

200728066B

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

L3分画および血流中癌細胞テロメラーゼを指標とした 肝細胞癌のサーベイランスの有用性に関する研究

平成17年度～平成19年度 総合研究報告書

主任研究者 青 柳 豊

平成20(2008)年4月

目次

I. 総合研究報告

L3 分画および血流中癌細胞テロメラーゼを指標とした肝細胞癌の
サーベイランスの有用性に関する研究

1

主任研究者 青柳 豊 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

11

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

AFP-L3 分画および血流中癌細胞テロメラーゼを指標とした
肝細胞癌のサーベイランスの有用性に関する研究

主任研究者 青柳 豊 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授

研究要旨

本研究は、肝細胞癌 (HCC) 患者に対して治療前後の AFP-L3 分画ならびに血中 HCC 細胞のテロメラーゼ (hTERT) 活性の動きに基づき治療法を選択し、患者の予後改善を図ることを目的とする。平成 17 年度は HCC 症例 1,045 例について後向きに解析を行い、各種腫瘍マーカーの生命予後規定因子としての意義の解析を行った。平成 18 年度からは前向きに HCC 症例 355 例を登録・追跡調査を行ない、比較的短期間に評価が可能である無再発生存に対する各種腫瘍マーカーの意義について解析を行った。その結果、1) 治療前後における AFP, AFP-L3 分画, PIVKA II は無再発生存期間, 生命予後を有意に層別化した。2) AFP-L3 分画は AFP 低値例においても極めて強い予後規定因子であり, AFP-L3 分画陽性, 陰性という因子が生命予後に及ぼす影響は, 腫瘍ステージ 1 段階の進展と同等であることが確認された。3) 手術療法では治療前 AFP-L3 分画の多寡が予後に与える影響は確認できなかった。一方, 穿刺治療では治療前 AFP-L3 分画の多寡が無再発生存, 生命予後に影響を及ぼしており, 外科切除もラジオ波焼灼術も選択可能な 3cm・3 個以内の HCC 症例においても同様の傾向が認められた。4) 血中 hTERT 活性陽性症例は陰性者に比較して無再発生存期間の短縮傾向を認めたが, 同測定法は感度が低く, 予後予測マーカーとしての臨床応用には更なる改良が必要であると考えられた。以上より, 外科切除, 穿刺治療のいずれも選択可能な HCC の治療において, AFP-L3 分画陽性症例では残肝予備能の範囲内で出来る限り腫瘍制御能の高い外科手術を選択することを推奨し, 治療後においては, AFP-L3 分画持続陽性症例では腫瘍制御が不完全であることを前提に追加治療を考慮する必要があると考えられた。

分担研究者

青柳 豊	：新潟大学大学院医歯学総合研究科	消化器内科学	教授
恩地 森一	：国立大学法人愛媛大学	消化器内科	教授
田中 榮司	：国立大学法人信州大学	消化器内科	教授
高木 均	：国立大学法人群馬大学	病態制御内科	准教授

A. 研究目的

肝細胞癌(HCC)の生物学的悪性度の指標である血清AFP-L3分画,血流中HCC細胞のテロメラーゼ(hTERT)活性の推移によるHCC患者の予後推定を確立する. これら2種の生物学的悪性度の指標を加えた新しい治療アルゴリズムの構築により,適切な治療程度の確保と治療回数の減少を指向し,HCC患者の予後改善を図る一方,HCC患者の治療入院期間の短縮,結果としての在院日数の短縮や医療費削減への寄与を図る.

B. 研究方法

後ろ向き検討には1996年1月から2005年3月まで4施設(新潟大学,愛媛大学,群馬大学,信州大学)において治療を行なったHCC症例1,045例を対象とした.前向き検討は2005年4月から2007年10月まで4施設において治療を行ったHCC症例355例を対象とし,治療後予後追跡調査を行った.各症例は画像所見(CT,AngioCT,US,MRI)により腫瘍進展度(原発性肝癌取扱い規約第4版)を評価し,治療前肝予備力は血清Alb,T.Bil,PTおよび腹水の有無,肝生脳症の程度によりChild-Pugh分類に従い評価した.腫瘍マーカーとして治療前および治療2ヶ月後にAFP濃度,AFP-L3分画(Liquid Binding Assay法),PIVKA II値,血中hTERT活性を測定した.前向き検討で行なった血中HCC細胞のhTERT活性検出は,既報(Clin.Cancer Res.,9:3004-11,2003)に従い抗体付き磁気beadsで細胞を分離した後,RNA抽出,cDNA合成を行い,hTERTおよびIL-2R発現の有無より血中癌細胞の評価を行なった.前向き解析における治療は第7回日本肝

臓学会大会コンセンサスミーティングで設定された「肝細胞癌治療のアルゴリズム」に従い選択し,治療後再発の有無は画像所見で確認した.

登録症例を治療前後のAFP濃度(=<20/>20ng/ml,=<200/>200ng/ml),AFP-L3分画(=<15 / >15%),PIVKA II値(=<40 / >40mAU/ml),血中hTERT活性(+/-)の多寡によりそれぞれ2群に層別化し,累積無再発生存および累積生存をKaplan-Meier法で計算し,Logrank検定で群間比較を行った.再発は①局所再発;治療部に接して動脈相で濃染する古典的HCCの所見を呈する病変を認めるもの②肝内転移再発③多中心性発生再発(②,③ともに肝癌取扱い規約第4版による定義に従うもの)④遠隔転移再発の4再発形態に分類し,これらいずれかの再発形態を認めたものをアウトカム発生とした.生存予後については肝不全およびHCC死を肝臓関連死と定義し,同事象を認めたものをアウトカム発生とした.各種治療法別症例群(手術症例,ラジオ波焼灼症例,化学塞栓療法)においてもAFP-L3分画の多寡による患者の層別化を行い,累積無再発生存および累積生存について群間比較を行った.特に,外科切除もラジオ波焼灼術も選択可能な3cm・3個以内のHCC症例においても同様の解析を行った.また,肝予備力(Child-Pugh分類),腫瘍進展度,腫瘍マーカー等の各因子について,Cox比例ハザードモデルを用いて単変量および多変量解析を行い,治療後再発の予後規定因子を検討した.これら統計学的解析にはSPSS15.0を用いて解析を行った.

(倫理面への配慮)

対象症例のデータは連結可能匿名化を行

った上で解析を行っており、本研究に関する倫理面への配慮については、本学の遺伝子倫理委員会の審議を経てその指針を受けている。

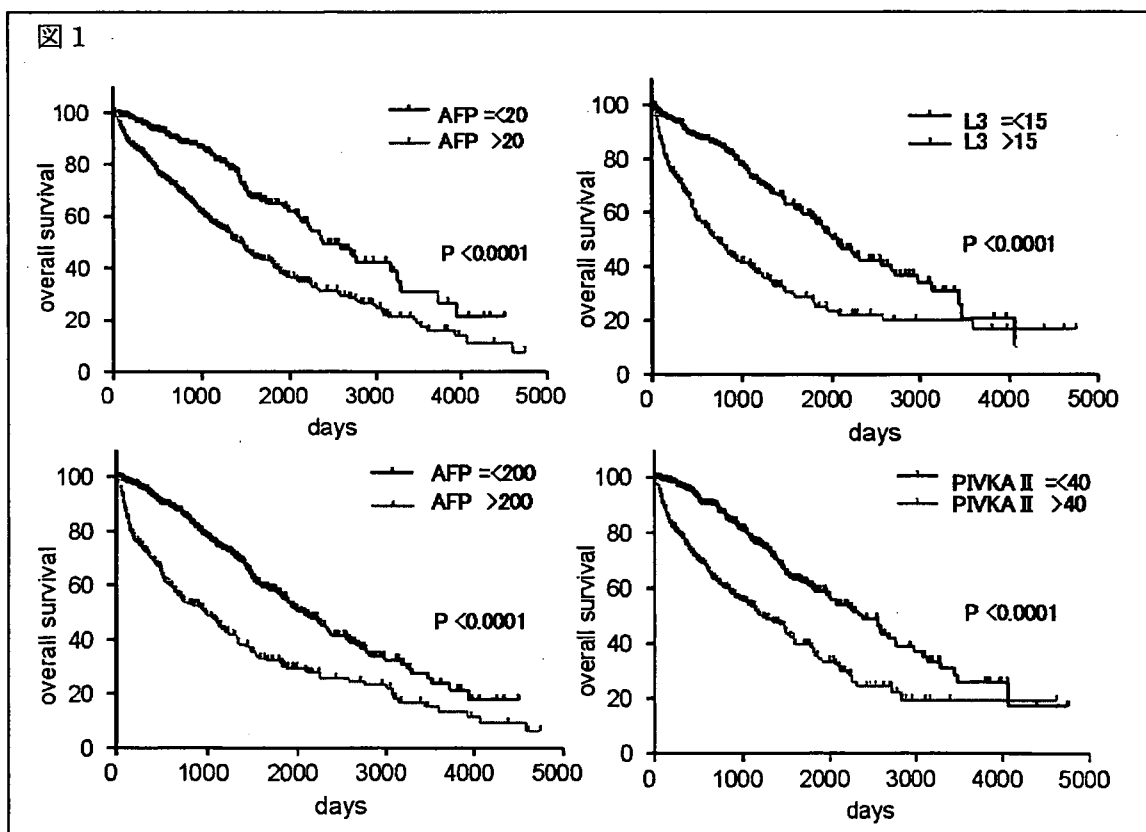
C. 研究結果

1) 4施設より HCC 症例 1,045 例の治療データを後向きに集積した(表 1)。これら後向きに集積した症例において、生命予後をアウトカムとする解析から以下の点を明らかにした。①治療前の AFP 濃度, AFP-L3 分画, PIVKA II 値が統計学的に有意な生命予後規定因子であること (AFP, $p < 0.0001$; AFP-L3, $p < 0.0001$; PIVKA II, $p < 0.0001$) (図 1)。②前記三因子の中で、特に AFP-L3 分画は極めて強い予後規定因子であり、AFP50ng/ml 未満の AFP 低濃度症例群においても生命予後を有意に層別化した ($p < 0.0001$) (図 2)。

③腫瘍進展度と AFP-L3 分画の検討では、L3 分画陽性、陰性という因子が生命予後に及ぼす影響は、腫瘍ステージ 1 段階の進展と同等であることが確認された(図 3)。

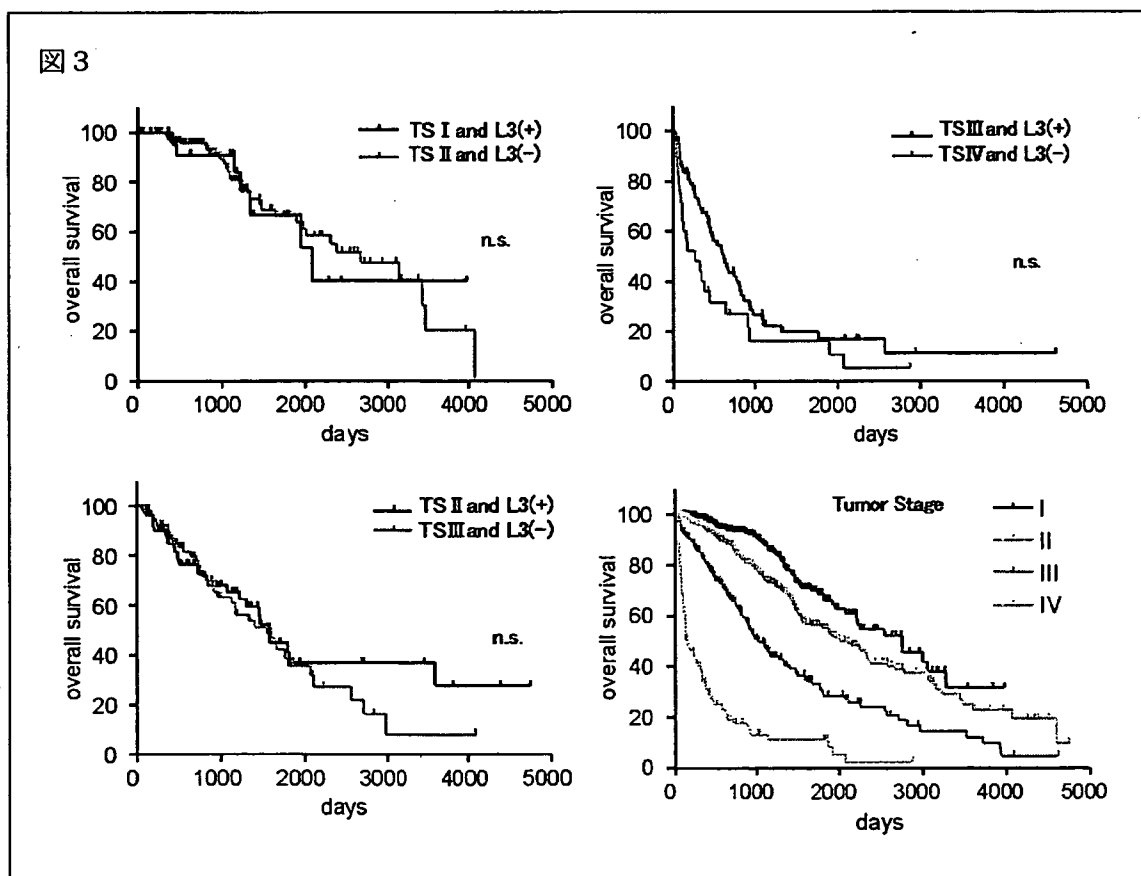
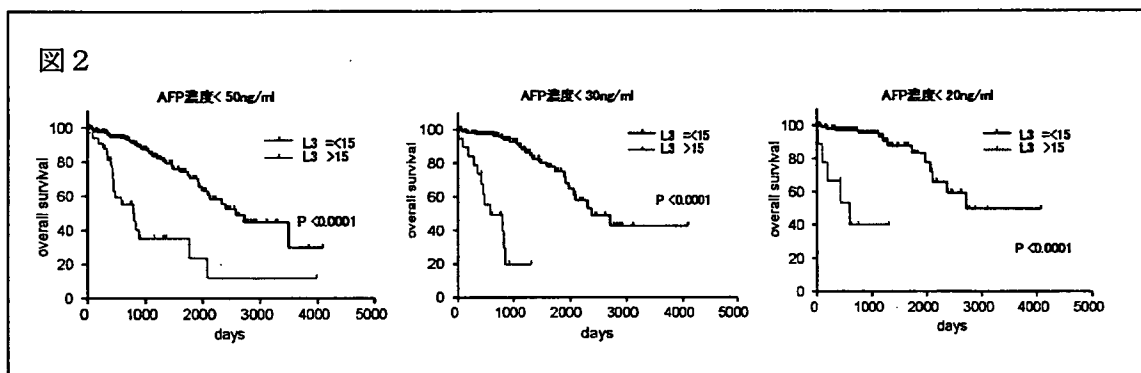
表 1

登録症例数	: 1,045
年齢	: 65.2 ± 9.8 (15-89)
性別(男性/女性)	: 719/316
背景肝因子(HBsAg(+)/anti-HCV(+))	: 188/759
Child分類(A/B/C)	: 732/263/41
腫瘍進展度(I/II/III/IV)	: 278/406/229/123
AFP(= <20ng/ml / >20ng/ml)	: 326/703
L3(= <15% / >15%)	: 306/240
PIVKA II (= <40nAU/ml / >40nAU/ml)	: 457/407
手術	: 207
穿刺治療	: 253
穿刺治療+カテーテル治療	: 172
化学療法	: 282
肝動注療法	: 79
その他(全身化学療法等)	: 6
追跡期間(日)	: 997 ± 867 (5-4751)
再発(-/+)	: 176/571 (局所171, 肝内転移55, 多中心性162)
生命予後(生存/死亡)	: 460/585 (肝臓死445, 他病死21, 追跡不能119)



④各種治療法別におけるAFP-L3分画の多寡による患者の層別化を行い累積生存の群間比較を行った結果、外科的切除のみがAFP-L3分画の多寡に影響されない治療成績を残していることが確認された(手術療法, $p=0.633$; ラジオ波焼灼術, $p=0.017$; エタノール局注, $p=0.0044$; 化学塞栓療法, $p=0.0001$) (図4).

2) 2005年4月から2007年10月まで、4施設より前向きにHCC症例355例を登録した(表2)。選択した治療は手術療法109例、穿刺治療118例、穿刺治療+化学塞栓療法23例、化学塞栓療法61例、肝動注化学療法34例であった。追跡期間は 389 ± 240 日(Mean \pm SD)、再発評価可能症例327例中、再発症例は155例、無再発症例は172例で



あった。再発例 155 例の内訳は局所再発 32 例，肝内転移再発 45 例，局所再発＋肝内転移再発 30 例，多中心性再発 35 例，遠隔転移再発 4 例であった。これら前向きに集積した症例において，比較的短期間に評価が可能である無再発生存をアウトカムとする解析から以下の点を明らかにした。①治療前後 AFP 濃度，AFP-L3 分画，PIVKA-II はともに治療後の無再発生存期間を有意に層別化した（治療前/治療後：AFP， $p=0.0003/p<0.0001$ ；AFP-L3， $p<0.0001/p<0.0001$ ；PIVKA II， $p=0.0007/p<0.0001$ ）。血中 hTERT 活性陽性症例は少数群ではあるが，陰性者に比較して無再発生存期間の短縮傾向を認め（治療前/治療後：hTERT， $p=0.315/p=0.216$ ）（図 5，図 6）。②肝予備能

（Child-Pugh 分類），腫瘍進展度，各種腫瘍マーカー等の各因子について，Cox 比例ハザードモデルを用いて治療後再発の予後規定因子を検討した結果，AFP-L3 分画は有意に独立した予後規定因子（ $p=0.019$ ）であることを確認した（表 3）。③各種治療法別における AFP-L3 分画の多寡による患者の層別化を行い無再発生存の群間比較を行った結果，手術療法においては治療前 AFP-L3 分画の多寡は治療後再発予後に与える影響は確認できなかった（ $p=0.143$ ）。一方，穿刺治療においては治療前 AFP-L3 分画の多寡は無再発生存に影響を及ぼすという結果であった（ $p=0.042$ ）。外科切除もラジオ波焼灼術も選択可能な 3cm・3 個以内の HCC 症例においても同様の傾向が認められた（図 7）。

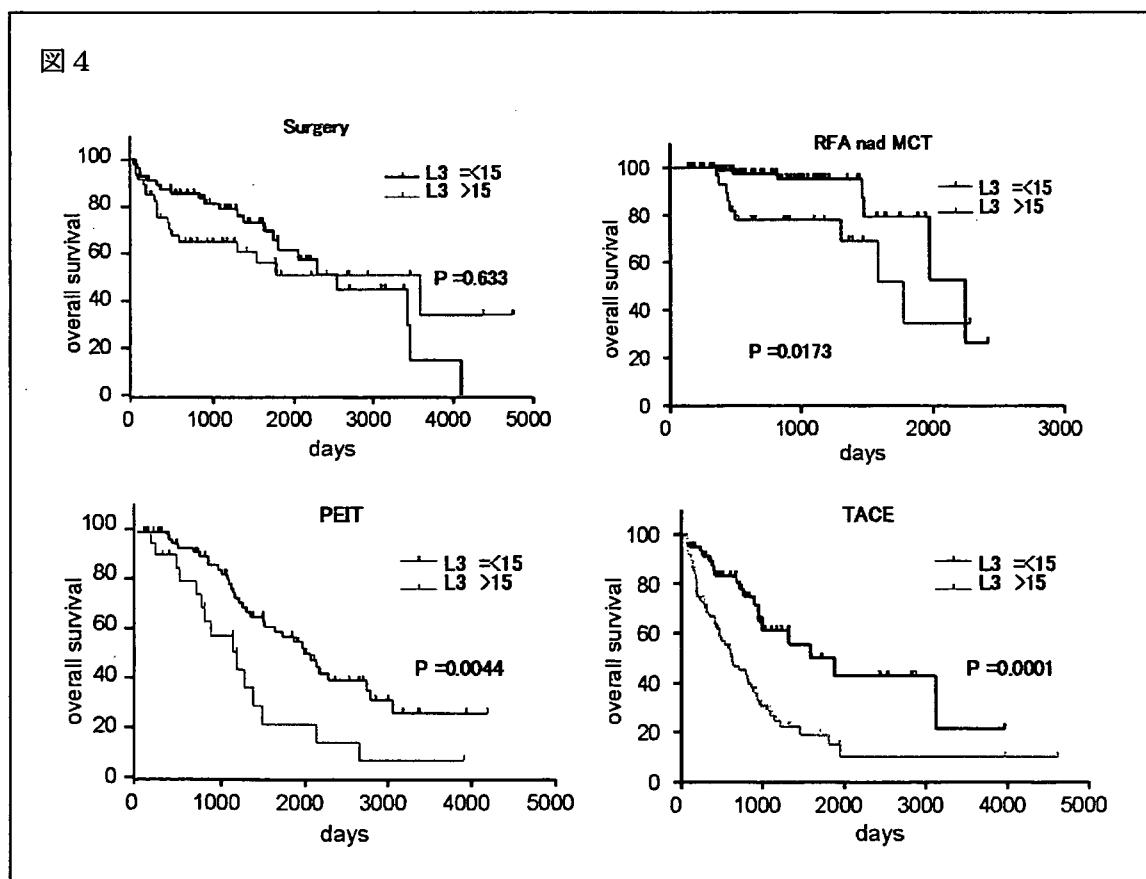


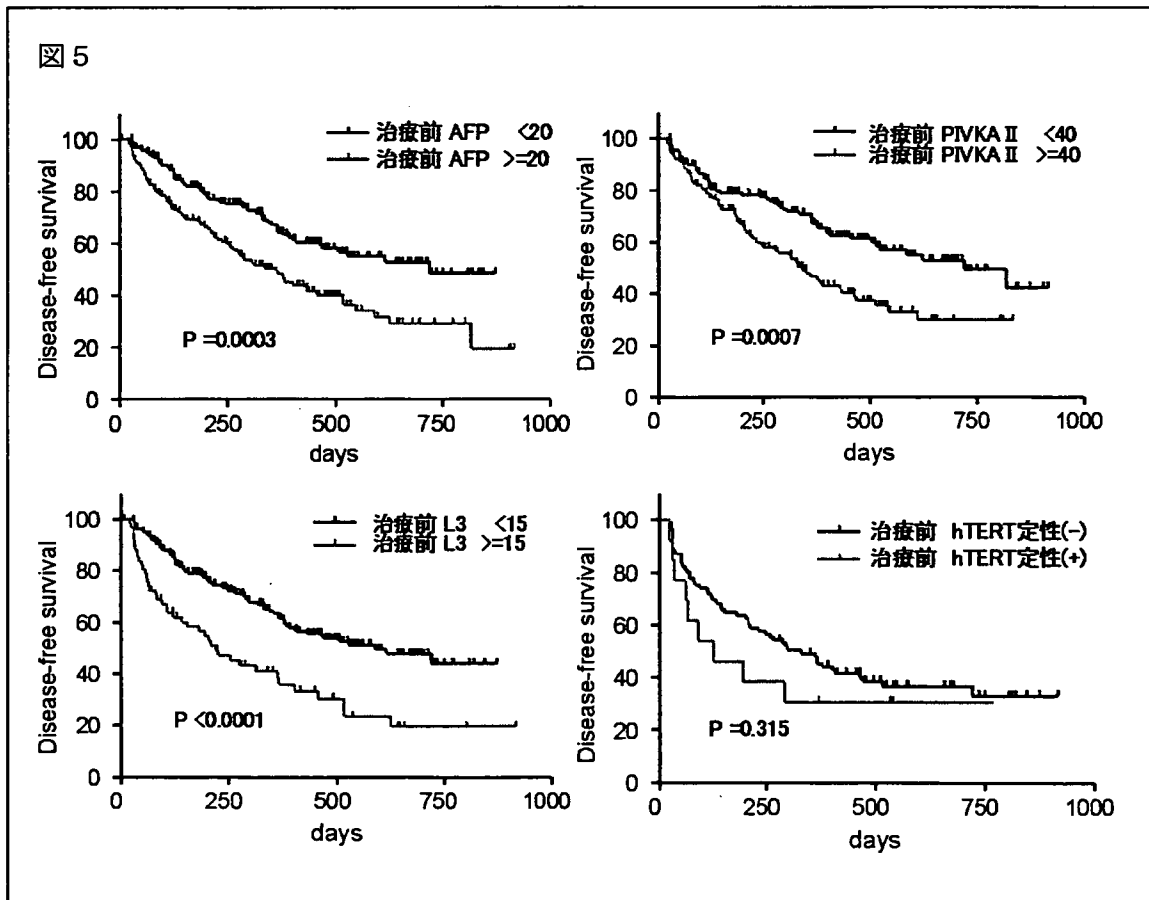
表 2

登録症例数	: 355
年齢	: 67.6 ± 9.4 (35-85)
性別 (男性/女性)	: 248/107
背景肝因子 (HBsAg(+)/anti-HCV(+))	: 51/202
Child分類 (A/B/C)	: 275/70/10
腫瘍進展度 (I/II/III/IV)	: 103/139/84/29
AFP (<20ng/ml/>=20ng/ml)	: 186/168
L3 (<15%/>=15%)	: 247/75
PIVKA II (<40mAU/ml/>=40mAU/ml)	: 177/168
血液中'hTERT'活性定性 (-/+)	: 99/155
手術	: 109
穿刺治療	: 118
穿刺治療 + カテーテル治療	: 23
化学療法	: 61
肝動注療法	: 34
その他 (全身化学療法等)	: 10
追跡期間 (日)	: 389 ± 240 (2-839)
再発 (-/+)	: 172/155 (局所32, 肝内転移45, 局所+肝内転移30, 多中心性発生35, 遠隔転移4 肝臓死52, 他病死12, 追跡不能25)
生命予後 (生存/死亡)	: 265/64

D. 考察

現在 HCC 診療の一つの指針となっている HCC のスコアリングシステムは、「癌の解剖学的進展度」と「肝予備能」を統合的に評価することによって、患者の予後を正確に評価し、一定の成果を挙げている。一方このような統合スコアリングシステムは、患者の治療法選択においては有効に機能していないのが現状である。

我々は、平成 17 年度に行った HCC 症例の生命予後に関する後向き検討において、従来のスコアリングシステムでは予後が同等と評価される症例の中に、予後良好な症例



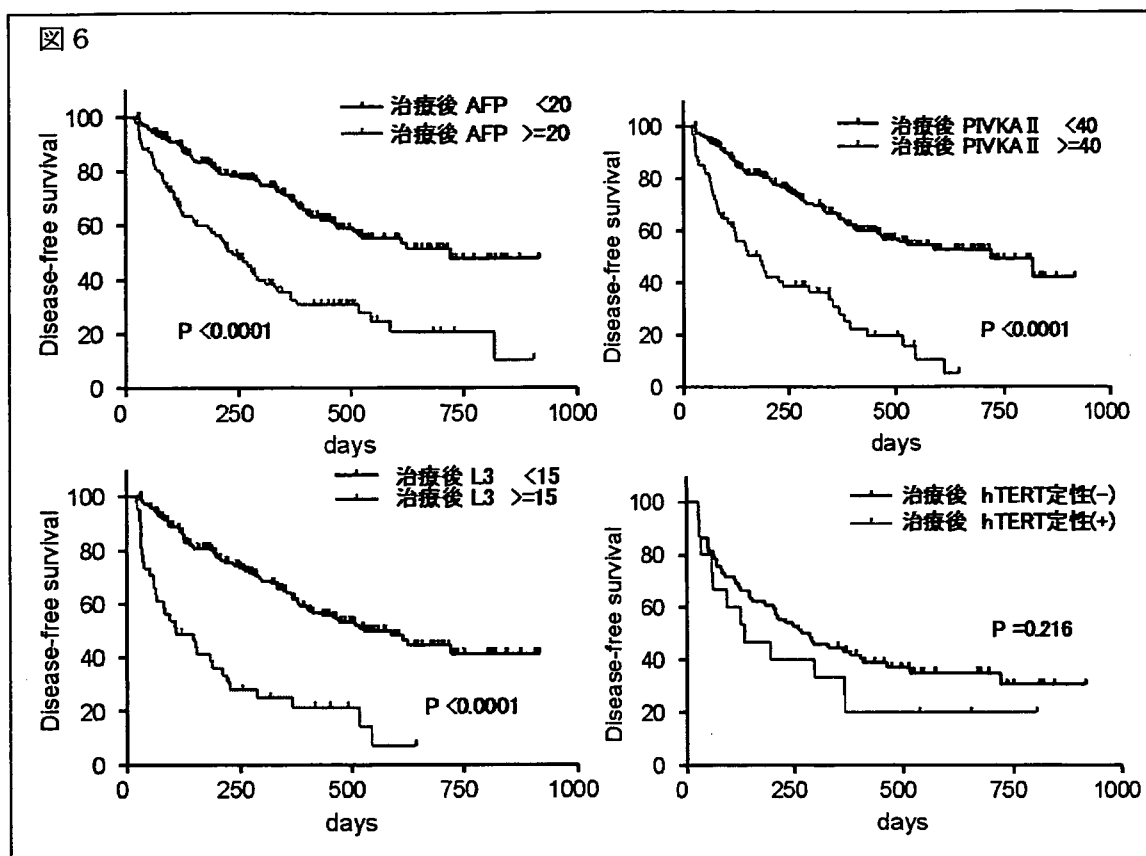


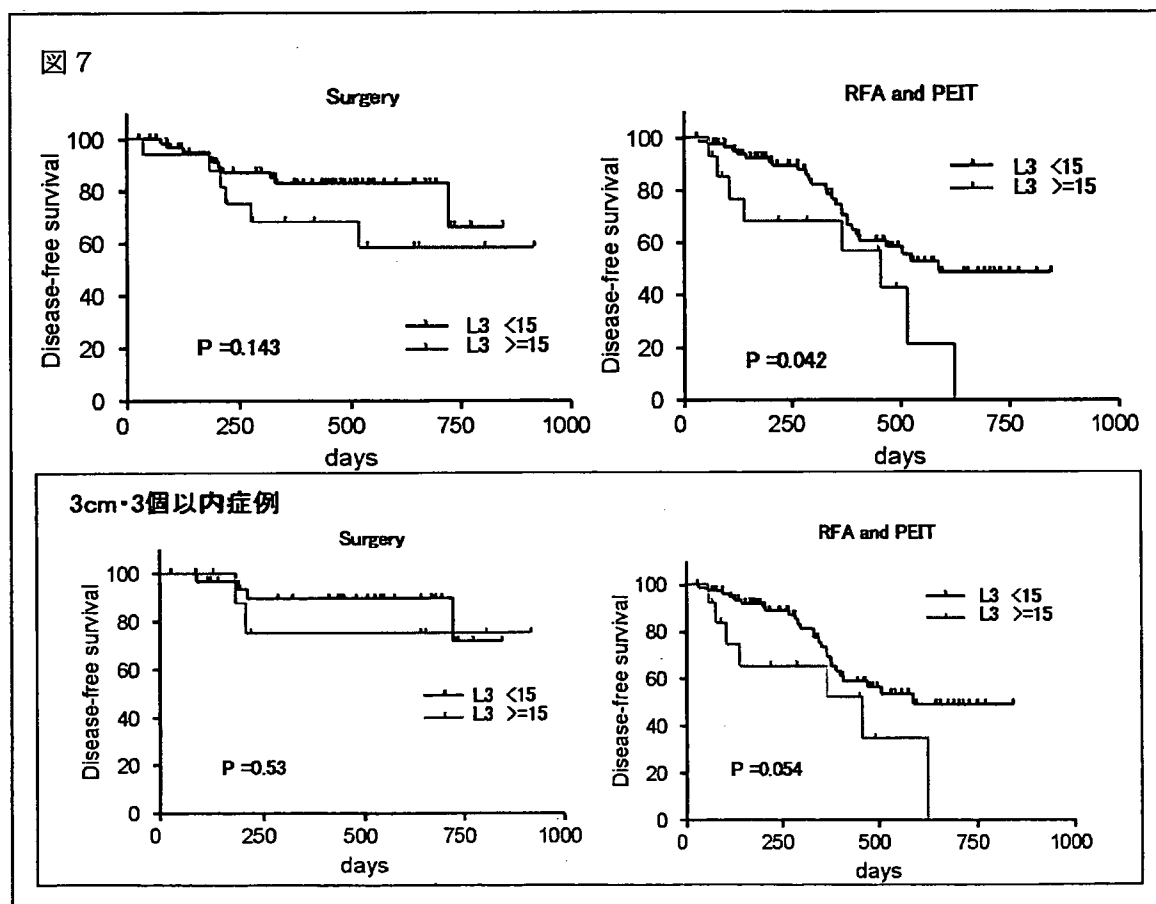
表 3

単変量解析		
Variable	Relative risk	p-value
年齢	1.006	0.563
性別 (女性/男性)	1.456	0.058
HBs抗原 (-/+)	0.968	0.888
HCV抗体 (-/+)	0.997	0.490
Child分類 (A,B,C)	1.666-3.744	0.001
腫瘍進展度 (I, II, III, IV)	1.309-5.205	<0.001
治療前AFP (<20/≥20 ng/ml)	1.864	<0.001
治療前AFP-L3 (<15/≥15%)	2.253	<0.001
治療前PIVKA II (<40/≥40mAU/ml)	1.809	0.001
血流中テロメラーゼ活性定性 (-/+)	1.434	0.318
多変量解析		
Variable	Relative risk (95%CI)	p-value
Child分類 (A,B,C)	1.887-2.963(1.234-7.460)	0.002
腫瘍進展度 (I, II, III, IV)	1.605-5.639(0.951-11.537)	<0.001
治療前AFP (<20/≥20 ng/ml)	1.098(0.697-1.729)	0.687
治療前AFP-L3 (<15/≥15%)	1.798(1.102-2.933)	0.019
治療前PIVKA II (<40/≥40mAU/ml)	0.959(0.697-1.729)	0.842

と不良な症例が混在していることを明らかにし、AFP-L3分画を指標とすることで、その弁別が可能であることを確認した。ここでAFP-L3分画は「癌の生物学的悪性度」の指標として働いていると考えられる。加えて、外科切除以外の治療法がAFP-L3分画の多寡により術後の生命予後を規定されるのに対し、治療法として外科切除を選択した症例では、AFP-L3分画の多寡によらず良好な治療成績を残していることを確認した。換言すれば、「癌の生物学的悪性度」の高いHCC症例に対しては、外科切除を中心としたより根治的な治療法を選択することが予後改善につながることを示したことになり、AFP-L3分画を評価項目として加えることによって、治療法選択と予後予測を一元的に

行うことのできる理想的なシステム開発が可能であることが示唆された。

一般的に後向き検討では、対象症例の選択や除外の基準、検査方法、収集されるべき情報、治療方法、フォローアップ方法（期間や無再発確認の間隔や方法）等が施設間や年代で不均一であり、それにより、生存率の推定やその有意差検定を行う際にバイアスが生じることがある。そこで平成18年度は、先に得られた後ろ向き検討の知見に対し確証的な結果を得るため、一定の基準の下で計測・データ収集できる前向き検討を行い、比較的短期間に評価可能な無再発生存期間をアウトカムとして、腫瘍マーカーの多寡が患者の予後に及ぼす影響を評価した。その結果、後ろ向き検討と同様に、



治療前後の AFP 濃度, AFP-L3 分画, PIVKA II はともに治療後の無再発生存期間を有意に層別化し, 優れた予後予測能力を発揮することが確認できた. また, Cox モデルを用いた治療後再発の予後規定因子の解析においても AFP-L3 分画は有意に独立した予後規定因子であることが確認された. 一方, 各治療法別の検討では, 手術療法においては治療前 AFP-L3 分画の多寡は治療後再発予後に与える影響は確認できなかったが, 穿刺治療群では(外科切除もラジオ波焼灼術も選択可能な 3cm・3 個以内の HCC 症例においても), 治療前 AFP-L3 分画の多寡は無再発生存に影響を及ぼすという結果が得られた.

生命予後をアウトカムとする後向き検討と, 無再発生存をアウトカムとする前向き検討によって, 手術療法においては治療前 AFP-L3 分画の多寡は予後に影響を与えず, 一方, 穿刺治療では治療前 AFP-L3 分画の多寡が無再発生存, 生命予後に影響を及ぼしていることが明らかとなった. これらの知見により, 外科切除, 穿刺治療のいずれも選択可能な HCC の治療において, AFP-L3 分画陽性症例では残肝予備能の範囲内で出来る限り腫瘍制御能の高い外科手術を選択することを推奨し, 治療後においては, L3 持続陽性症例では腫瘍制御が不完全であることを前提に追加治療を考慮する必要があると考えられた.

非ランダム化ではあるが多施設共同の Prospective な検討である本研究において, 生命予後および治療後再発の観点から, 治療法選択のアルゴリズムに生物学的悪性度の指標として腫瘍マーカー, ことに AFP-L3 分画を加えることを推奨した. このように,

腫瘍マーカーにより治療法を選択する HCC 治療アルゴリズムは, 現在までその報告例はなく, 従来 of 肝予備力と解剖学的腫瘍進展度のみによる HCC 治療アルゴリズムに対する新しい試みである.

一方, もう一つの生物学的悪性度の指標として着目した hTERT を指標とした血中癌細胞の検出に関しては, hTERT 陽性症例数は治療前 HCC 患者 114 例中では 15 例 (13.2%) であり, 既報 (Clin. Cancer Res., 9: 3004-11, 2003) の陽性率よりも低値であった. 無再発期間に関する検討では治療前 hTERT 定性陰性者に比較して陽性者では無再発生存の短縮傾向 ($p=0.315$) を認めたが有意差は確認できなかった. 血中癌細胞由来 hTERT のより正確な検出・評価を目的に TaqMan リアルタイム PCR 定量での検出を行なったが, 同手法での hTERT 陽性感度は, 治療前 HCC 患者 102 例中 5 例 (4.7%), 治療後 HCC 患者 86 例中では 9 例 (10.4%) と, 前述の定性 PCR と同様に低値であった. これらの結果は, 抗体結合磁気 Beads を用いた血中癌細胞検出法において, 標的となる Ber-EP4 抗原の HCC 細胞表出の頻度が当初予想していたよりも低いことが大きな要因であると推測される. HCC の生物学的悪性度の指標となる AFP-L3 分画と同様, 治療アルゴリズムに組み入れることを推定した hTERT を指標とする血中癌細胞の検出は予後予測マーカーとしての臨床応用には更なる改良が必要であると考えられた.

E. 結論

手術療法においては治療前 AFP-L3 分画の多寡は予後に影響を与えない一方, 穿刺治療では治療前 AFP-L3 分画の多寡が無再発

生存、生命予後に影響を及ぼしていることが明らかとなった。これらの知見により、外科切除、穿刺治療のいずれも選択可能なHCCの治療において、AFP-L3分画陽性症例では残肝予備能の範囲内で出来る限り腫瘍制御能の高い外科手術を選択することを推奨し、治療後においては、L3持続陽性症例では腫瘍制御が不完全であることを前提に追加治療を考慮する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表；巻末に掲載

2. 学会発表

- 1 見田 有作, 五十嵐 正人, 川合 弘
小林 真, 福原 康夫, 須田 剛士, 渡辺 雅史, 大越 章吾, 野本 実, 青柳 豊: 肝細胞癌(HCC)の予後階層下の因子としてのアルファフェトプロテイン(AFP)L3分画ならびにPIVKA-IIの臨床的意義. 日本消化器病学会総会. 2005. 4. 15.
- 2 五十嵐 正人, 青柳 豊, 見田 有作, 川合 弘一, 小林 真, 福原 康夫, 須田 剛士, 渡辺 雅史, 大越 章吾, 野本 実: 腫瘍マーカーによる肝細胞癌(HCC)の予後階層化, Biological stagingの試み. 日本肝臓学会総会. 2005. 6. 16
- 3 野本 実, 青柳 豊: 肝生検組織像による肝細胞癌発癌危険度予測の検討. 日本消化器病学会大会. 2005. 10. 5
- 4 五十嵐 正人, 須田 剛士, 川合 弘見田 有作, 福原 康夫, 小林 真, 青柳 豊, 野本 実, (第一外科)白井 良夫, 若井 俊文: 肝細胞癌の肝内局在から見た治療成績の検討. 日本消化器関連学会週

間. 2005. 10. 4

- 5 田村 康, 和栗暢夫, 須田剛士, 福原康夫, 小林 真, 五十嵐正人, 川合弘一, 野本 実, 青柳 豊: 肝細胞患者の予後予測におけるテロメラーゼ発現を指標とした末梢血中癌細胞検出の有用性についての検討, 第42回日本肝臓学会総会, 2006. 5. 25
- 6 五十嵐正人, 田村 康, 日浅陽一, 恩地森一, 梅村武司, 田中榮司, 柿崎 暁, 高木 均, 青柳 豊: 無再発生存期間から見た前向き検討による各種肝細胞癌腫瘍マーカーの意義, 第43回日本肝臓学会総会, 2007. 5. 31
- 7 田村 康, 和栗暢夫, 須田剛士, 福原康夫, 小林 真, 五十嵐正人, 川合弘一, 野本 実, 青柳 豊: 末梢血中肝細胞癌由来hTERTの前向き定量測定とその生物学的悪性度指標としての臨床的意義, 第93回日本消化器病学会総会, 2007. 4. 19.
- 8 田村 康, 栗田 聡, 和栗暢生, 石川 達, 杉山幹也, 山際 訓, 杉谷想一, 五十嵐健太郎, 大越章吾, 野本 実, 上村朝輝, 青柳 豊: C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療によるAFP値の変動と肝発癌についての検討, 2008. 6. 5 予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表(平成17年度)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
青柳 豊	肝癌の腫瘍マーカー	梶川 清	労働衛生管理	全国労働衛生団 体連合会		2005	45-52

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamura Y, Maruyama M, Mishima Y, Fujisawa H, Obata M, Kodama Y, Yoshikai Y, Aoyagi Y, Niwa O, Schaffner W and Kominami R.	Predisposition to mouse thymic lymphomas in response to ionizing radiation depends on variant alleles encoding metal-responsive transcription factor-1 (<i>Mtf-1</i>).	<i>Oncogene</i>	24	399-406	2005
Kubota T, Yoshikai Y, Tamura Y, Mishima Y, Aoyagi Y, Niwa O, Kominami R.	Comparison of properties of spontaneous and radiation-induced mouse thymic lymphoma: role of Trp53 and radiation.	<i>Radiation Res.</i>	11	315-22	2005
Tschiya A, Heike T, Fujino H, Shiota M, Umeda K, Yoshimoto M, Matsuda Y, Ichida T, Aoyagi Y, Nakahata T.	Long-term extensive expansion of mouse hepatic stem/progenitor cells in a novel serum-free culture system.	<i>Gastroenterology</i>	128(7)	2089-104	2005
Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y.	Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	<i>Hepato-Gastroenterology</i>	52	1154-1158	2005
Matsuda Y, Yamagiwa S, Takamura M, Honda Y, Ishimoto Y, Ichida T, Aoyagi Y.	Overexpressed Id-1 is associated with a high risk of hepatocellular carcinoma development in patients with cirrhosis without transcriptional repression of p16.	<i>Cancer</i>	104(5)	1037-44	2005
Watanabe K, Takahashi T, Takahashi S, Okoshi S, Ichida T, Aoyagi Y.	Comparative study of genotype B and C hepatitis B virus-induced chronic hepatitis in relation to the basic core promoter and precore mutations.	<i>J Gastroenterol Hepatol.</i>	20(3)	441-9	2005
Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Nakatsuka H, Kobayashi T, Takeishi T, Hirano K, Hara Y, Watanabe T, Waguri N, Suda T, Ichida T, Aoyagi Y, Hatakeyama K.	Preoperative human-telomerase reverse transcriptase mRNA in peripheral blood and tumor recurrence in living-related liver transplantation for hepatocellular carcinoma.	<i>Hepatogastroenterology</i>	52(65)	1325-1388	2005
Honma T, Sugimura K, Asakura H, Matsuzawa J, Suzuki K, Kobayashi M, Aoyagi Y.	Leukocytapheresis is effective in inducing but not in maintaining remission in ulcerative colitis.	<i>Clin Gastroenterol</i>	39(10)	886-90	2005

Tsubata S, Ebe K, Kawamura T, Ishimoto Y, Tomiyama-Miyaji C, Watanabe H, Sekikawa H, Aoyagi Y, Abo T.	Protection against malaria by anti-erythropoietin antibody due to suppression of erythropoiesis in the liver and at other sites.	<i>Immunol Cell Biol.</i>	83(6)	638-42	2005
青柳 豊	肝細胞癌の腫瘍マーカー, “アルファフェトプロテイン(AFP)” その量から質への評価の変遷	Frontiers in Gastroenterology	10	14-29	2005
青柳 豊, 窪田智之	肝癌の腫瘍マーカー, 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか—	日本臨床	63 巻 増刊 号8	625-628	2005
青柳 豊	肝細胞癌の腫瘍マーカー, 1. AFP と L3 分画	臨床検査	49	1211-1217	2005
Michitaka K, Tanaka Y, Horiike N, Duong TN, Chen Y, Matsuura K, Hiasa Y, Mizokami M, Onji M.	Tracing the History of Hepatitis B Virus Genotype D in Western Japan.	Journal of Medical Virology	78	44-52	2006
Hirooka M, Iuchi H, Kurose K, Kumagi T, Horiike N, Onji M.	Abdominal virtual ultrasonographic images reconstructed by multi-detector row helical computed tomography.	European Journal of Radiology	53	312-317	2005
Hiraoka A, Horiike N, SMF Akbar, Michitaka K, Matsuyama T, Onji M.	Soluble CD163 in patients with liver diseases: very high levels of soluble CD163 in patients with fulminant hepatic failure.	Journal of Gastroenterology	40	52-56	2005
Hasebe A, Akbar SMF, Furukawa S, Horiike N, Onji M.	Impaired functional capacities of liver dendritic cells from murine hepatitis B virus (HBV) carriers: relevance to low HBV-specific immune responses.	Clinical and Experimental Immunology	139	35-42	2005
Horiike N, Akbar SMF, Michitaka K, Joukou K, Yamamoto K, Kojima N, Hiasa Y, Abe M, Onji M.	In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B.	Journal of Clinical Virology	32	156-161	2005
Kamegaya Y, Hiasa Y, Zukerberg L, Fowler N, Blackard J, Lin W, Choe W, Schmidt E, Chung R.	Hepatitis C Virus Acts as a Tumor Accelerator by Blocking Apoptosis in a Mouse Model of Hepatocarcinogenesis.	Hepatology	41(3)	660-667	2005
Akbar SMF, Furukawa S, Nakanishi S, Abe M, Horiike N, Onji M.	Therapeutic efficacy of decreased nitrite production by bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis.	Journal of Gastroenterology	40	157-163	2005

Michitaka K, Horiike N, Chen Y, Yatsuhashi H, Yano M, Kojima N, Ohkubo K, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno N, Onji M	Infectious source factors affecting the severity of sexually transmitted acute hepatitis due to hepatitis B virus genotype C.	Intervirology	48	112-119	2005
Michitaka K, Horiike N, Chen Y, Doung TN, Matsuura K, Tokumoto Y, Hiasa Y, Akbar SMF, Onji M	Co-Infection with Hepatitis B Virus Genotype D and Other Genotypes in Western Japan.	Intervirology	48	262-267	2005
Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, Kurose K, Uehara T, Hirooka M, Yamashita Y, Kubo Y, Miyaoka H, Iuchi H, Okada S, Ohmoto M, Yamamoto K, Horiike N, Onji M	Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma.	Oncology Reports	13	1159-1163	2005
Okada C, Akbar SMF, Horiike N, Onji M	Early development of primary biliary cirrhosis in female C57BL/6 mice because of poly I:C administration.	Liver International	25	595-603	2005
Horiike N, Abe M, Kumagi T, Hiasa Y, Akbar SMF, Michitaka K, Onji M	The quantification of cytochrome P-450 (CYP 3A4) mRNA in the blood of patients with viral liver diseases.	Clinical Biochemistry	38	531-534	2005
Jason T. Blackard, Laura Smeaton, Hiasa Y, Horiike N, Onji M, Denise J. Jamieson, Irma Rodriguez, Kenneth H. Mayer, and Raymond T. Chung.	Detection of Hepatitis C virus (HCV) in Serum and Peripheral-Blood Mononuclear Cells from HCV-Monoinfected and HIV/HCV-Coinfected Persons.	JID	192	258-265	2005
Kumagi T, SMF Akbar, Horiike N, Kurose K, Hirooka M, Hiraoka A, Hiasa Y, Michitaka K, Onji M	Administration of dendritic cells in cancer nodules in hepatocellular carcinoma.	Oncology Reports	14	969-973	2005
Ogata K, Ide T, Kumashiro R, Kumada H, Yotsuyanagi H, Okita K, Akahane Y, Kaneko S, Tsubouchi H, Tanaka E, Moriwaki H, Nishiguchi S, Kakumu S, Mizokami M, Iino S, Sata M.	Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C	Hepatology Research	34	35-40	2006
Misawa N, Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Yoshizawa K, Umemura T, Maki N, Kimura T, Kiyosawa K.	Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics.	J Med Virol	78	68-73	2006

Naoki Tanaka, Tetsuya Ichijo, Wataru Okiyama, Hidetomo Mutou, Noriko Misawa, Akihiro Matsumoto, Kaname Yoshizawa, Eiji Tanaka and Kendo Kiyosawa.	Laparoscopic findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis.	Liver Int	2	32-38	2006
Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K, and HBV Core-Related Antigen Study Group.	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	<i>Liver Int</i>	26	90-96	2006
Amal Gad, Eiji Tanaka, Akihiro Matsumoto, Moushira Abd-el Wahab, Abd el-Hamid Serwah, Fawzy Attia, Khalil Ali, Howayda Hassouba, Abd el-Raouf el-Deeb, Tetsuya Ichijyo, Takeji Umemura, Hidetomo Muto, Kaname Yoshizawa, Kendo Kiyosawa.	Assessment of KL-6 as a tumor marker in patients with hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol	11(42)	6607-6612	2005
Yagi S, Mori K, Tanaka E, Matsumoto A, Sunaga F, Kiyosawa K, Yamaguchi K.	Identification of novel HCV subgenome replicating persistently in chronic active hepatitis C patients.	J Med Virol	77	399-413	2005
Sun XH, Rokuhara A, Tanaka E, Gad A, Mutou H, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K.	Nucleotide mutations associated with hepatitis B e antigen negativity.	J Med Virol	76	170-175	2005
Amal Gad, Eiji Tanaka, Akihiro Matsumoto, Abd el-Hamid Serwah, Fawzy Attia, Adel Hassan, Ahmed Sanny, Khalil Ali, Amro Abbas, Abd El-Raouf El-Deeb, Xiao Hong Sun, Takeji Umemura, Tetsuya Ichijo, Takashi Ehara, Kaname Yoshizawa, Kendo Kiyosawa.	Ethnicity affects the diagnostic validity of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	1	64-70	2005
Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, Kimura T, Matsumoto A, Yao D, Yin L, Wang N, Maki N, Kiyosawa K.	Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection.	<i>J Gastroenterol Hepatol</i>	20	1726-1730	2005

Kimura T, Ohno N, Terada N, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Ohno S, Maki N.	Hepatitis B virus DNA-negative Dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without C-terminal arginine-rich domain.	<i>J Biol Chem</i>	280	21713-21719	2005
Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K, and the Inuyama Hepatitis Study Group.	Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2,795 patients.	<i>Hepatology Research</i>	32	173-184	2005
Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li T-C, Umemura T, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Miyamura T, Kiyosawa K	Age-specific Antibody to Hepatitis E Virus Stays Constant during the Past 20 Years in Japan	<i>J Viral Hepatitis</i>	12	439-442	2005
Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kendo K.	Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis.	<i>J Hepatol</i>	42	578-584	2005
Kosone T, Takagi H, Hamada T, Kakizaki S, Takehara K, Ohwada S, Mori M.	A case of metachronous cholangiocellular and hepatocellular carcinoma with long prognosis.	<i>Hepatogastroenterology</i>	52	1228-1232	2005
Nakajima H, Takagi H, Yamazaki Y, Toyoda M, Takezawa J, Nagamine T, Mori M.	Idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C.	<i>Hepatogastroenterology</i>	52	1197-1200	2005
Sohara N, Takagi H, Kakizaki S, Sato k, Mori M.;	Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels	<i>Liver Int.</i>	25	28-32	2005
Otsuka T, Horiguchi N, Kanda D, Kosone T, Yamazaki Y, Yuasa K, Sohara N, Kakizaki S, Sato K, Takagi H, Merlino G, Mori M.	Overexpression of NK2 inhibits liver regeneration after partial hepatectomy in mice	<i>World J Gastroenterol</i>	11	7444-7449	2005
Shimoda R, Horiuchi K, Hagiwara S, Suzuki H, Yamazaki Y, Kosone T, Ichikawa T, Arai H, Yamada T, Abe T, Takagi H, Mori M.	Short-term complications of retrograde transvenous obliterations of gastric varices in patients with portal hypertension, Effects of obliteration of major portosystemic shunts	<i>Abd Imaging</i>	30	306-313	2005
Kakizaki S, Takagi H, Yamazaki Y, Sohara N, Sato K, Nagamine T, Mori M.	Different outcomes of nosocomial infection with hepatitis C virus from the same origin	<i>World J Gastroenterol</i>	12	659-661	2006
Takagi H, Hagiwara S, Hashizume H, Kanda D, Sato K, Sohara N, Kakizaki S, Mori M, Ushikai M, Kobayashi K, Saeki T.	Adult onset citrullinemia type II is one of the causes of non-alcoholic steatohepatitis (NASH).	<i>J Hepatol</i>	44:	236-239	2006
高木 均、湯浅和久、蘇原直人、柿崎 暁、佐藤賢、森昌朋.	肝細胞癌に対する肝移植—移植適応の拡大をめざして—	<i>Liver Cancer</i>	11	1-8	2005

蘇原直人、高木 均、湯浅和久、柿崎 暁、 佐藤賢、森昌朋.	RFA 後に増悪した肝細胞癌の検討	<i>Liver Cancer</i>	11	9-13	2005
----------------------------------	-------------------	---------------------	----	------	------

研究成果の刊行に関する一覧表(平成 18 年度)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山際 訓, 松 田康伸, 青柳 豊	VI 肝臓, 5 肝細 胞癌の病態と診断	戸田剛太郎, 税所宏光, 寺 野彰, 幕内雅 敏	Annual Review 消 化器	中外医学社		2006	276-282

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takamura M, Narisawa R, Maruyama Y, Yokoyama J, Fukuhara Y, Kawai H, Yamagiwa S, Sato Y, Matsuda Y, Sugimura K, Ichida T, Aoyagi Y.	A primary follicular lymphoma of the duodenum treated successfully with radiation therapy.	Intern Med.	45(5)	309-11	2006
Wakai T, Shirai Y, Suda T, Yokoyama N, Sakata J, Cruz PV, Kawai H, Matsuda Y, Watanabe M, Aoyagi Y, Hatakeyama K.	Long-term outcomes of hepatectomy vs percutaneous ablation for treatment of hepatocellular carcinoma < or =4 cm.	World J Gastroentero l.	28;12(4)	546-52	2006
Tsuboi Y, Ohkoshi S, Yano M, Suzuki K, Tsubata SS, Ishihara K, Ichida T, Sugitani S, Shibazaki K, Aoyagi Y.	Common clinicopathological features of the patients with chronic hepatitis B virus infection who developed hepatocellular carcinoma after seroconversion to anti-HBs—a consideration of the pathogenesis of HBV-induced hepatocellular carcinoma and a strategy to inhibit it.	Hepatogastro enterology.	Jan-Feb; 53(67)	110-4.	2006

Kawauchi Y, Suzuki K, Watanabe S, Yamagiwa S, Yoneyama H, Han GD, Palaniyandi SS, Veeraveedu PT, Watanabe K, Kawachi H, Okada Y, Shimizu F, Asakura H, Aoyagi Y, Narumi S.	Role of IP-10/CXCL10 in the progression of pancreatitis-like injury in mice after murine retroviral infection.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	Aug;291(2)	G345-54	2006
Yano M, Ohkoshi S, Suzuki K, Ito S, Wakabayashi H, Sugiyama M, Watanabe T, Maeda H, Hatakeyama SA, Hatano T, Kobayashi Y, Takei S, Kohjiro H, Tsuboi Y, Takahashi T, Ishikawa T, Kamimura T, Ichida T, Aoyagi Y.	Absence of pretreatment markers that predict the emergence of YMDD mutants during lamivudine treatment—the results of a prospective multi-center study.	Hepatogastroenterology.	Jan-Feb; 53(67)	124-7.	2006
Honma N, Genda T, Matsuda Y, Yamagiwa S, Takamura M, Ichida T, Aoyagi Y.	MEK/ERK signaling is a critical mediator for integrin-induced cell scattering in highly metastatic hepatocellular carcinoma cells.	Lab. Invest.	Jul;86(7)	687-96	2006
Hanawa T, Suzuki K, Kawauchi Y, Takamura M, Yoneyama H, Han GD, Kawachi H, Shimizu F, Asakura H, Miyazaki J, Maruyama H, Aoyagi Y.	Attenuation of mouse acute colitis by naked hepatocyte growth factor gene transfer into the liver.	J Gene Med.	May;8(5)	623-35	2006
Yang XH, Yamagiwa S, Ichida T, Matsuda Y, Sugahara S, Watanabe H, Sato Y, Abo T, Horwitz DA, Aoyagi Y.	Increase of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in the liver of patients with hepatocellular carcinoma.	J Hepatol.	Aug;45(2)	254-62	2006
合志 聡, 小林正明, 青柳 豊.	経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG) 後の長期栄養管理	栄養評価と治療	23 :	590-593	2006
塚田健一郎, 宮林千春, 古川浩一, 寺尾ゆみ子, 窪田芳樹, 網島勝正, 青柳 豊.	上部消化管内視鏡検査後に, 一過性全健忘を来した3症例	Gastroenterological Endoscopy	48	1215-1220	2006
青柳 豊 日本メディカルセンター	腫瘍マーカーの診断と予後推定における意義, AFP, AFP L3 分画	臨床消化器内科増刊号	21	157-164	2006

埴孝泰, 大越章吾, 青木洋平, 竹内学, 山際訓, 松田康伸, 野本実, 青柳 豊.	比較的若年の女性に起こった肝静脈閉塞症の一例	臨床消化器内科日本メディカルセンター.	21	1197-1202	2006
Hiraoka A, Kumagi T, Hirooka M, Uehara T, Kurose K, Iuchi H, Hiasa Y, Matsuura B, Michitaka K, Kumano S, Tanaka H, Yamashita Y, Horiike N, Mochizuki T, Onji M.	Prognosis following transcatheter arterial embolization for 121 patients with unresectable hepatocellular carcinoma with or without a history of treatment.	World Journal of Gastroenterology	12(13)	2075-2079	2006
Hiasa Y, Blackard JT, Lin W, Kamegaya Y, Horiike N, Onji M, Schmidt EV, Chung RT.	Cell-based models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication.	J Virol Methods	132	195-203	2006
Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.	Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection.	Hepatology.	Aug;44(2)	326-34	2006
Michitaka K, Horiike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, Matsuura K, Hiasa Y, Onji M.	Heterogeneity of hepatitis B virus genotype D in Japan.	Intervirology	50(2):	150-5	2007
Yagi S, Mori K, Tanaka E, Matsumoto A, Sunaga F, Kiyosawa K, Yamaguchi K.	Identification of novel HCV subgenome replicating persistently in chronic active hepatitis C patients	J Med Virol	77	399-413	2005