

ゲノムワイド関連解析を用いた革新的な肝移植後肝炎ウイルス再感染予防・
治療法の確立に関する研究

研究代表者 前原 喜彦 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

わが国における肝移植適応疾患の内、C型肝炎は成人に対する肝移植の最も主要な疾患となっている。しかしながら移植後ほぼ全例にC型肝炎は再発するため、これに対する治療は喫緊の課題である。最近非移植後の慢性C型肝炎に関しては、プロテアーゼ阻害剤の使用が有効であることが報告されているが、免疫抑制剤使用下での安全性が確立されていない現状では、従来のインターフェロン(IFN)、リバビリン療法が唯一の治療法である。ヒトゲノム解析の急速な進歩とともに遺伝子多型(SNP)が様々な病態に関与していることが明らかになり、C型肝炎に対するIFN治療の効果に関して、IL28B周辺遺伝子の遺伝子多型が大きな影響を与えていることが知られるようになった。主任研究者は肝移植においてはドナー、レシピエント双方の遺伝子多型のキメラ状態が移植後のIFN治療に重要であることを見出したが、これを全国その他施設共同研究で明らかにするとともに、C型肝炎の重症型である胆汁鬱滞性肝炎や肝線維化進行に関与する因子を明らかにする。また、C型肝炎に対する肝移植成績、インターフェロン治療の成績を多施設の情報をもとに明らかにする。

本研究を行うことにより、以下の効果が期待できる。すなわち、C型肝炎に対する生体肝移植後インターフェロン治療の効果を予測することにより、その適応を判断することができる。これにより、効果の予想される患者のみに治療を行う効率的医療を行うことができ、患者QOLの向上につながる。非常に高価な医療資源であるインターフェロンを、効果が期待されるところに投入することができ、医療経済効果が期待できる。さらに、肝移植後の治療(インターフェロン)を含む、新たな肝炎克服治療指針の確立が期待できる。肝移植における最大の課題は肝炎ウイルスの再感染予防・治療である。今回「ゲノムワイド関連解析を用いた革新的な肝移植後肝炎ウイルス再感染予防・治療法を確立する」ことにより、新たな治療法の開発へとつながる可能性がある。

研究代表者および分担者所属施設から、C型肝炎に対する肝移植症例の臨床データは九州大学に、またDNA含有組織あるいは血液は第三者DNA抽出施設で回収、DNAを抽出し九州大学および国際医療センターへと送付した。これにて計514例のC型肝炎に対する生体肝移植のデータベースを構築し、ドナー198例、レシピエント231例の合計429例のDNAの抽出を行うことができた。臨床データベースの解析から、514例のC型肝炎に対する生体肝移植の後、366例にIFN治療が導入され、216例がVRに、157例がSVRに至ったことが判明した。VR率、SVR率はそれぞれ59.0%および42.9%であった。またIFN製剤は60.4%の症例でPeg-IFN 2b、28.9%の症例で通常型IFN、10.7%の症例でPeg-IFN 2aが使用されていた。治療開始時期および治療量の設定は施設によりそれぞれであった。C型肝炎に対する移植後生存率は、5年および10年後でSVR例ではそれぞれ94.1%および83.0%、非SVR例でそれぞれ79.7%および60.8% ($p < 0.001$)であり、SVRが患者生存率に大きく関わっていることが判明した。対象患者に於いては75.6%の症例がTT型のIL28B遺伝子多型をもち、それ以外のTGあるいはGG型はそれぞれ23.5%および0.9%であった。ドナーおよびレシピエントのIL28B遺伝子多型がTTのものでは有意にSVR率が高率であったが、TGあるいはGGのものではSVR率は非常に低値にとどまった。生体肝移植後の胆汁鬱滞性肝炎は非常に重篤な病態であり、その死亡率は約60-70%といわれている。九州大学における肝移植後胆汁鬱滞性肝炎に於いて、HCVRNAが2週間で7.2logIU/mlに増加することがその発症のリスクファクターであり、同疾患ではHCVRNAのgenetic distanceが極めて小さくなっていることが判明した。また肝移植後胆汁鬱滞性肝炎の病理学的特徴は肝細胞の領域を選ばないバルーニングであることが明らかとなった。

現在までに得られた成果の重要なポイントは、C型肝炎に対して生体肝移植を行った後のインターフェロンの治療効果予測にはドナーおよびレシピエント両者のIL28BのタイプがTTであることが必要であるということである。このことは肝移植の適応を判断する上で非常に重要となる。すなわち、肝移植後の生存率は、非代償性肝硬変のレシピエントの状態が、比較的良好状態で肝移植術を施行した方が明らかに高いことが分かっているが、この場合ドナーのリスクなどを考えると、肝移植後の肝炎制御率というのが大きく肝移植の適応判断に関わってくる。IL-28BがT/Tであれば、より積極的に肝移植を行い、インターフェロン治療を行うことが、患者QOLの向上および医療費の抑制につながることを予想される。現状に於いて、ドナーおよびレシピエントのIL-28BのSNPを測定することにより、C型肝炎に対する肝移植後のインターフェロン感受性を概ね予測することが可能である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

前原 喜彦 九州大学・消化器・総合外科学
教授

溝上 雅史 国立国際医療研究センター・
肝臓病学
センター長

川岸 直樹 東北大学病院・外科学
准教授

具 英成 神戸大学・肝胆膵外科学
教授

猪股 裕紀洋 熊本大学・小児外科学・移植外科学
教授

古川 博之 旭川医科大学・消化器病態外科学
教授

矢永 勝彦 東京慈恵会医科大学・外科学
教授

國土 典宏 東京大学医学部附属病院・
肝胆膵外科・人工臓器移植外科学
教授

島田 光生 徳島大学・消化器・移植外科学
教授

北川 雄光 慶應義塾大学医学部・外科学
教授

藤原 俊義 岡山大学・消化器・腫瘍外科学
教授

永野 浩昭 大阪大学大学院・消化器外科学
准教授

調 憲 九州大学・消化器・総合外科学
准教授

大段 秀樹 広島大学・外科学
教授

江口 晋 長崎大学・移植消化器外科学
教授

竹内 正弘 北里大学・臨床統計学
教授

赤澤 宏平 新潟大学・統計学
教授

森田 智視 横浜市立大学・臨床統計学・疫学
教授

山中 竹春 国立病院機構九州がんセンター・
臨床統計学
室長

武富 紹信 北海道大学・消化器外科分野
教授

副島 雄二 九州大学・消化器・総合外科学
共同研究員

池上 徹 九州大学・肝臓・脾臓・門脈・肝臓
移植外科学
助教

池田 哲夫 九州大学・外科集学的治療学
准教授

A．研究目的

肝移植後 C 型肝炎再発に対する予防・治療方法は非常に多様である。多施設から数百例の臨床データを集積することで、C 型肝炎に対する生体肝移植成績、摘脾術を加えるか否か、免疫抑制剤の投与方法、インターフェロン治療のタイミングと使用する製剤、抗ウイルス治療の成績などを明らかにすることができる。多施設から提供された組織から IL28B の遺伝子多型 (rs8099917、TT、TG、GG) を解析することで、我が国における肝移植患者の IL28B の遺伝子多型の分布割合、最大 9 通りの組み合わせになる肝移植患者のキメラ的 IL28B 遺伝子多型と、インターフェロン治療の効果の関係を解明することができる。これにより C 型肝炎に対する生体肝移植後インターフェロン治療の効果をより予測することにより、その適応を判断することができる。非常に高価な医療資源であるインターフェロンを、効果が期待される患者のみに投与を行う効率的医療を行うことができ、患者 QOL の向上と医療経済効果につながる。また、肝移植後の治療 (インターフェロン) を含む、新たな肝炎克服治療指針の確立が期待できる。肝移植における最大の課題は肝炎ウイルスの再感染予防・治療である。ゲノムワイド関連解析を用いた革新的な肝移植後肝炎ウイルス再感染予防・治療法を確立することにより、特に肝移植後の胆汁鬱滞性肝炎など難治性肝炎再発に対して新たな治療法の開発へとつながる可能性がある。

B．研究方法

我々はこれまでに肝移植症例において、Donor および Recipient の SNP が移植後の IFN 治療効果に有意に相関することを示してきた (Fukuhara T, et al. J Hepatol 2010; Fukuhara T, et al. Gastroenterology 2010)。この結果を臨床応用していくためには、多施設共同研究を行い、IL28B 遺伝子変異解析が肝移植後 IFN 治療の効果予測において有用であることを確実に証明する必要があり、エビデンスの高い日本発の臨床研究結果を得るために多施設共同研究を行う。

研究代表者および分担者所属施設から、C 型肝炎に対する肝移植症例の臨床データは九州大学に、ま

た DNA 含有組織あるいは血液は第三者 DNA 抽出施設で回収、DNA を抽出し九州大学および国際医療センターへと送付し、シーケンスを行うことよりドナーおよびレシピエントの IL28B の SNP が Major あるいは Minor であることが判定可能となる。各施設より回収したインターフェロン治療効果のデータベースを参照することにより、IL28B の SNP が治療効果とどのように相関するのかを多数症例にて判定する。

(倫理面への配慮)

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。説明文書・同意書および同意撤回書は試験責任医師が作成する。また、作成した説明文書・同意書(は試験開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提出する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。本研究では、ウイルス(HCV)の遺伝子検索実験を含んでいる。九州大学における学内規定(九州大学遺伝子組み換え実験安全管理規則および同細則)は、ウイルス拡散防止に関する条目を含み、それに従い適切な取り扱いを行うものとする。また実験は、九州大学遺伝子組み換え実験安全管理規則および同細則に基づき、P2/P2A レベルの実験施設にて、承認された計画調書に従い、安全性の確保に最大限の注意を払って研究を行う。またこれらの検体は実験時にはナンバ化され、実験者に提供された時点で個人情報と隔絶されるようにしている。従って個人情報保護法には抵触しない。ゲノム遺伝子解析については別途ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会について審査の上、所定の手続きをもって患者本人の同意を得たうえで実施する。従って本研究の遂行上、倫理的な問題に抵触することはない。

C. 研究結果

臨床データベースの解析から、514 例の C 型肝炎に対する生体肝移植の後、366 例に IFN 治療が導入され、216 例が VR に、157 例が SVR に至ったことが判明した。VR 率、SVR 率はそれぞれ 59.0% および 42.9% であった。また IFN 製剤は 60.4% の症例で Peg-IFN 2b、28.9% の症例で通常型 IFN、10.7% の症例で Peg-IFN 2a が使用されていた。治療開始時期および治療量の設定は施設によりそれぞれであった。C 型肝炎に対する移植後生存率は、

5 年および 10 年後で SVR 例ではそれぞれ 94.1% および 83.0%、非 SVR 例でそれぞれ 79.7% および 60.8% ($p < 0.001$) であり、SVR が患者生存率に大きく関わっていることが判明した。対象患者に於いては 75.6% の症例が TT 型の IL28B 遺伝子多型をもち、それ以外の TG あるいは GG 型はそれぞれ 23.5% および 0.9% であった。ドナーおよびレシピエントの IL28B 遺伝子多型が TT のものでは有意に SVR 率が高率であったが、TG あるいは GG のものでは SVR 率は非常に低値にとどまった。一方我々は IFN に注目した。IFN は 2013 年に報告された新しいインターフェロンであり (Prokunina-Olsson L, et al. Nat Genet. 45:164-71;2013)、IL28B (IFN 4) および rs8099917 のごく近傍に存在することが示された。そして IFN 4 のうち ss469415590 の SNP がアフリカ系住民に於いて IFN 感受性と関係していることが明らかにされた。そこで我々は、集積症例において ss469415590 の SNP 解析をおこなった。すると rs8099917 における T/T、T/G、G/G と ss469415590 における T/T、T/G、G/G の相同性は 99.0% (303/307) であることが明らかとなった。rs8099917 の場合と同様 ss469415590 に於いても T/T の haplotype をもつものが最も (73.1%) SVR 率が高率であった。

生体肝移植後の胆汁鬱滞性肝炎は非常に重篤な病態であり、その死亡率は約 60-70% といわれている。九州大学における肝移植後胆汁鬱滞性肝炎に於いて、HCVRNA が 2 週間で 7.2logIU/ml に増加することがその発症のリスクファクターであり、同疾患では HCVRNA の genetic distance が極めて小さくなっていることが判明した。また肝移植後胆汁鬱滞性肝炎の病理学的特徴は肝細胞の領域を選ばないパルーニングであることが明らかとなった。

最後に新規薬剤である Direct acting agent (Telaprevir) を用いた治療を 11 例に導入した。治療効果は激烈であり、RVR が 27.3% であったものの EVR および SVR は 90.9% であった。ただし一例に治療 9 週で T54A の mutaion が出現し viral breakthrough を発症した。しかし興味深いことにこの mutated virus は薬剤中止後時間経過とともに消失していった。イボウ高度貧血と腎機能障害が Telaprevir を用いた治療の問題点であった。

D. 考察

現在までに得られた成果の重要なポイントは、C 型肝炎に対して生体肝移植を行った後のインターフェロンの治療効果予測にはドナーおよびレシピエント両者の IL28B のタイプがメジャー/メジャー (TT) であることが必要であるということである。このことは肝移植の適応を判断する上で非常に重要となる。すなわち、肝移植後の生存率は、非代償性肝硬変のレシピエントの状態が、比較的良好状態

(performance status が保たれ、MELD(model for end-stage liver disease) スコアの低い状態) で肝移植術を施行した方が明らかに高い(生存率) ことが分かっているが、この場合ドナーのリスクなどを考えると、肝移植後の肝炎制御率というのが大きく肝移植の適応判断に関わってくる。IL-28B がメジャー/メジャーであれば、より積極的に肝移植を行い、インターフェロン治療を行うことが、患者 QOL の向上および医療費の抑制につながることを予想される。逆に、IL28B にマイナー要素が含まれていた場合は、肝移植後インターフェロン治療が困難になることが予想され、そのためたとえ肝硬変により非常に状態が悪い状態であったとしても、ドナーのリスクおよびその後のグラフト機能を考慮すると肝移植を適応としないという判断も行える可能性がある。多施設からの検体を用いた検討によりこの観察結果がさらに明らかとなった。本研究により得られた結果により、肝移植適応の大きな判断材料となる指針が得られる可能性が高い。最後に今後は Direct acting agent による抗 HCV 治療において治療効果予測因子として IL28B が活用できるのか更なる検討が必要である。

E . 結論

多施設共同研究から、ドナーおよびレシピエントの IL-28B の SNP を測定することにより、C 型肝炎に対する肝移植後のインターフェロン感受性を概ね予測することが可能である。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし。

G . 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, Harimoto N, Yoshizumi T, Soejima Y, Uchiyama H, Ikeda T, Baba H, Maehara Y. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2013.Epub ahead of print.
 - 2) Yoshizumi T, Ikegami T, Toshima T, Harimoto N, Uchiyama H, Soejima Y, Yamashita Y, Shirabe K, Maehara Y. Two-step selection criteria for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Transplant Proc. 2013. 45(9):3310-3
 - 3) Ikegami T, Maehara Y. Transplantation: 3D printing of the liver in living donor liver transplantation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. 10(12):697-8
 - 4) Harimoto N, Shirabe K, Nakagawara H, Toshima T, Yamashita Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Maehara Y. Prognostic factors affecting survival at recurrence of hepatocellular carcinoma after living-donor liver transplantation: with special reference to neutrophil/lymphocyte ratio. Transplantation. 2013. 96(11): 1008-12
 - 5) Harimoto N, Shirabe K, Yamashita Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Maehara Y, Nishie A, Yamanaka T. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Br J Surg. 2013.100(11): 1523-30
 - 6) Yamashita Y, Shirabe K, Tsujita E, Takeishi K, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Utsunomiya T, Maehara Y. Third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. Surgery. 2013. 154(5): 1038-45
 - 7) Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, Harimoto N, Tsujita E, Takeishi K, Aishima S, Ikegami T, Yoshizumi T, Yamanaka T, Maehara Y. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. Ann Surg. 2013. 258(2): 301-5
 - 8) Toshima T, Shimada M, Ikegami T, Utsunomiya T, Ikemoto T, Morine Y, Yoshizumi T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Fairly rare spontaneous disappearance of a hepatic artery aneurysm following living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2013. 19(8): 929-30
 - 9) Ikegami T, Shirabe K, Nakagawara H, Yoshizumi T, Toshima T, Soejima Y, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Maehara Y. Obstructing spontaneous major shunt vessels is mandatory to keep adequate portal inflow in living-donor liver transplantation. Transplantation. 2013. 95(10): 1270-7
 - 10) Yamashita Y, Shirabe K, Toshima T, Tsujita E, Takeishi K, Harimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Ikeda T, Soejima Y, Maehara Y. Risk factors for recurrence after curative resection of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in patients without postoperative interferon therapy Hepatol Res. 2013. 43(12): 1313-20
 - 11) Ikegami T, Shirabe K, Yoshizumi T, Furusyo N, Kotoh K, Kato M, Shimoda S, Soejima Y, Motomura T, Fukuhara T, Maehara Y. Impact of conversion from pegylated interferon- α 2b to interferon- α 2a for treating recurrent hepatitis C after liver transplantation. Transplantation. 2013. 95(6): e38-42

- 12) Yoshiya S, Shirabe K, Matsumoto Y, Ikeda T, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Harimoto N, Maehara Y. Rendezvous ductoplasty for biliary anastomotic stricture after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2013. 95(10): 1278-83
- 13) Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. A high MELD score, combined with the presence of hepatitis C, is associated with a poor prognosis in living donor liver transplantation. *Surg Today*. 2013. 44(2): 233-40
- 14) Kayashima H, Shirabe K, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y. Liver regeneration and venous collateral formation in the right lobe living-donor remnant: segmental volumetric analysis and three-dimensional visualization. *Transplantation*. 2013. 95(2): 353-60
- 15) Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Yoshiya S, Ikeda T, Maehara Y. Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center. *J Am Coll Surg*. 2013. 216(3): 353-62
- 16) Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Toshima T, Motomura T, Maehara Y. One-step reconstruction of the right inferior hepatic veins using auto-venous grafts in living-donor liver transplantation. *Surg Today*. 2013. 43(7): 769-76
- 17) Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Muto J, Ikeda T, Soejima Y, Shirabe K, Maehara Y. Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2013. 43(7): 709-16
- 18) Ikegami T, Shirabe K, Fukuhara T, Furusyo N, Kotoh K, Kato M, Shimoda S, Aishima S, Soejima Y, Yoshizumi T, Maehara Y. Early extensive viremia, but not rs8099917 genotype, is the only predictor for cholestatic hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2013. 43(6): 621-9
- 19) Ijichi H, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Mano Y, Aishima S, Abe K, Honda H, Maehara Y. Clinical usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for patients with primary liver cancer with special reference to rare histological types, hepatocellular carcinoma with sarcomatous change and combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Hepatol Res*. 2013. 43(5): 481-7
- 20) Matsumoto Y, Ikegami T, Morita K, Yoshizumi T, Kayashima H, Shirabe K, Maehara Y. Renoportal anastomosis in right lobe living donor liver transplantation: report of a case. *Surg Today*. 2013. 43(11): 1316-20
- 21) Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, Ikegami T, Yoshizumi T, Baba H, Maehara Y. Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013. 37(3): 318-26
- 22) Takeichi T, Asonuma K, Yamamoto H, Ohya Y, Okumura K, Lee K, Inomata Y. Liver transplant from an ABO-incompatible and hepatitis C antibody-positive but an HCV-RNA negative living donor in a familial amyloid polyneuropathy patient. *Exp. Clin Transplant*. 2013. 11(2): 182-185
- 23) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Sakamoto S, Furukawa H, Fukuzawa M. A national survey of patients with intestinal motility disorders who are potential candidates for intestinal transplantation in Japan. *Proc Transplant*. 2013. 45(5): 2029-31
- 24) Sakurai T, Wada N, Takahashi Y, Ichikawa A, Ikuta A, Furumaki H, Hui SP, Jin S, Takeda S, Fuda H, Fujikawa M, Shimizu C, Nagasaka H, Furukawa H, Kobayashi S, Chiba H. Immunological detection of large oxidized lipoproteins in hypertriglyceridemic serum. *Ann Clin Biochem*. 2013. 50(Pt 5): 465-72
- 25) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M. Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry. *Pediatr Surg Int*. 2013. 29(10): 1065-7
- 26) Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Kobashi Y, Furukawa H. Computed Tomography (CT) Venography Using a Multidetector CT Prior to the Percutaneous External Jugular Vein Approach for an Implantable Venous-Access Port. *J Invest Surg*. 2013. 21(4): 1391-7

- 27) Kato K, Taniguchi M, Iwasaki Y, Sasahara K, Nagase A, Onodera K, Matsuda M, Higuchi M, Nakano M, Kobashi Y, Furukawa H. Central Venous Access via External Jugular Vein with CT-Venography Using a Multidetector Helical 16-Section CT. *J Invest Surg*. 2013.
- 28) Sakatani A, Fujiya M, Ito T, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Tominaga M, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kono T, Furukawa H, Ashida T, Kohgo Y. Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease. *Biomed Res Int*. 2013.
- 29) Ebisawa Y, Chisato N, Okayama T, Tani C, Kono T, Taniguchi M, Furukawa H. Long-term survival of a patient with advanced colon cancer and para-aortic lymph node metastases treated with re-administration of high-dose molecular targeted agent bevacizumab. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013. 40(10): 1401-4
- 30) Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl*. 2014. 20(3): 298-310
- 31) Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S. APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. *Anaesth Intensive Care*. 2014. 42(1): 138-40
- 32) Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D. the Japan Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: Results from a Japanese survey. *Liver Transpl*. 2014.
- 33) Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, Kono T, Imai K, Einama T, Taniguchi M, Kohgo Y, Furukawa H. Cyst infection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: management of a rare complication report of 2 cases. *Pancreas*. 2014. 43(3): 478-81
- 34) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol*. 2013. 49(2): 324-31
- 35) Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, Gocho T, Ito R, Furukawa K, Ishida Y, Misawa T, Yanaga K. Switching from tacrolimus to cyclosporine A for primary biliary cirrhosis recurrence after living-donor liver transplantation. *Int Surg* 2013;98(2):156-9.
- 36) Urano E, Yamanaka-Okamura H, Teramoto A, Sigihara K, Morine Y, Imura S, Utsunomiya T, Shimada M, Takeda E. Pre- and postoperative nutritional assessment and health-related quality of life in recipients of living donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2013. Epub ahead of print.
- 37) Arakawa Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Hanaoka J. Effects of a whey peptide-based enteral formula diet on liver dysfunction following living donor liver transplantation. *Surg Today*. 2014. 44:44-49
- 38) Matsumoto K, Miyake Y, Umeda Y, Matsushita H, Matsuda H, Takaki A, Sadamori H, Nouse K, Yagi T, Fujiwara T, Yamamoto K. Serial changes of serum growth factor levels and liver regeneration after partial hepatectomy in healthy humans. *Int J Mol Sci*. 2013. 14: 20877-89
- 39) Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Nagasaka T, Takaki A, Matsuda H, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, Satoh D, Fuji T, Yagi T, Fujiwara T. Risk factors for acute renal injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transpl Int*. 2013. 26: 842-52
- 40) Yagi T, Nobuoka D, Shinoura S, Umeda Y, Sato D, Yoshida R, Utsumi M, Fuji T, Sadamori H, Fujiwara T. First successful case of simultaneous liver and kidney transplantation for patients with chronic liver and renal failure in Japan. *Hepatol Res*. 2013. (in press): doi: 10.1111/hepr.12122
- 41) Takaki A, Yagi T, Yasunaka T, Sadamori H, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Sato D, Nobuoka D, Utsumi M, Yasuda Y, Nakayama E, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Nouse K, Fujiwara T, Yamamoto K. Which patients respond best to hepatitis B vaccination after a hepatitis B virus-related liver transplantation? *J Gastroenterol*. 2013. 48: 1373-83
- 42) Sadamori H, Yagi T, Shinoura S, Umeda Y, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Fujiwara T. New surgical approach to large splenorenal shunt in living donor liver transplantation: diversion of SMV and SPV blood flow. *J Gastrointest*. 2013. 17: 403-7
- 43) Marubashi S, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Nagano H. Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. *World J Surg*. 2013. 37(9): 2202-2210

- 44) Kobayashi S, Wada H, Hama N, Akita H, Kawamoto K, Eguchi H, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H
Evaluation of safety parameters and changes in serum concentration in liver transplant recipients treated with doxorubicin during the anhepatic period.
Cancer Chemother Pharmacol. 2013. 72(6): 1325-1333
- 45) Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, Kawamoto K, Eguchi H, Doki Y, Mori M, Nagano H.
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. 2013. 37(11): 2671-2677
- 46) 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. 2014. 14(1): 102-114.
- 47) Tatsukawa Y, Takahashi S, Kawaoka T, 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 PEGIFN/RBV/TVR triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation.
Hepatol Res. 2014. Epub ahead of print
- 48) 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. 2013. 95(12): 1521-1527
- 49) Ohdan H.
Is living donor liver transplantation really equivalent to deceased donor liver transplantation?
Transpl Int. 2013. 26(8): 778-779
- 50) 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. 2013. 45(5): 2045-2050.
- 51) Matsushima H, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kuroki T, Eguchi S
The Outcomes of Patients with Severe Hyperbilirubinemia Following Living Donor Liver Transplantation
Dig Dis Sci. 2013. 58(5): 1410-4
- 52) Matsuzaki T, Tatsuki I, Otani M, Akiyama M, Ozawa E, Miuma S, Miyaaki H, Taura N, Hayashi T, Okudaira S, Takatsuki M, Isomoto H, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K.
Significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of hepatitis B virus re-infection after liver transplantation.
J Gastroenterol Hepatol. 2013. 28(7): 1217-22
- 53) Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Tsuji A, Kuroki T
False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza Vaccination in a living donor for liver transplantation
False positivity for the human immunodeficiency virus antibody after influenza Vaccination in a living donor for liver transplantation
Liver Transpl. 2013. 19(6): 666
- 54) Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S
Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients
Hepatol Res. 2014. 44(1): 17-21
- 55) Eguchi S
Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation?
Surg Today. 2013. 43(7): 828-9
- 56) Egawa H, Nakanuma Y, Maehara Y, Uemoto S, Eguchi S, Sato Y, Shirabe K, Takatsuki M, Mori A, Yamamoto M, Tsubouchi H.
Disease recurrence plays a minor role as a cause for retransplantation after living-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A multicenter study in Japan.
Hepatol Res. 2013. 43(5): 502-7
- 57) Tanaka T, Takatsuki M, Soyama A, Torashima Y, Kinoshita A, Yamaguchi I, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S.
Evaluation of immune function under conversion from Prograf to Advagraf in living donor liver transplantation
Ann transplant. 2013. 18: 293-8
- 58) Eguchi S, Takatsuki M, Kuroki T
Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013.
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013
- 59) Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Kang Y, Sakamoto J, Tsuburaya A.

- Combination Chemotherapy with S-1 plus Cisplatin for Gastric Cancer that Recurs after Adjuvant Chemotherapy with S-1: Multi-institutional Retrospective Analysis. *Gastric Cancer*. 2012. 15: 245-251
- 60) Yamada A, Ishikawa T, Ota I, Kimura M, Shimizu D, Tanabe M, Chishima T, Sasaki T, Ichikawa Y, Morita S, Yoshimura K, Takabe K, Endo I. High expressions of ATP-binding cassette transporter ABC11 in the breast tumor are associated with aggressive subtypes and worse disease-free survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013 137:773-782.
- 61) Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina H, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto T, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. A Randomized, Open-label, Phase III Study Comparing Irinotecan with Paclitaxel in Advanced Gastric Cancer Patients without Severe Peritoneal Metastasis after Failure of Prior Combination Chemotherapy using Fluoropyrimidine plus Platinum: WJOG4007 Trial. *J Clin Oncol* (in press)
- 62) Taketomi A, Shirabe K, Muto J, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Ikegami T, Yoshizumi T, Sugio K, Maehara Y. A rare point mutation in the Ras oncogene in hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2013. 43(3): 289-92.
- 63) Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura S, Todo S. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology*. 2013. 57(6): 2314-25
- 64) Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Tsuruga Y, Kakisaka T, Kamachi H, Taketomi A. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in young patients after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013
- 65) Tsuruga Y, Kamachi H, Wakayama K, Kakisaka T, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A. Portal vein stenosis after pancreatectomy following neoadjuvant chemoradiation therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr 28;19(16):2569-73.
- 66) Honda S, Miyagi H, Suzuki H, Minato M, Haruta M, Kaneko Y, Hatanaka KC, Hiyama E, Kamijo T, Okada T, Taketomi A. RASSF1A methylation indicates a poor prognosis in hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int*. 2013 Nov;29(11):1147-52.
- 67) Shibasaki S, Takahashi N, Toi H, Tsuda I, Nakamura T, Hase T, Minagawa N, Homma S, Kawamura H, Taketomi A. Percutaneous transhepatic gallbladder drainage followed by elective laparoscopic cholecystectomy in patients with moderate acute cholecystitis under antithrombotic therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Sep 11. doi: 10.1002/jhbp.28.
- 68) Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, Nakanishi K, Shimamura T, Todo S, Taketomi A. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol*. 2013 Oct 5;11(1):259.
- 69) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuzaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor κ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2013 Oct 15. PMID: 24130164

2. 学会発表

1) 第 99 回日本消化器病学会総会

2013 年 3 月 21-23 日、鹿児島

C 型肝炎治療困難例への対策 生体肝移植後 C 型肝炎再発に対する治療戦略

池上 徹, 調 憲, 前原 喜彦

2) 第 113 回日本外科学会

2013 年 4 月 11 日-13 日、福岡

生体肝移植術後における胆汁うっ滞性 C 型肝炎発症の規定因子の検討

松本 佳大, 調 憲, 副島 雄二, 吉住 朋晴, 池上 徹, 山下 洋市, 相島 慎一, 播本 憲史, 戸島 剛男, 吉屋 匠平, 中川原 英和, 川崎 淳司, 木村 光一, 前原 喜彦

3) 第 113 回日本外科学会

2013 年 4 月 11 日-13 日、福岡

外科領域におけるゲノム研究の進歩 IL28B 遺伝子多型解析による、肝移植後 C 型肝炎再発に対する革新的治療戦略

本村 貴志, 調 憲, 池上 徹, 中川原 英和, 木村 光一, 松本 佳大, 吉屋 匠平, 戸島 剛男, 播本 憲史, 山下 洋市, 内山 秀昭, 吉住 朋晴, 副島 雄二, 前原 喜彦

4) 第 49 回日本肝臓学会総会

2013 年 6 月 6 日-7 日、東京

C 型肝炎の治療最先端 肝移植後 C 型肝炎再発に対する三剤併用療法を含む治療戦略

池上 徹, 調 憲, 前原 喜彦

5) 第 49 回日本移植学会総会

2013 年 9 月 5 日-7 日、京都

HCV 肝炎に対する肝移植 C 型肝炎硬変に対する生体肝移植の総合治療戦略

調 憲, 池上 徹, 吉住 朋晴, 山下 洋市, 二宮 瑞樹, 井口 友宏, 吉屋 匠平, 松本 佳大, 木村 光一, 中川原 英和, 岡野 慎一, 前原 喜彦

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

