

201324028B (別刷 6分冊有)

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

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 坪内 博仁

平成 26(2014)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

1. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究…………… 1
鹿児島市立病院 坪内 博仁

II. 分担研究報告

1. 自己免疫性肝炎に関する研究……………23
済生会今治医療福祉センター 恩地 森一
2. 原発性胆汁性肝硬変に関する研究……………25
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二
3. 劇症肝炎に関する研究……………29
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 持田 智
4. 肝内結石症に関する研究……………45
金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. 平成23年度……………49
2. 平成24年度……………72
3. 平成25年度……………95

IV. 資料

1. 自己免疫性肝炎（AIH）の診療ガイドライン（2013年）…………… 125

V. 研究成果の刊行物・別刷

1. 平成23年度…………… 分冊6-1, 6-2
2. 平成24年度…………… 分冊6-3, 6-4
3. 平成25年度…………… 分冊6-5, 6-6

I. 総合研究報告

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

総合研究報告書

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 院長

研究要旨：自己免疫性肝炎（AIH）では、全国および班内アンケート調査の集計結果に基づき診断指針、治療指針を改訂した。急性発症型、重症例、AIH-PBC オーバーラップ症候群、小児例、肝移植適応例の診療指針を作成した。MINDSのガイドライン作成基準に準じて診療ガイドラインを策定した。患者・家族向けのガイドブック（Q&A）を編集した。AIH-GWASの症例を集積し、抗PD-1抗体、抗PCK-2抗体など診断に有用なマーカーを明らかにした。原発性胆汁性肝硬変（PBC）では、第1回～第15回全国調査までの登録症例8509例をデータベース化した。解析結果を基に、PBCの診断指針、治療指針、診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインの英語版を公表し、患者および家族を対象にしたガイドブックを作成した。UDCAの長期治療成績およびUDCAとベザフィブレートとの併用効果を明らかにした。PBC-GWAS解析により日本人に特有な疾患感受性遺伝子座を2個同定した。gp-210抗体がPBCの進行、治療反応性に関与することを明らかにし、gp-210抗体をキット化した。フラクタルカインとUDCA治療反応性との相関を明らかにした。原発性硬化性胆管炎（PSC）では、PSCおよび自己免疫性膵炎を合併していないIgG4-SCの全国調査結果から、それぞれの臨床的特徴を明らかにし、IgG4関連疾患調査研究班、日本胆道学会と連携して、硬化性胆管炎、IgG4-SCの診断基準を策定した。劇症肝炎では、2011年に作成した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した急性肝不全760例およびLOHF27例を集積した。同基準を用いる際に利用する「成因分類の診断基準」を作成し、その英語版も作成した。on-line HDF、high flow-HDFの高い覚醒効果を示し、急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言を行った。HBV再活性化対策ガイドラインは、日本肝臓学会と協力し、肝臓学会版として改訂された。データマイニング法による予後予測モデルを作成し、E-mailで同モデルを利用できるシステムを作成した。肝内結石症では、第7全国調査の解析から、肝内結石症の背景、再発因子、胆道癌合併率、肝切除および非手術的治療成績を明らかにした。肝内結石症の診療ガイドおよび肝内結石症画像アトラスを刊行した。胆管癌の前癌/早期癌病変であるBilINとIPNBの臨床病理学的特徴を明らかにし、その分類基準を作成した。胆管癌診断マーカーWFA-Sialyl MUC1の同定とキット化に成功した。胆道系腫瘍に特異的な胆汁中miRNA、胆汁中HSPを同定した。FH、AIH、PBC、PSCの肝移植成績および再発因子を明らかにした。各分科会のWG研究を中心にした全体研究により、最新の疫学調査結果に基づいた各疾患の診断基準、治療指針、診療ガイドラインが完成した。対象疾患の調査研究により、疾患感受性、病態、診断、治療に関する重要な知見を得ることができ、今後の難治性の肝・胆道疾患患者の予後向上に大きく寄与することが期待された。

共同研究者

中沼 安二 金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理学
石橋 大海 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
恩地 森一 済生会今治医療福祉センター
国土 典宏 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学
持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科
銭谷 幹男 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科 器官病態・治療学
滝川 一 帝京大学医学部 内科
上本 伸二 京都大学大学院医学研究科外科学
井戸 章雄 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学
森 満 札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座

A. 研究目的

本研究班が行っている自己免疫性肝炎（AIH）・原発性胆汁性肝硬変（PBC）・原発性硬化性胆管炎

（PSC）などの肝内胆管障害・劇症肝炎（FH）・肝内結石症に関する全国調査は、世界的にも貴重な疫学研究である。全国調査および臨床試験の知見を基に、診断基準、治療指針の作成および改訂を行う。基礎的・臨床的研究により、難治例の病態を解明し、新規診断薬および医薬品の開発を進める。対象疾患による肝不全死、肝癌死の回避、適切な移植医療につながる研究を推進する。国民の健康福祉の向上と医療経済の効率化を目指す。

1) AIH

AIH、急性発症型AIHの臨床的特徴および予後を明らかにする。重症度分類の再検討、薬物治療と予後に関する調査により、診断指針、治療指針、診療ガイドラインを完成させる。AIH診療ガイドラインを基に、患者用ガイドブックを作成する。研究班で収集した患者検体を用いてGWAS解析を行う。診断に有用なバイオマーカーを探索する。

2) PBCおよびPSCなどの肝内胆管障害

PBCの臨床的特徴、長期予後、UDCA治療効果を明らかにする。ベザフィブレート使用例、UDCA効

果不十分例に対する治療指針を作成する。全国調査により PSC, IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の実態を明らかにする。PBC 診療ガイドラインの英語版, 患者用ガイドブックを作成する。患者検体を収集し, GWAS 解析を行うことにより, 本邦に特有な疾患感受性遺伝子を同定する。重症度, 予後と関連するバイオマーカーを探索する。

3) FH

新しく策定した「急性肝不全」の成因分類に関する診断基準を作成する。B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する治療指針を明らかにする。on-line HDF の有効性・安全性を検証し, 人工肝補助療法に関する指針を作成する。web で利用できる予後予測のためのオンライン診断システムを確立する。骨髄細胞移植医療, iPS 細胞, HGF を用いた肝再生医療を推進させる。

4) 肝内結石症

肝内結石症の実態, 肝内胆管癌合併例の臨床的特徴, 病理学的発癌プロセスを明らかにする。新規胆管癌マーカーの測定系を確立する。新規 modality を組み入れた診療ガイドラインの策定・改訂を行う。胆管上皮の flat lesion に関する BillN 病理診断アルゴリズムを作成する。肝内胆管癌合併例の画像アトラスを完成させる。

5) 肝移植

対象疾患の肝移植適応基準を策定し, 適正な肝移植医療を推進させる。肝移植成績, 予後, 再発に関する因子を明らかにする。

B. 研究方法

全国調査に基づく診断基準, 治療指針

1) AIH; 全国および班内アンケート調査により, AIH の長期予後, 急性発症型 AIH の臨床的特徴を明らかにする。PSL, AZA, UDCA 治療 3 年以上経過した症例を対象にその予後を明らかにする。解析結果を基に診療ガイドライン (診断指針・治療指針) を完成させる。

2) PBC および PSC などの肝内胆管障害; 第15回 PBC 全国調査結果を解析し, 新規および既登録例, 肝移植症例の予後を解析する。長期経過追跡例のアンケート調査結果, PBC 全国調査から抽出したベザフィブレート使用例の解析結果と合わせて, UDCA 効果不十分例に対する治療指針を作成する。日本胆道学会, IgG4関連疾患研究班との合同調査で集積した PSC (174例), AIP 非合併 IgG4-SC (36症例) の二次調査結果を基に PSC, IgG4-SC の診断基準を策定する。

3) FH; 日本肝臓学会および日本消化器病学会評議員 (552診療科), 日本救急医学会 (463診療科) を対象にした平成23年度全国調査で集積された急性肝不全 288例のデータベースを基に, 成因分類に関する診断基準を策定する。人工肝補助療法に関する実態調査を行い, 調査結果を基に人工肝補助療法に関する指針を作成する。肝移植適応ガイドラインおよび HBV 再活性化対策ガイドラインの検証および改訂を行う。

4) 肝内結石症; 日本消化器病学会および日本消化器外科学会認定施設 (計2639施設) を対象にしたアンケート調査 (2011年) により集積された429例の二次調査を施行する。日本消化器病学会ガイドラインに基づく診療実態に関する第三次調査 (2010~2011年) 結果を踏まえ, 新規 Modality を組み入れた診療ガイドラインを作成する。集積した胆管癌合併および非合併例 (計20例) を用いて画像診断アトラスを作成する。

5) 肝移植: FH, PBC, PSC, AIH の全国調査から肝移植例を抽出し, 肝移植成績, 予後を明らかにする。班内調査から, PBC, PSC の肝移植後再発に関する因子を明らかにする。

病態解析

1) PBC-GWAS では, gp210WG (24施設), 国立病院機構 (31施設), 東京大学人類遺伝学教室の協力により, 新しい疾患感受性遺伝子座を同定する。Replication study により臨床病期, 治療反応性, 肝移植例などの層別化解析を行う。AIH-GWAS では, 班員施設を中心に検体を収集し, GWAS 解析を行う。

2) 胆道系腫瘍に特異的な血清および胆汁中のマーカー, miRNA などを同定し, その臨床的有用性を検討する。

3) 胆管癌の前癌/早期癌病変である平坦型異型病変: 胆管上皮層内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia, BiIN) と乳頭型異型病変: 胆管内乳頭状腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of the bile duct, IPNB) の臨床病理学的特徴を明らかにする。

臨床試験および治療法の開発

1) HBV キャリアの急性増悪に対する早期免疫抑制療法の有効性を明らかにする。WG 施設を中心とした on-line HDF の実態調査結果を基に, on-line HDF の有用性・安全性を検証する多施設共同研究を開始する。

2) 多施設共同研究により UDCA 治療前後の患者血清および, 肝生検標本を収集し, UDCA 治療効果と肝組織フラクタルカイン発現との関連性を明らかにする。

3) 肝不全に対する自己骨髄細胞移植療法, iPS 細胞, HGF を用いた肝再生医療研究を推進する。

4) In vitro にて探索した胆道癌細胞に対する分子標的治療薬の有効性を明らかにする。

(倫理面への配慮)

全国調査個人票の解析はインフォームドコンセントに基づき, 患者の人権擁護を尊重して収集し, 個人情報の秘匿は情報のランダム化後, 倫理委員会の承認を得て行った。疫学調査では「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」, 「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し, 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」に則り, 研究グループ外に個人情報管理者を設置することを含めた厳格な個人情報管理システムを構築し, 研究対象とした登録症例の個人情報漏洩等について十分な配慮を行った。薬剤治療法に関する研究はヘルシンキ宣言に則り, 薬物治験に関する GCP を遵守した。実験動物に

については、動物愛護の精神を尊重し、倫理委員会の承認を得、実験動物ガイドラインに沿って行った。

C. 研究結果

1. 自己免疫性肝炎 (AIH)

1) 全体研究およびワーキンググループ

全国および班内アンケート調査により763例を集積し、長期予後、急性発症型 AIH などの臨床的特徴を明らかにした。PSL, AZA, UDCA 治療3年以上経過した症例を対象にその治療成績を明らかにした。長期予後調査により、AIHは肝硬変に至る前に診断し適切な治療を行えば予後良好であること、症例を選択すれば UDCA 単独でもステロイドと同等の予後が得られる可能性が示唆された。急性発症型 AIH は、血清 IgG が高値を示さない、あるいは自己抗体が陰性・低力価の例が多く、診断困難で予後不良な症例が存在した。全国調査および最近の知見を反映した AIH の診療指針・治療指針の改訂を行い、発表した。

一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等を対象として、我が国の実態や実情を考慮した診療ガイドラインを作成した。急性発症型、重症例、AIH-PBC オーバーラップ症候群の診断指針、治療指針を策定した。東京肝臓友の会会員の意見も参考にし、「患者・家族のための自己免疫性肝炎ガイドブック」を作成した。AIH の病態解析に関するサブワーキンググループを作成し、2回の会合を行った。

2) 個別研究

①病態解析：各種サイトカインやケモカイン・ケモカイン受容体、microRNA やリンパ球抑制マーカー発現と AIH の病態について解析を行った。また、抗 HLA 抗体の病態への関与についても解析を行った。GWAS 研究は、AIH-GWAS では、610検体が収集され、典型例 (285例) を用いて解析の準備をすすめた。

疾患動物モデルでの解析では、マクロファージ、ヘルパー T 細胞、樹状細胞、骨髄由来抑制細胞等の免疫担当細胞および転写因子やサイトカインなどの病態への役割について解析した。

②診断：急性発症あるいはオーバーラップなどの非典型例の診断を中心に、本研究班で作成されたロジスティックモデルや国際診断基準の有用性を解析した。また、新たな自己抗体の候補として抗 PD-1抗体、抗 PCK-2抗体が提唱され、その有用性も示された。

③治療：副腎皮質ステロイドや UDCA の長期予後改善効果、再燃に関与する因子について解析した。また、小児例での治療法と予後についても示された。疾患動物モデルでの解析では、脾臓が新たな治療標的となることが報告された。

2. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

疫学：第15回 PBC 全国調査により、既登録症例2480例と新規登録1145例が登録され、第1回全国調査からの登録症例は8509例となり、これらをデータベース化した。5年生存率は無症候性-PBC 97.9%、症候性-PBC80.3%、10年生存率は各々93.7%、66.7%、20年

生存率は各々84.2%、52.1%であり、各病期で予後は改善していた。肝移植施行141例の移植後生存率は5年生存率86.4%、10年生存率82.0%であった。門脈圧亢進症先行型 PBC は、症候性 PBC 全体の約26%程度を占め、診断時年齢は他の病型に比較して高齢で、診断時組織学的病期Ⅳ期の占める割合が高く、肝細胞癌の合併率が高い傾向にあった。北海道における PBC の罹患率、有病割合は全国に比べやや高く、地域差も存在した。各都道府県の PBC 臨床調査個人票の解析から、最近の実態が明らかにされた。アンケート調査により、PBC と IgG4関連疾患の合併の可能性がある症例11例を登録した。

診断と治療：PBC 診療の標準化を目指し、一般内科医、消化器、肝臓専門医向けの診療ガイドライン、英語版 PBC 診療ガイドラインを作成した。診療ガイドラインを基に、患者向け診療ガイドブックを作成した。PBC 薬物治療についてのアンケート調査により、PBC に対する UDCA の治療方針を明らかにし、UDCA 効果不十分例に対するベザフィブラート追加投与の長期成績を示した。PBC と AIH の overlap 例の解析から、肝炎の活動性の強い例ではステロイド治療に加えアザチオプリンの併用治療が必要であることを明らかにした。進行した PBC 肝では EOB の取り込みに関わるトランスポーター OATP1B3 mRNA の発現の減弱、PBC 肝硬変患者では中心静脈周囲の OATP1B3発現の消失がみられ、EOB-MRI 検査は PBC の病期評価に有用であった。PBC 患者血清中のフラクタルカイン (FRK) 値は、UDCA 治療反応性と相関し、その機序として UDCA が血管内皮細胞からの自然免疫応答性 FRK 産生を抑制的に制御することが示唆された。UDCA 等の治療不応 PBC 症例の約 1/3症例で FRK 治療効果が期待された。

疾患感受性・予後予測：国立病院機構肝ネットワーク研究班、本研究班に登録された PBC 患者を対象に GWAS を実施し、日本人 PBC 発症に関わる新規疾患感受性遺伝子を2個 (TNFSF15, POU2AF1) 同定した。この2つの遺伝子は欧米人で報告されたものとは異なるものの、同一の disease-pathway に位置した。PBC-GWAS により、日本人でも欧米と同様に、17q12-21領域の遺伝子多型が PBC の発症と関連することを明らかにした。胆汁酸代謝関連分子 (OCT1) の遺伝子多型は PBC の黄疸型進行と関連し、胆汁酸代謝に関連した分子 (CTP7A1, HNF4A, PPARGC1A) の遺伝子多型は PBC の進行に関連した。PBC 患者より樹立された自己抗原 PDC-E2特異的 T 細胞クローンの解析から、側副刺激なしで自己抗原に応答する T 細胞は、転写因子 CEBPA, CEBPB, MEIS1, TGIF1で制御されており、さらに上流に位置する遺伝子 ADAM10と PTPN2が PBC の疾患感受性遺伝子または自己応答性 T 細胞の責任遺伝子である可能性を示唆した。

病因、病態：PDC-E2の主要な epitope を含む19アミノ酸の mutated recombinant peptide による解析から、AMA の反応性には PDC-E2の立体構造が重要で

あることを明らかにした。PBC 患者では脂肪酸合成の亢進、脂肪酸 β 酸化の低下がみられた。ベザフィブラートは血清中性脂肪を有意に低下させたが、脂肪酸合成と β 酸化マーカーには明らかな変化は認めなかった。組織学的、免疫組織学的解析から、AIHと比較してPBCでは実質炎、ロゼット形成、エンペリポレーシスおよび炎症細胞浸潤の程度が軽度であり、門脈域周囲における形質細胞はAIHではIgG、PBCではIgM優位であった。PBCの原因として、ウイルスもしくはウイルス関連因子の関与を解析するため、次世代シーケンサーを用いて、直接ウイルスgenomeをシーケンスする方法を確立した。PBCにおけるマイクロRNA(miRNA)の解析から、PBCでは他のウイルス性肝疾患とは全く異なる発現プロファイルを持つことを明らかにした。Toll like receptor (TLR) 3リガンドで刺激された単球が産生するIFN- α と、TLR4リガンドからの刺激とが相俟ってNK細胞が活性化され、自己胆管細胞を破壊することを見出し、PBCの病初期を模倣している系を確立した。NK/NKT細胞はPBCの病初期に抗体産生とT細胞反応性といった獲得免疫系を亢進させ、病態に積極的に関与していることが示唆された。PBCの障害胆管では解糖系から脂肪酸分解系へのエネルギー代謝へと誘導するPGC-1 α /ERR α の核発現を特異的に認め、脂肪酸分解系酵素(CPT2)、酸化ストレスマーカー(8-OHdG)、アポトーシス誘導分子(Bak)も亢進しており、これが胆管消失の要因であることが示唆された。PBCではフォスファチジルコリンの過剰消費による肝細胞内コリンの枯渇、血清コリン値の上昇がみられ、コリントランスポーターのrs683369がPBCの発症、rs683369、rs2282143、rs622342が病態の進行に関与することを明らかにした。エストロゲン肝障害では肝細胞膜トランスポーター(NTCP, OATP1b, MRP2)の発現低下、胆汁酸産生系酵素(FXR α , SHP)の発現亢進がみられることから、胆汁酸やビリルビンの取り込み抑制、さらにFXR α を介する胆汁酸合成抑制の関与が示唆された。ベザフィブラートの胆汁うっ滞改善機序として、1) 主要な排泄トランスポーターの誘導、2) 内因性胆汁酸の合成抑制によるUDCA比率の増加、3) CYP3A4の活性化による疎水性胆汁酸の親水化、の3つの機序が明らかになった。UDCAによる抗胆汁うっ滞、抗炎症作用の機序として細胞傷害性の強い通常の胆汁酸に対するreplacement作用が中心であることが推測された。

肝移植：PBC全国調査により、肝移植群は予測死亡率約80%の段階で施術されており、移植時の余命は約2~3ヶ月であったと推定された。移植後5年生存率は86.7%、10年生存率は84.5%と良好であった。PBC再発例の解析から、肝生検によるPBC再発の診断の困難性および少量ステロイド継続が再発予防に重要であることが示された。PBCに対する生体肝移植術後の予後因子・晩期死因を明らかにした。PBC肝移植症例の解析では、再発率は23%であった。肝移植時の年齢が50歳未満、移植前IgM高値、抗ミトコンドリア

M2抗体高値例にPBC再発率が高く、免疫抑制剤による再発率の相違はみられなかった。PBC生体肝移植後長期経過症例における死因調査から、移植後7年までは生存率はなだらかに低下した後10年目から再び急激に低下している事が明らかになった。全国アンケート調査より、③患者生存率は5年76%、10年80%、15年53%、②患者生存に対する危険因子は、HLA-A, B, DR ミスマッチ、レシピエント年齢62歳以上、ドナー年齢50歳以上、GRWR0.8未満、③1年生存例の18.6%に再発を認めることが明らかになった。東京大学におけるPBCに対する成人生体肝移植自験例の検討から、移植時期の違いにより移植に至った末期PBCの臨床像が変化しており、その要因としてUDCAの臨床導入の関与が示唆された。

3. 原発性硬化性胆管炎(PSC)などの肝内胆管障害疫学調査：2005年以降に診断されたPSC、および自己免疫性膵炎を合併していないIgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC)を対象とした全国調査を行った。PSCと比較してIgG4-SCは有意に男性、高齢者に多く、PSCの年齢分布は若年者・高齢者に2つのピークがあり、IgG4-SCの診断に対する血清IgG4値の感度・特異度は89.5%・87.6%であった。PSCの3年生存率は85.0%、IgG4-SCの3年生存率は90.0%で、IgG4-SCの方が予後良好であった。さらに、高齢PSC(48歳以上)と比較して若年PSC(PSCの年齢中央値である47歳以下)は、診断時IgAが低値、IgMが高値、診断時病期が進行している傾向があり、IBDの合併が多かった。一方、高齢PSCと比較してIgG4-SCは男性に多くIgG・IgG4が高値、IBD・胆道癌の合併はなく予後が良好であった。

肝移植：PSCに対する成人生体肝移植例の検討から、欧米の脳死肝移植と異なり、血縁ドナー由来の肝移植では高率に再発する可能性が指摘された。また、移植後PSC再発を高頻度(43%)に認めるが、5年生存率は94%と非PSC症例と比しても概ね良好であった。

4. 劇症肝炎

全国調査

2010~2012年に発症した急性肝不全およびLOHFの全国調査を実施し、急性肝不全757例(非昏睡型385例、急性型218例、亜急性型154例)とLOHF28例の計785例が登録された。非昏睡型と肝炎以外の症例の増加、急性型におけるウイルス性症例の比率の低下、薬物性症例と成因不明例の増加がみられた。肝炎症例における内科的治療による救命率は、非昏睡型では高値であったが、昏睡型では1998~2009年の症例よりも低率であった。特にB型キャリア例の予後が不良で、免疫抑制・化学療法による再活性化例は根絶されていない。また、肝炎以外の症例は循環不全が主体であり、非昏睡型、昏睡型ともに救命率が低率であった。肝移植は肝炎症例における救命率向上に寄与しているが、実施率は2009年以前の症例と同等であった。

WG-1：2004～2011年に発症した症例のデータを基に、2011年に発表した「我が国における急性肝不全の診断基準」に準拠した「急性肝不全における成因分類の診断基準」を確立した。日本肝臓学会の「HBV 診療ガイドライン」、日本リウマチ学会の「HBV 再活性化予防の提言」の作成に寄与した。

WG-2：後ろ向き研究「B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎に対する早期免疫抑制療法の劇症化予防に関する調査研究」には27施設が参加し、10施設から41症例が登録され、18症例で評価可能であった。副腎皮質ステロイド投与例では、血清ALT値の低下が速やかに肝障害の抑制効果があると考えられたが、非投与群の症例数が少なく、統計学的解析には至らなかった。

WG-3：班員3施設が中心となって、「急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言：high-flow CHDF, on-line HDFによる覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性」を作成した。

個別研究

急性肝不全の診断：北東北における多施設共同研究として「劇症化予知式に基づいた昏睡発現予知、早期搬送システム」を構築した。プロトロンビン時間が80%以下に低下した急性肝疾患症例の昏睡出現率は8.8%であり、予知式作成コホートにおける20.5%に比して低値で、同システムの有用性を明らかにした。

劇症肝炎、LOHFの実態と予後予測：リツキシマブを投与した悪性リンパ腫338症例の解析から、HBs抗原陰性の既往感染例は男性およびaggressive lymphomaの症例で高率で、その再活性化率は5.2%であることを明らかにした。肝性脳症出現時ないし急性肝不全診断時を起点としたプロトロンビンindex slope (PIS)の意義を検討し、非昏睡型症例ではPISと予後との関連は見られなかったが、昏睡型症例では3日以降のPISに救命例と死亡例では差異が認められ、急性肝不全における新規予後予測因子となる可能性を示した。劇症肝炎およびLOHFの予後予測法として、データマイニングの手法である決定木法、RBF法、BP法を利用した4種類の予後予測モデル（基本モデル）にこれらを複合して予測死亡率を算出する「ハイブリッド型統合モデル」を完成させ、その有用性を明らかにした。これらモデルのCプログラムを利用して、各医療機関が患者データをE-mailで登録した場合は、埼玉医科大学のサーバーで5種類の予測死亡率を算出し、これを返却するスタンドアローンシステムを確立した。

内科的治療および肝移植の実態：B型急性肝不全に対する免疫抑制療法の有用性を評価し、急性感染例およびキャリア例において早期に肝炎鎮静化および肝機能回復が得られることを明らかにした。血漿交換は凝固因子の補充に意義があり、蛋白結合性毒性物質の除去には血液濾過透析が有用で、通常の方法もon-line法と同等に高い昏睡覚醒を発揮できた。妊娠中に急性肝不全に至り、on-line HDF後に軽快した症例のHBV遺伝子解析から、妊娠による免疫応答の変化が急性増

悪と関連する可能性を指摘した。2013年3月末までに脳死肝移植待機リストに登録された劇症肝炎191例の解析を行い、これら症例の待機生存期間は中央値が30日で、最近の症例に限定すると、その短縮は見られていなかった。

新規治療法の開発に向けた基礎的研究：マウス四塩化炭素障害肝モデルを用いて経時的に単離したマクロファージにおける遺伝子発現解析を行い、浸潤マクロファージはM1からM2に形質転換し、Gpnmb（オステオアクチビン）がこれに関与する可能性を提唱した。ガラクトサミンとエンドトキシンによるラット急性肝不全モデルにおいて、ADAMTS13の血中での活性は肝不全の進行とともに低下するが、肝におけるmRNA発現は増加し、肝および血中の抗原量は保持されていた。BakとBaxの両者を肝細胞特異的にノックアウトしたマウスでは遅発性の肝細胞死が出現するが、この過程はネクローシスではなく、Bak/Bax以外のカスパーゼ活性に依存したアポトーシスが関与した。ヒトiPS細胞を成熟した肝細胞へ分化誘導するアプローチを行い、28種類のヒトiPS細胞株から肝細胞分化指向性株を選択し、その分子機序として核内受容体の関与が示唆された。肝再生医療に際して、供給源となる間葉系の細胞を選別するための基礎的検討を行い、脂肪組織由来の間葉系細胞は組織因子活性が高度であり、経静脈的投与により肺の微小循環障害から致死的経過を辿る場合があることがマウスモデルで明らかになった。

5. 肝内結石症

疫学・予後調査 WG：第7期全国調査の解析から、結石遺残例22%、結石再発例6%、胆道癌合併は2.3%であることを明らかにした。患者の高齢化、肝内型の増加、ビリルビン結石の再増加、非手術的治療の増加がみられた。肝切除の短期成績が良好であるのに対し経乳頭の内視鏡的治療の短期成績は不良であり、内視鏡治療症例では経過中の胆道狭窄と胆道拡張が結石再発の有意な危険因子であった。

診断・治療 WG：2009年に発表された日本消化器病学会の胆石症診療ガイドラインの活用動態に関する調査結果から、①肝内結石症の背景として胆道系の手術既往例が過半数を占め、②バルーン内視鏡を用いた経十二指腸的アプローチによる治療例の増加が明らかであり、それらの実情を考慮した胆石症診療ガイドライン改訂の必要性を示した。また、肝内結石症の診療ガイドとIgG4関連硬化性胆管炎の診断基準を作成した。発癌予知（画像診断）WG：従来型のmodality（ERC、PTC(S)など）では肝内結石症に合併する肝内胆管癌の早期発見は不可能であり、新たなmodality（MD-CT、FDG-PET、Diffusion MRI、Perfusion CT）の有効性評価も確立されていないことから、鑑別診断情報を提供することを目的に、肝内胆管癌合併/非合併の肝内結石症画像アトラスを作成した。

発癌 WG：胆管内乳頭状腫瘍（IPNB）の病理学的特徴を明らかにした。前癌/早期癌病変であるBillinと

IPNBにおけるKRAS, GNAS 遺伝子変異の検討から、肝内結石症からの発癌の約1/3は腺癌と同様に早期段階でのKRAS 変異を経由すること、乳頭型異型病変の発生には腺と同様にGNAS 変異が関与する可能性を明らかにした。

個別研究

疫学・予後：肝内胆管癌偽陽性症例では、高齢男性・左葉例が約70%、肝内結石合併例・胆道治療歴・肝萎縮・腫瘍マーカー異常例は15~25%、生検施行例6%、細胞診施行例25%、葉切除が約70%、肝不全等の重大な合併症や手術関連死亡は無かった。上五島地区の肝内結石症の全胆石症に占める割合は2010年~2013年で3.9%で減少傾向にあり、1970年以降の生年者に肝内結石症新診断例がなく、今後有病率の低下が予測された。

診断・治療：胆道再建術後の肝内結石症27例の検討では、治療後の平均観察期間6年(1-13年)で22%に結石が再発し、結石の局在、肝萎縮の有無、胆管狭窄の有無に配慮した治療により良好な治療経過が得られた。肝内結石症に対する腹腔鏡下肝切除は従来の開腹手術よりも安全で低侵襲であった。ダブルバルーン(DBE)内視鏡によるERCPの成績を検討し、結石除去には成功しているが再発、胆管炎を繰り返す症例があり、経皮経肝胆道鏡(PTCS)同様、根治性には難点が認められた。

発癌・治療：胆汁中 lysoPC は胆管上皮細胞に対し酸化ストレスを誘導し、DNA 傷害を惹起する可能性を示した。lysoPC は G2A の発現を誘導し、G2A のリガンドである ox-FFA は lysoPC との併用で強い細胞障害性を有した。胆汁酸投与による肝再生促進には合成酵素誘導による肝内 GSH 濃度の上昇と oatp1 の発現減少が寄与しており、肝内 GSH 増加作用のある薬剤は肝再生促進に作用する可能性を示した。胆汁酸刺激による肝細胞表現型の変化を LC-MS/MS 同時絶対定量法にて検討し、胆汁酸刺激による酸化ストレスが GSH 合成を促進させ、細胞保護作用をもたらす可能性を示した。TGF- β を投与した胆管癌細胞株においてオートファジー阻害剤添加群での EMT 関連遺伝子(vimentin) の発現低下が有意に認められ、胆管癌手術検体において、オートファジー関連分子 ambra-1 と EMT 転写因子 snail の発現に有意な関連性を認めた。胆管癌検出に有用な糖タンパクマーカー、WFA-MUC1 の発見および簡易測定キットの開発に成功し、WFA-MUC1 と CA19-9 とのコンビネーション解析にて、胆管癌診断精度が向上することを確認した。胆汁中に胆道系腫瘍に特異的な 2 つの miR-451 及び miR-486 を同定し、それぞれの機能解析を行った。

D. 考 察

全国調査により、AIH, PBC, PSC, FH, 肝内結石症の症例が蓄積され、長期予後、治療効果の解析も可能となった。特に PBC 全国調査(総登録数8509)および GWAS 解析データは本邦の貴重なデータベースであり、種々の研究成果が欧米の論文に記載され、高い

評価を得ている。全国調査の結果を基にして、すべての対象疾患に関して、診断指針、治療指針および診療ガイドラインを作成できた。各対象疾患の診断基準は、わが国の最新の実態に合わせて策定されているのみならず、海外の診断基準と整合性を図っており、治療成績を比較することが可能となった。また、難治例に対する適切な肝移植適応基準の策定により、適正な臓器移植医療を推進する基盤を作成することができた。

IgG4-SC など IgG4 関連疾患は本邦から発信された新しい疾患概念であり、その位置づけを確立した。胆管癌の前癌病変に関する研究班の病理組織分類は WHO blue block に採用され、国際的な評価を受けている。PBC に対する UDCA, ベザフィブラートは本邦から発信された治療薬であり、その有用性を明らかにすることができた。PBC-GWAS 解析では、本邦患者に特異的な疾患感受性遺伝子を同定し、欧米患者との相違と disease pathway としての共通性を明らかにし遺伝学的研究の進展に寄与した。AIH, PBC の診断、病態に関係する有用なマーカーを多数明らかにすることができた。肝内結石症に対する手術的治療および非手術的治療の適応および問題点を明らかにすることができた。また、合併する肝内胆管癌の診断に有用なマーカーをキット化するまでに至った。肝再生療法、分子標的治療薬に関する基礎的研究が進んだ。

疾患の啓蒙を目的として、診療ガイドラインを基に PBC および AIH について患者、家族用のガイドブックを作成できた。PBC 診療ガイドラインは Minds ホームページに掲載され、高い評価を得た。PBC 診療ガイドラインとガイドブックは難病対策ホームページにも掲載した。公開成果報告会を開催し、本研究班の研究成果を広く一般に公開した。劇症肝炎および LOHF の予後予測法として、「ハイブリッド型統合モデル」を作成し、これらモデルの C プログラムを利用して、各医療機関が患者データを E-mail で登録し、埼玉医科大学のサーバーで 5 種類の予測死亡率を算出し、これを返却するスタンドアローン・システムを確立した。今後、このシステムの有用性を評価した後に、クライアント / サーバー・システムないしブラウザー / サーバー・システムとして公開する予定となっている。

一方、「B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価」(前向き研究)は症例が集積できるめどが立たず、後ろ向き研究を追加したが、全体の症例数が不足し、十分な解析に至らなかった。AIH-GWAS 解析は、症例は集積されたものの、解析に必要な目標症例数には達しなかった。On-line HDF の有用性を明らかにし、急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言を行うことができたが、On-line FDF の標準化と普及は今後の課題となった。HGF の臨床応用、ヒトへの自己骨髄細胞投与療法、ヒト iPS 細胞から機能性肝細胞への分化誘導など肝再生療法の基礎的研究を進め一定の成果が得られたが、今後も研究の継続が

必要である。

策定した AIH, PBC, FH, 肝内結石症の診断基準, 治療指針は今後もその有用性を評価し, 改訂を進めていく必要がある。肝炎以外の急性肝不全, IgG4-SC など新たな疾患概念に基づく症例が集積されつつあり, 今後さらに解析が必要となる。FH では, 再活性化例を含む B 型キャリア例と肝炎以外の症例は予後不良の状況が続いており, 治療体系の確立が課題である。PBC に関しては, 薬物治療や肝移植に対する予後不良症例の予測と対応が今後大きな問題であり, 新規の薬物治療の開発が必要と考えられる。肝内結石症では, 肝内胆管癌の合併を早期に診断する画像診断を含めた新たな診断法の確立が求められている。

総じて, 疾患に関連する遺伝因子と環境因子の解明, 発症予防対策, 早期診断による重症化の阻止, 難治例における慢性肝不全への進展および発癌の阻止と肝移植まで, 一連の疾病対策をふまえて作成された診療ガイドラインは, 国民の健康福祉の向上とともに効率的な医療対策を可能にすると思われる。

E. 結 論

各分科会の WG 研究を中心にした全体研究により最新の疫学調査結果に基づいて各疾患の診断基準, 治療指針, 診療ガイドラインが完成した。対象疾患の解析により, 疾患感受性, 病態, 診断, 治療に関する重要な知見を得ることができ, 新規診断薬, 治療法の開発につながった。今後, 難治性の肝・胆道疾患患者の予後向上に大きく寄与することが期待された。

F. 研究発表

(研究代表者)

坪内 博仁 (劇症肝炎分科会)

1. 論文発表

- ・ Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(1):43-50.
- ・ Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology.* 2013;57(5):1942-9.
- ・ 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. *Hepatology Res.* 2013;43(5):502-7
- ・ Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute

presentation. *Hepatology Res.* 2013;43(6):630-8.

- ・ Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Onishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatology Res.* 2013;43(2):97-105.
- ・ Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute Liver failure in Japan: Definition, Classification, and Prediction of the Outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849-861
- ・ Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol.* 2012;47(6):664-77
- ・ Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakayama N, Oketani M, Umeshita K, Uemoto S, Mochida S, Tsubouchi H, Kokudo N. Outcomes after living donor liver transplantation for acute liver failure in Japan: results of a nationwide survey. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1069-77
- ・ Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatology Res.* 2012;42(7): 627-36
- ・ Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada SI, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan: Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. *Hepatology Res.* 2012;42(1): 68-75
- ・ Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamura M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Tani M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E,

- Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. *Am J Hum Genet.*2012; 91(4): 721-728
- Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*2012; 19(5): 536-42
 - Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, Takami Y, Moriuchi A, Sakiyama T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat. *Biochem Biophys Res Commun.*2011; 407(1): 163-8
 - Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H. Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatology Res.*2011; 41(9): 805-812
 - Oda K, Ido A, Tamai T, Matsushita M, Kumagai K, Mawatari S, Saishoji A, Kure T, Ohno K, Toyokura E, Imanaka D, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Hashiguchi T, Tsubouchi H. Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Oncol Rep.* 2011;26(5): 1227-33
 - Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Novel classification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome. *J Gastroenterol.*2011; 46(9): 1127-35
 - Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.*2011; 46(9): 1136-41
 - Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety. *J Transl Med.*2011;9:55
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 内分泌・代謝領域の「難病」とその克服に向けた取り組みの現状と展望 難治性の肝・胆道疾患の診療の進歩 内分泌・糖尿病・代謝内科 37(5):519-526, 2013
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 自己免疫疾患・炎症性疾患の免疫異常 原発性胆汁性肝硬変と自己免疫性肝炎 *medicina* 50(3):450-453,2013
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 薬剤臓器障害とその対策 薬物による劇症肝炎の現状と対策 成人病と生活習慣病 43(3):406-410, 2013
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎と de novo B 型肝炎 *Annual Review 消化器*2013:120-125, 2013
 - 井戸章雄, 坪内博仁: 肝細胞増殖因子 (HGF): 発見から医薬品化へ 鹿児島大学医学部医師会雑誌 32:36-37,2012
 - 井戸章雄, 坪内博仁: 肝・胆・膵疾患 VIII-3 劇症肝炎 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013 :430-436, 2012
 - 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎の現況と治療 *Annual Review 消化器* 2012:127-133, 2012
 - 井戸章雄, 坪内博仁: 劇症肝炎 消化器疾患診療のすべて: 248-249, 2012
 - 桶谷 眞, 坪内博仁: 質疑応答「de novo B 型肝炎の現状・留意点 日本医事新報 4589:54-55, 2012
 - 桶谷 眞, 坪内博仁: 特殊な病態における B 型肝炎に対する対応 抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬による HBV 再活性化とその対応 新時代のウイルス型肝炎学 - 基礎・臨床研究の進歩 - (日本臨床増刊号) 69:520-525,2011
 - 中沼安二, 石橋大海, 滝川 一, 坪内博仁: PBC の新しい病期・活動度分類の提案 日本消化器病学会雑誌 108:1817-1822, 2011
 - 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: ウイルス肝炎と免疫 (1)B 型肝炎と免疫 b.de novo B 型肝炎 *臨床消化器内科* 26:1531-1536, 2011
 - 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: 免疫抑制療法に伴う de novo B 型肝炎 *リウマチ科* 46:427-433, 2011
 - 桶谷 眞, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁: オカルト HBV 感染と対策 - 消えたはずの B 型肝炎ウイルスがよみがえる - 日本病院薬剤師会雑誌 47:1241-1245, 2011
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 8. 劇症肝炎の現況 *Annual Review 消化器* 2011:160-165, 2011
 - 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: II 肝臓 6. 劇症肝炎の現況と治療 *Annual Review 消化器* 2012:127-133, 2012
 - 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: II 肝臓 8. 劇症肝炎の現況 *Annual Review 消化器* 2011:160-165, 2011

2. 学会発表

- ・ Kumagai K, Ido A, Tabu K, Kure T, Mawatari S, Ohno K, Oda K, Saishoji A, Imanaka D, Tamai T, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Osteoactivin is expressed in CD68-positive macrophage exhibiting phagocytosis, and possibly stimulates repair progresses in the injured liver. AASLD The Liver Meeting 2011 San Francisco
- ・ Nakamura M, Ito M, Kondo H, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Tanaka A, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Komaori A, Harada K, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Onishi S, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Positive anti-GP210 antibodies is a significant risk factor for bile duct loss, hepatitis and poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment that lead to more severe progression in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. AASLD The Liver Meeting 2011 San Francisco
- ・ Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, Abe M, Miyake Y, Kikuchi K, Ohira H, Zeniya M, Yamamoto K, Ishibashi H, Onji M, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: a rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan. AASLD The Liver Meeting 2011 San Francisco
- ・ Nakayama N, Oketani M, Tsubouchi H, Kawamura Y, Mochida S. The decision tree algorithms established in combination with self-organizing map analysis to estimate possible causes of acute liver failure in patients with indeterminate etiology. AASLD The Liver Meeting 2011 San Francisco
- ・ 熊谷公太郎, 井戸章雄, 坪内博仁: 急性肝不全昏睡型に対する on-line HDF の有用性よ組み換えヒト HGF による新規再生医療。第40回 日本肝臓学会西部会 パネルディスカッション 1 岐阜
- ・ 田中 篤, 坪内博仁, 滝川 一: 原発性硬化性胆管炎・IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査。第49回 日本肝臓学会総会 ワークショップ 4 東京
- ・ 小田耕平, 宇都浩文, 大野香織, 梶 一晃, 大野彰彦, 今中 大, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 玉井 努, 森内昭博, 桶谷 眞, 井戸章雄, 小原 隆, 河野鉄, 坪内博仁: 自己免疫性肝炎患者における血清 Fractalkine 濃度。第49回 日本肝臓学会総会 東京
- ・ 今中 大, 大野香織, 梶 一晃, 小田耕平, 大野彰彦, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 大納伸人, 池田大輔, 中野信亮, 宇都宮興, 井戸章雄, 坪内博仁: モガムリズマブ投与によって de novo B 型肝炎を発症した ATL の2症例。第49回 日本肝臓学会総会 東京
- ・ 井戸章雄, 桶谷 眞, 坪内博仁: B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎の現状。第49回 日本肝臓学会総会 パネルディスカッション 14 東京
- ・ 内木隆文, 桶谷 眞, 坪内博仁, 森脇久隆: 新劇症肝炎肝移植ガイドラインの最近の検証ならびに治療効果判定への応用。第48回 日本肝臓学会総会 ワークショップ 1 金沢
- ・ 中村 稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 田中 篤, 中牟田誠, 太田 肇, 竿代丈夫, 高野弘嗣, 吉沢 要, 小森敦正, 梅村武司, 銭谷幹男, 恩地森一, 橋本悦子, 大平弘正, 山本和秀, 金子周一, 山際 訓, 中尾一彦, 市田隆文, 滝川 一, 前原喜彦, 上本伸一, 國土典宏, 坪内博仁, 溝上雅史, 徳永勝士, 中沼安二, 石橋大海: 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド解析。第48回 日本肝臓学会総会 ワークショップ 14 金沢
- ・ 熊谷公太郎, 井戸章雄, 梶 一晃, 大野香織, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 坪内博仁: 障害肝の修復期に発現する肝マクロファージの欠損は肝障害を遷延化させる。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
- ・ 吉永 遥, 熊谷公太郎, 梶 一晃, 大野香織, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 当科における高齢発症自己免疫性肝炎の検討。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
- ・ 吉永 遥, 熊谷公太郎, 梶 一晃, 大野香織, 小田耕平, 最勝寺晶子, 今中 大, 馬渡誠一, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 当科における高齢発症自己免疫性肝炎の検討。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
- ・ 小田耕平, 熊谷公太郎, 馬渡誠一, 梶 一晃, 最勝寺晶子, 今中 大, 呉 建, 玉井 努, 森内昭博, 宇都浩文, 桶谷 眞, 井戸章雄, 坪内博仁: 当科で経験した de novo B 型肝炎の現状と今後の課題。第48回 日本肝臓学会総会 金沢
- ・ 中村 稔, 伊藤正博, 山本和秀, 大平弘正, 銭谷幹男, 田中 篤, 橋本悦子, 本多政夫, 金子周一, 上野義之, 菊池健太郎, 下田慎治, 小森敦正, 原田憲一, 向坂彰太郎, 滝川 一, 恩地森一, 西原利治, 大西三朗, 坪内博仁, 中沼安二, 石橋大海: 原発性胆汁性肝硬変の自己抗体, 病理学的スコア, 治療反応性と予後の相関解析。第47回 日本肝臓学会総会 ワークショップ 11 東京
- ・ 中山伸郎, 桶谷 眞, 河村佳洋, 名越澄子, 坪内博仁, 藤原研司, 持田 智: 劇症肝炎および LOHF における成因不明の本態: 自己組織化マップ (SOM) による解析。第47回 日本肝臓学会総会 東京
- ・ 森内昭博, 桶谷 眞, 井戸章雄: 劇症肝炎における内科的治療法の変遷と有効性に関する検討。第99回 日本消化器病学会総会 鹿児島

(研究分担者, 分科会長)

恩地 森一 (自己免疫性肝炎分科会)

1. 論文発表

- ・ Abe M, Hiasa Y, Onji M: Dendritic cells in autoimmune liver diseases. *Curr Immunol Rev* 8 : 23-27, 2012.
- ・ Abe M, Hiasa Y, Onji M: T helper 17 cells in autoimmune liver disease. *Clin Dev Immunol* 2013: 607073, 2013.
- ・ Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, the Autoimmune Hepatitis Study Group, a subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan: Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1136-1141.
- ・ Onji M, Autoimmune Hepatitis Study Group. Proposal of autoimmune hepatitis presenting with acute hepatitis, severe hepatitis and acute liver failure. *Hepatology* 2011; 41:497.
- ・ Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H .the Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatology* 2012;
- ・ Yoshizawa K, Matsumoto A ,Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M:Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 56(2):668-676,2012
- ・ Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, Komori A, Yokokawa J, Yoshizawa K, Abe M, Miyake Y, Kikuchi K, Ohira H, Zeniya M, Yamamoto K, Ishibashi H, Onji M, Nakanuma Y, Tsubouchi H, Takikawa H. Primary biliary cirrhosis - Autoimmune hepatitis overlap syndrome: A rationale for corticosteroids use based on a nationwide retrospective study in Japan. *Hepatology* 2011;41(9):877-88
- ・ Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 41: 310-137.
- ・ 恩地森一：急性肝炎ないしは重症肝炎，急性肝不全として発症する自己免疫性肝炎の病態についての提唱 *肝臓* 2011; 52: 327.
- ・ 恩地森一， 銭谷幹男， 山本和秀， 坪内博仁：自己免疫性肝炎の診断指針・治療指針（2013年）. *肝臓* 2013; 54: 723-725.
- ・ 阿部雅則， 恩地森一：PBC-AIH overlap 症候群 別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ N0.13 肝・胆道系症候群（第2版） p244-247, 2010.
- ・ 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編：自己免疫性肝炎（AIH）の診療ガイド

2011: 文光堂， 東京

- ・ 阿部雅則， 恩地森一：非B非C型肝炎—最近の知見 AIHにおける肝癌発生 *臨床消化器内科* 27 (5) : 575-579, 2012
- ・ 阿部雅則， 恩地森一：消化器疾患診療のすべて 原発性胆汁性肝硬変 *日本医師会雑誌*141 特別号2 : S260-S261, 2012.
- ・ 阿部雅則， 恩地森一：原発性胆汁性肝硬変の診断基準と病期分類 臨床に役立つ消化器疾患の診断基準の診断基準・病型分類・重症度の使い方 田尻久男，五十嵐正広，小池和彦，杉山政則編，日本メディカルセンター. p187-192, 2012.
- ・ 恩地森一， 阿部雅則：自己免疫性肝炎診療・研究の現状と今後 *日本消化器病学会雑誌* 2011: 108: 7-20.

2. 学会発表

- ・ 阿部雅則， 眞柴寿枝， 銭谷幹男， 海老沼浩利， 広石和正， 吉澤要， 鈴木義之， 山本和秀， 大平弘正， 青柳豊， 松崎靖司， 森實敏夫， 恩地森一：自己免疫性肝炎の新しい病態への診療上の対応について 第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ， 東京， 2011年.
- ・ 阿部雅則， 眞柴寿枝， 恩地森一：本邦における自己免疫性肝炎の予後. 第50回日本肝臓学会総会 シンポジウム， 東京， 2013年
- ・ 阿部雅則， 眞柴寿枝， 恩地森一：急性発症型自己免疫性肝炎の臨床的特徴. 第17回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション， 東京， 2013年

(研究分担者， 分科会長)

中沼 安二 (原発性胆汁性肝硬変分科会)

1. 論文発表

- ・ Harada K, Chiba M, Okamura A, Hsu M, Sato Y, Igarashi S, Ren XS, Ikeda H, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Monocyte chemoattractant protein-1 derived from biliary innate immunity contributes to hepatic fibrogenesis. *J Clin Pathol* 2011 Aug;64 (8):660-5.
- ・ Harada K, Shimoda S, Ikeda H, Chiba M, Hsu M, Sato Y, Kobayashi M, Ren XS, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Nakanuma Y. Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3 *a* in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):245-53.
- ・ Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y. Application and validation of a new histologic staging and gradingsystem for primary biliary cirrhosis. *J ClinGastroenterol.* 2013;47(2):174-81.
- ・ Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan. *Hepatology.* 2012 Nov 29.

- ・ Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y. Application and Validation of a New Histologic Staging and Grading System for Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2):174-81
- ・ Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum Pathol* 2013; 44(6): 1107-17
- ・ Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y. Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan. *Hepatology* 2013 May;57(5):1942-9
- ・ Nozaki Y, Harada K, Sanzen T, Nakanuma Y. PPAR γ ligand attenuates portal inflammation in the MRL-lpr mouse : a new strategy to restrain cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Med Mol Morphol* 2013 Feb 9.
- ・ Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, Shimoda S, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2013 Jun 14.

2. 学会発表

- ・ K Harada, Y Nozaki, Y Nakanuma. PPAR γ ligand attenuates peribiliary inflammation in MRL-lpr mouse-new applicable strategy to restrain the cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. AASLD The Liver Meeting 2011(San Francisco, USA, November 4-8, 2011)
- ・ Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Nakanuma Y. Validation of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. AASLD The Liver Meeting 2012 (2012.Nov.9-13, Boston, USA)
- ・ Harada K, Kakuda Y, Nakanuma Y, et al. Clinicopathological significance of serum fractalkine and its regulation by ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. AASLD The Liver Meeting 2013
- ・ Harada K, Nakanuma Y. Alteration of energy metabolism and subsequent oxidative stress in the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. AASLD The Liver Meeting 2013
- ・ 原田憲一. ランチョンセミナー：原発性胆汁性肝硬変の新病期分類と活動度分類. 第113回日本消化器病学会北陸支部例会（金沢，2011年11月13日）
- ・ 原田憲一，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の新しい病期分類および活動度分類の肝生検への応用. 第47回日本肝臓学会総会（御台場，東京，2011年6月2日，3日）
- ・ 原田憲一，中沼安二. ワークショップ：胆管系の病理：最近の展開. ヒト胆管細胞におけるエストロゲン関連分子の発現. 第100回日本病理学会総会 横浜パシフィコ 2011年4月28日～30日
- ・ 原田憲一，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の障害胆管におけるエストロゲン関連受容体 α と活性化補助因子の発現. 第101回日本病理学会総会（2012年4月26日～28日，東京）
- ・ 原田憲一，角田優子，中村稔，下田慎治，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の患者血清中 Fractalkine 値と臨床病理学的因子との関連性. 第48回日本肝臓学会総会（2012年6月7日～8日，金沢）
- ・ 原田憲一，下田慎治，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変（PBC）の障害胆管におけるエストロゲン関連受容体 α と活性化補助因子の発現. 第48回日本肝臓学会総会（2012年6月7日～8日，金沢）
- ・ 原田憲一，中村稔，下田慎治，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変における血清中 Fractalkine の意義. 第49回日本消化器免疫学会総会（2012年7月5日～6日，鹿児島）
- ・ 原田憲一，中沼安二. パネルディスカッション：「自己免疫性肝疾患の現状と問題点」. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管におけるエネルギー代謝の変化. 第99回日本消化器病学会総会
- ・ 原田憲一，佐藤裕英，中村稔，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変における Fractalkine 発現と ursodeoxycholic acid による発現制御. 第49回日本肝臓学会総会
- ・ 原田憲一，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の障害胆管と細胞内エネルギー代謝の関連. 第49回日本肝臓学会総会
- ・ 原田憲一，中沼安二. 原発性胆汁性肝硬変の胆管における endocytosis 関連蛋白の発現. 第102回日本病理学会総会
- ・ 原田憲一，中沼安二. シンポジウム：肝胆道疾患と免疫. 原発性胆汁性肝硬変の胆管障害機序：エネルギー代謝の変化と細胞死の関与. 第50回日本消化器免疫学会総会

中沼安二（肝内結石症分科会）

1. 論文発表

- ・ Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, Nakanuma Y. KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas. *Cancer* 2013;119:1669-74.
- ・ Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Nomoto K, Tsuneyama K, Sato Y, Nakanuma Y. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 and MUC1 may be related to malignant behavior in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Histopathology* 2013;62:446-57.
- ・ Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y.

- Histological characteristics of biliary intraepithelial neoplasia-3 and intraepithelial spread of cholangiocarcinoma. *Virchows Arch* 2013;462:421-7.
- Gandou C, Harada K, Sato Y, Igarashi S, Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules. *Hum Pathol* 2013;44:811-21.
 - Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, Nakanuma Y, Tsubouchi H. Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia. *J Gastroenterol* 2013 Apr 25. [Epub ahead of print].
 - Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1422-29.
 - Igarashi S, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Participation of peribiliary glands in biliary tract pathophysiology. *World J Hepatol* 2013;5:425-32.
 - Sato H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Hirano K, Nakanuma Y. Metachronous intracystic and intraductal papillary neoplasms of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2013;19:6125-6.
 - Sasaki M, Matsubara T, Nitta T, Sato Y, Nakanuma Y. GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *PLoS One* 2013;8:e81706
 - Nakanuma Y, Sato Y. Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: A biliary counterpart of branch-type IPMN? *Hepatology* 2012 (in press)
 - Harada K, Shimoda S, Kimura Y et al. Significance of IgG4-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology* 2012 (in press)
 - Sato Y, Harada K, Sasaki M et al. Heat shock proteins 27 and 70 are potential biliary markers for the detection of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 2012;180:123-30
 - Sugiyama H, Onuki K, Ishige K et al. Potent in vitro and in vivo antitumor activity of sorafenib against human intrahepatic cholangiocarcinoma cells. *J Gastroenterol* 2011;46:779-89
 - Xu J, Sato Y, Harada K et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct in liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011;17:1923-6
 - Nakanuma Y, Xu J, Harada K et al. Pathological spectrum of intrahepatic cholangiocarcinoma arising in non-biliary chronic advanced liver diseases. *Pathol Int* 2011;61:298-305
 - Lim JH, Zen Y, Jang KT et al. Cyst-forming intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of imaging and pathologic aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:1111-20
 - Nakanishi Y, Nakanuma Y, Ohara M et al. Intraductal papillary neoplasm arising from peribiliary glands connecting with the inferior branch of the bile duct of the anterior segment of the liver. *Pathol Int* 2011;61:773-7
 - Xu J, Sasaki M, Harada K et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in chronic advanced liver disease and the cholangiocarcinomatous component of hepatocellular carcinoma share common phenotypes and cholangiocarcinogenesis. *Histopathology* 2011;59:1090-9
 - Yamaguchi J, Sasaki M, Nakanuma Y. The role of histone deacetylase (HDAC) and EZH2 in oncogenesis: epigenetic silencing of tumor suppressors. In: *Cancer, etiology, diagnosis and treatments*. Nova Science Publishers, Inc. New York 2011, PP. 1-27
 - 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則. 早期胆道癌 (胆嚢と胆管) の分子病理. *肝胆膵* 2013;66:171-80.
 - 佐々木素子, 中沼安二. K-ras. *臨床検査* 2013;57:256-61.
 - 佐藤保則, 中沼安二. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) と胆管上皮腫瘍性病変 (BiIN) の診断と意義. *病理と臨床* 2013;31:237-44.
 - 中西喜嗣, 中沼安二, 河上洋, 松本讓, 新田健雄, 佐藤保則, 平野聡. IPMN と IPNB : 前腸由来臓器に発生する乳頭状腫瘍の疾患理解. *肝胆膵* 2013;66:691-700.
 - 中沼安二, 佐藤保則. 胆管・胆嚢の組織学的基礎 - 胆管での粘液産生と胆管周囲付属腺について -. *胆と膵* 2013;34:347-52.
 - 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 原田憲一. 胆道癌の病理診断. *消化器外科* 2013;36:1097-108.
 - 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症の胆道発癌 - 病理学的立場から. *胆と膵* 2013;34(11):1145-52.
 - 中沼安二, Marylee Hsu, 佐々木素子. 肝内胆管, 胆道, 膵の腫瘍分類: WHO の新たな試みを含めて. *病理・発癌の観点から*. *肝胆膵* 2011;62:17-28
 - 中西喜嗣, 近藤哲, 中沼安二. 胆管周囲付属腺と胆管腫瘍発生 - 胆管内乳頭状腫瘍の発生に注目して -. *肝胆膵* 2011;62:127-31
 - 中沼安二, Hsu Marylee, 佐々木素子ほか. 胆道の病理 (胆嚢を除く) - 膵カウンターパートとの比較を中心に -. *画像診断* 2011;31:266-77
 - 中沼安二. 胆道の臨床病理 - BiIN を中心として -. *胆道* 2011;25:31-42
 - 中沼安二, 山口淳平, 佐々木素子ほか. 胆嚢発癌と病理 (合流異常を含む). *外科* 2011;73:473-8

- ・中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則ほか. 肝門部～肝内胆管癌の病理. 臨床消化器内科 2011;26:1691-7

2. 学会発表

- ・Nakanuma Y. Plenary session cholangiocarcinoma: Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic duct adenocarcinoma show similar phenotypes and behaviors. Laennec Liver Pathology Society Annual Meeting
- ・Nakanuma Y. Diagnostic procedures of biliary intraepithelial neoplasm. Seminar in Tokyo International Diagnostic Pathology
- ・Nakanuma Y. Hilar cholangiocarcinoma resembles pancreatic duct adenocarcinoma pathologically - Suggestions of similar background and development -. Asian International Academy of Pathology.
- ・Sato Y, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Histological characterization of biliary intraepithelial neoplasia with respect to pancreatic intraepithelial neoplasia. American Association for the Study of Liver Diseases.
- ・Sasaki M, Matsubara T, Sato Y, Norihide Y, Nakanuma Y. GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasm of the bile duct. American Association for the Study of Liver Diseases.
- ・Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasia of bile duct. The 7th Asian Pacific IAP Congress
- ・Harada K, Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma and IgG4 reaction. The 7th Asian Pacific IAP Congress
- ・Nakanuma Y. Intraductal papillary neoplasia of bile duct. Hong Kong IAP
- ・Nakanuma Y. New classification of intrahepatic cholangiocarcinoma. APASL-STC
- ・Nakanuma Y, Xu J, Harada K et al. Characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma arising in chronic advanced liver disease and cholangiocarcinoma of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. USCAP
- ・Igarashi S, Hsu M, Sasaki M et al. Aberrant expression of pancreatic stem cell markers in the biliary tree relates to intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. USCAP
- ・Hsu M, Sasaki M, Harada K et al. Sonic hedgehog (SHH) expression in biliary intraepithelial neoplasia (BiIN), peribiliary glands, and intrahepatic cholangiocarcinomas. USCAP
- ・Harada K, Igarashi S, Hsu M et al. Expression of embryonic development-related molecules and stem cell markers in the biliary intraepithelial neoplasm (BiIN). AASLD
- ・中沼安二. 教育講演：胆道の病理. 第72回日本放射線学会総会
- ・中沼安二. 肝嚢胞性腫瘍の最近の考え方. 第8回分子標的治療学会
- ・佐藤保則, 中沼安二. 分枝型胆管内乳頭状腫瘍 (IPNB, branch type) の概念とその組織発生. 第102回日本病理学会総会
- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BillN と PanIN の異同に関する組織学的比較検討. 第102回日本病理学会総会
- ・佐々木素子, 松原崇史, 佐藤保則, 中沼安二. 胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of the bile duct における GNAS, KRAS 遺伝子変異の検討. 第40回日本肝臓学会西部会
- ・原田憲一, 池田博子, 佐藤保則, 中沼安二. 胆管癌および biliary intraepithelial neoplasia (BiIN) における glucose transporter1 の発現. 第40回日本肝臓学会西部会
- ・新田健雄, 中沼安二, 佐藤保則, 佐々木素子, 原田憲一, 平野聡. 胆管内乳頭状腫瘍における HepPar I 発現の検討. 第40回日本肝臓学会西部会
- ・任香善, 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 胆道癌における SOX9 の発現に関する免疫組織化学的検討. 第49回日本肝臓学会
- ・任香善, 佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 肝門部胆管癌, 肝内胆管癌, 混合型肝臓癌における胆管上皮層内腫瘍性病変 (BillN) の出現頻度の比較検討. 第49回日本肝臓学会
- ・原田憲一, 佐藤保則, 中沼安二. IgG4 関連硬化性胆管炎に出現する Biliary intraepithelial neoplasia (BiIN) 病変. 第49回日本肝臓学会
- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. 胆管周囲付属腺の上皮層内増殖性病変に関する病理組織学的検討. 第49回日本肝臓学会
- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BiIN と PanIN の病理組織学的特徴に関する比較検討. 第99回日本消化器病学会総会
- ・中沼安二. WHO 新分類による胆道癌の前癌病変および初期癌病変. 第49回日本胆道学会学術集会
- ・佐々木素子, 中沼安二. 胆管内乳頭状腫瘍 (Intraductal papillary neoplasm of the bile duct; IPNB) の病理. 第49回日本胆道学会学術集会
- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子, 中沼安二. BiIN と PanIN の異同に関する病理組織学的検討. 第49回日本胆道学会学術集会
- ・原田憲一, 佐藤保則, 佐々木素子, 中沼安二. IgG4 関連硬化性胆管炎に見られる BiIN 病変の解析. 第49回日本胆道学会学術集会
- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子ほか. 肝内結石症の肝門部・肝内胆管における上皮内癌の出現様式に関する検討. 第100回日本病理学会総会
- ・池田博子, 原田憲一, 佐藤保則ほか. 表層進展を示す胆管癌の病理組織学的検討. 第100回日本病理学会総会
- ・正田純一, 川本徹, 中沼安二ほか. 糖鎖プロファイリング解析による肝内胆管癌の新規糖蛋白質マーカーの開発. 第47回日本肝臓学会総会

- ・佐藤保則, 原田憲一, 佐々木素子ほか. 肝内結石症の肝門部・肝内胆管における上皮内癌の出現様式に関する病理学的検討. 第47回日本肝臓学会総会
 - ・佐々木素子, 松原崇史, 中沼安二. 粘液産生からみた胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討. 第47回日本胆道学会学術集会
 - ・五十嵐紗耶, Maylee Hsu, 佐々木素子ほか. Bi1INにおける胎児期関連因子, 幹細胞関連マーカーの発現. 第47回日本胆道学会学術集会
 - ・佐藤保則, 佐々木素子, 原田憲一ほか. 肝内結石症の肝門部・肝内胆管での上皮内癌の出現様式に関する病理組織学的検討. 第47回日本胆道学会学術集会
 - ・中西喜嗣, 中沼安二, 大原正範ほか. 肝前区域上行枝と下行枝合流部門脈域内の胆管壁外付属腺から発生した胆管内乳頭状腫瘍の一例. 第47回日本胆道学会学術集会
 - ・五十嵐紗耶, Maylee Hsu, 佐々木素子ほか. 胆管癌, Bi1INにおける変異型 p53の発現と K-RAS 遺伝子変異. 第47回日本胆道学会学術集会
 - ・佐々木素子, 中沼安二. 胆管癌早期診断へのアプローチ. 第52回日本組織細胞化学会総会・学術集会
 - ・佐々木素子, 松原崇史, 中沼安二. 画像と病理の対比からみた嚢胞形成性胆管内乳頭状腫瘍の臨床病理学的検討. 第39回日本肝臓学会西部会
- (研究分担者, 分科会長)
持田 智 (劇症肝炎分科会)

1. 論文発表

- ・ Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida F, Tsubouchi H. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepato Res* 2011; 41: 805-812.
- ・ Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
- ・ Naiki T, Nakayama N, Mochida S, Oketani M, Takikawa H, Suzuki K, Tada S, Yano K, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H and the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepato Res* 2012; 42: 68-75.
- ・ Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
- ・ Mochida S, Takikawa Y, Nakatama N, Oektani M,

2. 学会発表

1. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Comparison of the usefulness of three novel outcome predicting models based on data mining methods for patients with acute liver failure. The International Liver Congress™ 2011, 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, 2011.4.2.
- ・ Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Classification of acute liver failure of indeterminate etiology: usefulness of clustering analysis using a self-organizing map (SOM). The International Liver Congress™ 2011, 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Berlin, 2011.4.2.
- ・ Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. The Decision Tree Algorithms Established in Combination with Self-Organizing Map Analysis to Estimate Possible Causes of Acute Liver Failure in Patients with Indeterminate Etiology. The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, 2011.11.07.
- ・ Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Tsubouchi

- H, Mochida S. Novel Hybrid Model for Prediction of the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Combination of Forms of Artificial Neural Network and Decision Trees. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver disease (AASLD), Washington DC, 2013.11.2.
- ・中山伸朗, 河村佳洋, 持田 智. データマイニングにより開発した劇症肝炎における肝移植適応ガイドラインの有用性. 第97回日本消化器病学会総会, 東京, 2011.5.13.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. 劇症肝炎および LOHF における自己免疫性肝炎の位置づけ 自己組織化マップ (SOM) 解析による検討. 第97回日本消化器病学会総会, 東京, 2011.5.14.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 河村佳洋, 名越澄子, 坪内博仁, 藤原研司, 持田 智. 劇症肝炎および LOHF における成因不明例の分類. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.6.2.
 - ・中山伸朗, 河村佳洋, 持田 智. データマイニングによる劇症肝炎および LOHF の予後予測モデル. 第47回日本肝臓学会総会, 東京, 2011.6.3.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 坪内博仁, 河村佳洋, 持田 智. データマイニングで開発した劇症肝炎・肝移植適応ガイドライン: 脳死肝移植の普及を見据えた活用法. 第29回日本肝移植研究会, 仙台, 2011.7.23.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. 成因不明の急性肝不全における非 B 非 C 肝炎ウイルス感染の関与. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.20.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. 自己免疫性および薬物性症例との関連に関するデータマイニングによる解析. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.20.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. データマイニングで開発した劇症肝炎肝移植適応ガイドライン: 脳死肝移植が普及した時代における利用法. 第15回日本肝臓学会大会, 福岡, 2011.10.21.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. SOM 法と決定木法を用いたデータマイニングによる急性肝不全成因不明例の解析. 第98回日本消化器病学会総会, 東京, 2012.4.19.
 - ・中山伸朗, 持田 智. 全国調査に基づいた非ウイルス性急性肝不全症例の実態. 第38回日本急性肝不全研究会, 金沢, 2012.6.6.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. 自己免疫性の急性肝不全の成因診断に有用なアルゴリズム SOM 法に基づいて作成した新たな決定木の实用モデル. (ポスター) 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.6.7.
 - ・中山伸朗, 河村佳洋, 椎橋実智男, 持田 智. 劇症肝炎における予後予測モデルのオンラインシステム設計. 第30回日本肝移植研究会, 福岡, 2012.6.14.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 坪内博仁, 河村佳洋, 持田 智. Self-Organizing Map(SOM) 法を用いたクラスタリングに基づく急性肝不全の合併症の解析. 第14回肝不全治療研究会, 東京, 2012.9.8.
 - ・中山伸朗, 持田 智. わが国における急性肝不全の実態 新たな診断基準に準拠した全国調査の成績. 第54回日本消化器病学会大会, 神戸, 2012.10.11.
 - ・打矢 紘, 中山伸朗, 持田 智. SOM 法によるクラスター分類を予測する決定木が治療方針の決定に有用であった成因不明の急性肝不全昏睡型症例. 第39回日本肝臓学会東部会, 東京, 2012.12.6.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. わが国における薬物性劇症肝炎, LOHF の実態. 第39回日本肝臓学会東部会, 東京, 2012.12.6.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. わが国における薬物性劇症肝炎, LOHF の実態. 第39回日本肝臓学会東部会, 東京, 2012.12.6.
 - ・中山伸朗, 中澤 学, 持田 智. 脳死肝移植により救命されたインターフェロン治療誘発の自己免疫性肝炎症例. 第39回日本肝臓学会東部会, 東京, 2012.12.7.
 - ・中山伸朗, 持田 智. わが国における急性肝不全の実態と課題. 第99回日本消化器病学会総会, 鹿児島, 2013.3.22.
 - ・内田義人, 中山伸朗, 中尾将光, 持田 智. 全国集計からみた B 型急性肝不全の現状. 第39回日本急性肝不全研究会, 東京, 2013.6.5.
 - ・中山伸朗, 桶谷 真, 持田 智. わが国における薬物性劇症肝炎, LOHF の現況. 第49回日本肝臓学会総会, 東京, 2013.6.6.
 - ・中山伸朗, 稲生実枝, 持田 智. 急性肝不全の概念と予後予測システムが改変された時代における肝移植適応ガイドラインの在り方. 第49回日本肝臓学会総会, 東京, 2013.6.7.
 - ・中山伸朗, 河村佳洋, 椎橋美智男, 持田 智. 劇症肝炎における高精度予後予測システムの实用. 第31回日本肝移植研究会, 熊本, 2013.7.4.
 - ・中山伸朗, 内田義人, 持田 智. わが国における急性肝不全の成因別実態と治療法の現状. 第17回日本肝臓学会大会, 東京, 2013.10.9.
 - ・内田義人, 中山伸朗, 持田 智. 自己免疫性の急性肝不全症例 全国調査の集計例から見た診断基準の検討. (ポスター) 第17回日本肝臓学会大会, 東京, 2013.10.10.
- (研究分担者)
石橋 大海 (原発性胆汁性肝硬変分科会)
1. 論文発表
 - ・ Aiba Y, Nakamura M, Ishibashi H, et al; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Gastroenterol 46(10): 1203-1212, 2011 Oct
 - ・ Nakamura M, Nishida N, Ishibashi H, et al. Genome-wide association study identifies TNFSF15

- and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 91: 721-8, 2012
- ・ The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Res* 44(Suppl. 1): 71-90, 2014
 - ・ 石橋大海, 中沼安二, 上野義之, 江川裕人, 小池和彦, 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 調憲, 銭谷幹男, 副島雄二, 竹山康章, 田中 篤, 中牟田誠, 中村 稔, 原田憲一, 福嶋伸良, 前原喜彦, 森實敏夫, 坪内博仁: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012年). *肝臓* 53: 633-686, 2012.10
 - ・ 石橋大海, 小森敦正. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療ガイドライン作成を通して. *日本消化器病学会雑誌*, 110(1): 1-7, 2013.1
 - ・ 中村 稔. PBC の疾患感受性遺伝子による病態の解明 *日本消化器病学会雑誌* 110:1602-1610, 2013
- ## 2. 学会発表
- ・ Nakamura M, Ito M, Yamamoto K, Zeniya M, Ohira H, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Onji M, Shimoda S, Takikawa H, Tanaka A, Komori A, Yatsushashi H, Kondo H, Harada K, Onishi S, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Positive anti-gp210 antibodies is a risk factor for poor biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *EASL The International Liver Congress 2011, April 2, Berlin, Germany. Abstract #1307.*
 - ・ Komori, M. Nakamura, Y. Aiba, Y. Kugiyama-Yasunaga, S. Bekki, R. Sasaki, S. Hashimoto, M. Ootani, S.-K. Bae, A. Saeki, S. Nagaoka, S. Abiru, K. Yamasaki, H. Ishibashi, H. Yatsushashi. Who may have treatment benefits with fibrates in primary biliary cirrhosis: a single center retrospective observational analysis. 48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam, The Netherlands, 2013.04.26.
 - ・ Yoshihiro Aiba, Kenichi Harada, Atsumasa Komori, Masahiro Ito, Shinji Shimoda, Shinya Nagaoka, Seigo Abiru, Kiyoshi Migita, Hiromi Ishibashi, Yasuni Nakanuma, Nao Nishida, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Hiroshi Yatsushashi, Minoru Nakamura. Systemic and local expression of TNF-like ligand 1A and its decoy receptor 3 are increased in primary biliary cirrhosis. *AASLD THE LIVER MEETING 2013 Washington, DC* 2013.11.1-5
 - ・ 中村 稔, 西田奈央, 川嶋実苗, 田中 篤, 中牟田誠, 太田 肇, 竿代丈夫, 高野弘嗣, 吉澤 要, 小森敦正, 梅村武司, 銭谷幹男, 恩地森一, 橋本悦子, 大平弘正, 山本和秀, 金子周一, 山際 訓, 中尾一彦, 市田隆文, 滝川 一, 前原喜彦, 上本伸一, 國土典宏, 坪内博仁, 溝上雅史, 徳永勝士, 中沼安二, 石橋大海. 日本人原発性胆汁性肝硬変のゲノムワイド関連解析. 「我が国における自己免疫性肝疾患の現状と展開」第48回日本肝臓学会総会. 金沢, 2012.06.07.
 - ・ 中村 稔, 西田奈央, 徳永勝士 原発性胆汁性肝硬変の疾患感受性遺伝子による病態の解明 シンポジウム3 AIH, PBC の最近の進歩 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013.6.7
 - ・ 小森敦正, 伊東正博, 八橋 弘. 原発性胆汁性肝硬変の疾患活動性と治療反応: 血中上皮細胞死マーカーを用いた解析. 第49回日本肝臓学会総会 東京 2013.6.6-7
- (研究分担者)
銭谷 幹男 (自己免疫性肝炎分科会)
- ### 1. 論文発表
- ・ M Nakano, C Saeki, H Takahashi, S Homma, H Tajiri, M Zeniya Activated natural killer T cells producing interferon-gamma elicit promoting activity to murine dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation *Clinical & Experimental Immunology* 12/2012; 170(3):274-82.
 - ・ Tsunekazu Oikawa, Akihide Kamiya, Mikio Zeniya, Hiromi Chikada, Ahn Dong Hyuck, Yuji Yamazaki, Eliane Wauthier, Hisao Tajiri, Lance D Miller, Xin Wei Wang, Lola M Reid, Hiromitsu Nakauchi: SALL4, a stem cell biomarker in liver cancers. *Hepatology* 11/2012; • 11.66
 - ・ Kazuhide Yamamoto, Yasuhiro Miyake, Hiromasa Ohira, Yoshiyuki Suzuki, Mikio Zeniya, Morikazu Onji, Hirohito Tsubouchi: Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *Hepatology Research* 09/2012
 - ・ Atsushi Hokari, Tomohisa Ishikawa, Hisao Tajiri, Takahide Matsuda, Osamu Ishii, Nobuyuki Matsumoto, Chiaki Okuse, Hideaki Takahashi, Takeshi Kurihara, Ko-Ichi Kawahara, Ikuro Maruyama, Mikio Zeniya: Efficacy of MK615 for the treatment of patients with liver disorders.. *World Journal of Gastroenterology* 08/2012; 18(31):4118-26.
 - ・ Hiromasa Ohira, Kazumichi Abe, Atsushi Takahashi, Mikio Zeniya, Takafumi Ichida: Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology* 06/2012;
 - ・ Nakamura, N. Nishida, M. Kawashima, Y. Aiba, A.

- Tanaka, M. Yasunami, H. Nakamura, A. Komori, M. Nakamuta, M. Zeniya, K. Ario, E. Takesaki, Y. Maehara, S. Uemoto, N. Kokudo, H. Tsubouchi, M. Mizokami, Y. Nakanuma, K. Tokunaga, H. Ishibashi: Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet.* 01/2012; 91(4):721-8.
- ・ Mikio Zeniya, Hiroki Takahashi : Characteristics of autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific region: historical review *Hepatol Int*,6 : 342-349,2012
 - ・ 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の診断・治療における最近の知見 *最新医学* 67 : 8,2012
 - ・ 高橋宏樹, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の診断におけるスコアリングシステムの位置付け *日消誌*108 : 1837,2011
 - ・ 銭谷幹男 : 消化器・肝胆道疾患における自己抗体検査 濱窪監修 *新機能抗体開発ハンドブック* NTS 東京, 2012, p 470-476
 - ・ 銭谷幹男 : 免疫臓器としての肝臓 肝・胆・膵 62 : 623-627, 2011
 - ・ 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎 (AIH) の診断と治療 *日本医事新報* 4488 : 45-53, 2011
 - ・ 国安祐史, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎 消化器疾患の最新の治療2011-2012, J 南江堂 p 305-308, 2011
 - ・ 穂刈厚史, 銭谷幹男 : 抗胃抗体, 抗平滑筋抗体, 抗ミトコンドリア抗体臨床検査ガイド2011-2012 文光堂 p 665-668, 2011
 - ・ 小池和彦, 銭谷幹男 : 原発性胆汁性肝硬変における“overlap” 先端医療 先端医療技術研究所 2011
 - ・ 小野田泰, 国安祐史, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎 診断臨床消化器内科26 : e1475-1483 2011.09
 - ・ 小野田泰, 国安祐史, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎 診断臨床消化器内科26 : e1475-1483 2011.09
 - ・ 高橋宏樹, 中川良, 石田仁也, 中野真範, 北原拓也, 相澤摩周, 鳥巢勇一, 天野克之, 国安祐史, 小池和彦, 石川智久, 穂刈厚史, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の診断における新旧スコアリングシステムの有用性の検討 *消化器と免疫*47 : 120-123 2011
 - ・ 佐伯千里, 銭谷幹男 : 自己免疫関連検査 抗平滑筋抗体 *Medicina* 47巻 :466-467 2010
 - ・ 小池和彦, 銭谷幹男 :C 型肝炎に合併した自己免疫性肝炎の一例 *治療学*44:1037-1041 2010
 - ・ 小池和彦, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝疾患 自己免疫性肝炎 日本臨床別冊肝・胆道系症候群 I p233-238 2010
 - ・ 高橋宏樹, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の発症機構 *消化器と免疫*46 p20-31 2010
 - ・ Ryo Nakagawa, Ryosuke Muroyama, Hiroki Takahashi, Norie Kowatari, Wenwen; Kaku Goto, Masahiro Nakano, Chisato Saeki, Yuichi Torisu, Naoya Kato, Mikio Zeniya: A Comprehensive Analysis Identified Differentially Expressed microRNAs in CD4+T cells Associated with Immunological Pathogenesis of Primary Biliary Cirrhosis 63rd AASLD Nov 11 2012 Boston USA
 - ・ Chisato Saeki, Hiroki Takahashi, Masanori Nakano, Ryo Nakagawa, Yuichi Torisu, Hisao Tajiri, Mikio Zeniya: Increased expression of miRNA-155 in intrahepatic CD4 cells may participate in the pathogenesis of autoimmune hepatitis by regulating Th1 and Treg responses. 63rd AASLD Nov 11 2012 Boston
 - ・ Chisato Saeki, Masanori Nakano, Hiroki Takahashi, Mikio Zeniya: Interactions among liver infiltrated CTL, Treg and NKT cell from spleen participated in the pathogenesis of experimental autoimmune hepatitis
 - ・ Hiroki Takahashi, Masanori Nakano, Chisato Saeki, Mikio Zeniya: NKT cell participates in the pathogenesis of AIH model by augmenting intrahepatic CTL activity against hepatocytes. Jan 19 2012 Birmingham Stratford-Upon-Avon, UK
 - ・ 中野真範, 高橋宏樹, 関伸嘉, 中川良, 横須賀淳, 杉田知典, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 高木一郎, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の臨床像, 治療反応性に発症年齢が及ぼす影響の検討. 第48回 日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 25 金沢
 - ・ 中川良, 高橋宏樹, 関伸嘉, 杉田知典, 横須賀淳, 中野真範, 相澤摩周, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 高木一郎, 銭谷幹男 : 他の自己免疫疾患を合併した自己免疫性肝炎症例の臨床像の検討. 第48回 日本肝臓学会総会 金沢
 - ・ 高橋宏樹, 中川良, 横須賀淳, 杉田知典, 中野真範, 北原拓也, 鳥巢勇一, 天野克之, 国安祐史, 小池和彦, 石川智久, 穂刈厚史, 田尻久雄, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎における性差の検討 : 男性症例は注意深く治療, 経過観察する必要がある第48回 日本肝臓学会総会, 金沢
 - ・ 佐伯千里, 高橋宏樹, 銭谷幹男 : 自己免疫性肝炎の肝内 miRNA 発現 : プロファイルと病態との関連の解析 第48回 日本肝臓学会総会 金沢
 - ・ 鳥巢勇一, 高橋宏樹, 関伸嘉, 杉田知典, 横須賀淳, 中川良, 中野真範, 相澤摩周, 北原拓也, 天野克之, 小池和彦, 穂刈厚史, 石川智久, 高木一郎, 銭谷幹男, 田尻久雄 : ウルソデオキシコール酸単独治療が奏効した自己免疫性肝炎症例の臨床像の検討 第48回 日本肝臓学会総会, 金沢
 - ・ 高橋宏樹, 小池和彦, 銭谷幹男 5 : 自己免疫性肝胆道疾患 : 最近のトピックス自己免疫性肝炎の診断に

2. 学会発表

- ・ Zeniya M: Characteristics of autoimmune hepatitis in Asia-Pacific Area. The 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease ISVHLD Shanghai June, 2012