

# I . 総合総括研究報告



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 型肝炎に対するペグインターフェロン＋リバビリン治療の効果ならびに有害事象の解析から、以下の点が明らかになった。ウイルス排除 (SVR)率は 43～48%であり、SVR の予測因子として、C 型肝炎ウイルス(HCV) 遺伝子型、血中 HCV-RNA 量、IL28B 遺伝子多型の組み合わせの 3 点が同定された。また、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。慢性拒絶の危険因子として、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 点が同定された。

以上のように、肝移植後 C 型肝炎に対するペグインターフェロン＋リバビリン治療の効果は低く、有害事象が多いことが明らかになった。治療成績の向上のためには、Direct acting antiviral(DAA)の導入が必要であるが、DAA と免疫抑制剤との相互作用が問題となる。今回、肝移植後 C 型肝炎症例に対してテラプレビル＋ペグインターフェロン＋リバビリン治療を行った。テラプレビルと免疫抑制剤との相互作用を克服するため、タクロリムスからシクロスポリンへのコンバート、テラプレビル開始後のシクロスポリンの治療薬物モニタリングによる投与量の調節を行った。その結果、免疫抑制剤濃度に大きな変化を与えることなくテラプレビルの投与が可能となり、拒絶反応や感染は認めなかった。全体で 11 人中 9 人で sustained virological response (SVR)を達成することができ、治療効果は良好であった。治療中には全身倦怠感、貧血、腎障害などの有害事象を認め、それぞれ対策を要したが、治療終了後に改善を認めた。これらのことから、肝移植後 C 型肝炎に対して、DAA を含む 3 剤併用療法を安全かつ効果的に行うことができることが明らかとなった。

肝移植 B 型肝炎ウイルス(HBV)再発予防法の効果を明らかにするため、京都大学で行われた HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植例ならびに HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植例に対する B 型肝炎ウイルス再発予防法の効果について検討した。HBs 抗原陽性レシピエントに対しては、エンテカビルと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤(HBIG)の併用療法が従来のラミブジンと HBIG の併用療法と同等の効果と安全性を有することが明らかとなった。HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおいては HBIG による予防を行ってきたが、25%において HBV の活性化を認めた。原因として、HBs 抗体エスケープ変異株の出現が大きな問題であった。さらに、肝移植後 HBV 再発予防法を最適化することを目的とし、B 型肝炎ワクチンの効果について検討を行った。その結果、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、HBIG の中止が可能であった。肝移植後 HBV 対策法として、B 型肝炎ワクチンを含めた予防法を確立した。

肝移植後 C 型肝炎・B 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 B 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 感染細胞を用いた HCV 感染の分子機構の解明についての基礎研究を行い、肝移植後 C 型肝炎・B 型肝炎の治療や予防法開発へとつながる知見を得た。

#### 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

下達野 邦忠：国立国際医療研究センター  
特任部長

森 正樹：大阪大学大学院医学系研究科  
消化器外科学 教授

大段 秀樹：広島大学医歯薬保健学総合  
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  
ジェ外 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

#### (H23-24 年度 研究分担者)

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

#### (H25 年度 研究分担者)

増田 智先：九州大学病院 薬剤部 教授

#### 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きている。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-a. 肝移植後C型肝炎に対するペグイ

### ンターフェロン+リバビリン治療の効果ならびに有害事象の解析

(1) 京都大学において、2001年から2011年6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例の治療効果と有害事象を明らかにし、これらに關与する因子について解析を行った。

(2) 広島大学において、2000年から2013年1月までにHCV關連肝疾患に対し肝移植を施行され、当院にてIFN治療を開始した56例を対象とした。術後 pre-emptive に2剤併用療法を開始した。

(3) 大阪大学において、1999 年より2008 年の間に大阪大学にて行われた成人間生体肝移植 85 例中、HCV 肝炎陽性 31 例のうちで、ABO 不適合肝移植症例、HBV との混合感染症例、ステロイドを術中 1 g のみ使用した症例を除く 28 例を対象とした。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、HCVRNA 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-b. 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+リバビリン治療の導入方法の確立と効果・安全性の解析

(1) 京都大学において、肝移植後C型肝炎症例9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。これらの各段階、ならびに治療中、治療終了後に、シクロスポリンとタクロリムスの治療薬物モニタリングを行い、投与量の調節を行った。3剤併用用法を12週間、その後ペグインターフェロン+リバビリン治療を12週間継続した。これらの経験から、肝移植後症例に対するDAA使用時の免疫抑制剤の使用法、ならびに、テラプレビルを含む3剤併用療法の効果と安全性について解析を行った。

(2) 広島大学において、肝移植後HCV再燃症例で術後2剤併用療法が無効であった2例にテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療を施行した。3剤併用療法は12週間施行後、ペグインターフェロン+リバビリンを36週間行った。免疫抑制剤は事前にシクロスポリンに変更、低容量から開始し、開始後は血中濃度モニタリングによる頻回の薬剤量調整を行った。

#### **1-c. 生体肝移植レシピエントを含めたC型肝炎患者における IL28B 遺伝子多型 (SNP) と抗ウイルス療法の効果や肝**

#### **細胞癌 (HCC) 再発との関係**

肝切除か生体肝移植もしくはラジオ波焼灼療法(RFA)を行ったC型肝炎HCC患者の末梢血液と肝細胞癌組織、背景肝組織を用いて、IL28B 遺伝子多型(rs8099917) と Interferon stimulated genes (ISGs) との関係について詳細な検討を行った。さらに、肝の局所免疫について免疫組織学的検討を行った。

#### **1-d. 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HCV補助免疫療法の併用療法**

従来のDFPP膜ではフィブリノーゲンの損失が大きく、肝移植中の使用時には問題となる。そこで広島大学において、肝移植中の使用目的に新規DFPPを旭化成メディカル株式会社の協力のもと開発した。本機器はISO10993に基づく安全試験を医療機器GLP施設で実施し、特に問題を認めなかった。抗凝固剤使用下での大動物(ブタ)を用いた体外循環試験でも副作用や使用上の不具合は認められず、フィブリノーゲンの損失を抑えつつ、従来品と同等の膜前後のウイルス除去能を持つこと確認した。以上の結果をもって臨床試験を計画し、広島大学倫理委員会承認を得た。肝移植手術3病日前に4時間のDFPPを施行し安全性確認(PhaseI)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、術後血中 HCV RNA 量を検討した。

## 2. 肝移植後 B 型肝炎についての臨床研究

### 2-a. HBs 抗原陽性レシピエントに対する高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤 (HBIG) とエンテカピルの併用療法の効果

2002 年 9 月から 2010 年 12 月までに当院にて HBIG+エンテカピルの予防投与を行った HBs 抗原陽性レシピエントに対する肝移植後の経過について解析した。

### 2-b. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後 B 型肝炎ウイルス活性化の現状

1995 年 7 月から 2008 年 8 月までに当院にて HBIG の予防投与を行った HBc 抗体陽性ドナーから HBs 抗原陰性の肝移植レシピエント 75 例について、肝移植後の HBV 活性化について解析を行った。

### 2-c. 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・B 型肝炎についての基礎研究

### 3-a. 次世代ゲノムアナライザーを用いた HBV 遺伝子解析

肝移植症例ならびに B 型慢性肝炎症例の血中ならびに肝組織に存在する HBV クローンの多様性の特徴と薬剤耐性変異を持つ HBV の存在様式を明らかにするため、HBV の次世代ゲノムアナライザー解析を行った。血中ならびに肝組織から DNA を抽出し、HBV-DNA を HBV 特異的なプライマーを用いた 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 HBV の多様性や薬剤耐性変異を含む既知の HBV 変異解析を行った。また、HBc 抗体陽性ドナーの肝臓内に潜伏している HBV クローンの特徴ならびに de novo B 型肝炎発症例の HBV の特徴を明らかにするため、同様に次世代ゲノムアナライザー解析を行った。

### 3-b. 次世代ゲノムアナライザーを用いた HCV 遺伝子解析

C 型慢性肝炎症例においても HBV の場合と同様に、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インターフェロン治療前後の多様性の変化を明らかにするため、次世代ゲノムアナライザーを用いて解析を行った。さらに、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、同様に次世代ゲノムアナライザー解析を行った。

### 3-c. C型肝硬変肝癌発症・非発症サンプルのプロテオーム解析

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。サンプルの破碎・タンパク質抽出・サンプルの品質検査、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、陽イオン交換カラムによる分画、液体クロマトグラフ質量分析・データ解析。

### 3-d. 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

(1) 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：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。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。次に、それが何に起因するか、生理活性を示すか否かについても

調べた。さらに、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。

(2) 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、低酸素条件下におけるHCV感染、複製を調べた。次に、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、ならびにその因子とHCV感染の分子機序を明らかにした。

## 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型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン治療の効果ならびに有害事象の解析

(1) 京都大学において、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例のうち、現在治療中の症例8例を除く117例中、ウイルス排除(SVR)に至った症例は50例であり、SVR率は43%であった。有害事象による中止例は26例(22%)と高率であった。SVRの予測因子として、HCV遺伝子型が非1型であること、移植前のHCV-RNA量が低値であることの2点が同定された。有害事

象発現の予測因子は同定されなかった。

次に、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例が致死性であった。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。

(2) 広島大学において、対象56例中、治療効果判定可能症例は50例であった。全体のSVR率は48%(24/50)、genotype1型のSVR率は39.5%(17/43)、genotype2型のSVR率は100%(7/7)であった。長期投与完遂はgenotype1型では27例でSVR/nonSVRは13/14例、治療中止は16例でSVR/nonSVRは4/12例であった。Genotype2型では7例全例が治療完遂し、全例SVRであった。累積生存率の検討では、SVR症例の5年および10年生存率はそれぞれ95%および82%、non SVR症例では61%および40%であった。カプランマイヤー生存曲線およびログランクテストによる検定では、SVR症例では有意な生存率の改善を認めた。Non SVR症例では死亡9例中5例がHCV再感染による肝不全

死であった。IL28B遺伝子多型とSVR率の関連に関して検討を行った。

Genotype1型C型肝炎で長期投与完遂例のうち、SVR13例とnull responder 11例での比較では、ドナーIL28B遺伝子多型TT型がSVRに寄与する因子であったが、レシピエントIL28B遺伝子多型の寄与は認められなかった。しかし、ドナーおよびレシピエントのIL28B遺伝子多型の組み合わせでの比較ではドナーTT/レシピエントTT群のSVR率は76%(10/13)、ドナーTG+GG/レシピエントany群のSVR率は20%(1/5)と有意な差を認めた

( $P=0.026$ )。IFN長期投与後再燃に寄与する因子の検討では長期投与完遂例でVirological Response(VR)が得られた症例は16例、その内SVR13例と再燃3例で寄与因子を比較した。統計学的に有意ではなかったが、SVR例ではRBVに対するアドヒアランスが50%以上の症例が46%(6/13)であったのに対し、再燃例では0%(0/3)であり、IFN長期投与治療後の再燃のリスクと考えられた。

(3) 大阪大学における、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ついて解析した。

低用量 preemptive ペグインターフェロン+リバビリン治療は14例(50%)に施行しえた。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、低用量 preemptive ペグインターフェロン + リバビリン治療施行 (P=0.001)、S 群 (P=0.026)、急性拒絶反応 (P<0.001) であった。

#### 1-b. 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+リバビリン治療の導入方法の確立と効果・安全性の解析

(1) 京都大学において、肝移植後C型肝炎症例9例に対して、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。タクロリムスからシクロスポリンへのコンバートは、全例で拒絶反応や感染を生じることなく、中央値9日 (7 - 13日) で血中濃度の安定化 (トラフ値 150-200 ng/mL, ピーク値 >500 ng/mL) 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したが、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。その減量率は症例間で異なり、症例毎の治療薬物モニタリングが必要であることが明らかとなった。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。治療中のシクロスポリン血中濃度は安定していた。テラプレビル終了後にはシクロスポリン血中濃度の低下を認め、再度シクロスポリン内服量の増量を行い、その後にタクロリムスにコンバートした。タクロリムスの血中濃度を、治療開始前の濃度 (トラフ値 6-8 ng/mL) に維持するために必要な内服量は、9例中6例で増量が必要であった。すなわち、治療中においても治療薬物モニタリングによる内服量の調節が必要であることが明らかとなった。

血中HCV-RNAはテラプレビル単独での1週間の治療にて著明に減少し、その後ペグインターフェロンとリバビリンを開始し、全例で陰性化した。陰性化までの期間は6例で治療開始4週以内であり、他の3例も7週までであった。全例で治療終了まで血中HCV-RNAは陰性が維持され、治療終了後に1例が再発したが、他の8例ではsustained virological response (SVR)が達成された。SVR率は89%と良好であった。

1例が全身倦怠感のために治療開始14週間で治療中止となったが、他の8例では治療プロトコールを完遂できた。

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。また、好中球減少を5例、食欲不振を6例、皮疹を1例、ビリルビン上昇を4例に認めた。貧血のため、リバビリンの減量を全例に認め、4例では中止となった。好中球減少のため、3例でペグインターフェロンの一時的な減量を必要とした。高尿酸血症に対しては、全例でフェブキソスタットを投与した。いずれの有害事象も治療終了後に改善した。

以上より、薬物血中濃度モニタリングと投与量の調節、ならびに有害事象対策により、肝移植後C型肝炎に対してDAAの使用は可能であり、テラプレビルを含む3剤併用療法は安全かつ効果的であることが明らかとなった。

(2) 広島大学において、1例目は63才・男性、ドナー/レシピエントのIL28B遺伝子多型はTT/TT型、移植後35ヶ月後に3剤併用療法を導入・12週施行後、ペグインターフェロン+リバビリンを36週行い、4週目でウイルス陰性化を認めSVRを得た。2例目は70才・女性、ドナー/レシピエントのIL28B遺伝子多型はTT/TG型、移植後73ヶ月後に3剤併用療法を導入したが11週で腎機能障害、皮疹、倦怠感などの副作用出現にて中止。4週目にウイルス陰性化を得られていたが、中止後4週目に再燃を認めた。副作用による中止時のテラプレビルのAUC<sub>24h</sub>は同量のテラプレビル投与を

行っている慢性肝炎患者の中央値の2倍であった。

### 1-c. 生体肝移植レシピエントを含めたC型肝炎患者におけるIL28B遺伝子多型(SNP)と抗ウイルス療法の効果や肝細胞癌(HCC)再発との関係

生体肝移植後C型肝炎に対する抗ウイルス療法でSustained virologic response (SVR)が得られたのはIL28B遺伝子多型(rs8099917)がメジャーアレル(TT)型のレシピエントのみであった。C型肝炎に対する抗ウイルス療法でSVRが得られる条件は、IL28Bメジャーアレル型であること、肝IFN-stimulated genes (ISGs)の発現が低値であること、HCVのISDR mutationが1以下であることが重要であった。IL28Bメジャーアレル型では肝組織内のISGs発現は、IFNとは無関係で、主にIFN 2/3により制御されている。一方、マイナーアレル型では、他の因子(IFN 4)の関与が示唆された。C型肝炎に対する抗ウイルス療法でSVR率の高いIL28Bメジャーアレル型は、マイナーアレル型に比べてHCC治療後の早期再発率が有意に高く、IL28B遺伝子多型が早期HCC再発の有意な独立した因子と判定された。IL28Bマイナーアレル型の方が、背景肝でのISGsの発現が有意に亢

進するとともに、癌部における Immune-related genes の発現や T リンパ球とマクロファージの浸潤が亢進し、局所における抗腫瘍免疫が高まっていることが示唆された。一方で、IL28B メジャーアレル型ではマイナーアレル型に比べて末梢血 T リンパ球中の regulatory T cell の比率が上昇し、抗腫瘍免疫の低下が示唆された。

#### 1-d. 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 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、感染を確認した。第2症例目での術中のHCV経過を図8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病日には血中に2.6log/mlのHCV-RNAを認め、HCVの再増殖を認めた。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 $5.34 \pm 0.41$   $6.58 \pm 0.63$  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)。

## 2. 肝移植後 B 型肝炎についての臨床研究

### 2-a. HBs 抗原陽性レシピエントに対する高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン製剤(HBIG)とエンテカビルの併用療法の効果

HBs 抗原陽性レシピエントに対する生体肝移植後に、HBIG+エンテカビルを使用したHBV活性化予防法を26例に行った。1年生存率ならびに3年生存率はいずれも73%であった。中央値25.1ヶ月の観察期間内にHBV再発は認めなかった。これらの予防薬による有害事象は認めなかった。HBIG+ラミブジンによる予防策を行った63例と比較して、生存率とHBV再発率のいずれも有意な違いを認めなかった。

### 2-b. HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後 B 型肝炎ウイルス活性化の現状

HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の長期経過について検討した。HBIGの予防投与を行ったHBc抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエント75例中19例(25%)でHBV活性化を認めた。原因は、HBs抗体エスケープ変異株出現が7例、HBIGの投与中断

が8例、不明が4例であった。HBs抗体エスケープ変異株は、肝移植後15.7～54.9ヶ月で活性化し、HBs抗体とHBs抗原が共に陽性であった。HBV活性化早期にエンテカビルを投与した4例は全例でHBs抗原が陰性化したのに対し、他の3例はB型慢性肝炎へと移行した。以上より、HBIG投与によりHBs抗体陽性が維持されている症例でもHBs抗体エスケープ変異株による*de novo* B型肝炎が生じること、発症早期のエンテカビル投与が効果的であることが明らかとなった。

### 2-c. 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の中央値は、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・B型肝炎についての基礎研究

### 3-a. 次世代ゲノムアナライザーを用いたHBV遺伝子解析

HBVの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HBVはいずれも多様性に富んでおり、大部分の多様性は1塩基変異であった。変異はHBV遺伝子のすべての領域に認められた。抗HBV作用を持つ核酸アナログ製剤であるラミブジン、アデフォビル、エンテカビルに対する薬剤耐性変異やプレコア変異、コアプロモーター変異、HBsエスケープ変異を持つウイルスが各症例で種々の割合で存在していることが明らかとなった。これらの薬剤耐性変異株は、治療中の症例だけでなく、未治療症例においても存在しており、核酸アナログ投与によってこれらの耐性変異を持つHBVが選択的に増殖することが薬剤耐性獲得のメカニズムであると推測された。

同手法を用いて、HBc抗体陽性ドナ

ーグラフト中のHBVの遺伝子配列ならびにその多様性について解析を行った。44例のHBs抗原陰性・HBc抗体陽性健康人ドナーの肝臓内に存在するHBVの多様性は、HBs抗原陽性例のHBVと比較して有意に低いことが明らかとなった。重症化に關与することが明らかとなっている、G1896の変異については、44例中39例では99.9%以上の比率で野生型が存在しており、残りの5例においては99.9%以上の比率でG1896A変異型が存在しており、混在している症例は認めなかった。HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者から、免疫抑制状態においてHBVが再活性化した症例の血中HBVを同様に解析した結果、やはり多様性は低く、G1896の野生型か変異型かのどちらかが相互排他的に存在していた。以上の結果より、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性者の肝臓内に潜伏感染しているHBVの多様性は極めて低いことが明らかとなった。

### 3-b. 次世代ゲノムアナライザーを用いたHCV遺伝子解析

C型慢性肝炎症例においてもHBVの場合と同様に、血中ならびに肝臓内に存在するHCVクローンの次世代ゲノムアナライザー解析を行った。その結果、血中と肝臓内に存在するHCVは多様性に富んでおり、いわゆるquasispeciesの全容が明らかになった。Shannon entropy値で計算される

genetic complexityについて、治療前においてはインターフェロン感受性例と非感受性例では相違は認めなかった。しかしながら、治療開始1週間後には、インターフェロン感受性例では著明なgenetic complexityの低下を認めることが明らかになった。さらに、HCVに対するプロテアーゼ阻害剤やポリメラーゼ阻害剤などのDAAに対する薬剤耐性変異の存在について解析した結果、これらの薬剤を投与していない症例全例で種々の割合で薬剤耐性変異をもつHCVが存在していることが明らかになった。

さらに、HCV陽性肝移植症例における血中ならびに摘出肝臓内における次世代ゲノムアナライザー解析を行った。その結果、血中と肝臓内に存在する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臓内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臓内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。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-c. C型肝硬変肝癌発症・非発症サンプルのプロテオーム解析

臨床サンプルの大規模比較定量解析システムの構築に関しては、アミン特異的安定同位体標識タグである iTRAQ 試薬を導入し、一度に 4 検体を同時定量することが可能になった。また iTRAQ 試薬による定量解析を複数回行うことで、4 検体以上の比較定量を行うことが可能であるが、実際に、複数回の解析データを統合して解析を行うために、Proteome Discoverer (version 1. 3)を導入し、32 検体同時に解析することができることを確認した。

次に C 型肝硬変・肝癌非発症サンプル 5 検体、C 型肝硬変・肝癌発症サンプル 5 検体、正常肝サンプル 2 検体について定量プロテオーム解析を行った。その結果、1833 個のタンパク質が同定された。そのうち、C 型肝硬変・肝癌非発症サンプルと C 型肝硬変・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-d. 移植後ウイルス血を呈する宿主因子の探索とウイルス増殖予防法の開発

(1) 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。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。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。次に、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。さらに、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。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-1 $\alpha$ )なども存在した。これらの結果から、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た。

(2) 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。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。一方、VLDLR遺伝子をノックアウトした細胞では低酸素条件で培養してもHCV感染の増加は見られないことも明らかになった。このVLDLRを介したHCV感染にCD81は必要ない事が分かった。これらの結果から、生体内組織の酸素分圧を考慮すると、肝臓へのHCV感染は通常の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。

## 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ペグインターフェロン+リバビリン療法の治療成績は満足できるものではなく、肝移植成績改善のために、より有効で有害事象の少ない治療法の確立が急務であると考えられた。治療効果予測因子の解析結果から、HCV遺伝子型非1bに対する治療成績は非常に良好であること、IL-28B遺伝子多型の組み合わせがSVR達成の因子となることなどが明らかとなり、個々の症例に応じた治療適応や治療法の検討が治療成績を向上させる可能性が示唆された。一方、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。

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有害事象が多いことを明らかになったため、治療効果の改善のためには、テラプレビルを含むDAAの使用が望ましいと考えられた。DAAを加えることによって治療期間が短縮できるため、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、テラプレビルと免疫抑制剤との相互作用を克服する方法として、薬物血中濃度の頻回の測定と治療薬物モニタリングを行った。その結果、シクロスポリンならびにタクロリムスの内服量を個々の症例において適切に調節し、血中濃度が安定したままテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療を行うことが可能であった。この方法は、今後使用可能となる他のDAAにも応用可能であり、DAAの肝移植後症例への安全な使用法が確立できたと言える。さらに、肝移植後C型肝炎症例に対するテラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン治療効果が良好であることも明らかにした。従来行われてきたペグインターフェロン+リバビリンによる1年以上に渡る治療のSVR率よりも明らかに良好なSVR率が得られた。有害事象として、拒絶反応や感染は認めなかったが、全身倦怠感、貧血、高尿酸血症、腎障害を全例に認めた。しかしながら、これらに対する対策法も明らかにすることができ、治療終了後には改善を認めた。これらのことから、

今後はDAA+ペグインターフェロン+リバビリン治療が肝移植後C型肝炎に対する標準治療となると考えられる。

また本研究では、肝移植中DFPPは術中HCVを安全に除去する能力を保持し、特に無肝期以降は血中HCVを検出下限以下にまで除去可能であること、また術後早期血中HCV量が術前値より低値に抑えられることが明らかとなった。しかしこれまでに本療法を行った二例とも最終的にHCV再感染を認めているため、術早期の抗HCV治療の追加が必要と考える。

## 2. 肝移植後B型肝炎についての臨床研究

HBs抗原陽性レシピエントに対する肝移植後にはHBIG+核酸アナログ製剤(エンテカビルまたはラミブジン)にてB型肝炎再発予防が可能である。一方、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植レシピエントに対してHBIGの投与が行われてきたが、HBs抗体エスケープ変異株の活性化によりB型肝炎が発症することが明らかとなった。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・B 型肝炎についての基礎研究

肝移植後 C 型肝炎・B 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 HCV ならびに HBV 解析、肝組織におけるプロテオーム解析、ならびに HCV 感染細胞を用いた *in vitro* での基礎研究を行い、肝移植後 C 型肝炎・B 型肝炎の治療や予防法開発へとつながる多くの新しい知見を得た。

肝移植前後の HBV ならびに HCV の次世代ゲノムアナライザーによる解析により、肝炎ウイルス遺伝子配列の包括的かつ大規模な解析が可能であった。まず、血中と肝組織中の HBV や HCV の存在様式は同様であることを明らかにし、血中でのウイルス遺伝子解析が有用であることが確認された。HBV、HCV ともに、薬剤耐性ウイルスが投与前から低頻度ながら存在する症例が多数認められた。これらの薬剤耐性ウイルスの存在が、肝移植後の予防薬投与下での HBV 再活性化や HCV 治療抵抗性と関連している可能性が予測される。今後、治療効果予測へとつなげていくことが期待できる。

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 HBV 活性化の頻度は、HBIG や HBV ワクチンによる活性化予防を行っている現時点でも高率であることが明らかになっている。次世代ゲノムアナライザーによる肝内潜伏 HBV の解析から、その対策を個別に行うための重要な知見が得られた。すなわち、肝内潜伏 HBV の多様性は極めて低く、均一な HBV が存在していることを明らかにした。このことから、潜伏している HBV の遺伝子解析を行い、増殖力の強い G1896A 変異株や、HBs 抗体エスケープ変異株、核酸アナログ耐性変異株などの存在を同定することが、肝移植後の HBV 活性化予測やその予防策の選択に有用である可能性が示唆された。

C 型肝硬変肝癌発症・非発症サンプルのプロテオーム解析の結果、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、より正確に変動タンパク質群を特定することが期待される。

さらに、*in vitro* での HCV 基礎解析

の結果、低酸素条件下ではウイルスゲノム複製が亢進する一方で、本研究では、感染そのもの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が分かった。この 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が、肝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た。

## E. 結論

肝移植後 C 型肝炎ならびに肝移植後 B 型肝炎対策の現状を明らかにした。これまでの肝移植後肝炎ウイルス対策の効果は十分とは言えず、さらに有効で有害事象の少ない対策法の検討が必要であることが明らかになった。

肝移植後 C 型肝炎に対しては、テラプレビルを含む 3 剤併用療法による安全かつ効果的な治療が可能であった。この結果より、肝移植後 C 型肝炎症例に対しても DAA が使用可能であることが明らかとなり、現時点での肝移植後 C 型肝炎に対する標準的治療法は DAA + ペグインターフェロン + リバビリン治療

へと変化した。その際には、免疫抑制剤の治療薬物モニタリングによる厳密な調節が必要である。

肝移植後 B 型肝炎の予防策は、これまでの HBIG + ラミブジンに、エンテカビルと B 型肝炎ワクチンを加え、さらに有効かつ安全な対策が可能となった。

また、臨床研究と基礎研究の両面から治療効果予測、有害事象予測が可能となってきた。以上の結果を組み合わせることによって、今後、より有効で有害事象の少ない対策法が可能となり、今後、肝移植後 C 型肝炎に対する治療成績向上ならびに予後改善が期待できる。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ikeda A, Shimizu T, Matsumoto Y, Fujii Y, Eso Y, Inuzuka T, Muzuguchi A, Shimizu K, Hatano E, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H: Leptin receptor somatic mutations are frequent in HCV-infected cirrhotic liver and associated with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 146:222-232:2014.
2. Ueda Y, Kaido T, Ito T, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Mori A, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Marusawa H, Chiba T, Uemoto S. Chronic rejection associated with antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2014; 97(3): 344-350.
3. Kikuchi M, Okuda Y, Ueda Y, Nishioka Y, Uesugi M, Hashimoto E, Takahashi T,

- Kawai T, Hashi S, Shinke H, Omura T, Yonezawa A, Ito T, Fujimoto Y, Kaido T, Chiba T, Uemoto S, 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.* 2014; 37(3) :417-423.
4. Nishikawa H, Nishijima N, Arimoto A, Inuzuka T, Kita R, Kimura T, Osaki Y: Effect of nucleoside analog use in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* (in press)
  5. Ueda Y, Yoshizawa A, Y Ogura, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Chiba T, Uemoto S. Plasma cell hepatitis induced by the termination of antiviral therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* (in press)
  6. Inuzuka T, Ueda Y, Morimura H, Fujii Y, Umeda M, Kou T, Osaki Y, Uemoto S, Chiba T, Marusawa H. Reactivation from Occult HBV Carrier Status is Characterized by Low Genetic Heterogeneity with the Wild-type or G1896A Variant Prevalence. *J Hepatol.* (in press)
  7. Ohtsuru S, Ueda Y, Marusawa H, Inuzuka T, Nishijima N, Nasu A, Shimizu K, Koike K, Uemoto S, Chiba T. Dynamics of defective hepatitis C virus clones in reinfected liver grafts in liver transplant recipients; ultra-deep sequencing analysis. *J Clin Microbiol.* 2013; 51(11): 3645-3652.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 上田 佳秀: de novo B 型肝炎 HBV 再活性化予防のために基礎知識 p118-126. 2013 年 9 月 20 日初版発行 医薬ジャーナル社. 編集 持田 智
  11. 上田 佳秀: 移植とウイルス肝炎診断と治療. vol.101-no.9 2013. 1357-1362
  12. 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* 7:e35052:2012.
  13. Osaki Y, Ueda Y, Marusawa H, Nakajima J, Kimura T, Kita R, Nishikawa H, Saito S, Henmi S, Sakamoto A, Eso Y, Chiba T: 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.
  14. 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* 19:32-38:2012.
15. Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, Kudo M: Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: A single-center retrospective study. *Digestion* 84:43-49:2011.
  16. Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Nishijima N, Takahashi K, Osaki Y, Yamashita Y, Inokuma T, Tamada T, Fujiwara T, Sato F, Shimizu K, Chiba T. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One* 6:e24907:2011.
  17. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T. Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 18:e561-567:2011.
  18. 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.
  19. Kawaoka T, Takahashi S, Tatsukawa Y, Hiramatsu A, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Ishiyama K, Ide K, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K. Two patients treated with pegylated interferon/ribavirin/telaprevir triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2014 Jan 2. [Epub ahead of print]
  20. Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe M, Mori A, Ikegami T, Kawagishi N, Ohdan H, Kasahara M, Umeshita K. Impact of rituximab desensitization on blood-type-incompatible adult living donor liver transplantation: a Japanese multicenter study. *Am J Transplant*. 14(1): 102-14. 2014
  21. Ohdan H. Is living donor liver transplantation really equivalent to deceased donor liver transplantation? *Transpl Int*. 26(8): 778-9. 2013
  22. Ohira M, Nishida S, Matsuura T, Muraoka I, Tryphonopoulos P, Fan J, Tekin A, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Ricordi C, Ohdan H, Tzakis AG. Comparative analysis of T-cell depletion method for clinical immunotherapy-anti-hepatitis c effects of natural killer cells via interferon- $\gamma$  production. *Transplant Proc*. 45(5): 2045-50. 2013
  23. Onoe T, Tanaka Y, Ide K, Ishiyama K, Oshita A, Kobayashi T, Amano H, Tashiro H, Ohdan H. Attenuation of portal hypertension by continuous portal infusion of PGE1 and immunologic impact in adult-to-adult living-donor liver transplantation. *Transplantation* 95(12): 1521-7. 2013
  24. 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* 43(7): 732-40. 2013
  25. 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
26. 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
  27. 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. *Intervirolgy* 55(4) 306-10, 2012
  28. Tanimoto Y, Tashiro H, Aikata H, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Takahashi S, Itamoto T, Chayama K, Ohdan H.: Impact of pegylated interferon therapy on outcomes of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma after curative hepatic resection. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):418-425.
  29. Yanai H, Chiba S, Ban T, Nakaima Y, Onoe T, Honda K, Ohdan H, Taniguchi T.: Suppression of immune responses by nonimmunogenic oligodeoxynucleotides with high affinity for high-mobility group box proteins (HMGBs). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jul 12;108(28):11542-11547.
  30. Tashiro H, Ishiyama K, Ohira M, Igarashi Y, Tahara H, Ide K, Onoe T, Tanaka Y, Ohdan H.: Impact of adjuvant immunotherapy using liver allograft-derived lymphocytes on bacteremia in living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2011 Sep 15;92(5):575-580.
  31. Kawaoka T, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Azakami T, Takaki S, Nagaoki Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.: Eradication of hepatitis C virus genotype 1 after liver transplantation by interferon therapy before surgery: Report of three patients with analysis of interleukin-28 polymorphism, hepatitis C virus core region and interferon-sensitivity determining region. *Hepatology Res.* 2011 Nov;41(11):1126-1131
  32. Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Hiraga N, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.: IL28B polymorphism may guide pegylated interferon plus ribavirin therapy even after curative treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):e550-560
  33. Tanaka Y, Tashiro H, Onoe T, Ide K, Ishiyama K, Ohdan H.: Optimization of immunosuppressive therapy based on a

- multiparametric mixed lymphocyte reaction assay reduces infectious complications and mortality in living donor liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 Mar;44(2):555-559.
34. 大段秀樹 「State of the Art 肝免疫と肝臓外科 Liver Immunity and Surgery. 」 *Frontiers in Gastroenterology.* 18(3): 203-213. 2013
  35. 尾上隆司, 高橋祥一, 茶山一彰, 大段秀樹 「肝移植-現状と展望 B型肝炎, 肝硬変に対する肝移植」 *臨床床消化器内科.* 28(9): 1271-77. 2013
  36. Takamura H, Nakanuma S, Hayashi H, Tajima H, Kakinoki K, Sakai S, Makino I, Nakagawara H, Miyashita T, Okamoto K, Nakamura K, Oyama K, Inokuchi M, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Ohnishi I, Kayahara M, Tani T, Arai K, Yamashita T, Kitamura H, Ikeda H, Kaneko S, Nakanuma Y, Matsui O, Ohta T. Evaluation of eligibility criteria in living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma by  $\alpha$ -SMA positive cancer associated fibroblast. *Oncology Report* 30: 1561-1574, 2013
  37. 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* 57: 1484-1497, 2013
  38. 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* 19: 1827-1837, 2013
  39. Yamashita T, Kitao A, Matsui O, Hayashi T, Nio K, Kondo M, Ohno N, Miyati T, Okada H, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Nakanuma Y, Takamura H, Ohta T, Nakamoto Y, Yamamoto M, Takayama T, Arii S, Wang XW, Kaneko S. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014 Feb 23. doi: 10.1002/hep.27093.
  40. Marubashi S, Mori M, et al. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg* 37(9):2202-2210, 2013
  41. Kobayashi S, Mori M, et al. Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(6):1325-1333, 2013
  42. Marubashi S, Mori M, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg* 37(11):2671-2677, 2013
  43. 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.* 2012; 175(1): 138-148.
  44. Marubashi S, Mori M, et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus in de novo liver transplantation: a single center cohort study. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(116): 1184-1188.
  45. Asaoka S, Mori M, et al. Intra-graft transcriptome level of CXCL9 as biomarker of acute cellular rejection after

- liver transplantation. *Journal Surg Res.* 2012; 178(2): 1003-1114.
46. Marubashi S, Mori M, et al. Efficacy of Minimal Dosage of Calcineurin Inhibitor for Living Donor Liver Transplant Recipients with Preoperative Renal Dysfunction. *Hepatogastroenterol.* 2011; 58(106): 508-511.
  47. Marubashi S, Mori M, et al. Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(8):2482-2490.
  48. Kobayashi S, Mori M, et al. Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: Experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein. *Hepatogastroenterol.* 2011; 58(106): 503-507.
  49. 永野浩昭, 森 正樹, 他. 脳死肝移植の現状と問題点 - これからの脳死移植 - *日消病誌*, 2011; 108(5): 735-742
  50. 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.
  51. 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 $\alpha$  and FAM83H in colorectal cancer. *Journal of cell science*, 126 (20), 4721-4731, 2013.
  52. 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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. 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.
  56. 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.
57. 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.
  58. 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.
  59. 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.
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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
  65. 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
  66. 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.
  67. 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
68. 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
  69. 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
  70. 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. 齊藤 俊一、上本伸二他 : Association and Dissociation between Portal Venous and Biliary Ramifications. European Society for Surgical Research, 46th Annual Congress, 2011.5, Aachen, Germany.
  2. 上本伸二他 : 肝癌に対する移植の適応とタイミング . 第 111 回日本外科学会 , 2011.5.25, 東京(紙上開催) .
  3. 海道利実、上本伸二他 : 再発肝細胞癌に対する肝移植の意義 . 第 111 回日本外科学会 , 2011.5.26, 東京(紙上開催) .
  4. 飯田 拓、上本伸二他 : Outcome of adult liver transplant recipients with preoperative portal vein thrombosis . ILTS2011, 2011.6.22-25, Valencia, Spain.
  5. 小倉靖弘、上本伸二他 : Outcomes and risk factors of liver re-transplantation: single center experiences. ILTS2011, 2011.6.22-25, Valencia, Spain.
  6. 上田佳秀、海道利実、小倉靖弘、森章、小川晃平、吉澤淳、秦浩一郎、八木真太郎、宮川文、羽賀博典、丸澤宏之、千葉勉、上本伸二 : HCV 陽性レシピエントに対する肝移植後の長期予後 . 第 29 回日本肝移植研究会, 2011.7.23, 仙台 .
  7. 上本伸二他 : 肝癌集学的治療の中での肝移植の役割 第 47 回日本肝癌研究会, 2011.7.28-29, 静岡 .
  8. 小倉靖弘、上本伸二他 : LDLT Strategies and Procedures at Kyoto University. CAST2011, 2011.9.25-28, Seoul, Korea.
  9. 小倉靖弘、上本伸二他 : Complications of liver transplantation recipient. CAST2011, 2011.9.25-28, Seoul, Korea.
  10. 富山浩司、上本伸二他 : 生体肝移植における MELD スコアと予後の検討 . 第 47 回日本移植学会 , 2011.10.6, 東京 .
  11. 上田佳秀、海道利実、小倉靖弘、小川晃平、吉澤淳、秦浩一郎、八木真太郎、江川裕人、千葉勉、上本伸二 : 肝移植における肝臓内科医の役割 . 第 47 回日本移植学会 , 2011.10.6, 東京 .
  12. 藤本康弘、上本伸二他 : 肝移植における免疫寛容 . 第 47 回日本移植学会 , 2011.10.6, 東京 .
  13. 小倉靖弘、上本伸二他 : 当院の血液型不適合成人生体肝移植術の検討 . 第 47 回日本移植学会 , 2011.10.6, 東京 .
  14. 海道利実、上本伸二他 : Pre- and perioperative risk factors affecting infection after living donor liver transplantation. IASGO2011, 2011.11.11-12, 東京 .

15. 上本伸二他：Current status of liver transplantation for liver cirrhosis and unsolved problem. IASGO2011, 2011.11.11-12, 東京 .
16. 海道利実、上本伸二他：Change and innovation in living donor liver transplantation in Kyoto University. 15th International Congress of the Egyptian Hepato-Pancreato-Biliary Society. 2012.2.10, Egypt.
17. Naoshi Nishida, Takeshi Nagasaka, C.Richard Boland, Tsutomu Chiba, Ajay Goel: Characterization of step-wise accumulation of DNA methylation alterations during human hepatocarcinogenesis. 2011 DDW, 2011.5.9, Chicago, USA.
18. 西島規浩、上田佳秀、丸澤宏之：HBV ゲノム多様性の次世代ゲノムアナライザ解析 . 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京 .
19. 上田佳秀、西島規浩、丸澤宏之、上本伸二、千葉 勉：HBs 抗体エスケープ変異を有する HBV の自然発生頻度と病態形成への関与 . 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京 .
20. 西田直生志、福田善弘、千葉 勉：C 型肝炎関連発癌の初期段階における癌抑制遺伝子の異常メチル化の役割 . 第 47 回日本肝臓学会総会, 2011.6.2, 東京 .
21. 池田敦之、丸澤宏之、千葉 勉：肝癌の発生母地としての肝硬変に潜在する遺伝子異常の次世代ゲノム解析 . 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011.10.4, 名古屋 .
22. Yoshihide Ueda, Hiroyuki Marusawa, Toshimi Kaido, Yasuhiro Ogura, Kohei Ogawa, Atsushi Yoshizawa, Koichiro Hata, Tsutomu Chiba, Shinji Uemoto: Safety and efficacy of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. The Liver Meeting 2011(AASLD), 2011.11.5, San Francisco, USA.
23. Norihiro Nishijima, Hiroyuki Marsusawa, Yoshihide Ueda, Akihiro Nasu, Ken Takahashi, Yukio Osaki, Shinji Uemoto, Tsutomu Chiba: Preexisting resistant mutants and dynamics of resistant populations of HBV to nucleoside analogues determined by massively-parallel ultra-deep sequencing. The Liver Meeting 2011(AASLD), 2011.11.7, San Francisco, USA.
24. 上田佳秀、千葉 勉、上本伸二：肝移植後 C 型肝炎再発対策の現状と今後の展望 . 第 39 回日本肝臓学会西部会, 2012.12.9, 岡山 .
25. Kaido T, Uemoto S, et al : LDLT for HCC: Validation of our expanded criteria. 10th IHPBA, July 4, 2012, Paris, France.
26. 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 .
27. 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.
28. 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.
29. 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．
30. 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．
  31. 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．
  32. 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．
  33. 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．
  34. 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．
  35. 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．
  36. 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．
  37. 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．
  38. 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．
  39. 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．
  40. 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．
  41. 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．
  42. 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．
  43. 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．
  44. 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．
  45. 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．
  46. 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．
  47. 岩永康裕、上本伸二他：当院における膵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．
  48. 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会，2012.11.16-17，

- 福島 .
49. 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 .
  50. 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.
  51. 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 .
  52. 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 .
  53. 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 .
  54. 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.
  55. 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, Dubrin, Ireland.
  56. 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 .
  57. 那須章洋、丸澤宏之、千葉 勉 : 本邦における薬剤耐性 HCV クローン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 .
  58. 恵荘裕嗣、金 秀基、丸澤宏之、千葉 勉、木村 達、大崎往夫：新規 PIVKA-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 .
  59. 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 .
  60. 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 .
  61. 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 .
  62. 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 .
  63. 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.
64. 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ー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.
65. 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.
66. 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.
67. 上田 佳秀、海道 利実、伊藤 孝司、小川 晃平、吉澤 淳、藤本 康弘、森 章、増田 智先、細川 実緒、上杉 美和、端幸代、河合 知喜、松原 和夫、千葉 勉、上本 伸二 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 第31回日本肝移植研究会 熊本 熊本全日空ホテルニュースカイ、2013年7月4日 シンポジウム 3. C型肝硬変治療における肝移植の意義 - 現状の評価と挑戦 -
68. 上田 佳秀、千葉 勉、上本 伸二 肝移植におけるチーム医療の必要性 第31回日本肝移植研究会 熊本 熊本全日空ホテルニュースカイ、2013年7月4日 イブニングセミナー. 肝移植患者の長期管理における各専門内科医との至適連携とは
69. Yoshihide Ueda, Satohiro Masuda, Toshimi Kaido, Takashi Ito, Kohei Ogawa, Atsushi Yoshizawa, Yasuhiro Fujimoto, Akira Mori, Hiroyuki Marusawa, Mio Hosokawa, Miwa Uesugi, Sachiyo Hashi, Tomoki Kawai, Kazuo Matsubara, Tsutomu Chiba, Shinji Uemoto. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation. September 3, 2013. Symposium Invited session (SY05): Liver transplantation for HBV and/or HCV infection. The 13<sup>th</sup> Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST 2013). Kyoto, Japan.
70. 上田 佳秀、千葉 勉、上本 伸二 臓器移植後の肝炎ウイルス対策の現状と問題点 第49回日本移植学会総会 京都、2013年9月7日 臓器横断的シンポジウム 10: 移植後ウイルス感染症への対策
71. 上田 佳秀、増田 智先、上本 伸二 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 JDDW 2013、東京、2013年10月10日 シンポジウム 7. C型肝炎治療の新展開 (第17回肝臓学会大会)
72. 金 秀基、丸澤宏之、千葉 勉 肝幹/前駆細胞を起源とする肝発癌モデルを用いたゲノム異常の網羅的解析 JDDW 2013、東京、2013年10月11日 ワークショップ (第17回肝臓学会大会)
73. 栗山勝利、栗田 亮、児玉裕三. 生体肝移植後の胆管吻合部狭窄に対する内視鏡治療の現況. 第40回日本肝臓学会西部会・パネルディスカッション 岐阜 2013年12月6日
74. 上田 佳秀 HCV 診療の最前線第2回 日本移植学会若手育成教育セミナー 「臓器移植と感染症 その一 : ウイルス感染」 東京 TKP 赤坂ツインタワーカンファランスセンター 8階 8A室 2014年3月1日
75. 田代裕尊, 尾上隆司, 石山宏平, 井手健

- 太郎, 小林剛, 大平真裕, 田原裕之, 田中友加, 大段秀樹: 移植と免疫応答  
肝移植後の免疫応答と感染, 第 26 回日本  
外科感染症学会総会, 神戸,  
2013.11.25
76. 安部智之, 尾上隆司, 石山宏平, 井手健  
太郎, 大平真裕, 田原裕之, 田代裕尊,  
大段秀樹: 生体部分肝移植術が C 型肝炎  
陽性レシピエントの耐糖能に与える  
影響について 第 49 回日本移植学会  
総会, 京都, 2013.9.5
77. 平田文宏, 尾上隆司, 清水誠一, 石山宏  
平, 井手健太郎, 大平真裕, 田澤宏文,  
寺岡義布史, 山下正博, 安部智之, 橋  
本慎二, 森本博司, 佐伯吉弘, 谷峰直  
樹, 小林剛, 天野尋暢, 田代裕尊, 大段  
秀樹: 当院における再肝移植症例の検  
討 第 31 回日本肝移植研究会, 熊本,  
2013.7.4
78. 河岡友和, 高橋祥一, 今村道雄, 菅 宏  
美, 藤野初江, 福原崇之, 小林知樹,  
苗代典昭, 宮木大輔, 三木大樹, 平賀  
伸彦, 柘植雅貴, 平松 憲, 川上由育,  
兵庫秀幸, 相方 浩, 越智秀典, 石山  
宏平, 井手健太郎, 田代裕尊, 大段秀  
樹, 茶山一彰: 肝移植後 C 型肝炎再燃  
に対する IFN 治療効果と 10 年生存率の  
検討. 第 49 回日本肝臓学会総会,  
東京, 2013.6.6
79. 河岡友和, 高橋祥一, 今村道雄, 菅 宏  
美, 藤野初江, 福原崇之, 小林知樹,  
苗代典昭, 宮木大輔, 三木大樹, 平賀  
伸彦, 柘植雅貴, 平松 憲, 川上由育,  
兵庫秀幸, 相方 浩, 越智秀典, 石山  
宏平, 井手健太郎, 田代裕尊, 大段秀  
樹, 茶山一彰: 肝移植後 C 型肝炎再燃  
に対する IFN 治療効果 (3 剤併用を含  
む) と 10 年生存率の検討. 第 31 回  
日本肝移植研究会, 熊本, 2013.7.4
80. 石山宏平, 大平真裕, 井手健太郎, 小林  
剛, 天野尋暢, 田中友加, 田代裕尊, 大  
段秀樹: 肝移植後経過時期に応じた免  
疫療法個別管理の工夫 第 113 回日本  
外科学会定期学術集会, 福岡, 2013.4.12
81. 大段秀樹. 免疫モニタリングに基づく  
臓器移植後免疫抑制の最適化. 第 48 回  
日本移植学会総会, 名古屋,  
2012.9.20-22
82. 尾上隆司, 井手健太郎, 石山宏平, 小  
林剛, 天野尋暢, 田澤宏文, 田中友加,  
五十嵐友香, 森涼子, 菅野啓子, 田代  
裕尊, 大段秀樹. 当院における臓器移  
植法改正後の脳死肝移植登録の状況と  
脳死肝移植の経験. 第 48 回日本移植学  
会総会, 名古屋, 2012.9.20-22
83. 寺岡義布史, 大段秀樹. Salvage  
transplantation の安全性と長期予後の検  
討. 第 30 回日本肝移植研究会, 福岡  
2012.6.14-15
84. 森本博司, 大段秀樹. C 型肝炎に対する  
肝移植における同時性脾摘術とその予  
後. 第 30 回日本肝移植研究会, 福岡,  
2012.6.14-15
85. 大段秀樹. From Bed to Bench and Back:  
肝局在免疫細胞の特殊性の解明と臨床  
応用. 第 97 回日本消化器病学会中国支  
部例会, 広島, 2012.5.26
86. 大段秀樹: 肝移植後の肝癌/肝炎再発に  
対する免疫細胞療法. 第 47 回日本肝癌  
研究会, 静岡, 2011.7.28-29
87. 河岡友和, 高橋祥一, 三木大樹, 越智秀  
典, 田代裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰: 肝  
移植後 C 型肝炎再燃に対する IFN 治療  
と遺伝子多型の関連. 第 29 回日本肝移  
植研究会, 仙台, 2011.7.22-23
88. 大段秀樹: 肝癌 / 肝炎の根治を目指し  
た肝移植後の免疫細胞療法. 第 39 回幹  
細胞治療フォーラム, 東京, 2011.7.21
89. 大段秀樹: 肝臓移植後の免疫モニタリ  
ングに基づく免疫抑制の最適化. 第 28  
回日本 TDM 学会・学術大会, 広島,  
2011.6.18-19

90. 田代裕尊, 相方浩, 谷本新学, 天野尋暢, 大下彰彦, 小林剛, 茶山一彰, 大段秀樹: C型慢性肝炎関連肝細胞癌切除後のPEG-IFN療法による予後改善効果. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.6.2-3
91. 河岡友和, 相方浩, 宮木大輔, 村上英介, 長沖祐子, 高木慎太郎, 平賀伸彦, 柘植雅貴, 平松憲, 脇浩司, 三木大樹, 今村道雄, 川上由育, 高橋祥一, 越智秀典, 田代裕尊, 大段秀樹, 茶山一彰: HCV関連肝細胞癌根治後Peg-IFN+RBV併用療法の効果予測因子からみたIFN治療戦略. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.6.2-3
92. 柿木嘉平太, 酒井明人, 野村能元, 荒井邦明, 加賀谷尚史, 山下太郎, 酒井佳夫, 山下竜也, 水腰英四郎, 本多政夫, 岡田俊英, 高村博之, 谷卓, 太田哲生, 金子周一. 生体肝移植後HCV再感染例におけるIL28B遺伝子多型とIFN治療効果の検討. JDDW 福岡国際会議場 2011年10月20日
93. 高村博之, 柄田智也, 中沼伸一, 岡本浩一, 酒井清祥, 牧野勇, 林泰寛, 中村慶史, 尾山勝信, 中川原寿俊, 宮下知治, 田島秀浩, 大西一朗, 二宮致, 北川裕久, 伏田幸夫, 谷卓, 藤村隆, 萱原正都, 宮本正俊, 太田哲生. 肝癌に対する肝移植の適応と限界 肝細胞癌に対する生体肝移植の適応基準はどうあるべきか第113回日本外科学会総会, 福岡国際会議場 2013年4月12日
94. Kobayashi S, Mori M, et al. Liver transplantation for alcoholic liver cirrhosis. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
95. Hama N, Mori M, et al. Protocol and outcome of ABO incompatible living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
96. Wada H, Mori M, et al. Incidence and management of cytomegalovirus infection after living donor liver transplantation. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
97. Okubo K, Mori M, et al. A case report of the living donor liver transplantation with difficulty in portal veins and hepatic arterial reconstruction. 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
98. Tsuda Y, Mori M, et al. Liver transplantation with modified portal vein anastomosis for the patients with portal vein stenosis (PVS) or thrombosis (PVT). 13th Congress of Asian Society of Transplantation. 2013/9, Kyoto, Japan.
99. 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.
100. 和田浩志, 森正樹, 他. 肝移植後のサイロメガロウイルス感染症対策と現状. 第31回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
101. 小林省吾, 森正樹, 他. 教室におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第31回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
102. 濱直樹, 森正樹, 他. 当科の血液型不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第31回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
103. 津田雄二郎, 森正樹, 他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第31回日本肝移植研究会, 2013/7, 熊本.
104. 津田雄二郎, 森正樹, 他. 肝移植後のサイトメガロウイルス(CMV)感染症対

- 策と現状. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
105. 濱直樹, 森 正樹, 他. ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールと治療成績. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
106. 小林省吾, 森 正樹, 他. 当施設におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
107. 和田浩志, 森 正樹, 他. 門脈再建困難症例に対する再建方法の適応についての検討. 第 49 回日本移植学会総会, 2013/9, 京都.
108. 和田浩志, 森 正樹, 他. 教室における脳死肝移植登録者と肝移植施行症例の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
109. 濱直樹, 森 正樹, 他. 成人肝移植術後長期経過例における腎機能障害の検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013/4, 福岡.
110. 濱直樹, 森 正樹, 他. 改正臓器移植法施行後の脳死肝移植の現状. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
111. 梶原淳, 森 正樹, 他. 脳死肝移植における提供肝に関する当院での検討. 第 68 回日本消化器外科学会総会, 2013/7, 宮崎.
112. 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.
113. 和田浩志, 森 正樹, 他. HCV 陽性肝移植症例に対する肝炎再発予防に対する取り組みと抗ウイルス治療効果. 第 30 回日本肝移植研究会, 2012/6, 福岡.
114. 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.
115. 濱直樹, 森 正樹, 他. 生体肝移植におけるリンパ球クロスマッチの臨床的意義. 第 48 回日本移植学会総会, 2012/9, 愛知.
116. 和田浩志, 森 正樹, 他. IL28B 遺伝子多型による肝移植後 HCV 抗ウイルス治療の効果予測. 第 48 回日本移植学会総会, 2012/9, 愛知.
117. 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.
118. 永野浩昭, 森 正樹, 他. 当院における脳死肝移植の経験とこれからの課題. 第 29 回日本肝移植研究会, 2011/7, 仙台.
119. 丸橋 繁, 森 正樹, 他. 肝移植成績向上のための取り組みと将来展望. 第 29 回日本肝移植研究会, 2011/7, 仙台.
120. 丸橋 繁, 森 正樹, 他. 我が国の肝移植の現状と将来. JDDW2011, 2011/10, 福岡.
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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
127. 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
128. 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
129. 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
130. 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
131. 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.
132. Adachi J, Kuga T, Shiromizu T, Kume H, Muraoka S, Hashiguchi K, Narumi R, 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Kawasaki N, Hirano K, Hara Y, Adachi J, Shiromizu T and Tomonaga T “Biomarker Discovery for Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy using Proteome and Transcriptome Analysis.” THE FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM on Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy & Neutral Lipid Storage Disease, Kyoto, November 26, 2011.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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
142. 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 I $\alpha$  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
143. 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
144. 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
145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. 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
157. 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
158. 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
159. 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
160. 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，稻治 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
161. 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 年大会，東京，2012 年 7 月 26-27 日
162. 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 年大会，東京，2012 年 7 月 26-27 日
163. 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，稻治英生，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 年大会，東京，2012 年 7 月 26-27 日
164. 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
165. 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
166. 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年會，横浜，2011 年 12 月 13-16 日。
167. 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年會，横浜，2011 年 12 月 13-16 日。
168. 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年會，横浜，2011 年 12 月 13-16 日。
169. 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年會 横浜 2011 年 12 月 13-16

- 日 .
170. 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回日本分子生物学年会, 横浜, 2011年12月13-16日 .
171. 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回日本分子生物学年会, 横浜, 2011年12月13-16日 .
172. 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 .
173. 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 $\beta$ 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 .
174. 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 .
175. 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 .
176. 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 .
177. 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 .
178. 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 .
179. 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 .
180. 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 .
181. 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 .
182. 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. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011年10月3-5日 .
183. 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
184. 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．
185. 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：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．
186. 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．
187. 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．
188. 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．
189. 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．
190. 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．
191. 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．
192. 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．
193. 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 $\beta$  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．
194. 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 $\beta$  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．
195. 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
196. 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

197. 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
198. 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

#### **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

