

型肝硬変・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。

D. 考察

臨床検体間で発現差のあるタンパク質を特定するための技術基盤を構築し、本基盤を用いて実際に検体を解析した結果、C型肝硬変サンプルと正常肝サンプルでのプロテオームプロファイルは大きく異なる一方で、C型肝硬変、肝癌非発症・発症サンプル間の差は小さく、2倍以上の発現量の差が見られたタンパク質は42個（全体の2.6%）であった。これらの発現差のあるタンパク質は、肝癌非発症・発症を予測するマーカータンパク質としてのポテンシャルを有するとともに、発症機構解明の手がかりとなりうる。今後解析サンプル数を増やすことで、より精確に変動タンパク質群を特定することが期待される。

E. 結論

臨床検体を用いたタンパク発現定量解析システムを構築し、C型肝硬変・肝癌非発症サンプル、C型肝硬変・肝癌発症サンプル、正常肝サンプル間で発現変動しているタンパク質群の同定に成功した。本研究で確立された手法は普遍的であり、様々な臨床検体を用いたバイオマーカー探索への貢献が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kume H, Muraoka S, Kuga T, Adachi J,

Narumi R, Watanabe S, Kuwano M, Kodera Y, Matsushita K, Fukuoka J, Masuda T, Ishihama Y, Matsubara H, Nomura F, Tomonaga T. Discovery of colorectal cancer biomarker candidates by membrane proteomic analysis and subsequent verification using selected reaction monitoring and tissue microarray analysis. *Mol Cell Proteomics* in press.

2. Kuga T, Kume H, Kawasaki N, Sato M, Adachi J, Shiromizu T, Hoshino I, Nishimori T, Matsubara H and Tomonaga T. A novel mechanism of keratin cytoskeleton organization through casein kinase I α and FAM83H in colorectal cancer. *Journal of cell science*, 126 (20), 4721-4731, 2013.
3. Shiromizu T, Adachi J, Watanabe S, Murakami T, Kuga T, Muraoka S, and 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. *Journal of Proteome Research*, 12 (6):2414-2421, 2013.
4. Muraoka S, Kume H, Adachi J, Shiromizu T, Watanabe S, Masuda T, Ishihama Y, and Tomonaga T. In-depth Membrane Proteomic Study of Breast Cancer Tissues for the Generation of a Chromosome-based Protein List. *Journal of Proteome Research*, 12 (1), 208-213, 2013.
5. Narumi R, Tatsuo Murakami, Kuga T, Adachi J, Shiromizu T, Muraoka S, Kume H, Kodera Y, Matsumoto M, Nakayama K, Miyamoto Y, Ishitobi M, Inaji H, Kato K and Tomonaga T. A Strategy for Large-Scale Phosphoproteomics and SRM-Based Validation of Human Breast Cancer Tissue Samples. *Journal of Proteome Research*, 11 (11), 5311-5322,

- 2012.
6. Muraoka S, Kume H, Watanabe S, Adachi J, Kuwano M, Sato M, Kawasaki N, Kodera Y, Ishitobi M, Inaji H, Miyamoto Y, Kato K and Tomonaga T.
 7. Strategy for SRM-based Verification of Biomarker Candidates Discovered by iTRAQ Method in Limited Breast Cancer Tissue Samples. *Journal of Proteome Research*, 11 (8), 4201–4210, 2012.
 8. Guo F., Hiroshima K., Wu D., Satoh M., Abulazi M., Yoshino I., Tomonaga T, Nomura F., Nakatani Y. Prohibitin in squamous cell carcinoma of the lung: Its expression and possible clinical significance. *Human pathology*, 43, 1282-1288, 2012.
 9. Katada K., Tomonaga T, Satoh M., Matsushita K., Tonoike Y., Kodera Y., Hanazawa T., Nomura F., Okamoto Y. Plectin promotes migration and invasion of cancer cells and is a novel prognostic marker for head and neck squamous cell carcinoma. *J Proteomics*, 75:1803-1815, 2012.
 10. Hosako M., Muto T., Nakamura Y., Tsuta K., Tochigi N., Tsuda H., Asamura H., Tomonaga T, Kawai A., Kondo T. Proteomic study of malignant pleural mesothelioma by laser microdissection and two-dimensional difference gel electrophoresis identified cathepsin D as a novel candidate for a differential diagnosis biomarker. *J Proteomics*, 75, 833-44, 2012.
 11. Abulaizi M., Tomonaga T, Satoh M., Sogawa K., Matsushita K., Kodera Y., Obul J., Takano S., Yoshitomi H., Miyazaki M., Nomura F. The Application of a Three-Step Proteome Analysis for Identification of New Biomarkers of Pancreatic Cancer. *Int J Proteomics*, Article ID 628787, 2011.
 12. Wu D., Matsushita K., Matsubara H., Nomura F., Tomonaga T. An alternative splicing isoform of eukaryotic initiation factor 4H promotes tumorigenesis in vivo and is a potential therapeutic target for human cancer. *Int J Cancer*, 128, 1018-30, 2011.
 13. Tonoike Y., Matsushita K., Tomonaga T, Katada K., Tanaka N., Shimada H., Nakatani, Y., Okamoto, Y., Nomura, F. Adhesion molecule periplakin is involved in cellular movement and attachment in pharyngeal squamous cancer cells. *BMC Cell Biol*, 12, 41, 2011.
 14. Sogawa K., Kodera Y., Noda K., Ishizuka Y., Yamada M., Umemura H., Maruyama, K., Tomonaga, T, Yokosuka, O., Nomura, F. The measurement of a fibrinogen alpha C-chain 5.9kDa fragment (FIC 5.9) using MALDI-TOF MS and a stable isotope-labeled peptide standard dilution. *Clin Chim Acta*, 412, 1094-1099, 2011.
 15. Muto T., Taniguchi H., Kushima R., Tsuda H., Yonemori H., Chen C., Sugihara, Y., Sakamoto, K., Kobori, Y., Palmer, H., Nakamura, Y., Tomonaga, T, Tanaka, H., Mizushima, H., Fujita, S., Kondo, T. Global expression study in colorectal cancer on proteins with alkaline isoelectric point by two-dimensional difference gel electrophoresis. *J Proteomics*, 74, 858-873, 2011.
2. 学会発表
 1. Adachi J, Higo D, Watanabe S, Kuwano M, Hashimoto Y, Tomonaga T, ATP Accessibility Screening (AAS), A High-Throughput and High-Resolution Kinase Analysis Platform for Signaling Research, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013年9月14日-18日
 2. Kume H, Muraoka S, Hashimoto Y,

- Watanabe S, Masuda T, Ishihama Y, Fukuoka J, Kodera Y, Matsushita K, Matsubara H, Tomonaga T, Discovery and subsequent validation of biomarkers for colorectal cancer by large-scale proteomic analysis and tissue microarray analysis, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
3. Shiromizu T, Adachi J, Yagi S, Hoffman RM, Tomonaga T, Proteomic Analysis of Highly Invasive Colorectal Cancer Cells Established by Orthotopic Xenograft Mouse Model, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 4. Muraoka S, Kume H, Saitoh H, Enomoto Y, Ito Y, Nishizuka S, Wakabayashi G, Hoshino I, Matsubara H, and Tomonaga T, Development of High-throughput Screening System Using Autoantibody Library for Discovery of Scirrhus Gastric Cancer Biomarker, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 5. Hashiguchi K, Muraoka S, Adachi J, Sato M, Kuga T, Watanabe R, Shiromizu T, Hashimoto Y, Nagano M, Kishida M, Tomonaga T, Quantitative Phosphoproteome Analysis of Cultured Stomach Cancer Cell Lines Aimed at Development of Biomarkers for Prediction of Drug Efficacy, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 6. Sato M, Adachi J, Tomonaga T, Quantitative Proteome Analysis with Isotope Dimethyl Labeling to Identify TGF-beta-mediated Tumor Proteins Using the Metastatic Mouse Breast Cancer Model, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 7. Watanabe R, Hashimoto Y, Kishida M, Matsubara M, Adachi J, Tomonaga T, Phospho-profiling of mTOR inhibitor-treated renal cell carcinoma (RCC) cell lines and its application for drug response-efficacy biomarkers, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 8. Kuga T, Kume H, Kawasaki N, Sato M, Adachi J, Shiromizu T, Hoshino I, Matsubara H, Tomonaga T, A Novel Mechanism of Keratin Cytoskeleton Organization Through Casein Kinase I Alpha and FAM83H in Colorectal Cancer: Interactome Analysis of FAM83H, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 9. Sano S, Tagami S, Yoshizawa-Kumagaye K, Tsunemi M, Okochi M, Tomonaga T, Absolute quantitation of plasma biomarker peptides APL1b for Alzheimer disease at fmol/ml level using SRM, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 10. Nagano M, Kuga T, Adachi J, Tomonaga T, A Kinase Activity-Estimating Method Using LC-MS/MS, Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress, Yokohama, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日
 11. Adachi J, Higo D, Watanabe S, Kuwano M, Hashimoto Y and Tomonaga T “ATP Accessibility Screening (AAS), a high-throughput and high-resolution kinase analysis platform for signaling research” 2nd Copenhagen Bioscience Conference, Copenhagen, Denmark, 2-5 December, 2012.
 12. Adachi J, Kuga T, Shiromizu T, Kume H, Muraoka S, Hashiguchi K, Narumi R, Japan, 2013 年 9 月 14 日-18 日

- Watanabe S, Kuwano M, Matsumoto M, Nakayama KI, Ikura M, Ikura T, Takata M Tomonaga T “Phosphorylation dynamics in an early response of DNA damage signaling” HUPO2012 11th World Congress, Boston, U.S.A., 9-13 September, 2012.
13. Muraoka S, Kume H, Watanabe S, Kuwano M, Sato M, Kawasaki N, Adachi J, Ishitobi M, Inaji H, Miyamoto Y, Kato K, Kodera Y, Tomonaga T “A strategy for SRM-based systematic validation of biomarker candidates discovered by iTRAQ method in breast cancer tissue samples.” HUPO2012 11th World Congress, Boston, USA, September 9-13, 2012.
 14. Shiromizu T, Adachi J, Tomonaga T “Quantitative proteomic profiling of orthotopic xenograft mouse model of colorectal cancer metastasis.” HUPO2012 11th World Congress, Boston, USA, September 9-13, 2012.
 15. Adachi J, Narumi R, Sano S, Kuga T, Shiromizu T, Matsumoto M, Nakayama KI, Ikura M, Ikura T, Takata M Tomonaga T ”Global phosphorylation and ubiquitination dynamics in DNA-damage response network” Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUPO) 6th congress, Beijing, China, 5-7 May, 2012.
 16. Muraoka S, Kume H, Watanabe S, Kuwano M, Sato M, Kawasaki N, Adachi J, Ishitobi M, Inaji H, Miyamoto Y, Kato K, Kodera Y, Tomonaga T “A strategy for SRM-based large-scale validation of biomarker candidates discovered by iTRAQ method in limited breast cancer tissue samples.” Asia Oceania Human proteome organization 6th Congress, Beijing, China, May 5-7, 2012.
 17. Kawasaki N, Hirano K, Hara Y, Adachi J, Shiromizu T and Tomonaga T “Biomarker Discovery for Triglyceride Deposit Transcriptome Analysis.” THE FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM on Triglyceride Deposit Cardiomyovascuopathy & Neutral Lipid Storage Disease, Kyoto, November 26, 2011.
 18. Watanabe S, Tagami S, Sano S, Yoshizawa-Kumagaye K, Tsunemi M, Okochi M and Tomonaga T “Absolute quantitation of plasma biomarker peptides for Alzheimer disease at pico-molar level using SRM coupled with stable isotope standards and capture by anti-peptide antibodies.” HUPO2011 10th World Congress, Geneva, Switzerland, 4-7 September, 2011.
 19. Adachi J, Narumi R, Sano S, Kuga T, Shiromizu T, Matsumoto M, Nakayama KI, Ikura M, Ikura T, Takata M Tomonaga T “Global phosphorylation and ubiquitination dynamics in DNA-damage response network.” HUPO2011, Geneva, Switzerland, 4-7 September, 2011.
 20. Shiromizu T, Narumi R, Kuga T, Adachi J, Matsubara H, Matsumoto M, Nakayama K, Tomonaga T, “Phosphoproteomic analysis of clinical colon cancer specimen; Exploring a novel factor of cancer metastasis” HUPO 2011, Geneva, Swiss, September 2011.
 21. 朝長 毅:質量分析計を用いたバイオマーカー定量法の実用化、第11回北里疾患プロテオミクス研究会、東京、2014年3月28日
 22. 久家 貴寿, 久米 秀明, 川崎 直子, 足立 淳, 星野 敢, 松原 久裕, 齊藤 洋平, 中山 祐治, 朝長 毅:大腸癌細胞におけるFAM83Hとcasein kinase α を介したケラチン骨格制御機構の解明、第36回日本分子生物学会、神戸、2013年12月3-6日
 23. 朝長 毅:質量分析計を用いたバイオマーカー定量法の実用化への挑戦、第10回千葉疾患プロテオミクス研究会、東京、

- 2013年11月9日
24. 白水 崇, 足立 淳, 八木 滋雄, 朝長 毅: マウス同所移植モデルによる大腸癌高浸潤性細胞のプロテオーム解析, 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013年10月3-5日
 25. 村岡 賢, 久米秀明, 西塚 哲, 若林 剛, 星野 敢, 松原久裕, 朝長 毅: 自己抗体フェージライブラリを用いたスキルス胃癌の診断バイオマーカーの探索, 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013年10月3-5日
 26. 足立 淳, 朝長 毅: ターゲットプロテオミクス~Beyond SRM~, 第86回日本生化学会大会, 横浜, 2013年9月13日
 27. 橋口一成, 足立 淳, 渡邊史生, 朝永毅: Quantitative proteome and phosphoproteome analyses of chromatin proteins upon oxidative base damage. 第36回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日
 28. 渡部 亮介, 足立 淳, 朝長 毅: Global quantitative phospho-proteomic analysis on the mTOR-mediated signaling pathway. 第35回日本分子生物学会, 福岡 2012年12月11-14日
 29. 原康 洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 福岡順也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 第35回日本分子生物学会年会, 福岡, 2012年12月11-14日
 30. 久米秀明, 村岡 賢, 小寺義男, 松下一之, 松原久裕, 朝長 毅: 大規模プロテオーム解析による大腸癌バイオマーカーの探索とその検証. 第71回日本癌学会, 札幌, 2012年9月19-21日
 31. 村岡 賢, 久米秀明, 足立 淳, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: A strategy for validation of biomarker candidates combining iTRAQ and SRM/MRM assay in breast cancer tissue samples 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012年9月19-21日
 32. 久家貴寿, 久米秀明, 足立 淳, 星野敢, 松原久裕, 朝長 毅: オミックス技術を駆使した新規大腸癌関連タンパク質の同定. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012年9月19-21日
 33. 足立 淳, 久家貴寿, 白水 崇, 久米秀明, 村岡 賢, 中山敬一, 井倉毅, 高田穰, 朝長 毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012年9月19-21日
 34. 村上達夫, 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 中山敬一, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: ヒト乳がん組織の大規模リン酸化プロテオーム解析と SRM をベースにした検証法. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012年9月19-21日
 35. 白水 崇, 足立 淳, 朝長 毅: “Proteomic analysis of highly metastatic colorectal cancer cells established from orthotopic metastatic mouse model.” 第71回日本癌学会学術総会, 北海道, 2012年9月19-21日
 36. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 福岡順也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012年9月19-21日
 37. 足立 淳, 久家貴寿, 白水 崇, 久米秀明, 村岡 賢, 橋口一成, 鳴海良平, 渡邊史生, 桑野晶喜, 松本雅記, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: DNA 損傷初期応答シグナル解析から創薬標的の探索へ. 第10回北里疾患プロテオーム研究会, 神奈川, 2012年8月23日
 38. 久米秀明, 渡邊史生, 村岡 賢, 石濱泰, 小寺義男, 松下一之, 松原久裕, 朝長 毅: 大腸癌組織膜タンパク質の大規模プロテオーム解析によるバイオマーカー探索とその検証. 第10回日本プロテオーム学会, 東京, 2012年7月26-27日

39. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 福岡順也, 朝長 毅:細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 日本ヒトプロテオーム機構第 10 回大会, 東京, 2012 年 7 月 26-27 日
40. 村岡 賢, 久米 秀明, 渡邊 史生, 桑野 晶喜, 足立 淳, 佐藤 三佐子, 川崎 直子, 石濱 泰, 石飛 真人, 稲治 英生, 小寺 義男, 宮本 泰豪, 加藤 菊也, 朝長 毅: 乳癌膜タンパク質の大規模 iTRAQ-shotgun と SRM 解析によるバイオマーカータンパク質の検証 日本プロテオーム学会 2012 年大会, 東京, 2012 年 7 月 26-27 日
41. 久家貴寿, 久米秀明, 川崎直子, 足立 淳, 星野 敢, 松原久裕, 朝長 毅:大腸癌手術標本の発現解析とインタラクトーム解析による新規癌関連タンパク質の同定. 日本プロテオーム学会 2012 年会, 東京, 2012 年 7 月 26-27 日
42. 足立 淳, 久家貴寿, 白水 崇, 久米秀明, 村岡 賢, 橋口一成, 鳴海良平, 渡邊史夫, 桑野晶喜, 松本雅記, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉毅, 高田穰, 朝長毅:リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索.日本プロテオーム学会2012年会, 東京,2012年7月26-27日
43. 村上達夫, 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 宮本泰豪, 加藤菊也, 石飛真人, 稲治英生, 小寺義男, 朝長 毅:大規模リン酸化プロテオーム解析と SRM/MRM によるヒト乳癌組織の検証法.日本プロテオーム学会2012年会, 東京,2012年7月26-27日
44. 朝長 毅: 真のバイオマーカーの発見を目指して. 日本プロテオーム学会 2012 年大会, 東京, 2012 年 7 月 26-27 日
45. 白水 崇, 足立 淳, 朝長 毅: 同所性移植モデルによる大腸癌転移性株の定量的プロテオーム解析. 日本プロテオーム学会 2012 年大会, 東京, 2012 年 7 月 26-27 日
46. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅記, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉毅, 高田穰, 朝長 毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
47. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
48. 久米秀明, 鳴海良平, 渡邊史生, 石濱 泰, 松原久裕, 小寺義男, 福岡順也, 朝長 毅: 大腸癌組織膜タンパク質の大規模プロテオーム解析によるバイオマーカー探索と SRM/MRM 法を用いた定量法の確立および診断への応用. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
49. 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 村上達夫, 松原久裕, 松本雅記, 中山敬一, 福岡順也, 朝長 毅: 定量的リン酸化プロテオミクスとバイオインフォマティクスを用いた大腸がんリン酸化シグナル伝達機構の包括的理解. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
50. 村岡 賢, 久米秀明, 渡邊史生, 川崎直子, 足立 淳, 鳴海良平, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: 乳癌膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM/MRM を用いたバイオマーカー候補タンパク質の検証および予後予測診断への応用. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
51. 村上達夫, 鳴海良平, 久家貴寿, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: SRM/MRM 法を用いたリン酸化ペプチドの定量法の確立. 34 回日本分子生物学会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
52. 川崎直子, 平野賢一, 原 康洋, 足立 淳, 白水 崇, 朝長 毅: プロテオミクス、ト

- ランスクリプトミクスを用いた中性脂肪蓄積心筋血管症のバイオマーカー探索. 34 回日本分子生物学年会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日.
53. 渡邊史生, 田上真次, 佐野聖三, 熊谷久美子, 常見雅彦, 大河内正康, 朝長 毅: Immuno-SRM/MRM を用いた新規アルツハイマー病血漿バイオマーカーペプチド APL1 β の絶対定量法の確立と臨床応用. 34 回日本分子生物学年会, 横浜, 2011 年 12 月 13-16 日
 54. 朝長 毅: 近年のプロテオーム解析技術の進歩と循環器病研究への応用. 第 11 回 Cardiovascular Frontier Conference, 東京, 2011 年 11 月 19 日.
 55. 朝長 毅: 大規模定量プロテオミクスによる疾患バイオマーカー探索. 第 131 回質量分析関西談話会, 大阪, 2011 年 11 月 12 日.
 56. 足立 淳, 久家貴寿, 白水 崇, 中山敬一, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: Global phosphorylation and ubiquitination dynamics in DNA-damage response network. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 57. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 58. 久米秀明, 松原久裕, 小寺義男, 朝長 毅: 膜タンパク質の大規模プロテオーム解析による大腸癌バイオマーカーの探索と SRM 法を用いた検証. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 59. 久家貴寿, 足立 淳, 白水 崇, 松原久裕, 中山敬一, 小寺義男, 朝長 毅: 大腸癌の定量的リン酸化プロテオーム解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 60. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: Phosphoproteomic analysis of human colorectal cancer tissues for exploring a novel cancer metastatic biomarker. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 61. Satoshi Muraoka, Hideaki Kume, Jun Adachi, Yasuhide Miyamoto, Kikuya Kato, Yoshio Kodera, Takeshi Tomonaga: A strategy for Shotgun Proteomics and SRM-based systematic validation of membrane proteins in breast cancer tissues. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 62. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅紀, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: リン酸化プロテオミクスを用いた新規 DNA 損傷初期応答キナーゼの探索. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日.
 63. 朝長 毅: 大規模定量プロテオミクスを用いた疾患バイオマーカー探索と SRM を基盤とした実用化へのアプローチ. 第 9 回北里疾患プロテオーム研究会, 東京, 2011 年 7 月 27 日
 64. 朝長 毅: 定量プロテオミクス. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
 65. 足立 淳, 鳴海良平, 佐野聖三, 久家貴寿, 白水 崇, 松本雅紀, 中山敬一, 井倉正枝, 井倉 毅, 高田 穰, 朝長 毅: DNA 損傷応答におけるリン酸化・ユビキチン化プロテオーム定量解析. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
 66. 原 康洋, 宮本泰豪, 加藤菊也, 朝長 毅: 細気管支肺胞上皮癌のプロテオーム解析によるバイオマーカー探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
 67. 久家貴寿, 鳴海良平, 村上達夫, 足立 淳,

- 白水 崇, 小寺義男, 松原久裕, 松本雅記, 中山敬一, 朝長 毅: 大腸がん手術組織標本の定量的リン酸化プロテオーム解析. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
68. 越中屋里香, 久家貴寿, 足立 淳, 朝長 毅: 大腸癌組織の細胞核プロテオーム解析による染色体不安定性に関連するタンパク質の探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
69. 久米秀明, 鳴海良平, 渡邊史生, 石濱 泰, 松原久裕, 小寺義男, 朝長 毅: 大腸癌バイオマーカーとなる膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM による検証. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
70. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: ヒト大腸癌臨床検体を用いたリン酸化プロテオーム解析による新規転移因子の探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
71. 村岡 賢, 久米秀明, 渡邊史生, 川崎直子, 足立 淳, 鳴海良平, 石飛真人, 稲治英生, 宮本泰豪, 加藤菊也, 小寺義男, 朝長 毅: 乳癌膜タンパク質の大規模プロテオーム解析と SRM 解析による検証. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
72. 川崎直子, 平野賢一, 原 康洋, 足立 淳, 朝長 毅: プロテオミクス、トランスクリプトミクスを用いた中性脂肪蓄積心筋血管症のバイオマーカー探索. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
73. 渡邊史生, 田上真次, 佐野聖三, 熊谷久美子, 常見雅彦, 大河内正康, 朝長 毅: SISCAPA-SRM を用いた血漿中に pM レベルで存在するアルツハイマー病バイオマーカーペプチド APL1 β の絶対定量. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
74. 佐野聖三, 田上真次, 大河内正康, 熊谷久美子, 常見雅彦, 小寺義男, 朝長 毅: SISCAPA-SRM を用いた血漿中のアルツハイマー病バイオマーカーペプチド APL1 β 定量のための前処理法の検討. 日本プロテオーム学会 2011 年会, 新潟, 2011 年 7 月 28-30 日.
75. 白水 崇, 鳴海良平, 久家貴寿, 足立 淳, 松原久裕, 松本雅紀, 中山敬一, 朝長 毅: 大規模リン酸化プロテオーム解析による癌転移に関わる新規リン酸化シグナルの探索. 第 63 回日本細胞生物学会大会, 札幌, 2011 年 6 月 27-29 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

移植後ウイルス血症を呈する宿主因子の探索とウイルス増殖予防法の開発

研究分担者 下遠野 邦忠 国立国際医療研究センター 特任部長

研究要旨： C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染、増殖を制御する宿主因子を解析して、ウイルス血症が起こる機構を明らかにする事を目指した。研究の初年度はウイルスゲノム複製を促進する宿主因子を単離するために、herpes simplex virus の thymidine kinase (TK) 遺伝子を HCV ゲノムに組み込み、それをを用いて宿主因子を探索する系を考えたが、TK 遺伝子を組み込んだウイルスゲノムの産生が計画通りに進まなかったために中断し、現在は新たなスクリーニング系を構築中である。一方、ウイルス感染初期過程の解析を行い、培養の通常条件に比べ、低酸素条件下で培養するとウイルス感染が増加する事を見いだした。新たに見いだした本感染系はこれまでの感染系とは異なり、CD81 の存在を必要としない。生体内組織の酸素分圧を考慮すると、肝臓への HCV 感染は通常条件下での培養細胞への感染とは異なる可能性が考えられた。

HCV に感染した肝組織においては、各種サイトカイン等の産生により、周辺の環境が変化する可能性がある。特に生体内の HCV 感染肝細胞が取り巻く周辺の非肝実質細胞との相互作用を介して、ウイルス複製が変化する可能性を調べた。具体的には HCV 感染肝細胞と星細胞とを混合培養する事による各種サイトカイン産生を調べ、それらが HCV 感染に与える影響について調べた。その結果、HCV 感染細胞は肝星細胞とサイトカインを介したクロストークをしており、それが感染肝細胞の運命を決め、その結果ウイルスの産生に影響を与えると考えられる結果を得た。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝疾患増悪の結果肝移植を受けた患者の中には移植後に HCV が再活性化され、慢性肝炎を再発するようになる場合が多い。免疫抑制剤投与によるために、ウイルス増殖が許容される環境に曝されたためと考えられ、ウイルス血症を呈するようになる。近年インターフェロン、リバ

ビリン以外にウイルスタンパク質の機能を直接抑制する薬剤(DAA)が上市されてきており、インターフェロン投与がなくてもウイルス血症を抑える選択肢が増えつつある。しかし、これらの薬剤も副作用や耐性ウイルス出現の問題があるために、有効性については慎重に対処する必要がある。

種々の宿主因子が HCV の増殖に関

与している。その中からウイルスの複製に中心的に働く宿主因子が明らかになれば、その因子を標的にしてウイルス血症に対処する方策を開発できる可能性がある。一方、ウイルス感染細胞の肝組織内環境の変化もウイルス産生に影響を与える可能性が高い。そこで、HCV 感染肝細胞を取り巻く周辺細胞が、HCV 増殖と産生にどのような効果を与えるかを調べる意義は大きい。また、生体内の肝組織の酸素暴露を培養細胞で模擬し、その条件下における HCV 感染を調べることにより酸素分圧がウイルス感染に与える影響を調べた。

B. 研究方法

1. herpes simplex virus の thymidine kinase (TK) 遺伝子を組み込んだ HCV ゲノムの構築と、それを用いた HCV ゲノム複製制御宿主因子単離の試み。

HCV フルゲノムに TK 遺伝子を組み込んだ組み換えゲノムを構築して、それが自立的に複製する細胞を単離する。細胞が樹立されたら、それに HCV 感染が起こらない細胞から得た cDNA ライブラリーの発現プラスミドを導入し、その後細胞をガンシクロビルで処理し、TK を発現しない細胞 (HCV ゲノム複製が抑制されたと考えられる) を得る。それらの細胞から導入した cDNA を回収してその遺

伝子を特定する。この遺伝子は HCV ゲノム複製を負に制御すると考えられるので、その機能を解明する事により、HCV ゲノム複製の詳細を明らかにする。

2. HCV 感染細胞を取り囲む肝非実質細胞とのクロストークを介した、感染細胞の変化の解析。

肝星細胞は類洞と肝細胞の間に介在する間質細胞であり、解剖学的には細胞の突起が肝実質細胞とコンタクトしている。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可能性が考えられるために、両者の混合培養によるこれまでに予備的解析から 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ので、以下の研究方法でその詳細を明らかにした。

- (1). 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た。実験には HCV 感染 JFH1 細胞、樹立肝星細胞である LX2 および Li90 を用いた。
- (2). 変化が見られた場合、それが何に起因するかを解析して原因を明らかにする。生理活性を示すか否かについても調べた。
- (3). HCV 感染細胞およびレプリコン自立複製細胞を用いて同様の実験

を行った。レプリコン細胞としては HCV1b 型ゲノムに由来する NNC、JFH1 サブゲノムレプリコン細胞等を用いた。

3. HCV 感染初期過程の解析（特に酸素分圧の違いによる HCV 感染様式の解析）

試験管内での HCV の感染、増殖を解析する方法として、HuH7.5 細胞への HCV クローンのひとつである JFH1 感染実験がある。この系は他の方法に比べ、感染効率、複製効率およびウイルス粒子放出効率が高いために、ウイルス感染実験によく用いられているが、生理的条件下での感染、増殖を考える時に、この系が最適であるかは不明である。細胞の培養条件の違いでもウイルス感染性は変化すると考えられる。試験管内感染系として出来るだけ生体に近い条件での HCV 感染を調べる事を目的として、(1) 低酸素条件下における HCV 感染、複製を調べる。HuH7.5 を低酸素条件で培養し、ウイルス感染性の違いを調べる。(2) 低酸素時において細胞表面に発現誘導され、ウイルス感染に関与する因子を明らかにする。(3) その因子と HCV 感染の分子機序を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト臨床検体、あるいは動物実験を含まない。

C. 研究結果

(1)TK 遺伝子を組み込んだ HCV レプリコンの作成とそれを用いた HCV 複製阻害因子の探索の試み。

TK 遺伝子を組み込んだ HCV ゲノムを発現するプラスミドを構築した。本プラスミドを細胞に導入し、ウイルスゲノム複製細胞を単離する試みをしたが、目的の細胞は得られなかった。TK 遺伝子領域に種々の欠失を導入した場合、TK 活性が失われたものだけは細胞の回収が可能であった。TK を HCV レプリコン細胞に別途発現させた場合にも、レプリコン細胞を単離できるので、単に TK 活性があるために TK/HCV 組み換えレプリコン細胞が単離できないというわけではない。原因が不明であるために本実験の遂行は中断した。

(2)HCV 感染肝細胞と肝星細胞とのクロストークによるサイトカイン産生。

(i)JFH1/HuH7 とヒト肝臓由来星細胞 (LX2) の混合培養により培地中に MIP-1beta の発現が観察された。

両細胞を混合培養する事により培養液中に MIP-1beta が放出された。細胞の接着によるのではなく、培養上清を介した現象であった。LX2 細胞の培養上清を JFH1/HuH7 に添加したときに MIP-1beta 産生が観察され、逆に JFH1/HuH7 の上清を LX2 に添加しても産生増加は見られなかった。

(ii)培養上清に産生される MIP1-beta は生理活性を有する。

MIP-1beta は CCR5 のリガンドとして働く事が知られている。CCR5 を産生する細胞に対する遊走実験を行ったところ、誘導産生された MIP-1beta に CCR5 産生細胞の誘引作用のある事が分かった。

(iii)LX2 が産生する IL-1alpha が JFH1/HuH7 に働き MIP-1beta 産生を上げた。

LX2 培養上清に分泌される IL-1alpha が HCV 感染細胞から MIP-1beta 産生を誘導する事が分かった。

(iv)肝星細胞を 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。

肝星細胞の活性化と IL-1alpha 産生との関連性を調べるために、TGFbeta 処理 LX2 細胞の IL-1alpha 産生を調べた。その結果、TGFbeta 用量依存的に IL-1alpha の産生が高くなった。

(v)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い。HCV 感染細胞に IL-1alpha を添加すると MIP-1beta 産生が亢進した。しかし HCV ゲノムレプリコン細胞ではその様な事は観察されなかった。その原因として、HCV 感染細胞が産生する転写因子、C/EBPbeta が MIP-1beta 産生に関与している事を見いだした。さらに解析

を進め、混合培養により、HCV 感染細胞から産生される因子は MIP-1beta 以外に、C/EBPbeta により転写活性化される他のサイトカイン (IL-6, IL-8, CXCL2, MIP-1alpha) なども存在した。

(3) 低酸素条件下においては HCV 感染が亢進した。

HuH7.5 細胞を正常酸素分圧と低酸素分圧で培養し、その後 HCV を感染させ感染細胞を解析した。その結果、低酸素条件で培養した細胞において有意に感染細胞の増加が見られた。感染を定量的に評価するために、ルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだ HCV (HCV/Luc) を感染させて感染評価を行ったところ、低酸素条件下では、通常の酸素分圧条件に比べて、約 3 倍の感染性を示した。

(i) HuH7.5 を低酸素条件で培養すると VLDLR (very low density lipoprotein receptor) の産生が亢進した。

低酸素条件にする事による感染効率の増加が何に起因するかを調べるために、細胞表面の蛋白質の変化を調べた。これまでに HCV は膜表面のリポ蛋白質受容体と会合して感染するといわれているために、それらの遺伝子候補について低酸素条件で発現促進されるものを探索し、VLDLR を見いだした。

VLDLR は正常の酸素分圧下では発現が検出できないが、約 5% の酸素分圧下で培養すると発現誘導が見られた。

(ii) VLDLR を異所性に発現させた細胞において、HCV 感染は有為に亢進した。

低酸素条件下で発現誘導される VLDLR が HCV 感染を亢進する可能性を調べるために、これまでに HCV 感染が成立しなく、かつ VLDLR の発現もない HuH7 細胞に VLDL 遺伝子を外来的に発現させて、HCV 感染が成立するかを調べた。VLDLR を発現させないコントロール細胞に比べ、感染が有意に高くなった。

(iii) VLDLR 遺伝子をノックアウトした細胞では低酸素条件下で培養しても HCV 感染の増加は見られない。

HuH7.5 細胞は低酸素条件下で VLDL を発現誘導する。そこで、VLDLR 遺伝子を CRISPR によりノックアウトした細胞を構築した。この細胞を低酸素条件下で培養し HCV 感染させたが、有為な感染増加は見られなかった。一方、この細胞に VLDLR variant 2 を発現させると感染増加が観察された。

(iv) VLDLR を介した HCV 感染に CD81 は必要ない。

HCV 感染にはウイルス外膜蛋白質 E2 が CD81 と会合し、その後 Claudin1 等の働きにより、感染が成立するといわれている。VLDLR を介する感染においても CD81 が必要か否かを調べるために、CD81 発現のない

HuH7.5(-CD81)を作成して、VLDLR による HCV 感染促進を調べた。その

結果、VLDLR 依存的な感染には CD81 が必要ない事が分かった。

D. 考察

HCV 産生は宿主の種々の要因で制御されている。ウイルス複製に直接正に働く因子や、抑制的に働く因子の存在が明らかにされている。TK 遺伝子を組み込んだ HCV ゲノムを構築して、ウイルスゲノム複製を制御している宿主因子の探索を試みたが、アッセイ系の樹立が困難であったために、スクリーニングに至らなかった。一方、ウイルス血症を引き起こす要因を探るために、HCV 感染肝細胞を取り巻く環境が HCV の増殖にどのような影響を与えるかについて研究を進めた。

HCV 感染肝実質細胞を肝星細胞 (LX2) を混合培養したところ、HCV 感染細胞から MIP-1beta の産生が観察された。MIP-1beta は CCR5 を発現している細胞障害性 T 細胞を誘引する働きがある。これらのことから、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。詳細な解析の結果、混合培養により MIP-1beta の他に IL-6, IL-8, CXCL2, MIP-1alpha 等も誘導される事を見いだし、これらがウイルス産生に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

低酸素条件下で培養した細胞では HCV 感染が亢進する事を明らかにし

た。その際、低酸素条件下で発現誘導される VLDLR が感染を亢進する事を見いだした。HCV 感染には、複数の宿主蛋白質が関与する事が知られている。その中でも SR-BI, LDLR などリポ蛋白質受容体が細胞への吸着に必要とされている。ウイルス粒子にはアポリポ蛋白質 E が会合しており、この蛋白質を除くと培養細胞 HuH7.5 へのウイルス感染性は極端に低下する。従って、SR-BI, LDLR 等は粒子に会合しているアポリポ蛋白質 E を介して吸着し、その後のウイルスの粒子侵入に寄与すると考えられている。一方、アポリポ蛋白質 E は VLDLR のリガンドとしても働く事が知られている。HuH7.5 は通常の培養条件では、VLDLR を発現していない。しかし、低酸素条件で培養すると発現が誘導される。そこで、低酸素条件下での HCV 感染をしらべたところ、感染効率が高くなる事を見いだした。VLDLR 遺伝子を外来的に発現させた細胞では、低酸素条件にしくなくても感染の増加が観察された。CRISPR で VLDLR をノックアウトした HuH7.5 では低酸素条件下でも感染の増加は見られなかった。また、VLDLR の細胞質側領域を欠失させた分子を発現する HuH7.5 細胞も HCV 感染の増加は観察されなかった。以上から VLDLR は HCV 感染に重要な宿主因子のひとつであると考えられる。なお、VLDLR 発現による HCV の感染

増加には CD81 が必要でない事から、これまで報告された HCV 感染様式とは異なる感染機構が存在するといえる。

生体内における酸素分圧は組織により異なり、肝組織における分圧はおよそ 6% と推定される。培養細胞を用いた通常の酸素分圧下での HCV 感染が生体内にそのまま適用出来るとは限らない。移植後のウイルス血症も、HCV 感染機構の変化によりもたらされる可能性が考えられる。

E. 結論

HCV 血症要因を明らかにすべく、HCV の複製制御機構の解析を行った。HCV 感染肝細胞を肝星細胞と混合培養することにより、感染細胞から IL-6, IL-8, MIP1beta が産生されることが分かった。ウイルス産生制御には感染細胞を取りまく環境についての理解も重要である事が分かった。これらのサイトカイン産生がウイルス血症にどのような効果を発揮するか興味を持たれる。

HCV 感染の分子機構を解析し、低酸素条件下で誘導される VLDLR 発現が感染促進因子として働いている事を明らかにした。この因子を介した感染は、CD81 を必要としないので、新たな感染経路であると考えられる。このような感染様式が生体内の低酸素条件下で存在し、ウイルス血症の要因のひとつに寄与すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe Y, Aly HH, Hiraga N, Imamura M, Wakita T, Shimotohno K, Chayama K, Hijikata M. Thromboxane A2 Synthase Inhibitors Prevent Production of Infectious Hepatitis C Virus in Mice With Humanized Livers. *Gastroenterology*. 145 :658-667 2013
2. Nishitsuji H, Funami K, Shimizu Y, Ujino S, Sugiyama K, Seya T, Takaku H, Shimotohno K. Hepatitis C Virus Infection Induces Inflammatory Cytokines and Chemokines Mediated by the Cross Talk between Hepatocytes and Stellate Cells. *J. Virol* 87: 8169-8178, 2013
3. Kuroki M, Ariumi Y, Hijikata M, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Shimotohno K, Kato N., PML tumor suppressor protein is required for HCV production. *Biochem Biophys Res Commun*. 430(2) :592-597, 2013.
4. Aly HH, Shimotohno K, Hijikata M, Seya T. In vitro models for analysis of the hepatitis C virus life cycle. *Microbiol Immunol*. 56(1) :1-9. 2012
5. Ujino S, Nishitsuji H, Sugiyama R, Suzuki H, Hishiki T, Sugiyama K, Shimotohno K, Takaku H. The interaction between human initiation factor eIF3 subunit c and heat-shock protein 90: a necessary factor for translation mediated by the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Virus Res*. 163(1) :390-395, 2012
6. 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
7. 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

2. 学会発表

1. 宇治野 真之、西辻 裕紀、清水 洋子、山本 裕美、鈴木 律子、月本 あつ子、日紫喜 隆行、高久 洋、下遠野 邦忠・低酸素培養条件下における新たなHCV感染様式・第61回日本ウイルス学会学術集会・神戸国際会場・平成25年11月10-12日
2. 西辻 裕紀、清水 裕子、宇治野 真之、舟見 健児、川上 志保、瀬谷 司、下遠野 邦忠・HCV感染培養肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生を誘導する・文部科学省新学術領域

研究 がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動 公開シンポジウム・平成25年1月30日・東京

3. 西辻 裕紀、舟見 健児、清水 裕子、宇治野 真之、山本 祐美、鈴木 律子、川上 志保、瀬谷 司、高久 洋、下遠野 邦忠・HCV感染肝細胞は肝星状細胞と共培養する事によりMIP-1 beta産生をあげる・第60回日本ウイルス学会学術集会・大阪・平成24年11月13日

G. 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

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
<u>上田佳秀</u>	既往感染例におけるHBV再活性化の実態と対策 ①肝移植	持田 智	de novo B型肝炎 -HBV再活性化予防のための基礎知識-	医薬ジャーナル社	大阪	2013	176 (118-126)

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
Ikeda A, Shimizu T, Matsumoto Y, Fujii Y, Eso Y, Inuzuka T, Muzuguchi A, Shimizu K, Hatano E, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u> , Marusawa H	Leptin receptor somatic mutations are frequent in HCV-infected cirrhotic liver and associated with hepatocellular carcinoma.	Gastroenterology	146	222-232:	2014
<u>Ueda Y</u> , Kaido T, Ito T, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Mori A, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, <u>Chiba T</u> , <u>Uemoto S</u> .	Chronic rejection associated with antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.	Transplantation	97	344-350	2014
Kikuchi M, Okuda Y, <u>Ueda Y</u> , Nishioka Y, Uesugi M, Hashimoto E, Takahashi T, Kawai T, Hashi S, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Ito T, Fujimoto Y, Kaido T, <u>Chiba T</u> , <u>Uemoto S</u> , Matsubara K, Masuda S.	Successful Telaprevir Treatment in Combination of Cyclosporine against Recurrence of Hepatitis C in the Japanese Liver	Transplant Patients. Biol Pharm Bull	37	417-423	2014

<u>Ueda Y</u> , Yoshizawa A, Y Ogura, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, <u>Chiba T</u> , <u>Uemoto S</u> .	Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.	Hepatology Res	(in press)		2014
Inuzuka T, <u>Ueda Y</u> , Morimura H, Fujii Y, Umeda M, Kou T, Osaki Y, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u> , Marusawa H.	Reactivation from Occult HBV Carrier Status is Characterized by Low Genetic Heterogeneity with the Wild-type or G1896A Variant Prevalence.	J Hepatology	(in press)		2014
<u>Ueda Y</u> , Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Teramukai S, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u>	Pretransplant serum hepatitis C virus RNA levels predict response to antiviral treatment after living donor liver transplantation.	Plos One	8	e58380	2013
<u>Ueda Y</u> , Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, Hata K, Fujimoto Y, Nishijima N, <u>Chiba T</u> , <u>Uemoto S</u>	Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation:	Hepatology Res	43	67-71	2013
Ohtsuru S, <u>Ueda Y</u> , Marusawa H, Inuzuka T, Nishijima N, Nasu A, Shimizu K, Koike K, <u>Uemoto S</u> , <u>Chiba T</u> .	Dynamics of defective hepatitis C virus clones in reinfected liver grafts in liver transplant recipients; ultra-deep sequencing analysis	J Clin Microbiol	51	3645-3652	2013
Takada Y, <u>Uemoto S</u> .	Living donor liver transplantation for hepatitis C.	Surg Today	43	709-714	2013

Takada Y, Kaido T, Asonuma K, Sakurai H, Kubo S, Kiuchi T, Inomata Y, Isaji S, Tsuruyama H, Teramukai S, Matsubara Y, Sakabayashi S, <u>Uemoto S.</u>	Randmized multicenter trial comparing tacrolimus plus mycophenolate mofetil with tacrolimus plus steroids among HCV-positive recipients of living donor liver transplantation.	Liver Transpl	19	896-906	2013
<u>上田 佳秀</u>	移植とウイルス肝炎	ウイルス肝炎の 新展開	101	1357-1362	2013
<u>Ueda Y,</u> Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Haya shino A, Haga H, Egawa H, Takada Y, <u>Uemoto S,</u> <u>Chiba T</u>	Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation	J Viral Hepat	19	32-38	2012
<u>Osaki Y, Ueda</u> <u>Y,</u> Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, <u>Chiba T</u>	Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study	J Gastroenterol	47	444-451	2012
Nishijima N, Marusawa H, Ueda Y, Takahashi K, Nasu A, Osaki Y, Kou T, Yazumi S, Fujiwara T, Tsuchiya S, Shimizu K, <u>Uemoto S,</u> <u>Chiba T</u>	Dynamics of hepatitis B virus quasispecies in association with nucleos(t)ide analogue treatment determined by ultra-deep sequencing	PLoS One	7	e35052	2012
Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T	De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation	Antivir Ther	16	479-487	2011