

平成26年度厚生労働科学研究委託費（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業）研究計画書（新規申請用）

平成26年2月24日

支出負担行為担当官
厚生労働省健康局長 佐藤 敏信 殿

住 所 〒830-0018
福岡県久留米市通町109-11竹内ビル401

フリカナ トドリ サル

申請者 氏 名 藤堂 省
生年月日 1947年10月30日生

平成26年度厚生労働科学研究委託費（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業）を実施したいので
次のとおり研究計画書を提出する。

1. 研究課題名（公募番号） : 制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究 (26300301)
2. 当該年度の計画経費 : 金 8,500,000 円也（間接経費は含まない）
3. 当該年度の研究事業予定期間 : 平成26年 4 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日
(3) 年計画の1年目
4. 申請者及び経理事務担当者

申請者	所属研究機関	聖マリア学院大学大学院		
	所属部局	大学院看護学研究科 移植医療研究講座		
	職名	教授		
	所属研究機関	〒830-8558 福岡県久留米市津福本町422		
	所在地	Tel: 0942-35-3322 Fax:0942-36-2251		
	連絡先	E-Mail:s-todo@st-mary-med.or.jp		
申請者	最終卒業校	九州大学医学部	学位	医学博士
	卒業年次	1972年	専攻科目	外科学
経理事務担当者	(フリカナ)氏名	阿部 広伸		
	連絡先	〒830-8558 Tel:0942-35-7271 Fax:0942-34-9125 E-Mail:abe@st-mary.ac.jp		
	所属部局 課名	事務部 会計課		

研究承諾 の有無	有 ・ 無	事務委任 の有無	有 ・ 無	COI (利益相反) 委員会の有無	有 ・ 無
COI委員会への申出の有無		有 ・ 無	間接経費の 要 否	要 (2,550千円、計画経費の30%) ・ 否	

5. 研究組織情報

研究者名	分担する 研究項目	最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	所属研究 機関にお ける職名	研究費配分 予 定 額 (千円)
藤堂 省	研究総括・および免疫抑制療法を含めた管理	九州大学医学部・1972年・医学博士・外科学	聖マリア学院大学大学院	教授	研究代表者 一括計上
奥村 康	免疫寛容導入法確立の為の基礎的研究支援	千葉大学医学部・1969年・医学博士	順天堂大学大学院 医学研究科・アトピー 一疾患研究・免疫学	特任教授 センター長	
垣生 園子	免疫寛容導入法確立の為の基礎的研究支援	慶應大学医学部・1966年・医学博士・免疫学	順天堂大学医学部・免疫学	客員教授	
山下健一郎	immunological monitoringと臨床免疫データの集積と解析	北海道大学大学院 医学研究科・1997年・医学博士	北海道大学大学院 医学研究科 移植外 科学講座・移植免疫 学、外科学	寄附講座 教 員 (特任教授)	
大段 秀樹	移植後の制御性T細胞を含む免疫担当細胞の動的解析	広島大学医学部・1988年・医学博士	広島大学医歯薬保 健学研究院 応用 生命科学部門消化 器・移植外科学	教授	
江川 裕人	移植後の制御性T細胞を含む免疫担当細胞の免疫病理学的解析	京都大学医学部・1982年・医学博士・外科学	東京女子医科大学 消化器外科	臨床教授	
場集田 寿	制御性T細胞のex vivo expansion	鹿児島大学医学部・1982年・医学博士	順天堂大学医学部・免疫学	寄附講座 教 員 (特任助教)	
奥田 康司	臨床データの集積と解析	山口大学医学部・1980年・医学博士・外科学	久留米大学外科学 講座 消化器外科	准教授	

6. 府省共通研究開発管理システム
研究者番号及びエフオート

研究者名	性別	生年月日	研究者番号(8桁)	エフオート(%)
藤堂 省	男性	1947年10月30日	6 0 1 3 6 4 6 3	2 0
奥村 康	男性	1942年6月 5日	5 0 0 0 9 7 0 0	5
垣生 園子	女性	1940年9月22日	3 0 0 5 1 6 1 8	5
山下健一郎	男性	1967年3月29日	0 0 3 9 9 9 4 0	3 0
大段 秀樹	男性	1962年8月24日	1 0 3 6 3 0 6 1	1 0
江川 裕人	男性	1957年1月24日	4 0 2 9 3 8 6 5	1 0
場集田 寿	男性	1957年9月15日	4 0 4 3 9 2 9 5	1 0
奥田 康司	男性	1955年12月25日	8 0 1 8 5 5 3 7	1 0

研究分野及び細目、キーワード

研究分野(主)	系(必須)	生物系
	分野(必須)	医歯薬学
	分科(必須)	外科系臨床医学
	細目番号(必須)	8 3 0 1
	細目名(必須)	外科学一般
	キーワード1(必須)	移植外科学
	キーワード2	実験外科学
	キーワード3	
	キーワード4	
	キーワード5	
	その他キーワード1	
その他キーワード2		
研究分野(副)	系(必須)	生物学
	分野(必須)	医歯薬学
	分科(必須)	基礎医学
	細目番号(必須)	7 9 1 3
	細目名(必須)	免疫学
	キーワード1(必須)	免疫制御・移植免疫
	キーワード2	免疫寛容・自己免疫
	キーワード3	免疫シグナル伝達
	キーワード4	
	キーワード5	
	その他キーワード1	
その他キーワード2		

研究開発の性格

基礎研究		応用研究		開発研究	
------	--	------	--	------	--

7. 研究の概要

- (1) 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」から「11. 倫理面への配慮」までの要旨を1,000字以内で簡潔に記入すること。
- (2) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と当該事業年度の計画との関係が分かるように記入すること。
- (3) 研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

目的：制御性T細胞を用いた細胞治療により肝移植後の有効な免疫寛容誘導法を確立する。

必要性：肝移植患者は、拒絶反応制御の為に免疫抑制剤を生体服用するために、医学的、医療経済学的な見地から、抑制剤を中止してもグラフト機能を維持できる「免疫寛容の誘導」が必要である。

特色・独創性：本研究は、主任研究員が世界で初めて成功した生体肝移植における「制御性T細胞を用いた細胞治療による免疫寛容の誘導」を、より確実・効率的にするために多施設共同研究するところに特色がある。

期待される成果：「免疫寛容の誘導」は、臓器移植後の終生の免疫抑制療法に伴う諸問題を払拭し、国民の保健・医療・福祉の向上に大いに貢献する。

研究計画・方法：既に生体肝移植患者10例において成功した「制御性T細胞を用いた細胞治療による免疫寛容誘導法」をより安全・効率的なものにするために、多施設共同研究として多症例を用いて検討する。

(全体計画)

1. 制御性T細胞のex vivoでの効率的な誘導・増殖法の確立。
2. 制御性T細胞による細胞治療後の最も効率的な免疫抑制剤漸減・中止法の確立。
3. 制御性T細胞を含む免疫細胞・抗体・サイトカイン・遺伝子解析による、機序の解明。

(年度別計画)

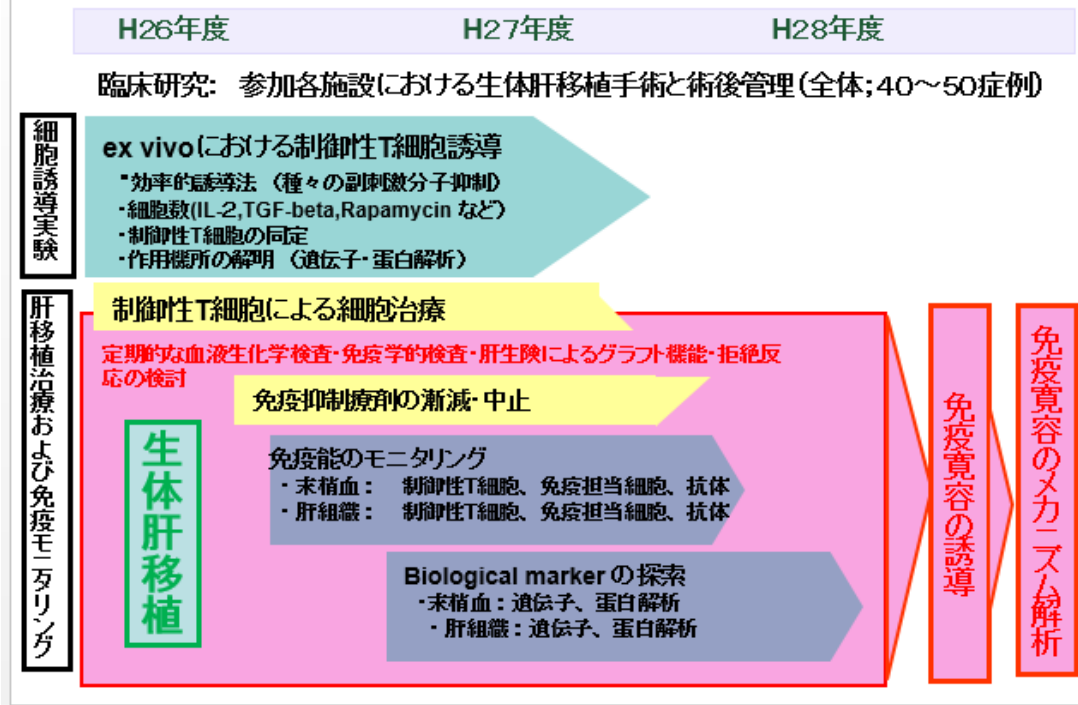
1. 初年度・2年度は ex vivoで誘導した制御性T細胞の細胞学的・分子免疫学的特徴の分析、及び、共同研究施設での生体肝移植症例の免疫抑制剤の漸減・中止に伴う臨床データの蓄積。
2. 3年度には蓄積された基礎・臨床データの分析から拒絶反応および免疫寛容の機序を解明すると共に、免疫寛容の同定法を確立する。

本研究は北海道大学病院、東京女子医大病院、広島大学病院、久留米大学病院、および、社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院の共同研究として行われる。制御性T細胞の誘導・増殖は、各病院のcell processing center、又は、cell processing isolatorにて、プロトコールに従い厳重に行われる。

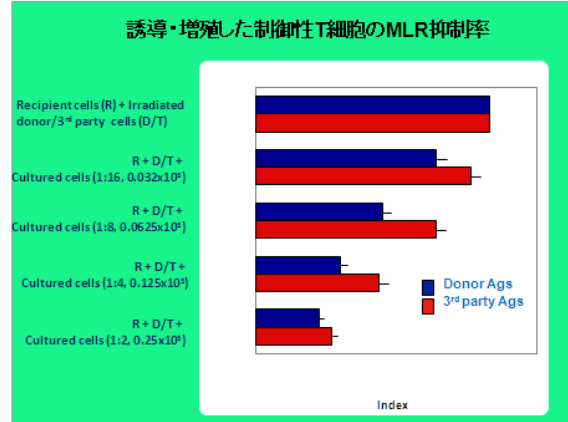
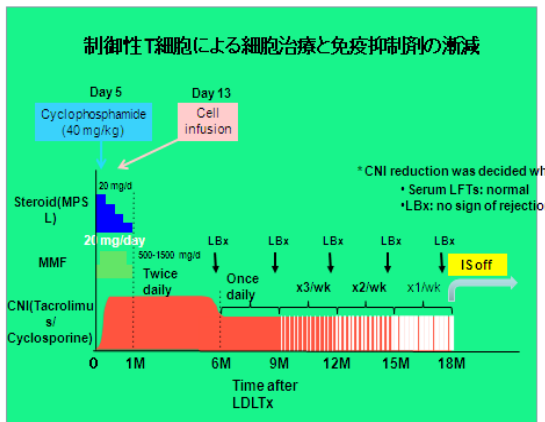
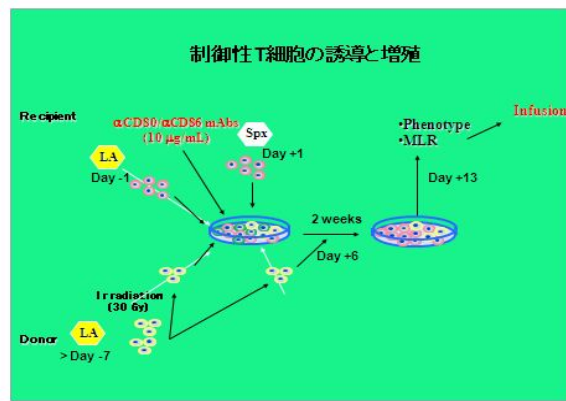
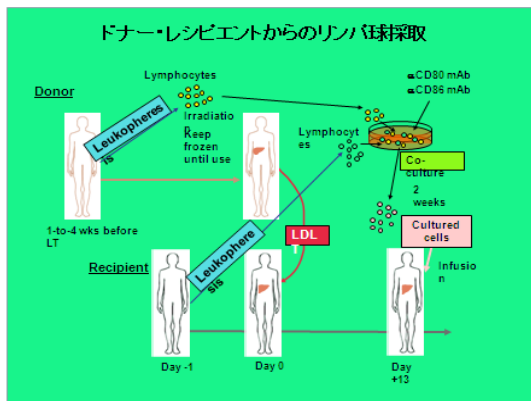
倫理面への配慮：ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守し、ドナーとレシipient及び家族の十二分の同意をうる。同意が得られない、又、同意を撤回した場合でも、生体肝移植を含む諸治療に関し、何ら不利益を被らないことを説明する。個人情報の取り扱いについては匿名化を行い、研究遂行に関与しない医師を個人識別情報管理者として設置する。

(流れ図)

I. 制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発



II. 細胞治療法の実際



8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点

- (1) 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点については、適宜文献を引用しつつ、1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。
- (2) 当該研究計画に関して現在までに行った研究等、研究の最終的な目標を達成するのに必要な他の研究計画と、当該研究計画の関係を明確にすること。
- (3) 研究期間内に何をどこまで明らかにするか、各年度の目標を明確にしたうえで記入すること。
- (4) 当該研究の特色・独創的な点については、国内・国外の他の研究でどこまで明らかになっており、どのような部分が残されているのかを踏まえて記入すること。

目的: 肝移植患者において制御性T細胞を用いた細胞治療によるより安全かつ効率的な免疫寛容誘導法を確立する。

必要性: 肝臓移植は、我が国では500例近くの年間症例を数える。しかし、患者は拒絶反応制御の為、免疫抑制剤を生涯服用しなければならず、様々な副作用の危険性に常に晒されている。従って、「免疫寛容の誘導（免疫抑制剤を中止してもグラフトが正常に機能する状態）」が確立されれば、これ等の問題を払拭できると共に、医学的にも医療経済の上からも大きな利点となる。

特色・独創性: 免疫寛容誘導法の一つには、制御性T細胞によるperipheral toleranceがある（Katharyn Wood）。我々は、抗原提示細胞上の副刺激経路分子のCD80とCD86に対する抗体存在下に、レシピエントとドナーのリンパ球を共培養することにより、ドナー抗原特異的な制御性T細胞を増殖させ、サル腎移植後にレシピエントに輸注する細胞治療で免疫寛容を誘導した（J.Clin Invest,2005）。それに基づき、平成22年度の厚労科研費（3年間）で、この方法を10例の生体肝移植患者に応用した。Ex vivo で誘導した制御性T細胞は、MLRでドナー細胞の反応を強く抑制した。また、臨床的な副作用は無く、すでに7症例(内5例は1年以上)で免疫抑制剤を中止し、3例では免疫抑制剤の使用量を減少している。全例肝機能は正常で、組織学的拒絶反応はない。これは世界で初めての報告である。本研究では、この研究結果を確実なものにする為に、多施設共同研究として多くの生体肝臓移植患者で検討し、かつ、より効率的な免疫寛容誘導法の開発を行う点に特色・独創性がある。

研究期間内に明らかにすべき目標；

1. 制御性T細胞 ex vivo 誘導
 - 1).増殖法の開発（IL-2, rapamycinなどの添加）
 - 2).制御性T細胞の同定（各免疫担当細胞のnegative・positive selection）
 - 3).抑制機序の解明（リンパ球混合試験・Cr-release 試験）
2. 免疫寛容の誘導
 - 1).効率的な免疫抑制剤の減量・中止法の開発（18ヶ月から12ヶ月へ）
 - 2). 免疫寛容の機序の解明（末梢血液細胞・サイトカイン及び生検肝組織中遊離細胞の分析）
 - 3).免疫寛容症例同定法の開発（tolerance biomarkerの検討）

9. 期待される成果

- (1) 期待される成果については、厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性、間接的な波及効果等（民間での利活用（論文引用等）、技術水準の向上、他の政策上有意な研究への発展性など）が期待できるか）を中心に600字以内で記入すること。
- (2) 当該研究がどのような厚生労働行政の課題に対し、どのように貢献するのか等について、その具体的な内容や例を極力明確にすること。

「臓器の移植に関する法案」が初回の成立以来16年を経て3年前に改正され、今後、脳死臓器提供の増加が予想される。海外渡航移植の道が既に閉ざされた現在、移植医療の推進は、数多くの臓器移植待機患者から、又、厚生労働行政上からも大きな期待が寄せられている。これまでの移植成績の向上には、ドナーの確保、手術手技の改良と共に免疫抑制剤の進歩が大きな役割を果たしてきた。しかし、我が国で今後増えるであろう臓器移植患者、特に国民病とも言えるウイルス性肝硬変が大半を占める肝移植患者は、従来の免疫抑制療法から生ずる様々な問題や原疾患再発という危険性から逃れることができない。制御性T細胞を用いた細胞療法により免疫寛容を誘導し、免疫抑制剤を中止することができれば、世界に先駆けて「患者にやさしい移植医療」の提供を実現することができる。

研究の直接の効果としては、第1に移植患者が免疫抑制剤から自由になることであり、第2に医療経済的見地から、浪費につながる終末期医療や高額医療の多くを占める免疫抑制療法と合併症治療にかかる医療経費を軽減できることにある。又、間接的な成果としては制御性T細胞と自己免疫疾患や持続性肝炎ウイルス感染症との関連が明らかにされつつある今日、これら疾患に対する制御性T細胞による細胞治療の応用や新たな治療法が開発され、国民の保健・医療・福祉の向上等に資するものと考えられる。

10. 研究計画・方法

- (1) 研究目的を達成するための具体的な研究計画及び方法を1,600字以内で記入すること。
- (2) 研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の具体的な役割を明確にすること。
- (3) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と年次計画との関係がわかるように記入すること。
- (4) 本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境の状況を踏まえて記入すること。
- (5) 臨床・疫学研究においては、基本デザイン、目標症例・試料数及び評価方法を明確に記入すること。

全体計画

生体肝移植患者(初年度20例、2年度20例)において制御性T細胞を用いた細胞治療を行い、安全かつ確実な免疫寛容を誘導し、免疫抑制剤を中止することを可能にするために、以下の臨床及び基礎的研究を推進する。

- (1) 細胞治療に用いる制御性T細胞を十分量かつ効率的に誘導しその免疫細胞学的特徴を検討する。(初年度・2年度)
- (2) 生体肝移植の移植適応と認定された肝不全患者に移植手術を行い、術後に制御性T細胞による細胞治療を行う。(初年度・2年度)
- (3) 細胞治療後、グラフト機能を検討しながら術後4~6ヶ月から免疫抑制剤を2~3ヶ月毎に漸減し、12~18ヶ月を目標に最終的に免疫抑制剤を中止する。(初年度・2年度・3年度)
- (4) immunological monitoringと共に末梢血と生検肝組織を用いて制御性T細胞を含む各種免疫担当細胞及び抗体を検討し、本治療法による免疫寛容のメカニズムとその診断法(Biological marker)を明らかにする。(2年度・3年度)

研究体制

研究代表者藤堂は、本臨床研究を統括する。共同研究者山下・大段・江川・奥田らは治験対象患者全例の移植手術と術後管理にあたる。共同研究者奥村・垣生・場集田らはex vivoにおける制御性T細胞の効率的な誘導・増殖法の開発を行う。また、immunological monitoringの実施と解析(山下担当)及びレシピエントの梢血及び肝組織中の制御性T細胞の動態や機能解析(山下・大段担当)を指導・支援する。

研究方法

生体肝移植手術；北海道大学、東京女子医大、広島大学、聖マリアの各病院倫理委員会で承認された生体肝移植レシピエント(これまで200例以上)とドナーに対し、標準的肝移植術及び術後管理を行う。

制御性T細胞の誘導・増殖・輸注；術前にドナ - 及びレシピエントから採取した末梢血リンパ球、もしくは移植時に摘出したレシピエントの脾臓のリンパ球を抗CD80/抗CD86抗体と2週間混合培養し、制御性T細胞を誘導・増殖させ、術後13日目にレシピエントに輸注する。

免疫抑制剤からの離脱の試み；定期的に血液生化学検査・免疫学的検査・肝生検を行い、2～3ヶ月毎にグラフト機能や拒絶反応の有無を注意深く検討し、異常がない場合に術後4～6ヶ月目から免疫抑制剤を段階的に減量し、中止に至る。

免疫寛容の誘導と免疫学的モニタリング；レシピエントの末梢血と肝組織を定期的に採取し、制御性T細胞や各種免疫担当細胞や抗体の動態をCylex、MLR、FACS、ELISPOTアッセイ、ルミネックスなどにより解析する。

年次別研究計画

体制

平成22年度：自己免疫性肝疾患を中心（5例）に、制御性T細胞を用いた免疫寛容誘導の可能性を検証する。

1. 生体肝移植の実施（藤堂、山下）
2. ex vivoにおける制御性T細胞の誘導と増殖（奥村、場集田）
3. 免疫抑制剤の段階的減量と中止（藤堂、寺岡、山下）
4. immunological monitoring（垣生、山下）
5. 制御性T細胞を含む免疫担当細胞・抗体分析（奥村、垣生、清野）

平成23年度：10症例を用い本治療による免疫寛容誘導のプロトコルを確立する。各研究目的及び体制は前年を維持する。

平成24年度：5症例でプロトコルを検証すると共に、収集した血液生化学検査、immunological monitoring及び制御性T細胞を含む各免疫担当細胞・抗体のデータを解析することにより、免疫寛容誘導のメカニズムを明らかにし、診断法を確立する。

使用する研究施設・設備・研究資料等

本研究は北海道大学病院第一外科及び順天堂大学医学部アトピー疾患研究センターにて行われる。北海道大学病院にはcell processing centerが設置され、又、両施設には免疫学的解析に必要な装置が常時稼働しており、人的にも本研究の遂行に問題はない。特に第一外科研究室では、倫理委員会承認の下に、ex vivoにおける制御性T細胞の誘導・増殖の予備実験が既に進行中で、これまでに腎移植患者で得られたものとほぼ同じ結果を得ている。

1.1. 倫理面への配慮

・研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）への対応状況及び実験動物に対する動物愛護上の配慮等を記入すること。

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守する。現在、本研究は北大倫理委員会承認され、他の施設も申請準備中である。

1. 不利益・危険性の排除について

制御性T細胞による細胞治療後は勿論のこと、免疫抑制剤の段階的減量時・中止後も移植肝グラフトの拒絶反応の予知と診断の為に、全身状態、血液生化学検査、肝生検及びMLR等を用いて厳密に観察する。拒絶が疑われる場合にはただちに免疫抑制剤の増量もしくは再開を行う。又、標準治療に用いる薬剤や細胞治療に必要な薬剤の副作用を出現などについても、厳密にこれを監視しただちに対応する。

2. 説明と同意（インフォームド・コンセント）への対応

- (1) **生体肝移植手術**：各施設大学病院で通常行われているシステムに従う。ドナー及びレシピエントの適応について専門医集団（肝臓内科・麻酔科・精神科・放射線科・病理など）が医学的に判断し、各施設の医学研究科倫理委員会の承認の下にこれを行う。ドナーとレシピエントに対する説明は従来通り専門看護師、及び、家族あるいは血縁者の同席の下に主治医がこれを行う。

臨床研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：生体肝移植について理解と同意を得た後に本臨床研究についてあらためて理解と同意を得る。ドナーとレシピエント及び家族あるいは血縁者の同席の下に、説明書に従ってわかりやすく時間をかけて説明を行う。通常の免疫抑制法による利点、問題点を説明すると共に、本研究による危険性と利点について随時十分に理解できたか否かを専門看護

師立ち会の下に確認し、理解していただくまで説明する。本研究に対し理解と納得が得られた場合には、レシピエント及びその家族から一緒に署名、捺印をうつ。勿論同意書に署名、捺印した後においてもその意志を撤回できること、同意を撤回した場合においても、又、研究に同意しなかった場合でも、生体肝移植を含む諸治療に関し、何ら不利益を受けないことを説明する。

3. 個人情報の取り扱いについて

本研究にかかわる同意書、データ等を使う際には患者の秘密保護に十分配慮し、個人情報は外部には公開しない。患者に対する個人情報と個人識別情報は、パスワードを設定して保管管理する。解析されたデータは匿名化を行い、個人情報が特定されないように配慮する。又、これら個人情報の管理においては、研究遂行に関与しない医師を個人識別情報管理者として設置する。

遵守すべき研究に係る指針等
 (研究の内容に照らし、遵守しなければならない指針等については、該当する指針等の「 」の枠内に「 」を記入すること(複数の指針等が該当する場合は、それぞれの枠内に「 」を記入すること。))。

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 疫学研究に関する倫理指針

遺伝子治療臨床研究に関する指針 臨床研究に関する倫理指針

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針

その他の指針等(指針等の名称:)

疫学・生物統計学の専門家の関与の有無	有 ・ 無 ・ その他()
臨床研究登録予定の有無	有 ・ 無 ・ その他()

1.2. 申請者の研究歴等

申請者の研究歴:
 過去に所属した研究機関の履歴、主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)、主な研究課題、これまでの研究実績、受賞数、特許権等知的財産権の取得数、研究課題の実施を通じた政策提言数(寄与した指針又はガイドライン等)

1. 臨床多臓器移植

研究リーダーの藤堂は、1984年から1997年まで、臓器移植の世界のメッカ米国ピッツバーグ大学で多数の臓器移植を手がけると共に、関連領域の研究に携わってきた。中でも肝臓移植執刀症例数は1,000例を超え、臓器移植においては世界の指導的立場にある。さらに、臓器移植が不可能視されていた小腸を臨床移植のレベルまで発展させた。1997年帰国後、北海道大学で300例余りの生体肝移植の実施と指導にあたった。

2. 研究リーダーとしての研究実績

(1)免疫抑制剤開発;ピッツバーグ大学外科で小動物及びイヌ、サル、ヒヒを用いた大動物実験による免疫抑制剤のスクリーニングの重要性に着目し、スクリーニングシステムを構築し、精力的に各種薬剤を検討した。検討評価した薬剤はシクロスポリンの誘導体であるシクロスポリンG、デオキシスパガリン、FK506、マイコフエノール酸、CAM、レフルノマイド等であり、中でもFK506(タクロリムス)は、1986年10月に粉末を持って帰米し、構築したスクリーニングシステムにて膨大な研究を行い、1989年に臨床治験を開始するに至った。同剤は1994年にFDAにて認可され、肝臓・心・肺・腎臓移植の分野ではそれまでの免疫抑制剤シクロスポリンに代わり、既に全体症例の70%で一般に使用され、移植成績の更なる向上をもたらしている。

(2) **臓器保存**; ウィスコンシン大学にて開発された UW 液の実験結果に着目し、同大学との共同研究にて UW 液の臨床治験を多数の肝移植症例について行った。その結果、許容保存時間は大幅に延長し、安全に肝臓移植が行われる基盤を作った。その後更なる改良を目指して、肝臓の温阻血及び冷阻血下での生化学的及び分子生物学的変化に着目し、抗酸化剤、アデノシン、エンドセリン、レニン-アンジオテンシン、プロスタグランジン、補体、サイトカイン(TNF, IL-1)、P セレクチン等の接着因子、メタロプロテアーゼ、NFkB、白血球や血小板等の肝臓の虚血再灌流障害に及ぼす影響とその制御法を次々と明らかにした。

(3) **小腸移植**; 1985 年から小動物、大動物を用いた小腸移植実験を開始した。手術手技的な問題は、80 年代末にはほぼ解決し、その結果と新規免疫抑制剤 FK506 の臨床治験の経験をふまえて、1990 年より臨床小腸移植プログラムを開始した。帰国までに 100 例近くの症例を執刀し、5 年生存率 60%と、これまで許されざる臓器としてされてきた小腸を臨床移植のレベルに引き上げた。これらの業績により 1995 年、国際小腸移植学会の会長を務めた。

(4) **異種移植**; 免疫抑制剤 FK506 の開発実験においてその強力な免疫抑制作用に着目し、異種移植モデルで FK506 とシクロフォスファミドなどの代謝拮抗剤との併用により、それまで困難であった実験的異種移植が容易に可能となることを明らかにした。これらの結果をふまえて、1992 年と 1993 年にヒト肝を用いた臨床異種肝移植を合計 2 例に実施した。これらの臨床治験は、その後に急速に展開してきた異種移植研究の契機となった。

(5) **肝細胞・ラ氏島移植**; 臓器不全に対する臓器移植の可能性を更に発展させるために、劇症肝炎や先天性代謝性肝疾患に対する肝細胞移植や、インシュリン依存性糖原病に対するラ氏島移植の研究プロジェクトを構築・推進させた。特に前者は、2 例の臨床治験につながり、これからの更なる発展が期待された。

(6) **北海道大学での研究歴**; タクロリムスは画期的な新規免疫抑制剤ではあるが、臓器移植、特に臨床小腸移植の経験から非特異的薬理的免疫抑制療法の限界を痛感した。その為、1990 年代半ばに明らかになった副刺激経路制御による免疫抑制に着目し、1997 年に帰国後、アデノウイルスを用いた遺伝子治療の研究を開始した。しかし、様々な遺伝子治療の臨床上の問題により、CD40 を標的分子とするモノクローナル抗体抗体(4D11)を製薬企業と共同開発し、多数のカニクイザルを用いて腎臓・肝臓・膵島移植実験を行った。その結果、有効性が前臨床試験で確認されて、現在アメリカで臨床第 2 相試験中で、すでに 100 例以上の腎移植症例で治験が行われ、期待すべき成績が得られている。さらに、2002 年から肝移植における免疫寛容の誘導法の臨床開発研究を開始して、これまで 10 症例に制御性 T 細胞を用いた細胞治療を行い期待すべき成果を得ている。これらの副刺激経路分子を標的にしたアプローチは、移植免疫のみならず、自己免疫疾患の治療にも大きな可能性を有している。

1. 科学研究費補助金・萌芽研究「アデノシン関連物質による臓器虚血再灌流障害の予防」

(計 200 万円)(平成 16 年~18 年度) 研究代表者

研究はアデノシン関連物質を応用した安全な肝切除術の確立、肝移植におけるグラフト機能不全の改善、新しい臓器保存液の開発、あるいは多臓器不全の治療法の確立などを目的として行われた。

2. 科学研究費補助金・基盤研究(A)「転写因子 NF-kB 制御による安全な肝臓移植法の開発」

(計 2,090 万円) 平成 18~20 年度 研究代表者

低分子 NFkB 阻害剤 DHMEQ をもちいた新たな免疫抑制療法および臓器・細胞保存法の確立に向けた基盤的研究を行なった。

3. 科学研究費補助金・基盤研究(S)「臓器移植における遺伝子治療による免疫抑制・免疫寛容誘導法の開発」(計 7,790 万円) 平成 13 年~16 年 研究代表者

アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入により、T 細胞活性化・増殖に重要な複数の副刺激シグナルを制御した。その結果、B7-CD28 と CD40-CD154 遮断が有効で、ラット肝移植ではそれぞれ単回治療でドナー特異的免疫寛容が誘導され、遺伝子治療による免疫抑制療法の可能性を示された。

4. 科学研究費補助金・基盤研究(A)「新規免疫抑制剤を用いた新たな免疫抑制法の開発」(計 3,300 万円)、平成 10 年~12 年 研究代表者

サイクロスポリン(CsA)、タクロリムス(FK506)と以下の新規免疫抑制剤を用いて移植実験を行った。FTY720 (リンパ球ホーミング促進剤)、KF20444(KF) (ピリミジン系代謝拮抗剤)、FK778

及び FK779 (リンパ球の増殖を抑制する代謝拮抗剤)、SZD-RAD (Rapamycin(RPM)の相似体、T・B cell の G1-S 期への移行を阻害し増殖を抑制)、A802715 (炎症性サイトカイン産生抑制、CD28-B7 の副経路をブロック)、CTLA4Ig (CD28-CD80/CD86 間の副経路を遮断、T 細胞の活性化を抑制)。これらとの併用療法による新たな免疫抑制療法の開発を試みた。

5. 科学研究費補助金・基盤研究(A)「心停止ドナーからの肝臓移植法の開発」(計1,907万円)、平成12年～13年 研究代表者
サイクリックAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼIIIの阻害剤を投与し細胞内サイクリックAMPの濃度を増加させ、障害が抑制される可能性を示した。
6. 医薬品基盤研究所保健医療分野における基礎研究推進事業「新規低分子NF-κB阻害剤(DHMEQ)による新たな免疫抑制療法の開発」平成18年～22年(計4億1千万円)
低分子NFκB阻害剤DHMEQをもちいた新たな免疫抑制療法(臓器移植、種々のアレルギー疾患)の開発に向けた基盤研究から臨床応用にむけた研究を進めている。

発表業績等:

著者氏名・発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)・巻号(最初と最後のページ)、特許権等知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)
(発表業績等には、研究代表者及び研究分担者ごとに、それぞれ学術雑誌等に発表した論文・著書のうち、主なもの(過去3年間)を選択し、直近年度から順に記入すること。また、この研究に直接関連した論文・著書については、著者氏名の名前に「」を付すこと。)

藤堂 省

Shibasaki S, Yamashita K, Yanagawa Y, Goto R, Wakayama K, Hirokata G, Tsunetoshi Y, Zaitsum M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Todo S. Dendritic cells conditioned with NK026680 prolong cardiac allograft survival in mice. *Transplantation* 95(4): 542-50, 2013

Shibasaki S, Yamashita K, Goto R, Wakayama K, Tsunetoshi Y, Zaitsum M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S. Immunosuppressive effects of DTCM-G, a novel inhibitor of the mTOR downstream signaling pathway. *Transplantation* 95(4):542-50, 2013

Kuraya D, Watanabe M, Koshizuka Y, Ogura M, Yoshida T, Asahi Y, Kamachi H, Nakamura T, Harashima H, Ozaki M, Umezawa K, Matsushita M, Yamashita K, Todo S. The efficacy of DHMEQ, a NF-κB inhibitor, in islet transplantation: I. HMGB1 suppression by DHMEQ prevents early islet graft damage. *Transplantation* 2013 (*In press*)

Watanabe M, Yamashita K, Kamachi H, Kuraya D, Koshizuka Y, Shibasaki S, Asahi Y, Ono H, Emoto S, Ogura M, Yoshida T, Ozaki M, Umezawa K, Matsushita M, Todo S. The efficacy of DHMEQ, a NF-κB inhibitor, in islet transplantation: II. Induction DHMEQ treatment ameliorates subsequent allo-immune responses, and permits a long-term islet allograft acceptance. *Transplantation* 2013 (*In press*)

Watanabe M, Yamashita K, Suzuki T, Kamachi H, Kuraya D, Koshizuka Y, Ogura M, Yoshida T, Aoyagi T, Fukumori D, Shimamura T, Okimura K, Maeta K, Miura T, Sakai F, Todo S. ASKP1240, a fully human anti-CD40 monoclonal antibody, prolongs pancreatic islet allograft survival in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2013 (*In press*)

Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa JI, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, Taketomi A, Nishimura SI, Todo S. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology*. 2013 Jan 15. doi: 10.1002/hep.26262. [Epub ahead of print]

Shibasaki S, Yamashita K, Goto R, Oura T, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Todo S. NK026680 inhibits T-cell function in an IL-2-dependent manner and prolongs cardiac allograft survival in rats. *Transpl Immunol* 26(1): 42-9, 2012

Yoshida T, Suzuki T, Watanabe M, Yamashita K, Koshizuka Y, Kuraya D, Ogura M, Kamachi H, Matsushita M, Todo S. Induction of insulin-dependent diabetes mellitus by total pancreatectomy for pancreatic islet transplantation in cynomolgus monkeys. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 19:661-6, 2012

Yamashita K, Todo S. Sotrastaurin, a new selective protein kinase C inhibitor, on the way. *Transplantation* 93(2): 146-7, 2012

Funakoshi T, Yamashita K, Ichikawa N, Fukai M, Suzuki T, Goto R, Oura T, Kobayashi N, Katsurada T, Ichihara S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S. A novel NF-κB inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, ameliorates inflammatory colonic injury in mice. *J Crohns Colitis* 6(2): 215-25, 2012

Goto R, Yamashita K, Aoyagi T, Ueki S, Uno M, Oura T, Kobayashi N, Igarashi R, Shibasaki S, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Zaitsum M, Umezawa K, Ozaki M, Todo S. Immunomodulatory Effect of Nuclear Factor-κB Inhibition by DHMEQ in Combination With Donor-Specific Blood Transfusion. *Transplantation* 93: 777-86, 2012

Wakayama K, Fukai M, Yamashita K, Kimura T, Hirokata G, Shibasaki S, Fukumori D, Haga S, Sugawara M, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Ozaki M, Kamiyama T, Todo S. Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution. *Transpl Int* 25: 696-706, 2012

Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Fukumori D, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Miura T, Okimura K, Maeta K, Haga H, Kubota K, Shimizu A, Sakai F, Furukawa H, Todo S. Long-Term Hepatic Allograft Acceptance Based on CD40 Blockade by ASKP1240 in Nonhuman Primates. *Am J Transplant* 12: 1740-54, 2012

Shimizu K, Konno S, Ozaki M, Umezawa K, Yamashita K, Todo S, Nishimura M. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a novel NF-kappaB inhibitor, inhibits allergic inflammation and airway remodelling in murine models of asthma. *Clin Exp Allergy* 42:1273-81, 2012

[Takahashi N](#), [Ohkuri T](#), [Homma S](#), [Ohtake J](#), [Wakita D](#), [Togashi Y](#), [Kitamura H](#), [Todo S](#), [Nishimura T](#). First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. [Cancer Sci](#). 2012 Jan;103(1):150-3.

Shibasaki S, Yamashita K, Goto R, Oura T, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, **Todo S**. NK026680 inhibits T-cell function in an IL-2-dependent manner and prolongs cardiac allograft survival in rats. *Transpl Immunol*. 2012 Jan; 26(1): 42-49.

Tatsuzo Mizukami, Tadao Okada, Shohei Honda, Hisayuki Miyagi, Masashi Minato, Yosuke Oono, Satoru Todo. Chylous ascites caused by resection of a choledochal cyst *Afr J Paediatr Surg* 9(1):68-70,2012 Jan

[Kamiyama T](#), [Takahashi M](#), [Nakanishi K](#), [Yokoo H](#), [Kamachi H](#), [Kobayashi N](#), [Ozaki M](#), [Todo S](#). α -fetoprotein, vascular endothelial growth factor receptor-1 and early recurrence of hepatoma. [World J Gastroenterol](#). 2012 Jan 28;18(4):340-8.

T. Okada, S. Sasaki, S. Honda, H. Miyagi, M. Minato, S. Todo. Irreducible indirect inguinal hernia containing uterus, ovaries, and Fallopian tubes Hernia (*World Journal of Hernia and Abdominal Wall Surgery*) 16(4);471-473:2012

Einama T, Ueda S, Tsuda H, Ogasawara K, Hatsuse K, Matsubara O, Todo S, Yamamoto J. Membranous and cytoplasmic expression of epidermal growth factor receptor in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.*Exp Ther Med*. 2012 Jun;3(6):931-936. Epub 2012 Mar 15.

Mizukami T, Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, **Todo S**. [Chylous ascites caused by resection of a choledochal cyst](#).*Afr J Paediatr Surg*. 2012 Jan-Apr;9(1):68-70.

Goto R, Yamashita K, Aoyagi T, Ueki S, Uno M, Oura T, Kobayashi N, Igarashi R, Shibasaki S, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Zaitzu M, Umezawa K, Ozaki M, **Todo S**. The Immunomodulatory Effect of Nuclear Factor- κ B Inhibition by Dehydroxymethylepoxyquinomicin in Combination with Donor-specific Blood Transfusion. *Transplantation*. 2012 Apr; 93(8); 777-86.

Goto R, Yamashita K, Aoyagi T, Ueki S, Uno M, Oura T, Kobayashi N, Igarashi R, Shibasaki S, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Zaitzu M, Umezawa K, Ozaki M, **Todo S**. [Immunomodulatory effect of nuclear factor- \$\kappa\$ B inhibition by dehydroxymethylepoxyquinomicin in combination with donor-specific blood transfusion](#). *Transplantation*. 2012 Apr 27;93(8):777-86.

Minato M, Okada T, Miyagi H, Honda S, Takazawa K, Kubota KC, **Todo S**. [Meconium pseudocyst with particular pathologic findings: a case report and review of the literature](#). *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):9-12.

Einama T, Homma S, Kamachi H, Kawamata F, Takahashi K, Takahashi N, Taniguchi M, Kamiyama T, Furukawa H, Matsuno Y, Tanaka S, Nishihara H, Taketomi A, **Todo S**. [Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer](#).*Br J Cancer*. doi: 10.1038/bjc. 2012 May 29.

Yokoo H, Kamiyama T, Nakanishi K, Tahara M, Fukumori D, Kamachi H, Matsushita M, **Todo S**. [Effectiveness of using ultrasonically activated scalpel in combination with radiofrequency dissecting sealer or irrigation bipolar for hepatic resection](#).*Hepatogastroenterology*. 2012 May;59(115):831-5.

[Shibasaki S](#), [Yamashita K](#), [Yanagawa Y](#), [Goto R](#), [Wakayama K](#), [Hirokata G](#), [Tsunetoshi Y](#), [Zaitzu M](#), [Igarashi R](#), [Haga S](#), [Ozaki M](#), **Todo S**. Dendritic Cells Conditioned With NK026680 Prolong Cardiac Allograft Survival in Mice. [Transplantation](#). 2012 May 25. [Epub ahead of print]

Einama T, Homma S, Kamachi H, Kawamata F, Takahashi K, Takahashi N, Taniguchi M, Kamiyama T, Furukawa H, Matsuno Y, Tanaka S, Nishihara H, Taketomi A, **Todo S**. Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2012 Jun 26;107(1):137-42. doi: 10.1038/bjc.2012.235. Epub 2012 May 29.

Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Kakisaka T, Tsuruga Y, **Todo S**, Taketomi A. [Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma](#). *World J Surg Oncol*. 10(1):107, 2012 Jun 14

Kazuhiro Mino, Naoki Kamii, Norio Kawanishi, Tadao Okada, Satoru Todo : Recurrence of primary squamous cell carcinoma of the ileum diagnosed by elevation of serum SCC: report of a case [Clinical Journal of Gastroenterology](#) 5(3):239-244,2012 (June)

Wakayama K, Fukai M, Yamashita K, Kimura T, Hirokata G, Shibasaki S, Fukumori D, Haga S, Sugawara M, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Ozaki M, Kamiyama T, **Todo S**. [Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution](#). *Transpl Int*. 2012 Jun;25(6):696-706.

Shibasaki S, Yamashita K, Yanagawa Y, Goto R, Wakayama K, Hirokata G, Tsunetoshi Y, Zaitzu M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, **Todo S**. Dendritic Cells Conditioned With NK026680 Prolong Cardiac Allograft Survival in Mice. *Transplantation*. 2012 June 27; 93(12): 1229-1237. PMID: 22643332

Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Fukumori D, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Miura T, Okimura K, Maeta K, Haga H, Kubota K, Shimizu A, Sakai F, Furukawa H, **Todo S**. [Long-Term Hepatic Allograft Acceptance Based on CD40 Blockade by ASKP1240 in Nonhuman Primates](#). *Am J Transplant*. 2012 Jul;12(7):1740-54.

Masashi Minato, Tadao Okada, Hisayuki Miyagi, Shohei Honda, Kei Takazawa, Kanako C. Kubota, Satoru Todo. Meconium pseudocyst with particular pathological findings: A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 47(4):e9-e12,2012

Kazuhiro Mino, Naoki Kamii, Norio Kawanishi, Tadao Okada, Satoru Todo. Recurrence of Primary Squamous Cell Carcinoma of the Ileum Diagnosed by Elevation of Serum SCC: Report of a Case. Clin J Gastroenterol 5(3),239-244,2012

Kawamata F, Kamachi H, Einama T, Homma S, Tahara M, Miyazaki M, Tanaka S, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, [Todo S. Intracellular localization of mesothelin predicts patient prognosis of extrahepatic bile duct cancer.](#) Int J Oncol. 2012 Dec;41(6):2109-18.

[Shibasaki S, Yamashita K, Goto R, Wakayama K, Tsunetoshi Y, Zaitu M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S.](#) Immunosuppressive Effects of DTCM-G, a Novel Inhibitor of the mTOR Downstream Signaling Pathway. [Transplantation.](#) 2012 Dec 23.

Takeiri M, Tachibana M, Kaneda A, Ito A, Ishikawa Y, Nishiyama S, Goto R, Yamashita K, Shibasaki S, Hirokata G, Ozaki M, [Todo S](#), Umezawa K. Inhibition of macrophage activation and suppression of graft rejection by DTCM-glutarimide, a novel piperidine derived from the antibiotic 9-methylstreptimidone. Inflamm Res 60(9): 879-88, 2011

Nagatsu A, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Kawakami H, Abo D, Kamiyama T, Furukawa H, [Todo S](#). Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after LDLT. World J Gastroenterol 17(30): 3560-4, 2011

Gouw AS, Balabaud C, Kusano H, [Todo S](#), Ichida T, Kojiro M. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: where do we stand? Liver Transpl. Suppl 2:S72-80, 2011

Noguchi K, Okumura F, Takahashi N, Kataoka A, Kamiyama T, [Todo S](#), Hatakeyama S. TRIM40 promotes neddylation of IKK γ and is downregulated in gastrointestinal cancers. Carcinogenesis 32(7):995-1004, 2011

Kawamura N, Kamiyama T, Sato N, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamaga S, Matsushita M, [Todo S](#). Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. J Am Coll Surg 212(5):804-12, 2011

Noguchi M, Mine T, Komatsu N, Suekane S, Moriya F, Matsuoka K, Yutani S, Shichijo S, Yamada A, Toh U, Kawano K, Azuma K, Uemura H, Okuno K, Matsumoto K, Yanagimoto H, Yamanaka R, Oka M, [Todo S](#), Sasada T, Itoh K. Assessment of immunological biomarkers in patients with advanced cancer treated by personalized peptide vaccination. Cancer Biol Ther 10(12):1266-79, 2011

Takahashi N, Ohkuri T, Honma S, Ohtake J, Wakita D, Togashi Y, Kitamura H, [Todo S](#), Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide (H/K-HELP) of MAGE-A4 cancer antigen. Cancer Science 103(1): 150-153, 2011 Jan

Yokoo H, Yasuda J, Nakanishi K, Chuma M, Kamiyama T, [Todo S](#), Hirohashi S, Sakamoto M. Clinicopathological significance of nuclear factor- κ B activation in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 41(3):240-9, 2011 Mar

Mino K, Ozaki M, Nakanishi K, Haga S, Sato M, Kina M, Takahashi M, Takahashi N, Kataoka A, Yanagihara K, Ochiya T, Kamiyama T, Umezawa K, [Todo S](#). Inhibition of nuclear factor- κ B suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer by blocking cancer cell adhesion. Cancer Sci. 102(5):1052-8, 2011 May

Kawamura N, Kamiyama T, Sato N, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Yamaga S, Matsushita M, [Todo S](#). Long-term results of hepatectomy for patients with alveolar echinococcosis: a single-center experience. J Am Coll Surg. 212(5):804-12, 2011 May

Noguchi K, Okumura F, Takahashi N, Kataoka A, Kamiyama T, [Todo S](#), Hatakeyama S. TRIM40 promotes neddylation of IKK γ and is downregulated in gastrointestinal cancers. Carcinogenesis 32(7):995-1004, 2011 July

Okada T, Sasaki S, Honda S, Miyagi H, Minato M, [Todo S](#). Irreducible indirect inguinal hernia containing uterus, ovaries, and Fallopian tubes. Hernia. 16(4):471-3, 2012 Aug

Nagatsu A, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Kawakami H, Abo D, Kamiyama T, Furukawa H, [Todo S](#). Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after LDLT. World J Gastroenterol. 17(30):3560-4, 2011 Aug

Funakoshi T, Yamashita K, Ichikawa N, Fukai M, Suzuki T, Goto R, Oura T, Kobayashi N, Katsurada T, Ichihara S, Ozaki M, Umezawa K, [Todo S](#). A novel NF- κ B inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, ameliorates inflammatory colonic injury in mice. J Crohns Colitis. Mar 6(2):215-25, 2011 Sep 21

Einama T, Kamachi H, Nishihara H, Homma S, Kanno H, Takahashi K, Sasaki A, Tahara M, Okada K, Muraoka S, Kamiyama T, Matsuno Y, Ozaki M, [Todo S](#). Co-Expression of Mesothelin and CA125 Correlates With Unfavorable Patient Outcome in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Pancreas. 40(8):1276-82, 2011 Nov

Yoshida T, Suzuki T, Watanabe M, Yamashita K, Koshizuka Y, Kuraya D, Ogura M, Kamachi H, Matsushita M, [Todo S](#). Induction of insulin-dependent diabetes mellitus by total pancreatectomy for pancreatic islet transplantation in cynomolgus monkeys. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011 Dec 17.

奥村 康

Abe Y, Kamachi F, Kawamoto T, Makino F, Ito J, Kojima Y, Moustapha Ael D, Usui Y, Yagita H, Takasaki Y, [Okumura K](#), Akiba H. TIM-4 Has Dual Function in the Induction and Effector Phases of Murine Arthritis. J Immunol 191(9):4562-72, 2013

Kamijo S, Takeda H, Tokura T, Suzuki M, Inui K, Hara M, Matsuda H, Matsuda A, Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S, Sudo K, Suto H, Ichikawa S, Ogawa H, [Okumura K](#), Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway

inflammation. 190: 4489-99, 2013

Izawa K, Yamanishi Y, Maehara A, Takahashi M, Isobe M, Ito S, Kaitani A, Matsukawa T, Matsuoka T, Nakahara F, Oki T, Kiyonari H, Abe T, **Okumura K**, Kitamura T, Kitaura J. The receptor LMIR3 negatively regulates mast cell activation and allergic responses by binding to extracellular ceramide. *Immunity* 37:827-39, 2012

Interleukin-10 gene-transfected mature dendritic cells suppress murine experimental autoimmune optic neuritis. Matsuda R, Kezuka T, Nishiyama C, Usui Y, Matsunaga Y, Okunuki Y, Yamakawa N, Ogawa H,

Okumura K, Goto H. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53: 7235-45, 2012

Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. Itoh S, Kimura N, Axtell RC, Velotta JB, Gong Y, Wang X, Kajiwara N, Nambu A, Shimura E, Adachi H, Iwakura Y, Saito H, **Okumura K**, Sudo K, Steinman L, Robbins RC, Nakae S, Fischbein MP. *Circulation* 124:S187-96, 2011

Notch1-mediated signaling induces MHC class II expression through activation of class II transactivator promoter III in mast cells. Nakano N, Nishiyama C, Yagita H, Koyanagi A, Ogawa H, **Okumura K**. *J Biol Chem* 286:12042-8, 2011

TIM-1 signaling in B cells regulates antibody production. Ma J, Usui Y, Takeda K, Harada N, Yagita H, **Okumura K**, Akiba H. *Biochem Biophys Res Commun* 406(2):223-8, 2011

垣生園子

Development and characterization of cDNA resources for the common marmoset: one of the experimental primate models. Tatsumoto S, Adati N, Tohtoki Y, Sakaki Y, Boroviak T, **Habu S**, Okano H, Suemizu H, Sasaki E, Satake M. *DNA Research*, 20:255-262, 2013

Double expression of CD34 and CD117 on bone marrow progenitors is a hallmark of the development of functional mast cell of *Callithrix jacchus* (common marmoset). Nunomura S, Shimada S, Kametani Y, Yamada Y, Yoshioka M, Suemizu H, Ozawa M, Itoh T, Kono K, Suzuki R, Tani K, Ando K, Yagita H, Ra C, **Habu S**, Satake M and Sasaki E. *Int Immunol*, 24:593-603, 2012

Reciprocal control of G1-phase progression is required for Th-POK/Runx3-mediated CD4/8 thymocyte cell fate decision. Sato T, Chiba T, Ohno S, Sato C, Sugoh T, Miyashita K, Akatsuka H, Hozumi K, Okada Y, Iida Y, Akatsuka A, Agata Y, Chiba M, Kohu K, Satake M, Tanabe H, Saya H and **Habu S**. *J Immunol.* 189:4426-4436, 2012

Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai R, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, **Habu S**, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T and Satake M. *J Immunol*, 188:5408-5420, 2012

GATA-3 regulates contact hyper-responsiveness in a murine model of allergic dermatitis. Tamauchi H, Amoh Y, Itoh M, Terashima M, Masuzawa M, **Habu S**, Katsuka K and Iwabuchi K. *Immunobiology*, 217:446-454, 2012

Naïve CD4+ T cells of Peyer's patches produce more IL-6 than those of spleen in response to antigenic stimulation. Hashiguchi M, Hachimura S, Ametani A, Sato T, Kojima H, Kumagai Y, **Habu S**, Kobata T, Kaminogawa S. *Immunol Lett*, 141:109-115, 2011

Anti-tumor effect of new HER2 peptide vaccination based on B cell epitope. Miyako H, Kametani Y, Katano I, Ito R, Tsuda B, Furukawa A, Saito Y, Ishikawa D, Ogino K, Sasaki S, Imai K, **Habu S**, Makuuchi H and Tokuda Y. *Anticancer Research*, 31:3361-3367, 2011

IL-10 controls Th2-type cytokine production and eosinophil infiltration in a mouse model of allergic airway inflammation. Kosaka S, Tamauchi H, Terashima M, Maruyama H, **Habu S** and Kitasato H. *Immunobiology*, 216:811-820, 2011

山下健一郎

Shibasaki S, **Yamashita K**, Yanagawa Y, Goto R, Wakayama K, Hirokata G, Tsunetoshi Y, Zaitzu M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Todo S. Dendritic cells conditioned with NK026680 prolong cardiac allograft survival in mice. *Transplantation* 95(4): 542-50, 2013

Shibasaki S, **Yamashita K**, Goto R, Wakayama K, Tsunetoshi Y, Zaitzu M, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S. Immunosuppressive effects of DTCM-G, a novel inhibitor of the mTOR downstream signaling pathway. *Transplantation* 95(4):542-50, 2013

Kuraya D, Watanabe M, Koshizuka Y, Ogura M, Yoshida T, Asahi Y, Kamachi H, Nakamura T, Harashima H, Ozaki M, Umezawa K, Matsushita M, **Yamashita K**, Todo S. The efficacy of DHMEQ, a NF-κB inhibitor, in islet transplantation: I. HMGB1 suppression by DHMEQ prevents early islet graft damage. *Transplantation* 2013 (*In press*)

Watanabe M, **Yamashita K**, Kamachi H, Kuraya D, Koshizuka Y, Shibasaki S, Asahi Y, Ono H, Emoto S, Ogura M, Yoshida T, Ozaki M, Umezawa K, Matsushita M, Todo S. The efficacy of DHMEQ, a NF-κB inhibitor, in islet transplantation: II. Induction DHMEQ treatment ameliorates subsequent allo-immune responses, and permits a long-term islet allograft acceptance. *Transplantation* 2013 (*In press*)

Watanabe M, **Yamashita K**, Suzuki T, Kamachi H, Kuraya D, Koshizuka Y, Ogura M, Yoshida T, Aoyagi T, Fukumori D, Shimamura T, Okimura K, Maeta K, Miura T, Sakai F, Todo S. ASKP1240, a fully human anti-CD40 monoclonal antibody, prolongs pancreatic islet allograft survival in nonhuman primates. *Am J Transplant* 2013 (*In press*)

Shibasaki S, **Yamashita K**, Goto R, Oura T, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Igarashi R, Haga S, Ozaki M, Todo S. NK026680 inhibits T-cell function in an IL-2-dependent manner and prolongs cardiac allograft survival in rats. *Transpl Immunol* 26(1): 42-9, 2012

Yoshida T, Suzuki T, Watanabe M, Yamashita K, Koshizuka Y, Kuraya D, Ogura M, Kamachi H, Matsushita M, Todo S. Induction of insulin-dependent diabetes mellitus by total pancreatectomy for pancreatic islet transplantation in cynomolgus monkeys. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 19:661-6, 2012

Yamashita K, Todo S. Sotrastaurin, a new selective protein kinase C inhibitor, on the way. *Transplantation* 93(2): 146-7, 2012

Funakoshi T, **Yamashita K**, Ichikawa N, Fukai M, Suzuki T, Goto R, Oura T, Kobayashi N, Katsurada T, Ichihara S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S. A novel NF- κ B inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, ameliorates inflammatory colonic injury in mice. *J Crohns Colitis* 6(2): 215-25, 2012

Goto R, **Yamashita K**, Aoyagi T, Ueki S, Uno M, Oura T, Kobayashi N, Igarashi R, Shibasaki S, Wakayama K, Hirokata G, Shibata T, Zaitsu M, Umezawa K, Ozaki M, **Todo S.** Immunomodulatory Effect of Nuclear Factor- κ B Inhibition by DHMEQ in Combination With Donor-Specific Blood Transfusion. *Transplantation* 93: 777-86, 2012

Wakayama K, Fukai M, **Yamashita K**, Kimura T, Hirokata G, Shibasaki S, Fukumori D, Haga S, Sugawara M, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Ozaki M, Kamiyama T, Todo S. Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution. *Transpl Int* 25: 696-706, 2012

Oura T, **Yamashita K**, Suzuki T, Fukumori D, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Miura T, Okimura K, Maeta K, Haga H, Kubota K, Shimizu A, Sakai F, Furukawa H, Todo S. Long-Term Hepatic Allograft Acceptance Based on CD40 Blockade by ASKP1240 in Nonhuman Primates. *Am J Transplant* 12: 1740-54, 2012

Shimizu K, Konno S, Ozaki M, Umezawa K, **Yamashita K**, Todo S, Nishimura M. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ), a novel NF- κ B inhibitor, inhibits allergic inflammation and airway remodelling in murine models of asthma. *Clin Exp Allergy* 42:1273-81, 2012

Takeiri M, Tachibana M, Kaneda A, Ito A, Ishikawa Y, Nishiyama S, Goto R, **Yamashita K**, Shibasaki S, Hirokata G, Ozaki M, Todo S, Umezawa K. Inhibition of macrophage activation and suppression of graft rejection by DTCM-glutarimide, a novel piperidine derived from the antibiotic 9-methylstreptimidone. *Inflamm Res* 60(9): 879-88, 2011

Nagatsu A, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, **Yamashita K**, Kawakami H, Abo D, Kamiyama T, Furukawa H, Todo S. Endoscopic naso-pancreatic drainage for the treatment of pancreatic fistula occurring after LDLT. *World J Gastroenterol* 17(30): 3560-4, 2011

大段秀樹

Amano H, Hino H, Tateno C, Emoto K, Imaoka Y, Yamasaki C, Itamoto T, Tashiro H, Asahara T, **Ohdan H**, Yoshizato K. Therapeutic potential of propagated hepatocyte transplantation in liver failure. *J Surg Res* 2011;167:e29-37.

Amano H, Tashiro H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Itamoto T, Asahara T, **Ohdan H.** Significance of platelet count in the outcomes of hepatectomized patients with hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1173-81.

Banshodani M, Tashiro H, Onoe T, Ide K, **Ohdan H.** Long-term outcome of hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:1720-4.

Doskali M, Tanaka Y, Ohira M, Ishiyama K, Tashiro H, Chayama K, **Ohdan H.** Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3(-)CD56+ and CD3+CD56+ cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity. *J Immunother* 2011;34:129-38.

Fujikuni N, Tanabe K, Yamamoto H, Suzuki T, Tokumoto N, **Ohdan H.** Triple-tube-ostomy: a novel technique for the surgical treatment of iatrogenic duodenal perforation. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5:672-9.

Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Igarashi Y, Basnet NB, Doskali M, Tashiro H, **Ohdan H.** Evidence for the immunosuppressive potential of calcineurin inhibitor-sparing regimens in liver transplant recipients with impaired renal function. *J Transplant* 2011;2011:483728.

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. *Hepatol Res* 2011;41:1126-31.

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;18:e550-60.

Kobayashi T, Itamoto T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, **Ohdan H.** Tumor-related factors do not influence the prognosis of solitary hepatocellular carcinoma after partial hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:689-99.

Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, **Ohdan H**. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma classified as Child-Pugh class B. *World J Surg* 2011;35:834-41.

Matsumoto T, Hayamizu K, Marubayashi S, Shimizu K, Hamamoto A, Yamaguchi T, Hashizume J, Onabe T, Asahara T, **Ohdan H**. Relationship between the cAMP levels in leukocytes and the cytokine balance in patients surviving gram negative bacterial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48:134-41.

Miguchi M, Takakura Y, Egi H, Hinoi T, Adachi T, Kawaguchi Y, Shinomura M, Tokunaga M, Okajima M, **Ohdan H**. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from the greater omentum: case report. *World J Surg Oncol* 2011;9:33.

Shimomura M, Ikeda S, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Egi H, Hinoi T, Okajima M, **Ohdan H**. Adequate lymph node examination is essential to ensure the prognostic value of the lymph node ratio in patients with stage III colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41:1370-9.

Takakura Y, Okajima M, Kanemitsu Y, Kuroda S, Egi H, Hinoi T, Tashiro H, **Ohdan H**. External validation of two nomograms for predicting patient survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 2011;35:2275-82.

Tanimine N, Ide K, Yamashita M, Tanaka Y, Igarashi Y, Banshodani M, Tazawa H, Basnet NB, Daskali M, Onoe T, Tashiro H, **Ohdan H**. Kinetics of cellular and humoral immunity in a successful case of positive crossmatch kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2011;43:2411-4.

Tashiro H, Aikata H, Waki K, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Chayama K, Asahara T, **Ohdan H**. Treatment strategy for early hepatocellular carcinomas: comparison of radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization and surgical resection. *J Surg Oncol* 2011;104:3-9.

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;92:575-80.

Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Chayama K, **Ohdan H**. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig Surg* 2011;28:9-14.

Wang C, Wang H, Ide K, Wang Y, Van Rooijen N, **Ohdan H**, Yang YG. Human CD47 expression permits survival of porcine cells in immunodeficient mice that express SIRPalpha capable of binding to human CD47. *Cell Transplant* 2011;20:1915-20.

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;108:11542-7.

Banshodani M, Onoe T, Shishida M, Tahara H, Hashimoto S, Igarashi Y, Tanaka Y, **Ohdan H**. Adoptive Transfer of Allogeneic Liver Sinusoidal Endothelial Cells Specifically Inhibits T Cell Responses to Cognate Stimuli. *Cell Transplant* 2012.

Egi H, Hattori M, Hinoi T, Takakura Y, Kawaguchi Y, Shimomura M, Tokunaga M, Adachi T, Urushihara T, Itamoto T, **Ohdan H**. Single-port laparoscopic colectomy versus conventional laparoscopic colectomy for colon cancer: a comparison of surgical results. *World J Surg Oncol* 2012;10:61.

Egi H, Okajima M, Hinoi T, Takakura Y, Kawaguchi Y, Shimomura M, Tokunaga M, Adachi T, Hattori M, Urushihara T, Itamoto T, **Ohdan H**. Single-incision laparoscopic colectomy using the Gelport system for early colon cancer. *Scand J Surg* 2012;101:16-20.

Egi H, Tokunaga M, Hattori M, **Ohdan H**. Evaluating the correlation between the HUESAD and OSATS scores: Concurrent validity study. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012.

Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, Aoki M, Hosono N, Kubo M, Miya F, Arai Y, Takahashi H, Shirakihara T, Nagasaki M, Shibuya T, Nakano K, Watanabe-Makino K, Tanaka H, Nakamura H, Kusuda J, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Ueno M, Shigekawa Y, Kawakami Y, Arihiro K, **Ohdan H**, Gotoh K, Ishikawa O, Ariizumi S, Yamamoto M, Yamada T, Chayama K, Kosuge T, Yamaue H, Kamatani N, Miyano S, Nakagama H, Nakamura Y, Tsunoda T, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012;44:760-4.

Hanaki H, Yamamoto H, Sakane H, Matsumoto S, **Ohdan H**, Sato A, Kikuchi A. An anti-Wnt5a antibody suppresses metastasis of gastric cancer cells in vivo by inhibiting receptor-mediated endocytosis. *Mol Cancer Ther* 2012;11:298-307.

Harada H, Miyamoto K, Yamashita Y, Nakano K, Taniyama K, Kimura M, Miyata Y, **Ohdan H**, Okada M. Implication of DNA Methylation Profiling in Oral Epithelium for Lung Cancer Screening. *ISRN Pulmonology* 2012;2012:1-6.

Hashimoto M, Kobayashi T, Tashiro H, Amano H, Oshita A, Tanimoto Y, Kuroda S, Tazawa H, Aikata H, Chayama K, Fujii M, Arihiro K, **Ohdan H**. A huge metastatic liver tumor from leiomyosarcoma of the inferior vena cava: report of a case. *Surg Today* 2012;42:505-8.

Hattori M EH, Tokunaga M, Suzuki T, **Ohdan H**. The integrated deviation in the HUESAD(Hiroshima University Endoscopic Surgical Assesment Device) represents the surgeon's visual-spatial ability. *Proceedings of the 2012 ICME* 2012:316-320.

Iwako H, Tashiro H, Amano H, Tanimoto Y, Oshita A, Kobayashi T, Kuroda S, Tazawa H, Nambu J, Mikuriya Y, Abe T, **Ohdan H**. Prognostic significance of antithrombin III levels for outcomes in patients with hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2888-96.

Kajitani K, Tanaka Y, Arihiro K, Kataoka T, **Ohdan H**. Mechanistic analysis of the antitumor efficacy of human natural killer cells against breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:139-55.

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. *Intervirology* 2012;55:306-10.

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* 2012;27:1467-72.

Kobayashi T, Ishiyama K, Ohdan H. Prevention of recurrence after curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2012.

Kuroda S, Tashiro H, Igarashi Y, Tanimoto Y, Nambu J, Oshita A, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, **Ohdan H**. Rho inhibitor prevents ischemia-reperfusion injury in rat steatotic liver. *J Hepatol* 2012;56:146-52.

Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, **Ohdan H**. No impact of perioperative blood transfusion on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World J Surg* 2012;36:651-8.

Mikuriya Y, Oshita A, Tashiro H, Amano H, Kobayashi T, Arihiro K, Ohdan H. Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver in a glycogen storage disease patient. *World J Hepatol* 2012;4:191-5.

Misumi T, Ide K, Onoe T, Banshodani M, Tazawa H, Teraoka Y, Hotta R, Yamashita M, Tashiro H, **Ohdan H**. Incidental renal cell carcinoma presenting in a renal transplant recipient with autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:154.

Mukai S, Takakura Y, Egi H, Hinoi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, Adachi T, Shimomura M, **Ohdan H**. Submucosal invasive micropapillary carcinoma of the colon with massive lymph node metastases: a case report. *Case Rep Oncol* 2012;5:608-15.

Naito Y, Oue N, Hinoi T, Sakamoto N, Sentani K, **Ohdan H**, Yanagihara K, Sasaki H, Yasui W. Reg IV is a direct target of intestinal transcriptional factor CDX2 in gastric cancer. *PLoS One* 2012;7:e47545.

Niitsu H, Tanabe K, Tokumoto N, Suzuki T, Tanaka A, Arihiro K, **Ohdan H**. Idiopathic Granulomatous Gastritis Resembling a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Case Reports in Gastroenterology* 2012;6:502-509.

Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Moon J, Levi D, Ricordi C, Ishiyama K, Tanaka Y, **Ohdan H**, Tzakis AG. Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant* 2012;21:1397-406.

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* 2012;56:555-66.

Oshita A, Tashiro H, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ide K, Takaki S, Takahashi S, Arihiro K, Chayama K, **Ohdan H**. Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2012;93:1024-30.

Saeki Y, Ide K, Kakizawa H, Ishikawa M, Tashiro H, **Ohdan H**. Controlling the bleeding of jejunal varices formed at the site of choledochojejunostomy: report of 2 cases and a review of the literature. *Surg Today* 2012.

Sakai H, Egi H, Hinoi T, Tokunaga M, Kawaguchi Y, Shinomura M, Adachi T, Arihiro K, **Ohdan H**. Primary lung cancer presenting with metastasis to the colon: a case report. *World J Surg Oncol* 2012;10:127.

Sakai H, Ide K, Ishiyama K, Onoe T, Tazawa H, Hotta R, Teraoka Y, Yamashita M, Abe T, Hirata F, Morimoto H, Hashimoto S, Tashiro H, **Ohdan H**. Renal vein extension using an autologous renal vein in a living donor with double inferior vena cava: a case report. *Transplant Proc* 2012;44:1446-9.

Sakamoto N, Oue N, Sentani K, Anami K, Uraoka N, Naito Y, Oo HZ, Hinoi T, **Ohdan H**, Yanagihara K, Aoyagi K, Sasaki H, Yasui W. Liver-intestine cadherin induction by epidermal growth factor receptor is associated with intestinal differentiation of gastric cancer. *Cancer Sci* 2012;103:1744-50.

Sasada T, Murakami S, Kataoka T, Ohara M, Ozaki S, Okada M, **Ohdan H**. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Nomogram to predict the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Surg Today* 2012;42:245-9.

Shimizu S, Onoe T, Ide K, Oshita A, Amano H, Kobayashi T, Tanaka Y, Igarashi Y, Tashiro H, **Ohdan H**. Complex vascular reconstruction using donor's vessel grafts in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:574-8.

Shimomura M, Okajima M, Hinoi T, Egi H, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Adachi T, Tashiro H, **Ohdan H**. Identification of patients likely to benefit from metastasectomy in stage IV colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1339-46.

Sumitani D, Egi H, Tokunaga M, Hattori M, Yoshimitsu M, Kawahara T, Okajima M, **Ohdan H**. Virtual reality training followed by box training improves the laparoscopic skills of novice surgeons. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012.

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;44:555-9.

Tanimine N, Tanabe K, Suzuki T, Tokumoto N, **Ohdan H**. Prognostic criteria in patients with gastrointestinal stromal tumors: a single center experience retrospective analysis. *World J Surg Oncol* 2012;10:43.

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;19:418-25.

Teishima J, Hattori M, Inoue S, Ikeda K, Hieda K, Miyamoto K, Shoji K, Hayashi T, Kobayashi K, Kajiwarra M, Egi H, **Ohdan H**, Matsubara A. Impact of laparoscopic experience on the proficiency gain of urologic surgeons in robot-assisted surgery. *J Endourol* 2012;26:1635-8.

Tokunaga M, Egi H, Hattori M, Yoshimitsu M, Sumitani D, Kawahara T, Okajima M, **Ohdan H**. Approaching time is important for assessment of endoscopic surgical skills. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012;21:142-9.

Tokunaga M, Okajima M, Egi H, Yoshimitsu M, Sumitani D, Kawahara T, Hattori M, **Ohdan H**. The importance of stressing the use of laparoscopic instruments in the initial training for laparoscopic surgery using box trainers: a randomized control study. *J Surg Res* 2012;174:90-7.

Yamaguchi T, Miyata Y, Hayamizu K, Hashizume J, Matsumoto T, Tashiro H, **Ohdan H**. Preventive effect of G-CSF on acute lung injury via alveolar macrophage regulation. *J Surg Res* 2012;178:378-84.

Adachi T, Hinoi T, Egi H, **Ohdan H**. Surgical treatment for isolated inguinal lymph node metastasis in lower rectal adenocarcinoma patients improves outcome. *Int J Colorectal Dis* 2013.

Banshodani M, Onoe T, Shishida M, Tahara H, Hashimoto S, Igarashi Y, Tanaka Y, **Ohdan H**. Adoptive transfer of allogeneic liver sinusoidal endothelial cells specifically inhibits T-cell responses to cognate

stimuli. *Cell Transplant* 2013;22:1695-708.

Egi H, Hattori M, Tokunaga M, Suzuki T, Kawaguchi K, Sawada H, **Ohdan H**. Face, content and concurrent validity of the Mimic(R) dV-Trainer for robot-assisted endoscopic surgery: a prospective study. *Eur Surg Res* 2013;50:292-300.

Egi H, Tokunaga M, Hattori M, **Ohdan H**. Evaluating the correlation between the HUESAD and OSATS scores: concurrent validity study. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2013;22:144-9.

Harada H, Miyamoto K, Yamashita Y, Nakano K, Taniyama K, Miyata Y, **Ohdan H**, Okada M. Methylation of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) predicts recurrence in patients with curatively resected stage I non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:792-8.

Hinoi T, Okajima M, Shimomura M, Egi H, **Ohdan H**, Konishi F, Sugihara K, Watanabe M. Effect of Left Colonic Artery Preservation on Anastomotic Leakage in Laparoscopic Anterior Resection for Middle and Low Rectal Cancer. *World J Surg* 2013.

Imada S, Ishiyama K, Ide K, Kobayashi T, Amano H, Tashiro H, Arihiro K, Aikata H, Chayama K, **Ohdan H**. Inferior vena cava tumor thrombus that directly infiltrated from paracaval lymph node metastases in a patient with recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:177.

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* 2013;43:732-40.

Nakamura Y, Tashiro H, Nambu J, **Ohdan H**, Kakizawa H, Date S, Awai K. Detectability of hepatocellular carcinoma by gadoxetate disodium-enhanced hepatic MRI: tumor-by-tumor analysis in explant livers. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:684-91.

Ohdan H. Is living donor liver transplantation really equivalent to deceased donor liver transplantation? *Transpl Int* 2013;26:778-9.

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;45:2045-50.

Okamoto M, Kanno K, Egi H, **Ohdan H**, Tazuma S. A case of paraneoplastic syndrome mimicking adult Still's disease caused by rectal cancer. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1243-5.

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;95:1521-1527.

Oue N, Anami K, Schetter AJ, Moehler M, Okayama H, Khan MA, Bowman ED, Mueller A, Schad A, Shimomura M, Hinoi T, Aoyagi K, Sasaki H, Okajima M, **Ohdan H**, Galle PR, Yasui W, Harris CC. High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Int J Cancer* 2013.

Saeki Y, Ide K, Kakizawa H, Ishikawa M, Tashiro H, **Ohdan H**. Controlling the bleeding of jejunal varices formed at the site of choledochojejunostomy: report of 2 cases and a review of the literature. *Surg Today* 2013;43:550-5.

Sasada T, Kataoka T, Shigematsu H, Masumoto N, Kadoya T, Okada M, **Ohdan H**. Three models for predicting the risk of non-sentinel lymph node metastasis in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer* 2013.

Shimizu S, Oshita A, Tashiro H, Amano H, Kobayashi T, Tanaka M, Arihiro K, **Ohdan H**. Synchronous double cancers of primary hepatic adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2013;43:418-23.

Shimomura M, Hinoi T, Ikeda S, Adachi T, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Sasada T, Egi H, Tanabe K, Okajima M, **Ohdan H**. Preservation of peritoneal fibrinolysis owing to decreased transcription of plasminogen activator inhibitor-1 in peritoneal mesothelial cells suppresses postoperative adhesion formation in laparoscopic surgery. *Surgery* 2013;153:344-56.

Shimomura M, Hinoi T, Kuroda S, Adachi T, Kawaguchi Y, Sasada T, Takakura Y, Egi H, Okajima M, Tashiro H, Nishizaka T, **Ohdan H**. Overexpression of Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha is an Independent Risk Factor

for Recurrence After Curative Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013.

Sueda Y, Hattori M, Sawada H, Egi H, **Ohdan H**, Ueda J, Tsuji T, Kurita Y. Improvement of tactile sensitivity by stochastic resonance effect - Applications to surgical grasping forceps. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:4601-4.

Sumitani D, Egi H, Tokunaga M, Hattori M, Yoshimitsu M, Kawahara T, Okajima M, **Ohdan H**. Virtual reality training followed by box training improves the laparoscopic skills of novice surgeons. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2013;22:150-6.

Suzuki T, Tanabe K, Vu D, Misumi T, Fujikuni N, Tokumoto N, **Ohdan H**. Safety and Efficacy of Laparoscopy-Assisted Gastrectomy after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Retrospective Report. *Journal of Cancer Therapy* 2013;04:54-60.

Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Tanimine N, Miguchi M, **Ohdan H**. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:833-9.

Tashiro H, Ide K, Amano H, Kobayashi T, Onoe T, Ishiyama K, Kuroda S, Tazawa H, Kono H, Aikata H, Takahashi S, Chayama K, **Ohdan H**. Surgical treatment for portosystemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Occlusion of portosystemic shunt in combination with splenectomy. *Hepatol Res* 2013;43:249-54.

Tashiro H, Kuroda S, Mikuriya Y, **Ohdan H**. Ischemia-reperfusion injury in patients with fatty liver and the clinical impact of steatotic liver on hepatic surgery. *Surg Today* 2013.

Tazawa H, Irei T, Tanaka Y, Igarashi Y, Tashiro H, **Ohdan H**. Blockade of invariant TCR-CD1d interaction specifically inhibits antibody production against blood group A carbohydrates. *Blood* 2013;122:2582-90.

Teraoka Y, Ide K, Morimoto H, Tahara H, **Ohdan H**. Expression of recipient CD47 on rat insulinoma cell xenografts prevents macrophage-mediated rejection through SIRPalpha inhibitory signaling in mice. *PLoS One* 2013;8:e58359.

Tomita H, Fuchimoto Y, Mori T, Kato J, Uemura T, Handa M, Tazawa H, **Ohdan H**, Okamoto S, Kuroda T. Production of anti-ABO blood group antibodies after minor ABO-incompatible bone marrow transplantation in NOD/SCID/gamma(c)(null) mice. *Clin Transplant* 2013.

Yamaki M, Shinozaki K, Sakaguchi T, Meseck M, Ebert O, **Ohdan H**, Woo SL. The potential of recombinant vesicular stomatitis virus-mediated virotherapy against metastatic colon cancer. *Int J Mol Med* 2013;31:299-306.

江川裕人

Hori T, Yonekawa Y, Okamoto S, Ogawa K, Ogura Y, Oike F, Takada Y, **Egawa H**, Nguyen JH, Uemoto S. Pediatric orthotopic living-donor liver transplantation cures pulmonary hypertension caused by Abernethy malformation type Ib. *Pediatr Transplant*. 2011 May;15(3):e47-52.

Chihara Y, **Egawa H**, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, Mishima M, Tanaka K, Uemoto S, Chin K. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2011;17:144-148.

Masui T, Doi R, Ogawa R, Kami K, Machimoto T, Seo S, Kawaguchi Y, **Egawa H**, Matsugu Y, Uemoto S. Successful neoadjuvant treatment with radiochemotherapy and systemic chemotherapy for the locally advanced pancreatic head cancer: report of a case. *Hepatogastroenterology*. 2011 Sep-Oct;58(110-111):1809-13.

Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, Date H, Sugitani A, Haga H. Current Status of Organ Transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2012;12(3):523-30.

Yano I, Masuda S, **Egawa H**, Sugimoto M, Fukudo M, Yoshida Y, Hashi S, Yoshizawa A, Ogura Y, Ogawa K, Mori A, Kaido T, Uemoto S, Inui KI. Significance of trough monitoring for tacrolimus blood concentration and calcineurin activity in adult patients undergoing primary living-donor liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;16(6):E210-6.

Murakawa Y, Miyagawa-Hayashino A, Ogura Y, **Egawa H**, Okamoto S, Soejima Y, Kurosawa M, Sumiyoshi S, Uemoto S, Haga H. Liver transplantation for severe hepatitis in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatr Transplant*. 2012 Sep;16(6):E210-6.

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*. 2011;16(4):479-87.

Hori T, Kaido T, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Yonekawa Y, Hata K, Kawaguchi Y, Ueda M, Mori A, Segawa H, Yurugi K, Takada Y, **Egawa H**, Yoshizawa A, Kato T, Saito K, Wang L, Torii M, Chen F, Baine AM, Gardner LB, Uemoto S. Thrombotic microangiopathy-like disorder after living-donor liver transplantation: a single-center experience in Japan. *World J Gastroenterol*. 2011 Apr 14;17(14):1848-57.

Egawa H. Transplantation: Minimizing the risks for living donors of right lobe liver grafts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;8(5):251-2.

Miyagawa-Hayashino A, **Egawa H**, Yoshizawa A, Ueda Y, Ichida T, Ueno Y, Uemoto S, Harada K, Nakanuma Y. Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living-donor liver transplantation relates to its rapidly progressive course. *Hum Pathol*. 2011 Sep;42(9):1329-36. Epub 2011 Feb 21

Egawa H, Ueda Y, Ichida T, Teramukai S, Nakanuma Y, Onishi S, Tsubouchi H. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation in Japanese registry. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):518-27. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03402.x. Epub 2011 Jan 10.

Raut V, Mori A, Kaido T, Ogura Y, Taku I, Nagai K, Sasaki N, Endo K, Hata T, Yagi S, **Egawa H**, Uemoto S. Splenectomy does not offer immunological benefits in ABO-incompatible liver transplantation with a preoperative rituximab. *Transplantation*. 2012 Jan 15;93(1):99-105.

Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Teramukai S, Yoshizawa A, Ogawa K, Ogura Y, Okamoto S, Kaido T, Uemoto S. Non-inflammatory centrilobular sinusoidal fibrosis in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus withdrawal. *Hepatol Res*. 2012 Sep;42(9):895-903.

Takada Y, Suzukamo Y, Oike F, **Egawa H**, Morita S, Fukuhara S, Uemoto S, Tanaka K. Long-term quality of life of donors after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012 Nov;18(11):1343-52.

Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, **Egawa H**, Yurugi K, Masuda S, Minamiguchi S, Maekawa T, Uemoto S, Haga H. Progressive graft fibrosis and donor-specific HLA antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl*. 2012 Nov;18(11):1333-42.

Tsuruyama T, Okamoto S, Fujimoto Y, Yoshizawa A, Yoshitoshi E, **Egawa H**, Nakase H, Aini W, Miyao M, Tamaki K, Yamabe H, Haga H, Uemoto S. Histology of Intestinal Allografts: Lymphocyte Apoptosis and Phagocytosis of Lymphocytic Apoptotic Bodies Are Diagnostic Findings of Acute Rejection in Addition to Crypt Apoptosis. *Am J Surg Pathol*. 2013 Feb;37(2):178-84.

Ariizumi S, Takahashi Y, Kotera Y, Omori A, Yoneda G, Mu H, Katagiri S, **Egawa H**, Yamamoto M. ovel virtual hepatectomy is useful for evaluation of the portal territory for anatomical sectionectomy, segmentectomy, and hemihepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Mar;20(3):396-402.

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 May;43(5):502-7.

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 Mar 12.

Hori T, **Egawa H**, Kaido T, Ogawa K, Uemoto S. Liver transplantation for primary hyperoxaluria type 1: a single-center experience during two decades in Japan. *World J Surg*. 2013 Mar;37(3):688-93.

Nagasaka H, Yorifuji T, **Egawa H**, Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, Tsukahara H, Uemoto S, Inomata Y. Characteristics of NO cycle coupling with urea cycle in non-hyperammonemic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2013 Jul;109(3):251-4.

Mu H, Ariizumi S, Katagiri S, Egawa H, Yamamoto M. An extended dysfunctional area in the congestive area of the remnant liver after hemi-hepatectomy with middle hepatic vein resection for liver cancers evaluated on the gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jun 20. doi: 10.1002/jhbp.5.

Yoshizawa A, Egawa H, Yurugi K, Hishida R, Tsuji H, Ashihara E, Miyagawa-Hayashino A, Teramukai S, Maekawa T, Haga H, Uemoto S. Significance of semiquantitative assessment of preformed donor-specific antibody using luminex single bead assay in living related liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:972705. doi: 10.1155/2013/972705. Epub 2013 May 29.

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.* (in press)

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 Transplantation* (in press)

場集田寿

Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Qi Zhang, Toshihito Hirai, Hisashi Bashuda, Toshiaki Watanabe, Atsushi Amano, and Masanori Niimi. Danazol induces prolonged survival of fullyallogeneic cardiac grafts and maintains the generation of regulatory CD4+ cells in mice. *Transplant International* 25; 357-365, 2012
Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Qi Zhang, Toshihito Hirai, Atsushi Amano, Hisashi Bashuda, and Masanori Niimi. Auditory stimulation of opera music induced prolongation of murine cardiac allograft survival and maintained generation of regulatory CD4+CD25+ cells. *J Cardiothorac Surg.* 7:26, 2012

奥田康司

Toshiro Ogata, Koji Okuda, Toshihiro Sato, Yusuke Hirakawa, Masafumi Yasunaga, Hiroyuki Horiuchi, Yoriko Nomura, Masayoshi Kage, Tatsuya Ide, Ryoko Kurosmatsu, Hisafumi Kinoshita, Hiroyuki Tanaka. Long-term outcome of splenectomy in advanced cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and thrombocytopenia. *Kurume Med J.* 2013 Sep 20.

Yuichiro Maruyama, Koji Okuda, Toshiro Ogata, Masafumi Yasunaga, Hiroto Ishikawa, Yusuke Hirakawa, Kenjiro Fukuyo, Hiroyuki Horiuchi, Osamu Nakashima, Hisafumi Kinoshita. Perioperative Challenges and Surgical Treatment of Large Simple, and Infectious Liver Cyst - A 12-Year Experience. *PLoS One.* 2013 Oct 2;8(10):e76537. doi: 10.1371/journal.pone.0076537.

Yuichi Goto, Koji Okuda, Gen Akasu, Hisafumi Kinoshita, Hiroyuki Tanaka. Noninvasive diagnosis of compensated cirrhosis using an analysis of the time-intensity curve portal vein slope gradient on contrast-enhanced ultrasonography. *Surgery Today* 2013 Oct 18.

Shuji Sumie, Osamu Nakashima, Koji Okuda, Ryoko Kuromatsu, Atsushi Kawaguchi, Masahito Nakano, Manabu Satani, Shingo Yamada, Shusuke Okamura, Maisa Hori. The Significance of Classifying Microvascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov 20.

Gen Akasu, Ryuichi Kawahara, Makiko Ysumoto, Takenori Sakai, Yuichi Goto, Toshihiro Sato, Kenjiro Fukuyo, Koji Okuda, Hisafumi Kinoshita, Hiroyuki Tanaka: Clinicopathological analysis of contrast-enhanced ultrasonography using perflubutane in pancreatic adenocarcinoma. *Kurume Med J.* 2012;59:45-52.

Kitasato Y, Ishida Y, Okabe Y, Tsuruta O, Yoshitomi M, Akasu G, Mikagi K, Oka Y, Maruyama Y, Kawahara R, Sakai H, Ishikawa H, Hisaka T, Yasunaga M, Horiuchi H, Akagi Y, Okuda K, Kinoshita H, Shirouzu K, Tanaka H. Endoscopic retrograde biliary drainage for the liver metastases from colorectal cancer and obstructive jaundice. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2012 ;39:1860-1862. Japanese.

Tatsuyuki Tonan, Kiminori Fujimoto, Aliya Qayyum, Takumi Kawaguchi, Atsushi Kawaguchi, Osamu Nakashima, Koji Okuda, Naofumi Hayabuchi, Michio Sata. Quantification of hepatic iron concentration in chronic viral hepatitis: usefulness of T2-weighted single-shot spin-echo echo-planar MR imaging. *PLoS ONE* 2012;7: 1 - 7

Yoshiki Naito, Hironori Kusano, Osamu Nakashima, Eiji Sadashima, Satoshi Hattori, Tomoki Taira, Akihiko Kawahara, Yoshinobu Okabe, Kazuhide Shimamatsu, Jun Taguchi, Seiya Momosaki, Koji Irie, Rin Yamaguchi, Hiroshi Yokomizo, Michiko Nagamine, Seiji Fukuda, Shinichi Sugiyama, Naoyo Nishida, Koichi Higaki, Munehiro Yoshitomi, Masafumi Yasunaga, **Koji Okuda**, Hisafumi Kinoshita, Masamichi Nakayama, Makiko Yasumoto, Jun Akiba, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano. Intraductal neoplasm of the intrahepatic bile duct: clinicopathological study of 24 cases. World Journal of Gastroenterology 2012; 18: 3673 - 3680

Koji Okuda, Atsushi Yoshida. Spatial anatomical variation of segmental hepatic vasculature and bile duct assessed by integrated 3D CT images for right lateral sector graft liver transplantation. COMPUTED TOMOGRAPHY - Clinical Applications -. pp 185 - 194, In Tec 2011

Kiminori Fujimoto, Tatsuyuki Tonan, Sanae Azuma, Masayoshi Kage, Osamu Nakashima, Takeshi Johkoh, Naofumi Hayabuchi, **Koji Okuda**, Takumi Kawaguchi, Michio Sata, Aliya Qayyum. Evaluation of the mean and entropy of apparent diffusion coefficient values in chronic hepatitis C: correlation with pathologic fibrosis stage and inflammatory activity grade. Radiology 2011; 258: 739 - 748

出願番号：特願2011-511287

発明者：大段 秀樹、伊禮 俊充

発明の名称：抗体性拒絶反応抑制剤

出願人：国立大学法人広島大学

出願日：平成22年4月19日(2010.4.19)

出願番号：特願2006-167871

発明者：大段 秀樹、石山 宏平、大平 真裕、浅原 利正、茶山 一彰、今村 道雄

発明の名称：H C Vの治療剤又は予防剤

出願人：国立大学法人広島大学

出願日：平成 18 年 6 月 16 日(2006.6.16)

13. 厚生労働科学研究委託費（補助金）の各研究推進事業に推薦する予定の研究者

年 度	外国人研究者招へい事業	外国への日本人研究者派遣事業	若手研究者育成活用事業 （リサーチ・レジデント）
平成 26年度	0 名	0 名	0 名
平成 27年度	0 名	0 名	0 名
平成 28年度	0 名	0 名	0 名

14. 研究に要する経費

(1) 各年度別経費内訳

(単位：千円)

年 度	研究経費	内 訳					
		物品費		人件費・謝金		旅費	その他
		設備備品費	消耗品費	人件費	謝金		
平成 26年度	5,000	0	4,500	0	0	500	0
平成 27年度	5,000	0	4,500	0	0	500	0
平成 28年度	5,000	0	4,500	0	0	500	0
合 計	15,000	0	13,500	0	0	1,500	0

(2) 機械器具の内訳（(1)の物品費のうち50万円以上の機械器具については、賃借が可能な場合は原則として賃借によること。）

ア. 賃借によるもの（50万円以上の機械器具であって、賃借によるもののみ記入すること。）

年 度	機 械 器 具 名	賃 借 の 経 費 (単:千円)	数 量
平成 26年度			
平成 27年度			
平成 28年度			

イ. 購入によるもの（50万円以上の機械器具であって、賃借によらないもののみ記入すること。）

年 度	機 械 器 具 名	単 価 (単:千円)	数 量
平成 26年度			
平成 27年度			
平成 28年度			

(3) 委託費の内訳((1)のその他のうち委託費について記入すること。)

(単位:千円)

年 度	委 託 内 容	委 託 先	委 託 費
平成 26年度	患者検体(血液および組織)のモニタリング	S R L など	1,000
平成 27年度	患者検体(血液および組織)のモニタリング	S R L など	1,000
平成 28年度	患者検体(血液および組織)のモニタリング	S R L など	1,000

15. 他の研究事業等への申請状況(当該年度)

(単位:千円)

新規・継続	研究事業名	研 究 課 題 名	代表・分担等	補助要求額	所管省庁等	イフォート(%)
新規	基盤研究(A) (一般)	体外誘導免疫制御性リンパ球を用いた細胞治療による免疫寛容誘導に関する研究	分担	26,100	文部科学省	

16. 研究費補助を受けた過去の実績(過去3年間)

(単位:千円)

年 度	研 究 事 業 名	研 究 課 題 名	補 助 額	所 管 省 庁 等
2012年度	平成24年度 挑戦的萌芽研究	消化器癌におけるMesothelinおよびCA125発現の検討	1,430	文部科学省
2012年度	肝炎等克服緊急対策研究事業(継続)	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	23,992	厚生労働省
2012年度	免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業(継続)	制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発	13,296	厚生労働省
2012年度	平成24年度 基盤研究(B)	分子標的薬による新たな膵島移植法の開発:重症糖尿病の克服に向けた新戦略	5,720	文部科学省
2012年度	平成24年度 基盤研究(A)	肝臓移植における重水を主体とした新規臓器保存液の開発	3,510	文部科学省
2012年度	平成24年度 挑戦的萌芽研究	生体内分子をターゲットとした革新的バイオイメージング法による診断・治療法の開発	1,430	文部科学省
2011年度	平成23年度 挑戦的萌芽研究	臓器ストレス測定法の開発と外科領域への応用	1,040	文部科学省

2011年度	平成23年度 挑戦的萌芽研究	難治性喘息に対する創薬への挑戦-新規NF-κB阻害薬(DHMEQ)の可能性-	650	文部科学省
2011年度	平成23年度 基盤研究(B)	分子標的薬による新たな膵島移植法の開発:重症糖尿病の克服に向けた新戦略	8,350	文部科学省
2011年度	平成23年度 基盤研究(A)	肝臓移植における重水を主体とした新規臓器保存液の開発	17,680	文部科学省
2011年度	平成23年度 挑戦的萌芽研究	消化器癌におけるMesothelinおよびCA125発現の検討	2,340	文部科学省
2011年度	免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業(継続)	制御性T細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の開発	15,817	厚生労働省
2011年度	肝炎等克服緊急対策研究事業(新規)	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	19,161	厚生労働省

17. 補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律(昭和30年法律第179号)第18条第1項の規定により補助金等の返還が命じられた過去の事業 (単位:円)

年 度	研究事業名	研究 課 題 名	補助額	返還額・返還年度	返 還 理 由	所管省庁等

作成上の留意事項

1. 本研究計画書は、申請課題の採択の可否等を決定するための評価に使用されるものである。
2. 支出負担行為担当官の役職等については、公示に記載されている役職等を確認の上記載すること。
3. 「申請者」について
住所は、申請者の現住所を記入すること。なお、国の施設等機関等を除き、申請者については原則機関の長、住所は機関の所在地とし、生年月日の記載は不要とする。
4. 「1. 研究課題名(公募番号)」について
(1)研究の目的と成果が分かる課題名にすること。
(2)カッコ内には当該事業年度の厚生労働科学研究公募要項で定める公募課題番号を記入すること。
5. 「2. 当該年度の計画経費」について
・当該事業年度(1会計年度)の研究の実施に必要な計画経費を記入すること。
6. 「3. 当該年度の研究事業予定期間」について
・当該事業年度中の研究事業予定期間を記入すること。複数年度にわたる研究の場合は、研究期間は、原則として3年を限度とする。なお、複数年度にわたる研究の継続の可否については、毎年度の研究計画書に基づく評価により決定されるものとする。

7. 「4. 申請者及び経理事務担当者」について

- (1) 及び は、申請者が勤務する研究機関及び部局の正式名称を記入すること。
- (2) は、申請者が専攻した科目のうち当該研究事業に関係あるものについて記入すること。
- (3) の経理事務担当者には、当該研究に係る経理及び連絡等の事務的処理を担当する経理事務に卓越した同一所属研究機関内の者を置くこと。
- (4) は、申請者の所属研究機関の長に対する研究の承諾の有無を記載すること。
- (5) は、申請者の所属研究機関の長に対する事務の委任の有無を記載すること（事務の委任は必ずすることとし、委任ができない場合は、採択しないので留意されたいこと）。
- (6) は、申請者のCOI（利益相反）の管理するCOI委員会の所属研究機関での設置の有無を記載すること。
- (7) は、COI委員会へのCOI管理の申出の有無を記載すること。
- (8) は、間接経費の要否を記載すること。
- (9) 研究機関が代表者として申請を行う場合においては、 、 、 、 、 の各項目については記載を省略して差し支えない。

8. 「5. 研究組織情報」について

・研究代表者及び研究分担者（研究代表者と研究項目を分担して研究を実施する者をいう。）について記入すること（研究協力者（研究代表者の研究計画の遂行に協力する者（研究分担者を除く。）をいう。）については記入する必要はない。）。

9. 「6. 府省共通研究開発管理システム」について

- (1) 研究代表者及び研究分担者の、性別、生年月日及び府省共通研究開発管理システム（e-Rad）もしくは文部科学省の科学研究費補助金制度により付与された研究者番号（8桁の番号）を記入すること。
また、当該研究代表者及び研究分担者ごとに、当該研究の実施に必要な時間が年間の全勤務時間（正規の勤務時間以外の勤務時間を含む。）に占める割合を百分率で表した数値（1未満の端数があるときは、これを四捨五入して得た数値）を、エフォート（%）欄に記入すること。
なお、当該研究についての各研究者の分担割合を記入するものではないので留意すること。
- (2) 研究分野及び細目・キーワードの表の研究分野（主）については別表第1「研究分野細目・キーワード一覧から当該研究の主要な部分の属する系、分野等を記入し、研究分野（副）についても研究分野（主）と同様に選択して記入すること。その際、必須とされている項目に記載漏れがないよう留意すること。
また、別表第1「研究分野細目・キーワード一覧」に存在しないキーワードで、応募課題の内容を示す的確なものがある場合、記載が必須である「キーワード1」に記載後、「その他キーワード」として2つまでそれぞれ50字以内で記載することができる。なお、「その他キーワード」を入力する場合であっても、記載の必要があれば「キーワード2」～「キーワード5」についても記載することができる。
- (3) 研究開発の性格については、基礎研究、応用研究又は開発研究のいずれかに「 」を付すこと。

10. 「7. 研究の概要」について

- (1) 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」から「11. 倫理面への配慮」までの要旨を1,000字以内で簡潔に記入すること。
- (2) 複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と当該事業年度の計画との関係が分かるように記入すること。
- (3) 研究の目的、方法及び期待される効果の流れ図を記入又は添付すること。

11. 「8. 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点」について

- (1) 研究の目的、必要性及び特色・独創的な点については、適宜文献を引用しつつ、1,000字以内で具体的かつ明確に記入すること。
- (2) 当該研究計画に関して現在までに行った研究等、研究の最終的な目標を達成するのに必要な他の研究計画と、当該研究計画の関係を明確にすること。
- (3) 研究期間内に何をどこまで明らかにするか、各年度の目標を明確にしたうえで記入すること。
- (4) 当該研究の特色・独創的な点については、国内・国外の他の研究でどこまで明らかになっており、どのような部分が残されているのかを踏まえて記入すること。

12. 「9. 期待される成果」について

- (1) 期待される成果については、厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性、間接的な波及効果等（民間での利活用（論文引用等）、技術水準の向上、他の政策上有意な研究への発展性など）が期待できるか）を中心に600字以内で記入すること。
- (2) 当該研究がどのような厚生労働行政の課題に対し、どのように貢献するのか等について、その具体的な内容や例を極力明確にすること。

13. 「10. 研究計画・方法」について

- (1) 研究目的を達成するための具体的な研究計画及び方法を1,600字以内で記入すること。
- (2) 研究計画を遂行するための研究体制について、研究代表者、研究分担者及び研究協力者の具体的な役割を明確にすること。

- (3)複数年度にわたる研究の場合には、研究全体の計画と年次計画との関係がわかるように記入すること。
- (4)本研究を実施するために使用する研究施設・研究資料・研究フィールドの確保等、現在の研究環境の状況を踏まえて記入すること。
- (5)臨床・疫学研究においては、基本デザイン、目標症例・試料数及び評価方法を明確に記入すること。

14. 「11. 倫理面への配慮」について

- (1)「倫理面への配慮」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮などを必ず記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号）、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
- (2)人又は動物を用いた研究を行う際に、事前に申請者の所属施設内の倫理委員会等において倫理面からの審査を受けた場合には、審査内容を必ず添付すること。
- (3)研究の内容に照らし、遵守しなければならない研究に関する指針等については、該当する指針等の「」の枠内に「」を記入すること（複数の指針等が該当する場合は、それぞれの枠内に「」を記入すること。）。
- (4)「疫学・生物統計学の専門家の関与の有無」欄及び「臨床研究登録予定の有無」欄は、「有」又は「無」のいずれか該当するものを「」で囲むこと。ただし、当該研究の内容に関係がない場合は、「その他」を「」で囲むこと。

15. 「12. 申請者の研究歴等」について

- (1)申請者（研究機関が申請をする場合は、研究代表者）の研究歴について、過去に所属した研究機関名、主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）、主な研究課題、これまでの研究実績（論文の本数、受賞数、特許権等知的財産権の取得数、研究課題の実 施を通じた政策提言）等について記入すること。なお、論文については査読があるものに限る。
- (2)発表業績等には、研究代表者及び研究分担者ごとに、それぞれ学術誌等に発表した論文・著書のうち、主なもの（過去3年間）を選択し、直近年度から順に記入すること。また、この研究に直接関連した論文・著書については、著者氏名の前に「」を付すこと。さらに、本研究に直接関連する過去の特許権等知的財産権の取得及び申請状況を記載すること。なお、論文については査読があるものに限る。

16. 「13. 厚生労働科学研究費補助金等の各研究推進事業に推薦する予定の研究者」について

- ・申請者が、厚生労働科学研究費補助金等の各研究推進事業に推薦を予定している研究者の人数について記入すること。

17. 「14. 研究に要する経費」について

- (1)当該研究課題に要する経費を、年度別に記入すること。
- (2)50万円以上の機械器具については、賃借が可能な場合は原則として賃借によること。ただし、賃借が可能でない場合、又は、研究期間内で賃借をした場合の金額と購入した場合の金額を比較して、購入した場合の方が安価な場合は購入しても差し支えない。
なお、賃借をした場合においても、所有権の移転を伴うものは認めない。
- (3)「(2) 機械器具の内訳」は、当該研究の主要な機械器具で、50万円以上のものを「ア.賃借によるもの」又は「イ.購入によるもの」に分けて記入すること。
- (4)「ア.賃借によるもの」については、賃借による機械器具についてのみ記入し、「イ.購入によるもの」については、賃借によらない機械器具についてのみ記入すること。

18. 「15. 他の研究事業等への申請状況」について

- ・当該年度に申請者（研究機関が申請をする場合は、研究代表者）が、厚生労働省から交付される研究資金（特例民法法人等から配分されるものを含む。）、他府省の研究資金、独立行政法人から交付される研究資金及び特例民法法人等から交付される研究資金等への研究費の申請を行おうとしている場合について記入すること。

19. 「16. 研究費補助を受けた過去の実績（過去3年間）」について

- ・申請者（研究機関が申請をする場合は、研究代表者）が、過去3年間に厚生労働省から交付される研究資金（特例民法法人等からは配分されるものを含む。）、他府省の研究資金、独立行政法人から交付される研究資金及び特例民法法人等から交付される研究資金等を受けたことがあれば、直近年度から順に記入すること（事業数が多い場合は、主要事業について記入すること。）。

20. 「17. 補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律（昭和30年法律第179号）第18条第1項の規定により補助金等の返還が命じられた過去の事業」について
- (1)平成16年度以降に補助金等の返還を命じられたことがあれば、直近年度から順に記入すること。
 - (2)返還が研究分担者による場合は、その理由を明確に記載すること。

21. その他

- (1)手書きの場合は、楷書体で記入すること。
- (2)日本工業規格A列4番の用紙を用いること。各項目の記入量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして差し支えない。

制御性 T 細胞治療による臨床肝移植における免疫寛容誘導法の多施設共同研究 研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	藤堂 省	聖マリア学院大学大学院	教授
研究分担者	奥村 康	順天堂大学大学院医学研究科・免疫学講座・アトピー疾患研究・免疫学	特任教授 センター長
	垣生 園子	順天堂大学医学部・免疫学	客員教授
	山下健一郎	北海道大学大学院医学研究科 移植外科学講座・移植免疫学	寄附講座 教員 (特任教授)
	大段 秀樹	広島大学医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門消化器・移植外科学	教授
	江川 裕人	東京女子医科大学消化器外科	臨床教授
	場集田 寿	順天堂大学医学部・免疫学	寄附講座 教員 (特任助教)
	奥田 康司	久留米大学外科学講座 消化器外科	准教授
研究協力者			
事務局	嘉村 有浩	聖マリア学院大学大学院 〒830 - 8558	学事統轄
		TEL 0942 - 35 - 7271 FAX 0942 - 34 - 9125 e-mail kamura@st-mary.ac.jp	
経理事務担当者	阿部 広伸	同上 〒 同上 TEL 同上 FAX 同上 e-mail abe@st-mary.ac.jp	会計課長

(注) 研究が採択された場合については、当該資料についてはホームページ等で公開する予定です。
事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。
経理事務担当者については、電話、FAX、E-MAILについても記載すること。
事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。
字体はMS明朝で統一すること。
研究班名は「研究課題名+班」とすること。
表題は14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。
ホームページ掲載時では「事務局」及「経理事務担当者」は、非公開といたします。

誓約書

- 私
 当学

は、下記1及び2のいずれにも該当しません。また、将来においても該当することはありません。

この誓約が虚偽であり、又はこの誓約に反したことにより、当方が不利益を被ることとなっても、異議は一切申し立てません。

また、当方の個人情報を警察に提供することについて同意します。

記

1 契約の相手方として不適当な者

- (1) 法人等（個人、法人又は団体をいう。）の役員等（個人である場合はその者、法人である場合は役員又は支店若しくは営業所（常時契約を締結する事務所をいう。）の代表者、団体である場合は代表者、理事等、その他経営に実質的に関与している者をいう。）が暴力団（暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律（平成3年法律第77号）第2条第2号に規定する暴力団をいう。以下同じ。）又は暴力団員（同法第2条第6号に規定する暴力団員をいう。以下同じ。）であるとき
- (2) 役員等が、自己、自社若しくは第三者の不正の利益を図る目的又は第三者に損害を加える目的をもって、暴力団又は暴力団員を利用するなどしているとき
- (3) 役員等が暴力団又は暴力団員に対して、資金等を供給し、又は便宜を供与するなど直接的あるいは積極的に暴力団の維持、運営に協力し、若しくは関与しているとき
- (4) 役員等が、暴力団又は暴力団員であることを知りながらこれを不当に利用するなどしているとき
- (5) 役員等が、暴力団又は暴力団員と社会的に非難されるべき関係を有しているとき

2 契約の相手方として不適当な行為をする者

- (1) 暴力的な要求行為を行う者
- (2) 法的な責任を超えた不当な要求行為を行う者
- (3) 取引に関して脅迫的な言動をし、又は暴力を用いる行為を行う者
- (4) 偽計又は威力を用いて契約担当官等の業務を妨害する行為を行う者
- (5) その他前各号に準ずる行為を行う者

平成26年2月21日

支出負担行為担当官

厚生労働省健康局長 佐藤 敏信 殿

所在地 福岡県久留米市津福本町 422
団体名称 聖マリア学院大学
代表者氏名 学長・理事 矢野 正子



※ 個人の場合は生年月日を記載すること。

※ 法人の場合は役員の氏名及び生年月日が明らかとなる資料を添付すること。

