

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

予後改善を目指した肝臓がん再発に影響を与える
因子に関する研究

平成 16～18 年度 総合研究報告書

主任研究者 小俣 政男

平成 19(2007)年 3 月

「予後改善を目指した肝臓がん再発に影響を与える因子に関する研究」にあたって

肝細胞癌の増加は著しく、殊に新規発癌もさることながら、再発の症例が増えてきている現状であります。肝細胞癌の原因はウイルス性、特にその8割がC型肝炎ウイルスによる事例においては、既に多くの症例において発癌時に肝硬変の結節が存在し、その結節から新たな且つ、とめどもない再発が起こってきております。この要因の研究は極めて直接的に肝臓患者さんの予後を規定し、また臨床上、最も大きな問題であります。

本研究班においては、過去3年間、この再発の基礎的及び臨床的特長を明らかにし、再発抑止対策に取り組んでまいりました。そこで明らかにされた事実を報告書としてまとめ、今後の医療の現場及び国民の健康福祉の増進に寄与する事ができればと考えております。究極的には、肝細胞癌患者の5年生存率を70%にする手段が明らかになったと考えております。

平成19年3月

肝炎等克服緊急対策研究事業
「予後改善を目指した肝臓がん再発に
影響を与える因子に関する研究」

主任研究者 小俣政男

目 次

I. 総合研究報告	1
	主任研究者 小俣政男
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	5

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
総合研究報告書

予後改善を目指した肝臓がん再発に影響を与える因子に関する研究

主任研究者 小俣政男 東京大学医学部附属病院消化器内科 教授

研究要旨：肝臓がんの予後改善のためには、早期発見・早期治療とともに、肝機能の維持ないし改善、特に肝炎ウイルスに対する治療が重要であることを示した。肝臓がん治療後5年生存率は肝機能、腫瘍因子ともに良好な場合約80%であり、IFNによりHCVが持続陰性化したHCV関連肝臓がんでは90%前後に達した。抗ウイルス療法は異時性新規発がんの抑制にも寄与したと考えられる。一方で、治療後AFP-L3が陰性化しない症例では2年以内にほぼ全例が再発しており、残存腫瘍の顕在化と考えられた。SNP解析では発がんないし肝線維化進行に関与する遺伝子多型を多数検出し、発がん機序の解明に寄与した。

分担研究者

吉田晴彦：東京大学医学部附属病院
消化器内科 講師
椎名秀一朗：東京大学医学部附属病院
消化器内科 講師
加藤直也：東京大学医学部附属病院
消化器内科 助手
吉田英雄：東京大学医学部附属病院
消化器内科 助手
建石良介：東京大学医学部附属病院
消化器内科 助手
白鳥康史：岡山大学大学院医歯学総合研究科
消化器肝臓感染症内科 教授（H16-17年）
石橋大海：国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター長
村松正明：東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子疫学分野 教授

A. 研究目的

肝臓がんはわが国の癌死原因の第三位を占める疾患であり、その8割はC型肝炎ウイルス（HCV）、1割はB型肝炎ウイルス（HBV）感染に起因する。現在、HCV新規感染は激減し、HBVキャリアも母子感染防止対策により若年層では激減した。しかし、今後当分の間は、既存感染者から高率に肝臓がんの発生が続くと考えられる。

肝臓がんの主要原因であるHCVの発見により、肝臓がん高危険度群が明確化され、効率のよいサーベイランスが可能となった。画像診断法などの進歩と相俟って肝臓がんは早期発見されるようになった。肝

切除術が安全に施行されるようになり、また、ラジオ波焼灼療法などの発展により、手術不適応症例でも肝臓がんの根治的治療が可能となった。これらの結果、肝臓がんの予後は以前と比べると著明に改善した。

しかし、その5年生存率は現在40%程度であり、決して十分とはいえない。肝臓がんの長期予後改善を妨げている最大の原因は年率20%に及ぶ治療後再発である。本研究では肝臓がん再発の機序を検討し、有効な対策を講じることにより、5年生存率を70%まで向上させることを目的とした。

B. 研究方法

本研究のコア施設である東京大学消化器内科では、過去15年間に約2000名の肝臓がん患者を治療しており、国際的にみても最大規模であろう。治療法は内科的局所療法が主体であり、エタノール注入療法（PEIT）をのべ約1200回、また、ラジオ波焼灼療法（RFA）をのべ約3200回行っている。治療時における患者の基礎データおよび再発、生存に関する追跡データはデータベース化され、個人情報保護しつつ運営されている。肝臓がん治療後の再発および生存に関する研究は主にこのデータベースを用いて行った。

また、遺伝子多型（SNP）の解析にあたっては、東京大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会（あるいは他施設の同等機関）において承認されたプロトコルに従い、文書によるインフォームドコンセントを得た上で取得した検体（主に末梢血白血球由来DNA）を用いて、匿名化した後に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、該当するかく倫理委員会等の承認を得て行われた。また、個人情報保護法の趣旨に基づき、DNA 検体の匿名化を含めて個人情報の保護管理に十分留意した。

C. 研究結果

臨床データ解析による主な研究成果は以下のとおりである。

- 1 ラジオ波焼灼療法を受けた肝癌患者 1000 名の予後を解析した。初発患者の 3 年生存率は 77.7%、5 年生存率は 54.3% であり、治療部位からの再発はほとんどなかったが、肝内異所性再発は頻繁であり、3 年間の累積再発率は 59.8% におよんだ (Cancer 2005; 103: 1201-9)。
- 2 肝癌に対する局所療法として先行したエタノール注入療法と、ラジオ波焼灼療法との無作為化対照比較試験について、長期予後を解析した。局所再発はエタノール注入療法の 10% と比して 1.5% と顕著な局所制御が得られ、長期生存率もラジオ波焼灼療法が有意に良好であった (Gastroenterology 2005; 129: 122-30)。
- 3 肝癌に対するラジオ波焼灼療法の治療手技に関して、腫瘍の肝臓内の位置にかかわらず安全かつ効果的に治療できること (Hepatology 2006; 43: 1101-8)、腸管と隣接した病変には人口腹水法の併用が有用であること (Br J Surg 2006; 93: 1277-82) を示した。
- 4 門脈腫瘍塞栓を伴う進行肝癌に対して 5-fluorouracil と IFN の併用療法が生存時間延長について有効であることを示した (Cancer 2006; 106: 1990-7)。
- 5 画像上根治した初発肝癌患者 395 名について再発を中心に予を解析した。平均 1.99 年の観察期間内に 262 名に肝癌再発がみられた。肝癌再発リスクには背景肝因子として血小板数、腫瘍因子として腫瘍径および個数、治療前の AFP と DCP、治療後の AFP-L3 が有意に関連した。治療後 AFP-L3 が陽性であった症例ではほぼ全例が 1.5 年以内に再発した (Hepatology 2006; 44: 1518-27)。
- 6 これらの経験に基づき、肝癌治療後の予後予測のためのスコアリングシステムとして

Tokyo スコアを提唱した。Tokyo スコアは肝機能因子として血清アルブミン濃度とビリルビン濃度、腫瘍因子として腫瘍径と腫瘍個数から構築される。スコア合計が 0 点の場合の 5 年生存率は 78.7%、1 点では 62.1% と良好である。(Gut 2005; 54: 419-25)。

- 7 局所療法を施行した C 型肝癌患者を対象に、発癌前に IFN を受けた 191 名 (SVR15 名)、癌治療後に IFN を受けた 53 名 (HCV 持続陰性化=SVR17 名)、IFN を受けていない 399 名の予後を比較した。6 年生存率は SVR 後肝癌で 93.3% (死亡リスク比 0.124)、癌治療後 SVR で 87.5% (同 0.388)、非 IFN で 53.2% (参照基準) であり、HCV 駆除が肝癌治療後の生存率を改善することを示した。(Ann Intern Med 2005; 142: 105-14, Liver Int 2006; 26: 536-42)。
 - 8 局所療法を受けた肝癌患者を初発 207 名、1 回目の再発 100 名、2 回目以降の再発 69 名に分け、画像的根治後の再発時間を解析した。1 年後の累積再発率は初発癌治療後で 15.6% (参照基準)、1 回目再発治療後で 21.2% (再発リスク比 1.46)、2 回目再発治療後で 55.0% (同 3.01) であった。また、3 年間の累積再発率は各々 56.1%、67.0%、87.7% であった (J Gastroenterol Hepatol in press)。
 - 9 再発率を考慮しつつ、肝癌局所療法が肝移植待機患者への bridging therapy となりえるかを検討した (Liver Transpl 2005; 11: 508-14)。
- また、SNP 解析等遺伝子解析による主な研究成果は以下のとおりである。
10. 薬剤代謝酵素 UGT1A7 の N129K、R131K の SNP を調べ、高活性型 (H) と低活性型 (L) を区別した。122 名の肝癌患者と 158 名の対照を比較すると、H/H と比較して H/L はオッズ比 1.80、L/L はオッズ比 2.73 で肝癌と強く関連しており、発癌性物質代謝能と肝発癌の関連が示唆された (Clin Cancer Res 2004; 10: 2441-6)。
 11. MDM2 プロモータ領域の SNP309 と肝癌との関連を調べたところ、T/T と比べて T/G はオッズ比 1.62、G/G はオッズ比 2.28 で肝癌と有意に関連していた。プロモータ領域の T>G 変異は転写因子 Sp1 との結合能を高め、MDM2mRNA の発現亢進が発癌に関与する可能性が示唆された (Clin Cancer Res 2006; 12: 4867-71)。

12. 炎症・細胞増殖等に関連する 171 遺伝子 393SNP について、HCV 関連肝癌患者 77 名、C型慢性肝炎患者 111 名を training set、同 93 名、95 名を testing set として肝癌と関連する SNP を網羅的に検索した。GFRA1、CRHR2、SCYB14 の 3 者が有意に肝癌と関連する SNP であった (Hepatology 2005; 42: 846-53)。
13. また、肝線維化の進行 (肝硬変) と関連する SNP を有する遺伝子として TLR3、2, 5-AS、IRF7 が検出された。これらは抗ウイルス作用に関係する遺伝子である (投稿準備中)。
14. IL-1 β SNP (31T) と HBV キャリアの肝線維化進行との関連を示した (J Hepatol in press)。
15. 肝癌の治療後再発と関連する遺伝子として MMP1、LT4AH が検出された (投稿準備中)。

D. 考察

臨床データの解析結果から、肝癌患者生存率の改善には肝機能の維持・改善と腫瘍の早期発見・治療がきわめて重要であることが確認された。肝機能が良好であり、腫瘍が 3 cm 3 個以内にとどまっていれば当面の目標である 5 年生存率 70% は既に達成されているといえる。特に、IFN 療法により HCV が持続陰性化した HCV 関連肝癌における生存率の高さは注目される。HCV に対する抗ウイルス療法は肝機能の悪化を防止するとともに、異所性異時性新規肝発癌のリスクを低下させるものと考えられる。

近年、ペグ IFN とリバビリン併用療法により著効率が著明に改善したことを鑑み、あらためて肝癌治療後の抗 HCV 療法の再発・生存に対する影響を調べる臨床試験を開始した。また、HBV 関連肝癌に対しても、ラミブジンをはじめとする逆転写酵素阻害剤による抗ウイルス療法が予後の改善をもたらす可能性があり、これについても臨床試験を計画中である。

一方、腫瘍マーカー、特に AFP-L3 が治療後陰性化しない症例、あるいは 2 回目以降の再発症例では、画像上検出できる腫瘍結節をすべて焼灼しても、きわめて高頻度で再発が生じる。これは治療時に肝内に癌病変が残存していたためと考えられる。腫瘍検出能を高めることにより残存癌を減らし、再発、さらには生命予後を改善できるか否かについて、現在 CT 下血管造影の有用性について無作為化対照比較試験を行っている。

遺伝的背景については、肝発癌と関連する SNP および線維化進行と関連する SNP を報告することができた。しかし、肝癌再発との関連についてはさらに検討が必要な状態である。その理由としてひとつには、肝癌再発には異時性の新規発癌と治療時残存癌の増大の 2 種があり、これを区別しな

いと SNP との関連性が不明確になるものと思われる。このため、癌細胞遺伝子変異の解析によるクロナリティーの検討を開始した。

E. 結論

肝癌の予後改善のためには、早期発見・早期治療とともに、肝機能の維持ないし改善、特に肝炎ウイルスに対する治療が重要であることを示した。肝癌治療後 5 年生存率は肝機能、腫瘍因子ともに良好な場合約 80% であり、IFN により HCV が持続陰性化した HCV 関連肝癌では 90% 前後に達した。一方で、治療後 AFP-L3 が陰性化しない症例では 2 年以内にほぼ全例が再発しており、残存腫瘍の顕在化と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表： 巻末に掲載

学会発表：

Fujikawa T, Suzuki M, Shiraha H, Takaoka N, Ueda N, Nakanishi Y, Koike K, Takaki A, Shiratori Y: Des-gamma-carboxy prothrombin is a potential autologous growth factor for hepatocellular carcinoma. 55th Annual Meeting of AASLD, Boston, 2004.

Yoshida H, Tateishi R, Yamashiki N, Kondo Y, Mine N, Akamatsu M, Fujishima T, Teratani T, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Recurrence of Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma after Complete Tumor Ablation: An Analysis with Mathematical Model. Digestive Disease Week 2005, Chicago, 2005.

Miyoshi K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyake Y, Ohnishi H, Iwado S, Sakaguchi K, Shiratori Y: Clear recurrence profiles of hepatocellular carcinoma (HCC) : multiplicity of HCC nodules and liver function are strong risk factor for HCC recurrence. Digestive Disease Week 2005, Chicago, 2005.

Iwadou S, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyoshi K, Ohnishi H, Miyake Y, Nouse K, Toshikuni N, Sakaguchi K, Shiratori Y: Chronological values of des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) and alpha-fetoprotein (AFP) are predictive factors for survival, and risk factor for recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) with time-dependent covariate analysis. 56th Annual Meeting of AASLD, San Francisco, 2005.

Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Ikenoue T, Tateishi K, Obi S,

Kawabe T, Yokosuka O, Omata M: Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. 97th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Washington, DC, 2006.

Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Ooki S, Kondo Y, Mine M, Masuzaki M, Imamura J, Yoshida H, Tateishi R, Kawabe T, Omata M: Hepatocellular carcinoma in sustained virologic responders to previous therapy is associated with excellent prognosis. Digestive Disease Week 2006, Los Angeles, 2006.

Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Ikenoue T, Tateishi K, Obi S, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M: Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients - the effect of PIK3CA pseudogene on mutational analysis. Digestive Disease Week 2006, Los Angeles, 2006.

Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T, Omata M: Prediction of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Curative Ablation by Three Tumor Markers. American Association for the Study of the Liver, Boston, 2006.

Kato N, Li Q, Dharel N, Shao RX, Muroyama R, Chang JH, Kawabe T, Omata M: Association of Toll-like receptor 3 gene polymorphism with inflammatory activity and platelet count in chronic hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2006.

松本栄二、小林功幸、白鳥康史：肝細胞癌の再発及び再々発因子の検討。第90回消化器病学会総会 2004年4月

加藤直也、紀貴金、馬場昌法、大塚基之、谷口博順、森山優、ナラヤン ダレル、邵潤軒、松浦正、椎名秀一朗、川邊隆夫、村松正明、小俣政男 ワークショップ40、ポストゲノム時代の分子診断学～バイオマーカー探索の最前線～ C型肝炎における肝発癌関連SNPの網羅的探索 第28回日本分子生物学会年会 2005年12月

田中康雄、金井文彦、小俣政男：複合体型タグシステムと質量分析を用いたHBx標的分子の網羅的解析 第92回日本消化器病学会総会 2006年4月

Dharel Narayan、加藤直也、室山良介、森山 優、邵 潤軒、川邊隆夫、小俣政男：MDM2 プロモータ

ーSNP309はC型肝炎患者における肝細胞癌の発生と関連する 第42回日本肝臓学会総会 2006年5月

田中康雄、金井文彦、小俣政男：高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝癌細胞株におけるゲノム異常の網羅的解析 第42回日本肝臓学会総会 2006年5月

田中康雄、金井文彦、多田素久、浅岡良成、バヤスグラン、ジャザグアマラサナー、大田幹、池上恒雄、立石敬介、小尾俊太郎、川辺隆夫、横須賀收、小俣政男：肝癌におけるPIK3CAの遺伝子変異-偽遺伝子の存在と変異解析に与える影響 第42回日本肝臓学会総会 2006年5月

田中康雄、金井文彦、多田素久、池上恒雄、小尾俊太郎、川辺隆夫、横須賀收、小俣政男：肝癌におけるPIK3CAの変異解析 第17回日本消化器癌発生学会総会 2006年9月

加藤直也、李強、小俣政男 Toll-like レセプター3のC6300T(Leu412Phe)多型はC型肝炎における炎症・線維化と関連する 第10回日本肝臓学会大会 2006年10月

加藤直也、小俣政男 C型肝炎における病態と宿主遺伝子多様性の関連性に着いての検討 第36回日本肝臓学会東部会 2006年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：

特許出願番号：2002-371166

特許タイトル：異常プロトロンビンの癌増殖効果

特許公開番号：2004-20374

特許出願番号：特願 2004-252105

特許タイトル：C型肝炎ウイルス感染に起因する肝疾患に関連する多型、およびその利用
特許出願中

国際特許出願番号：PCT/JP2006/308051

特許タイトル：BMP-7を含む抗C型肝炎ウイルス剤

国際公開番号：W02006/112441

実用新案登録：なし

その他：なし

研究成果の刊行に関する一覧表

Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Ohki T, Kawabe, T, Omata M.	Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment.	J Gastroenterol Hepatol		in press	2007
Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection.	J Hepatol	46	381-386	2007
Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Tateishi R, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M.	Pre- or post-tumor ablation interferon therapy prolongs the survival of patients with C viral-hepatocellular carcinoma.	Liver Int	26	536-542	2006
Dharel N, Kato N, Muroyama R, Moriyama M, Shao RX, Kawabe T, Omata M.	MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	Clin Cancer Res	12	4867-4871	2006
Fujishima T, Ishikawa T, Shiratori Y, Kanda M, Tateishi R, Akamatsu M, Koike Y, Sato S, Obi S, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Age-related comparison to the profiles of patients with hepatocellular carcinoma.	Hepatogastroenterol	53	913-918	2006
Kimura T, Saito T, Yoshimura M, Song Y, Baba M, Ji G, Muramatsu M, Kawata S.	Association of Transforming Growth Factor- β 1 Functional Polymorphisms with Natural Clearance of Hepatitis C Virus.	J Infec Dis	193	1371-1374	2006
Migita K, Abiru S, Maeda Y, Daikoku M, Ohata K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection.	Hum Immunol	67	27-32	2006
Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, Tateishi R, Teratani T, Shiina S, Omata M.	Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion.	Cancer	106	1990-1997	2006
Tanaka Y, Kanai F, Ichimura T, Tateishi K, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Imamura J, Ikenoue T, Ijichi H, Kawabe T, Isobe T, Omata M.	The hepatitis B virus X protein enhances AP-1 activation through interaction with Jab1.	Oncogene	25	633-642	2006
Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Asaoka Y, Guleng B, Jazag A, Ohta M, Ikenoue T, Tateishi K, Obi S, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M.	Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients.	Oncogene	25	2950-2952	2006
Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, Yoshida H, Akamatsu M, Kawabe T, Omata M.	Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers.	Hepatology	44	1518-1527	2006

Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Nojiri K, Omata M, Makuuchi M.	Selection of liver-transplant candidates for adult-to-adult living donor liver transplantation as the only surgical option for end-stage liver disease.	Liver Transpl	12	1077-1083	2006
Yoshida H, Shiratori Y, Omata M.	Step-wise progression of fibrosis toward hepatocellular carcinoma and its resolution.	Framing the Knowledge of Therapeutics for Viral Hepatitis In:Schinazi RF, Schiff ER, eds.		29-40	2006
Akamatsu M, Ishikawa T, Shiratori Y, Koike Y, Shiina S, Teratani T, Hamamura K, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Imai Y, Yoshida H, Omata M.	Factors predisposing to poorly differentiated hepatocellular carcinoma and its recurrence.	Heptogastroenterology	52	391-397	2005
Kato N, Ji G, Wang Y, Baba M, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, MoriyamaM, Dharel N, Goto T, Shao RX, Matsuura T, Ishi K, Shiina S, Kawabe T, Muramatsu M, Omata M.	Large-scale search of single nucleotide polymorphisms for hepatocellular carcinoma susceptibility genes in patients with hepatitis C.	Hepatology	42	846-853	2005
Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao JH, Omata M; for the Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B.	Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update.	Liver Int	25	472-489	2005
Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K.	Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection.	J Hepatol	42	505-510	2005
Nouso K, Shiraga K, Uematsu S, Okamoto R, Harada R, Takayama S, Kawai W, Kimura S, Ueki T, Okano N, Nakagawa M, Mizuno M, Araki Y, Shiratori Y, Omata M.	Prediction of the ablated area by the spread of microbubbles during radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.	Liver Int	258	967-972	2005
Omata M, Yoshida H, Shiratori Y.	Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy.	Clin Gastroenterol Hepatol	3	S141-143	2005
Otsuka M, Kato N, Tanaka Y, Kanai F, Ichimura T, Isobe T, Abe S, Kawabe T, Omata M.	Vitamin K2 binds 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 4 and modulates estrogen receptor mediated transcriptional activity.	Life Sci	76	2473-2482	2005

Shao R-X, Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Hoshida Y, Moriyama M, Kawabe T, Omata M.	Acyclic retinoid inhibits human hepatoma cell growth by suppressing fibroblast growth factor-mediated signaling pathways.	Gastroenterology	128	86-95	2005
Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, Koike Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma.	Gastroenterology	129	122-130	2005
Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, Arakawa Y, Hashimoto E, Hirota K, Yoshida H, Ohashi Y, Omata M.	Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival.	Ann Intern Med	142	105-114	2005
Suzuki M, Shiraha H, Fujikawa T, Takaoka N, Ueda N, Nakanishi Y, Koike K, Takaki A, Shiratori Y	Des-gamma-carboxy prothrombin is a potential autologous growth factor for hepatocellular carcinoma.	J Biol Chem	280	6409-6415	2005
Tanaka H, Iwasaki Y, Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Matsumoto E, Toshikuni N, Kaneyoshi T, Ohsawa T, Takaguchi K, Fujio K, Senoh T, Ohnishi T, Sakaguchi K, Shiratori Y.	Possible contribution of prior hepatitis B virus infection to the development of hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	20	850-856	2005
Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.	Cancer	103	1201-1209	2005
Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Makuuchi M, Omata M.	Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients.	Gut	54	419-425	2005
Yamashiki N, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Sato S, Mine N, Kondo Y, Kawabe T, Omata M.	Ablation therapy in retaining extent of hepatocellular carcinoma: A simulative analysis of dropout from the waiting list for liver transplantation.	Liver Transplant	11	508-514	2005
Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Tateishi R, Imamura M, Hamamura K, Teratani T, Shiina S, Ishikawa T, Omata M.	Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a trial. randomized controlled trial.	Liver Int	24	625-630	2004

Akamatsu M, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Tateishi R, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, Ishikawa T, Shiratori Y, Omata M.	Neither hepatitis C virus genotype nor virus load affects survival of patients with hepatocellular carcinoma.	Eur J Gastroenterol	16	459-466	2004
Daiba A, Inaba N, Ando S, Kajiyama N, Yatsunami H, Terasaki H, Ito A, Ogasawara M, Abe A, Yoshioka J, Hayashida K, Kaneko S, Kohara M, Ito S.	A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model.	Biochem Biophys Res Commun	315	1088-1096	2004
Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H.	Impact of hepatologists to extend survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: Comparison with non-specialists.	Hepatogastroenterology	51	564-569	2004
Nomura H, Sou S, Nagahama T, Hayashi J, Kashiwagi S, Ishibashi H.	Efficacy of early retreatment with interferon beta for relapse in patients with genotype 1b chronic hepatitis C.	Hepatol Res	28	36-40	2004
Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, Kashiwagi S.	Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial.	Hepatology	39	1213-1219	2004
Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E, Shimono J, Maruyama T, Yamashita N, Nagano M, Higashi M, Mukai T, Matsui Y, Hayashi J, Kashiwagi S, Ishibashi H.	Factors contributing to ribavirin-induced anemia.	J Gastroenterol Hepatol	19	1312-1317	2004
Ohata K, Yano K, Yatsunami H, Daikoku M, Koga M, Eguchi K, Yano M.	Natural Interferon Treatment and Interferon Receptor 2 Levels in Acute Hepatitis C.	Dig Dis Sci	49	289-294	2004
Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S.	Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation.	Gastroenterology	127	S159-166	2004
Omata M, Yoshida H.	Prevention and treatment of hepatocellular carcinoma.	Liver Transpl	10	S111-114	2004
Omata M.	Modalities of prevention of recurrence after tumor ablation/resection of HCC.	J Gastroenterol Hepatol	19	S270-S271	2004

Omata M.	Regression of liver fibrosis in patients treated by interferon.	Intern Med	43	887-888	2004
Tanaka Y, Kanai F, Kawakami T, Tateishi K, Ijichi H, Kawabe T, Arakawa Y, Kawakami T, Nishimura T, Shirakata Y, Koike K, Omata M.	Interaction of hepatitis B virus X protein (HBx) with heat shock protein 60 enhances HBx-mediated apoptosis.	Biochem Biophys Res Commun	318	461-469	2004
Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Koike Y, Hamamura K, Akamatsu M, Fujishima T, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M.	A novel display of reconstruction computed tomography for the detection of small hepatocellular carcinoma.	Liver Int	24	619-624	2004
The Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Hutin Y, Ishibashi H, Lavanchy D, et al.	Global Burden of Disease (GBD) for Hepatitis C-Defining : a strategy to estimate the GBD associated with Hepatitis C Virus infection in terms of morbidity and mortality, and deciding which parameters to use for the natural history of morbidity and mortality.	J Clin Pharmacol	44	20-29	2004
Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Shiina S, Kawabe T, Ito YM, Omata M.	UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma in Japanese patients with hepatitis C virus infection.	Clin Cancer Res	10	2441-2446	2004
Yatsuhashi H.	IFN Receptor and IFN Signals,	Therapy for Viral Hepatitis and Prevention of Hepatocellular Carcinoma		pp176-185	2004
Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi H, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M.	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-430	2004
金井文彦、荒川義弘、小俣政男	信頼性の高い治験を迅速に実施するための東大病院の取り組み	PHARMSTAGE	3	1-8	2004
金井文彦、小俣政男	インターフェロンによる耐糖能障害	日本臨床耐糖能障害-基礎・臨床研究の最新情報	63	315-319	2004