Cancer.		in press	2012
Kamimura K, Nomoto M, <u>Aoyagi Y</u> .	Hepatic angiomyolipoma: diagnostic findings and management.	Int J Hepatol.	2012	410781	2012
Kamimura K, Suda T, Tamura Y, Takamura M, Yokoo T, Igarashi M, Kawai H, Yamagiwa S, Nomoto M, <u>Aoyagi Y</u> .	Phase I study of miriplatin combined with transarterial chemotherapy using CDDP powder in patients with hepatocellular carcinoma.	BMC Gastroenterol.	12	127	2012
Oya H, Sato Y, Yamanouchi E, Yamamoto S, Hara Y, Kokai H, Sakamoto T, Miura K, Shioji K, <u>Aoyagi Y</u> , Hatakeyama K.	Magnetic compression anastomosis for bile duct stenosis after donor left hepatectomy: a case report.	Transplant Proc.	44	806-9	2012
Fukuhara Y, Suda T, Kobayashi M, Tamura Y, Igarashi M, Waguri N, Kawai H, <u>Aoyagi Y</u>	Identification of cellular genes showing differential expression associated with hepatitis B virus infection.	World J Hepatol.	4	139-48	2012
Hayashi K, Takamura M, Sato Y, Takahashi K, Sato H, Youkou K, Yokoyama H, Nomoto M, Inoue C, Hasegawa G, <u>Aoyagi Y</u> .	Primary malignant mesothelioma of the appendix.	Intern Med.	51	1027-30	2012

Osaki A, Suda T, Waguri N, Ishikawa T, Yokoo T, Kamimura K, Tamura Y, Takamura M, Igarashi M, Kawai H, Yamagiwa S, <u>Aoyagi Y.</u>	Formula to Predict Platelet Count after Partial Splenic Arterial Embolization in Patients with Hypersplenism.	J Vasc Interv Radiol.	23	900-7	2012
Go R, Takizawa K, Hirose S, Katsuragi Y, <u>Aoyagi Y.</u> , Mishima Y, Kominami R.	Impairment in differentiation and cell cycle of thymocytes by loss of a Bcl11b tumor suppressor allele that contributes to leukemogenesis.	Leuk Res.	36	1035-40	2012
Tsuchiya A, Imai M, Kamimura H, Takamura M, Yamagiwa S, Sugiyama T, Nomoto M, Heike T, Nagasawa T, Nakahata T, <u>Aoyagi Y.</u>	Increased Susceptibility to Severe Chronic Liver Damage in CXCR4 Conditional Knock-Out Mice.	Dig Dis Sci.	57	2892-900	2012
Fujimaki S, Matsuda Y, Wakai T, Sanpei A, Kubota M, Takamura M, Yamagiwa S, Yano M, Ohkoshi S, <u>Aoyagi Y.</u>	Blockade of ataxia telangiectasia mutated sensitizes hepatoma cell lines to sorafenib by interfering with Akt signaling	Cancer Lett	319	98-108	2012
Nozawa Y, Nishikura K, Ajioka Y, <u>Aoyagi Y.</u>	Relationship between alpha-methylacyl-coenzyme A racemase expression and mucin phenotype in gastric cancer	Hum Pathol	43	878-87	2012
Kamimura H, Yamagiwa S, Tsuchiya A, Takamura M, Matsuda Y, Ohkoshi S, Inoue M, Wakai T, Shirai Y, Nomoto M, <u>Aoyagi Y.</u>	Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence	J Hepatol	56	381-8	2012
Iwasaki T, Kawai H, Oseki K, Togashi T, Shioji K, Yamamoto S, Sato Y, Suzuki K, Toba K, Nomoto M, Hatakeyama K, <u>Aoyagi Y.</u>	Japanese case of Budd-Chiari syndrome due to hepatic vein thrombosis successfully treated with liver transplantation	Hepatol Res	42	213-8	2012
Kobayashi M, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno KI, Sato Y, Narisawa R, <u>Aoyagi Y.</u>	Contributing factors to gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection including the promoting effect of rebamipide	Dig Dis Sci	57	119-26	2012
Miyake Y, <u>Yamamoto K.</u>	Role of gut microbiota in liver diseases.	Hepatol Res	43	139-46	2013
Ohnishi A, Miyake Y, Matsushita H, Matsumoto K, Takaki A, Yasunaka T, Koike K, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, <u>Yamamoto K.</u>	Serum levels of soluble adhesion molecules as prognostic factors for acute liver failure.	Digestion	86	122-8	2012
Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Nouse K, <u>Yamamoto K.</u>	SIRS score reflects clinical features of non-acetaminophen-related acute liver failure with hepatic coma.	Intern Med	51	823-8	2012

Matsuda H, Ito Y, Suto H, Yamakawa A, Satomi S, Ohtani M, Yamazaki Y, Kusaka Y, Shimabukuro Y, Kikuchi K, Keida Y, Azuma T, <u>Nakamoto Y</u>	Clinical relevance and sequence analysis of the Helicobacter pylori dupA region from two areas in Japan with different gastric cancer risks.	Immuno-Gastroenterology	1(2)	127-135	2012
Marukawa Y, <u>Nakamoto Y</u> , Kakinoki K, Tsuchiyama T, Iida N, Kagaya T, Sakai Y, Naito M, Mukaida N, Kaneko S	Membrane-bound form of monocyte chemoattractant protein-1 enhances antitumor effects of suicide gene therapy in a model of hepatocellular carcinoma.	Cancer Gene Ther.	19(5)	312-319	2012
Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takata M, Takeuchi A, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Kimura H, Igarashi K, Mizukoshi E, <u>Nakamoto Y</u> , Kaneko S, Tsuchiya H	TNF- α and Tumor Lysate Promote the Maturation of Dendritic Cells for Immunotherapy for Advanced Malignant Bone and Soft Tissue Tumors.	PLoS One.	7(12)	e52926	2012
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, <u>Watanabe N.</u>	Interleukin-21 and TNF- α are critical for the development of autoimmune gastritis in mice.	J Gastroenterol Hepatol		in press Feb 21.doi: 10.1111/ jgh.12144.	2013
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, <u>Watanabe N.</u>	TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression.	Clin Immunol	146	15-25	2013
Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, <u>Watanabe N.</u>	IFN- γ is reciprocally involved in the concurrent development of organ-specific autoimmunity in the liver and stomach.	Autoimmunity	45	186-198	2012
十河 剛, 角田知之, 川本愛里, 小松陽樹, 乾あやの, <u>藤澤知雄</u>	小児原発性硬化性胆管炎発症早期の ERCP 所見.	小児外科	44	250-253	2012
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Koyabashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H.	Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment	Intervirology	55	417-425	2012
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H.	Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy	Intervirology	55(3)	231-241	2012

Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Complicated Relationships of Amino Acid Substitution in Hepatitis C Virus Core Region and IL28B Genotype Influencing Hepatocarcinogenesis	Hepatology	56	2134-2141	2012
Suzuki F, Arase Y, <u>Suzuki Y</u> , Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayabashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H..	Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan	J Gastroenterol	47	814-822	2012
Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, <u>Suzuki Y</u> , Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H.	Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b	J ClinVirol	54	352-354	2012
Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, <u>Suzuki Y</u> , Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H.	Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients	J Hepatol	57	508-514	2012
Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, <u>Suzuki Y</u> , Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection	J Gastroenterol	47	1022-1029	2012
Arase Y, Kawamura Y, <u>Suzuki Y</u> , Suzuki F, Akuta N, Matsumoto N, Seko Y, Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Efficacy of reduction therapy of natural human β -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load	Hepatol Res	42	949-957	2012
Matsumoto A, Tanaka E, <u>Suzuki Y</u> , Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saitoh M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H.	Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos (t) ide analogs in patients with chronic hepatitis B	Hepatol Res	42	139-149	2012

Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Association of IL28B Genotype and Viral Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 to Interferon Plus Ribavirin Combination Therapy	J Med Virol	84	1593-1599	2012
Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma	J Med Virol	84	1199-1207	2012
Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, <u>Suzuki Y</u> , Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1	J Med Virol	84	1097-1105	2012
Matsumoto N, Arase Y, Seko Y, Imai N, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Kobayashi M, <u>Suzuki Y</u> , Saitoh S, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H, Aida K, Kobayashi T.	Prevalence and predictive factors of diabetes in hepatitis virus positive liver cirrhosis with fasting plasma glucose level of < 126 mg/dl	Hepatol Res	42	558-563	2012
Imai N, Ikeda K, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, <u>Suzuki Y</u> , Arase Y, Kumada H.	Transcatheter arterial chemotherapy using miriplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma	Japanese Journal of Clinic	42	175-182	2012
Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, <u>Suzuki Y</u> , Kawamura Y, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Matsumoto N, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Ogawa K, Tanabe M, Tsuji H, Kobayashi T.	Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients	Hepatol Res	42	264-272	2012
Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, Kumada H.	Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir	J Hepatol		In press 2012.11.012	2012

Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, Fiona McPhee, Eric Hughes, Kumada H.	Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options	J Hepatol		In press 2012.09.037	2012
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection	Hepatology		In press 10.100	2012
Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, Kumada H.	Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients	Hepatol Res		In press 10.111	2012
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot (s) ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study	J Gastroenterol		In press 10.1007/ 0535- 012- 0688-7	2012
Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T.	Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C	Hepatology	57(3)	964-73	2012
Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fukushima T, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	Antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma	Hepatol Res		In press 10.1111/ 12041	2013
田中榮司, 松本晶博, 鈴木義之, 小林万利子, 田中靖人, 新海 登, 髭 修平, 八橋 弘, 長岡進矢, 茶山一彰, 柘植雅貴, 横須賀収, 今関文夫, 西岡修平, 齋藤正紀, 藤原 圭, 鳥居信之, 平松直樹, 狩野吉康	核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012-厚生労働省「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究」の報告-	肝臓	53(4)	237-242	2012

今井則博, 池田健次, 瀬古裕也, 原 祐, 大野敦司, 松本直樹, 川村祐介, 保坂哲也, 小林正宏, 斎藤 聡, 瀬崎ひとみ, 芥田憲夫, 鈴木文孝, 鈴木義之, 荒瀬康司, 熊田博光	ミリプラチン動注化学療法を併用したラジオ波凝固療法	肝臓	53(6)	351-354	2012
原 祐, 芥田憲夫, 福島泰斗, 瀬古裕也, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 保坂哲也, 小林正宏, 斎藤 聡, 鈴木義之, 鈴木文孝, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光	高齢者C型慢性肝炎に対するテラプレビル1500mg減量投与のパイロット・スタディ	肝臓	53(10)	624-626	2012
Harada K, <u>Nakanuma Y.</u>	Cholangiopathy with respect to biliary innate immunity	International Journal of Hepatology	2012	Article ID 793569, 10 pages	2012
Harada K, <u>Nakanuma Y.</u>	Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy, A recent update.	Inflamm Allergy Drug Targets.	11(6)	478-83	2012
Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, <u>Nakanuma Y.</u>	Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis.	J Clin Gastroenterol.	47(2)	174-81	2013
Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, <u>Nakanuma Y.</u>	Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan.	Hepatology		In press	2013
原田憲一, 中沼安二	病理像から見たIgG4硬化性胆管炎	胆と膵	33(6)	485-90	2012
原田憲一, 中沼安二	原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の病態と線維化の異同	肝胆膵	65(2)	343-9	2012
中沼安二, 原田憲一	自己免疫性肝炎・原発性胆汁性肝硬変・硬化性胆管炎 (IgG4関連硬化性胆管炎を含む) の病理診断における最新の知見.	最新医学	8(67)	19-26	2012
田中 篤	UDCA 不応例の対策	日本消化器病学会雑誌	110	16-21	2013
田中 篤, 田妻 進, 岡崎和一, 坪内博仁, 乾 和郎, 滝川 一	硬化性胆管炎の全国調査.	胆道		in press	
石橋大海, 小森敦正	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン	Minds トピックス			2013 (online)
石橋大海, 小森敦正	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドライン作成を通して.	日本消化器病学会雑誌	110	1-7	2013
石橋大海, 中沼安二, 上野義之, 江川裕人, 小池和彦, 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 調 憲, 銭谷幹男, 副島雄二, 竹山康章, 田中 篤, 中牟田誠, 中村 稔, 原田憲一, 福嶋伸良, 前原喜彦, 森實敏夫, 坪内博仁: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班	原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012年).	肝臓	53	633-686	2012

Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura H, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, <u>Ishibashi H.</u>	Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population.	Am J Hum Genet.	91	721-8	2012
石橋大海, 下田慎治	原発性胆汁性肝硬変の不思議 - 胆管障害の機序は？	日本臨床免疫学会誌	35	455-462	2012
Shimoda S, Tsuneyama K, Kikuchi K, Harada K, Nakanuma Y, Nakamura M, <u>Ishibashi H.</u> Hisamoto S, Niiro H, Leung PS, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K.	The role of natural killer (NK) and NK T cells in the loss of tolerance in murine primary biliary cirrhosis.	Clin Exp Immunol	168	279-84	2012
小森敦正, 中村 稔, <u>石橋大海</u>	わが国における非B非C型肝癌の実態 - (5) PBCにおける肝癌発生. 特集 - 非B非C型肝癌 - 最新の知見.	臨床消化器内科	27	569-574	2012
石橋大海, 中村 稔, 小森敦正, 下田慎治	肝臓領域のEBM. 原発性胆汁性肝硬変 (何か新しい考え方が存在するのか?).	肝胆膵	64	335-341	2012

Ohishi H, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori K, Migita K, Yatsuhashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, PBC Study Group of NHOSLJ, <u>Nakamura M.</u>	Genetic polymorphisms of <i>OCT-1</i> confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Gastroenterol		in press	2013
Inamine T, Higa S, Noguchi F, Kondo S, Omagari K, Yatsuhashi Y, Tsukamoto K, <u>Nakamura M.</u>	Association of genes involved in bile acid synthesis with the progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Gastroenterol		in press	2013
大平弘正, 原田憲一, 下田慎治, <u>中村 稔</u>	PBC の最近の話題 (座談会)	日本消化器病学会誌	110	29-43	2013
Haruta I, Kikuchi K, <u>Nakamura M</u> , Hirota K, Kato H, Miyakawa H, Shibata N, Miyake Y, Hashimoto E, Shiratori K, Yagi J.	Involvement of commensal bacteria may lead to dysregulated inflammatory and autoimmune responses in a mouse model for chronic nonsuppurative destructive cholangitis.	J Clin Immunol	32	1026-37	2012
<u>中村 稔</u>	PBC の疾患感受性遺伝子による病態の解明	Jpn. J. Clin. Immunol (日本臨床免疫学会誌)	35	503-510	2012
<u>Nakamura M</u> , Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M,	Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population.	Am J Hum Genet.	91	721-8	2012