

200933008B

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

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの  
解明に関する研究

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 小俣 政男

平成22(2010)年3月

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

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの  
解明に関する研究

平成 19～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 小俣 政男

平成 22(2010)年 3 月

「ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究」にあたって

肝細胞癌による死亡者は現在、年間 34,000 人にのぼる。殊に新規発癌もさることながら、長期生存者の増加と共に再発の症例が著増している。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いる。この臨床的並びに分子病理学的研究、及びその対策は、直接的に肝癌患者さんの予後を改善しうる。

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徴を明らかにし、再発抑止対策に取り組んできた。その成果を、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いる。

平成 22 年 3 月

肝炎等克服緊急対策研究事業  
「ウイルス肝炎による肝がんの再発防止  
メカニズムの解明に関する研究」

研究代表者 小俣政男

## 目 次

I. 総合研究報告	1
研究代表者	小俣政男
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	8

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

ウイルス肝炎による肝がんの再発防止メカニズムの解明に関する研究

研究代表者 小俣政男 山梨県 特別顧問

研究要旨：本研究では、肝癌の発生や再発に関連する genomic な遺伝多型を網羅的に解析し、さらに検証コホートにおいて確認することにより、ADARB2 周囲の遺伝多型が若年肝癌発生に関係することを示した。また、肝癌結節における遺伝子異常（増幅や LOH）を網羅的に解析し、GRHL2 のコピー数増幅が肝癌再発と有意に関連していることを見出した。さらに、癌結節遺伝子異常の解析により、異時性肝癌のクロナリティを調べる方法論を示した。このような分子生物学的手技を用いた解析は今後も肝癌研究において重要な位置を占めると思われる。

研究分担者：

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  
正木尚彦：国立国際医療センター戸山病院  
第二消化器科医長  
古瀬純司：杏林大学医学部内科学腫瘍科教授  
金井文彦：千葉大学医学部附属病院  
消化器内科講師  
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  
建石良介：東京大学医学部附属病院  
消化器内科助教  
浅岡良成：東京大学医学部附属病院  
消化器内科助教

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に則って計画され、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会、および参加施設の同等組織の承認を得ている。検体採取にあたっては患者からの文書による同意を得ており、ヒトゲノム解析にあたっては検体の匿名化を行っている。

1. SNP 解析

主任研究者らは肝癌発症あるいは肝硬変への進展と関連するいくつかの SNP を既に報告してきた。しかし、これらの研究は発症や肝線維化進行との関連が推測される遺伝子を選択して解析したものであり、多数の遺伝子 SNP の網羅的解析が重要と考えられた。このため、本研究では 90 万座の SNP を同時に解析できるマイクロアレイ（Affymetrix Human SNP array 6.0）を用いて解析を行った。遺伝子解析への文章による同意を得た肝癌症例について、末梢白血球から DNA 検体を採取した。網羅的 SNP 解析は東京大学医学部人類遺伝学教室の協力を得て行った。

Genomic な一塩基多型が肝癌の発生ないし再発を含めた予後に及ぼす影響についての解析は以下のように行った。研究者らの

A. 研究目的

診断法および治療法の発達によって肝細胞癌（以下肝癌）の予後は 5 年生存率 40% 前後にまで改善された。しかしながら、根治的治療後も年率 15~20% に及ぶ肝癌の再発が肝癌患者の予後の更なる改善を阻んでいる。本研究では、再発をもたらす遺伝的素因および癌結節遺伝子異常を解析し、肝癌再発機序の解明を目指し、患者個別の再発防止システムの構築を目指した。本研究の中心は一塩基多型（SNP）解析と癌結節における遺伝子異常の解析からなり、データベース化された臨床データと照合することによって肝癌再発機序の解明を試みた。

施設で肝癌を加療した C 型肝炎ウイルス (HCV) 関連肝癌症例の中で、遺伝子解析への同意が得られており、男性かつ飲酒量 50g/日未満という条件を満たすもののうち、肝癌発症年齢が若い順に 49 症例を解析対象とした。これらの患者の肝癌発症年齢は、平均 60 歳 (46-67 歳) であった。解析への同意書とともに採取保存された、患者血液から抽出した白血球由来 DNA を、連結可能匿名化した後 Affymetrix SNP6.0 により 90 万座の SNP を同時解析した。この結果は東京大学ヒト SNP タイピングセンターにある健常者コントロール 184 例のデータと比較した。

コントロールと有意差を認めた SNP について、可能な場合には Taqman プローブを作成した。これを用いて、研究者らの施設を 1990 年から 2002 年の間に受診した HCV 関連肝細胞癌患者の内遺伝子解析への同意が得られていた検証コホート 80 症例 (男/女 = 52/28、平均年齢 66 歳 (46-80 歳)) について遺伝子解析を施行した。肝癌発症年齢を解析対象として SNP による有意差をログランク検定した。

## 2. 癌結節における遺伝子異常の解析

大腸癌や膵癌など多くの癌では発癌に関連する特徴的な遺伝子異常が報告されているが、肝癌に特異的な遺伝子異常の報告は少ない。しかし、肝癌結節における somatic な遺伝子変異が肝内・肝外転移などのリスクに関連することにより、再発等の予後を規定する可能性が考えられ、また genomic な SNP と相関して肝発癌および再発の機序となっている可能性も検討する必要がある。

本研究では高密度オリゴヌクレオチドアレイである Affymetrix GeneChip Human Mapping 50K を用いて、先ず 17 種のヒト肝癌細胞株において遺伝子コピー数の増幅や欠失等の遺伝子異常を網羅的に解析した。次に、その成績に基づいて、ヒト肝癌腫瘍 70 検体について、癌結節の遺伝子異常を調べた。この際、マイクロダイセクション法を用いて癌部および非癌部を分離し別個に遺伝子解析を行った。さらに、検出された遺伝子異常と肝癌再発等の臨床情報との関連を検討した。

さらに、異時性肝癌 (再発肝癌) 癌部の遺伝子異常を比較することによりクロナリティの検討を行った。初発肝癌および再発肝癌に対して切除術が施行された 6 症例 17 結節について、肝細胞癌で LOH (Loss of

Heterozygosity) の頻度が高いと報告されている 11 領域について各 2 サイト、計 22 サイトについて、Taqman SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) をもちいてジェノタイプングを行った。背景肝でヘテロであり、癌部でホモとなっている遺伝子サイトを LOH と判断した。

ここで、癌結節における LOH の不可逆性に注目し、初発癌でみられた LOH が再発癌で見られない場合は、両者は同一クローンではないと考えた。LOH プロフィールにおいて、同一クローンと考えて矛盾がない場合には、異なるクローンの癌結節遺伝子同士が偶然にそのような LOH プロフィールを持つ確率を計算した。また、確認のため肝癌で頻度が高いとされる TP53 のエクソン 5-8 および  $\beta$  カテニンのエクソン 3 の変異解析も行った。

## 3. 肝癌の Access データベース構築

肝疾患 7700 症例 (内肝癌 3000 症例) のデータベースを構築した。肝癌症例にはプロスペクティブに発癌を観察した症例約 600 を含み、また肝癌症例については初回治療後の再発を含めた予後に関する情報が蓄積されている。このデータベースを利用することにより、肝癌結節遺伝子異常および SNP 解析の結果と臨床情報を結合した解析が可能となった。

## C. 研究結果

### 1. SNP 解析

解析した SNP サイトのうち、call rate がコントロール群で 100%、症例群で 95%以上、Hardy-Weinberg 平衡検定がコントロール群で 0.1%以上、マイナーアレル頻度がコントロール群および症例群で 1%以上という条件を満たす SNP サイトは、415,320 サイトあった。そのうち、アレル頻度解析で、p 値が  $10^{-4}$  以下となるサイトが 55 個、 $10^{-5}$  以下が 9 個、 $10^{-6}$  以下が 1 個という結果であった。アレル頻度解析で、p 値が  $10^{-4}$  以下となるサイトのうち、優劣性解析のいずれかが  $10^{-4}$  以下となり、ジェノタイプ解析でも  $10^{-4}$  以下となるサイトが 12 個あり、これらの SNP サイトが肝発癌に関与する可能性が示唆された。これら 12 サイトのうち、Taqman SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) で解析が可能な 7 個のプロローブが入手可能であった。

検証コホートにおいては、解析した 7 か所の SNP サイトのなかでは、rs7084367 および

rs2387658 の 2 か所において、各々 minor allele のホモの男性症例が、有意に若年で肝癌を発症していることがわかった。この SNP サイトはいずれも ADARB2 遺伝子近傍に位置していた。

今回、ADARB2 という遺伝子近傍の SNP が男性 C 型肝炎細胞癌症例の若年発癌に関与することがわかった。この遺伝子は、細胞内の RNA 編集酵素をコードしている。同じファミリーに属する ADARB1 は、グルタミン酸受容体の mRNA を編集し、多様性を持たせるほか、hepatitis D virus の RNA に影響を与えることが報告されているが、ADARB2 遺伝子に関しては不明な点が多い。

推測としては、外来 RNA に対する自然免疫応答として誘導された RNA 編集酵素が内因性の核酸に影響し、発癌に働く可能性が考えられ、今後の検討が待たれる。一方、臨床的には、この SNP が初発癌のみでなく、再発リスクの評価にも役立つかどうかの検討が必要である。

## 2. 癌結節の遺伝子異常の解析

肝癌細胞株において高頻度に異常のみられた 10 種の遺伝子について、腫瘍標本からマイクロダイセクションで分離した癌結節 DNA について解析したところ、TAX1BP1 および CCND1 は腫瘍径の大きな肝癌結節で有意にコピー数増加がみられた。また GRHL2 のコピー数が増幅されている肝癌では、多変量解析で調整しても肝癌再発時間が有意に短縮していた。

異時性肝癌結節クロナリティの解析では、非癌部では、各症例で、22 サイト中 8 から 11 サイトがヘテロであった。これらのサイトについて癌部における LOH を調べたが、癌部 17 結節において、0 から 5 サイトに LOH を認めた。初発および再発がそれぞれ単発であった 4 症例に関しては、初発と再発でほぼ同様な LOH パターンであり、同一クローンの肝内転移である可能性が高いと判断された。このうち、2 症例では、それぞれ TP53L257R、 $\beta$  カテニン H36P という同じ変異を、初発肝癌結節、再発肝癌結節ともに認め、LOH 解析の結果を裏付ける結果であった。また、初発、再発のいずれかが多発であった 2 症例に関しては、LOH プロフィールが整合せず、多クローン性の発癌、すなわち多中心性発癌と考えられた。

## D. 考察

一般に遺伝子異常の蓄積が発癌過程に深く関与していると考えられている。また、それぞれの

癌における遺伝子異常の性状が癌の種々の性質と関係すると考えられている。一方、約 9 割の症例がウイルス性肝炎に起因する典型的な外因性発癌である肝癌においても、実際にはウイルス感染者のなかで肝癌発生に至る者は一部に限られ、ヒト側の Genomic な遺伝的要素も発癌に関与していることが推定される。さらには、Genomic な遺伝的要素がウイルス側の因子と連動して癌細胞における遺伝子異常に関連している可能性も考えられる。

本研究においては、最新の遺伝子解析技術を用いて、Genomic な遺伝子多型および肝癌結節における遺伝子異常をとにも網羅的に解析し、これらと肝癌発生および臨床的にもっとも重要な予後規定因子である肝癌再発との関連を解析することを目標とした。

網羅的な SNP 解析では、ADARB2 という遺伝子の近傍にある SNP 座について minor allele のホモ接合型男性別に設定した検証コホートでも確認された。ただし、同遺伝子の機能はあまり明らかでなく、また、近縁の遺伝子の多型の関与の可能性も含め、今後さらに解析を進める必要がある。

一方、癌結節における遺伝子異常については、いくつかの遺伝子のコピー数増大が肝癌再発時間や癌結節の大きさと関連していることが判明した。これらが癌結節の性状変化の原因なのか結果なのかについては今後さらに解析が必要と思われる。

癌結節の遺伝子異常解析に用いた手技を応用した LOH の解析により、異時性肝癌のクロナリティを解析することができた。以前から肝癌再発の機序としては異なるクローンによる多中心性発癌と、同一クローンによる微小肝内転移の顕在化があると考えられてきたが、本研究により遺伝子のレベルでこのことが確認された。癌結節において GRHL2 のコピー数増幅が見られた場合に肝癌再発が生じやすかったことから、そのような遺伝子異常を有する肝癌では肝内転移が生じやすい可能性が考えられる。一方、Genomic な遺伝子多型は初発肝癌と同様に多中心性発癌のリスクとなり得ると考えられる。しかし、癌細胞の転移・定着に関連する遺伝多型が存在する可能性もあり、この点癌結節における特定の遺伝子異常が生じやすい遺伝的体質の存在も否定できず、その場合は多中心性発癌であり、genomic な SNP が発癌に関連する可能性もある。本研究の SNP 解析では ADARB2 の遺伝子多型が肝癌発生に関与している可能性が示唆されたが、その機序の解明と治療への応用可能性の検討は今後の課題として残された。

## E. 結論

本研究では、肝癌の発生や再発に関連する遺伝子多型を網羅的に解析し、さらに検証コホートにおいて確認することにより、ADARB2 周囲の遺伝多型が若年肝癌発生に関係することを示した。また、肝癌結節における遺伝子異常（増幅、LOH）を網羅的に解析し、GRHL2 のコピー数増幅が肝癌再発と有意に関連していることを見出した。さらに、遺伝子異常の解析により、異時性肝癌のクロナリティを調べる方法論を示した。このような分子生物学的な手技を用いた解析は今後も肝癌研究において重要な位置を占めると思われる。

## 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：

1. 小尾俊太郎、今村潤、小俣政男 Stage IV-A, B 肝細胞癌の予後は改善できる 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 20 日（青森）
2. 吉田英雄、椎名秀一朗、小俣政男 肝細胞癌治療後に投与されたラミブジンの安全性と有用性 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 21 日（青森）
3. 大木隆正、建石良介、佐藤隆久、増崎亮太、五藤忠、金井文彦、吉田英雄、加藤直也、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、小俣政男 肝癌の経皮的局所療法の効果は肥満に影響されない 第 93 回日本消化器病学会総会 平成 19 年 4 月 21 日（青森）
4. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Nakagawa H, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma detected by surveillance program. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日（ワシントン）
5. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Masuzaki R, Sato T, Ohki T, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Kawabe T, Omata M. Changing characteristic of hepatitis C related hepatocellular carcinoma in Japan. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日（ワシントン）
6. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Masuzaki R, Ohki T, Sato T, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Obi S, Kanai F, Kawabe T, Omata M. Changing characteristics of hepatitis C related hepatocellular carcinoma in Japan. Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 5 月 20 日（ワシントン）
7. 多田素久、金井文彦、田中康雄、立石敬介、大田幹、浅岡良成、瀬戸元子、今関文夫、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 肝発癌における Hedgehog-interacting protein (HHIP) の関与 第 43 回日本肝臓学会総会 平成 19 年 6 月 1 日（東京）
8. 佐藤隆久、建石良介、吉田晴彦、大木隆正、中川勇人、増崎亮太、今村潤、山敷宣代、五藤忠、吉田英雄、金井文彦、椎名秀一朗、川邊隆夫、小俣政男 スクリーニングで発見された肝細胞癌の予後 第 43 回日本肝臓学会総会 平成 19 年 6 月 1 日（東京）
9. 椎名秀一朗、建石良介、小俣政男 肝細胞癌 (HCC) に対するラジオ波焼灼術 (RFA) の成績 第 43 回日本肝臓学会総会 平成 19 年 6 月 21 日（東京）
10. Omata M. Management of Hep-C after HCC resection. 1<sup>st</sup> China-Indonesia Joint International Symposium on Hepatobiliary Medicine and Surgery 平成 19 年 8 月 26 日（パリ）
11. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Goto T, Yoshida H, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Omata M. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis patients by transient elastography. 2007 Seoul International Liver Symposium 平成 19 年 9 月 7 日（ソウル）
12. 建石良介、椎名秀一朗、小俣政男 経皮的ラジオ波焼灼療法後の再発患者に対する治療 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 18 日（神戸）
13. 椎名秀一朗、建石良介、小俣政男 肝癌 (HCC) に対するラジオ波焼灼術 (RFA) Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 19 日（神戸）
14. 佐藤隆久、建石良介、小俣政男 肝癌サーベイランスの至適間隔と予後 Japan Digestive Disease Week 2007 平成 19 年 10 月 20 日（神戸）
15. 田中康雄、金井文彦、多田素久、建石良介、浅岡良成、瀬戸元子、大田幹、立石敬介、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 高密度オリゴヌクレオチドアレイから抽出した遺伝子を用いた肝癌臨床検体の



- コピー数 Japan Digestive Disease Week 2007 平成19年10月19日(神戸)
16. 五藤忠、建石良介、吉田英雄、佐藤隆久、大木隆正、増崎亮太、金井文彦、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、小俣政男 経皮的ラジオ波焼灼療法による肝細胞癌根治的治療後の再発における HBV DNA 量の影響 Japan Digestive Disease Week 2007 平成19年10月19日(神戸)
  17. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Tateishi R, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Sanada M, Nannya Y, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Genome-wide analysis of allelic imbalance by using high-density SNP array in colorectal cancer. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 平成19年10月4日(横浜)
  18. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Shiina S, Kobashi H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Copy number analysis of hepatocellular carcinoma using ten genes derived from genechip data set of hepatoma cell lines. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成19年11月3日(ボストン)
  19. Tateishi R, Shiina S, Ohki T, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Obi S, Yoshida H, Omata M. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成19年11月3日(ボストン)
  20. Goto T, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Kanai F, Shiina S, Kobashi H, Kawabe T, Omata M. Influence of serum HBV DNA level on a recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment with radiofrequency ablation. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 平成19年11月5日(ボストン)
  21. 田中康雄、金井文彦、多田素久、建石良介、浅岡良成、瀬戸元子、大田幹、椎名秀一朗、吉田晴彦、川邊隆夫、横須賀収、小俣政男 抽出した遺伝子を用いた肝癌臨床検体のコピー数解析 第18回日本消化器癌発生学会 平成19年11月8日(札幌)
  22. Omata M. Treatment and prevention of hepatocellular carcinoma. Asia-Pacific Congress on Malignancies of Digestive Tract in Conjunction with 11<sup>th</sup> Annual Meeting of Taiwan Cooperative Oncology Group 平成19年12月1日(台北)
  23. Omata M. Treatment of HCC over the past decade; the experience of over four thousand patients in Japan. HEP DART 2007 平成19年12月11日(ハワイ)
  24. 肝細胞癌の再発防止へ向けて-非癌部 mPGES-1 の臨床的意義-、パネルディスカッション 第37回日本肝臓学会西部会、平成19年12月8日(長崎市)
  25. 今村雅俊、正木尚彦ほか ラジオ波焼灼療法の治療成績 第11回日本肝臓学会大会 平成19年10月(神戸)
  26. Furuse J. Growth Factors as Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. Symposium: Systemic Therapy for HCC. 5<sup>th</sup> International Meeting on Hepatocellular Carcinoma: Eastern and Western Experience. 平成19年(Houston, USA)
  27. Furuse J, et al. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. the 17th Asian Pacific Association of the Study of the Liver Conference. 平成19年(Kyoto, Japan)
  28. Nakachi K, Furuse J, et al. Predictive Factors For Tumor Response to Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Cisplatin in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. the 17th APASL Conference. 平成19年(Kyoto, Japan)
  29. Ishii H, Furuse J, et al. Predictive factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. 2007 ASCO annual meeting. 平成19年(Chicago, USA)
  30. Furuse J, et al. Phase I/II study of S-1 in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of phase I part - Correlation between pharmacokinetics (PK) and hepatic dysfunction. ECCO 14. 平成19年(Barcelona, Spain)
  31. Furuse J, et al. Time-to-progression as a parameter for evaluating the therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 1st ILCA Annual Conference. 平成19年(Barcelona, Spain)

32. Suzuki E, Furuse J, et al. Recurrence and outcomes after local therapy for the treatment of small hepatocellular carcinoma: experience at a single center. 1st ILCA Annual Conference. 平成 19 年 (Barcelona, Spain)
33. 田中康雄, 金井文彦, 多田素久, 建石良介, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 川邊隆夫, 横須賀收, 小俣政男. GRHL2 の増幅は肝細胞癌の早期再発に関連する. JDDW2008 平成 20 年 10 月 2 日 (東京)
34. 浅岡良成, 林連捷, 多田素久, 田中康雄, 毛利大, 瀬戸元子, 大田幹, 伊地知秀明, 金井文彦, 川邊隆夫, 小俣政男. 高密度 SNP アレイを用いた膵癌における遺伝子異常の網羅的解析. JDDW2008 平成 20 年 10 月 3 日 (東京)
35. 多田素久, 金井文彦, 田中康雄, 立石敬介, 大田幹, 浅岡良成, 瀬戸元子, 室山良介, 今関文夫, 川邊隆夫, 横須賀收, 小俣政男. 肝発癌、進展における Hedgehog シグナルの関与. 第 44 回日本肝臓学会総会 平成 20 年 6 月 6 日 (愛媛)
36. 田中康雄, 金井文彦, 多田素久, 建石良介, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 横須賀收, 小俣政男. 高密度オリゴヌクレオチドアレイによる肝細胞癌の生物学的特性・再発に関連するゲノム異常解析. 第 44 回日本肝臓学会総会 平成 20 年 6 月 5 日 (愛媛)
37. Shiina S, Tateishi R, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Hamamura K, Imamura J, Obi S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). Digestive Disease Week 2008 平成 20 年 5 月 19 日 (サンディエゴ)
38. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Goto T, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Kanai F, Hamamura K, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Treatment response evaluated by tumor markers can predict prognosis of hepatocellular carcinoma independently of radiological evaluation. Digestive Disease Week 2008 平成 20 年 5 月 20 日 (サンディエゴ)
39. 大木隆正, 建石良介, 小俣政男. NASH 起因発癌のエビデンス 内臓脂肪量から見た飲酒量の少ない非 B 非 C 肝癌患者の予後. JDDW 2008 平成 20 年 10 月 1 日 (東京)
40. 小池幸宏, 吉田晴彦, 松田梨恵, 濱田敦, 岡本朋子, 内田康仁, 木暮宏史, 椎名秀一朗, 川瀬建夫, 小俣政男. インターフェロン治療は C 型肝癌の予後を改善する. JDDW2008 平成 20 年 10 月 2 日 (東京)
41. 建石良介, 椎名秀一朗, 小俣政男. 肝癌の病態別推奨治療 コンセンサス形成を目指す異分野間衆議 単発肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法後の重区域内再発率とその危険因子. JDDW2008 平成 20 年 10 月 2 日 (東京)
42. 佐藤隆久, 建石良介, 小俣政男. 肝癌診療ガイドラインと臨床最前線 肝癌サーベイランスにおける腫瘍マーカーの再評価. JDDW 2008 平成 20 年 10 月 2 日 (東京)
43. 五藤忠, 吉田晴彦, 小俣政男. 肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法は予後を改善するか 肝細胞癌局所療法後の C 型肝炎に対する当科の IFN 治療成績と予後. JDDW2008 平成 20 年 10 月 3 日 (東京)
44. Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Kanai F, Hamamura K, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Interferon therapy for hepatitis C patients curatively treated for hepatocellular carcinoma with percutaneous therapies. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 平成 20 年 11 月 3 日 (サンフランシスコ)
45. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in NASH suspected patients. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 平成 20 年 11 月 3 日 (サンフランシスコ)
46. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Goto T, Enooku K, Ohki T, Nakagawa H, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Hamamura K, Shiina S, Kawabe T, Omata M. Reevaluation of tumor markers in surveillance for hepatocellular carcinoma. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 平成 20 年 11 月 3 日 (サンフランシスコ)
47. 枝元良広, 熊澤慶吾ほか. 原発性肝癌におけるピリミジン代謝酵素発現の検討と応用. 第 12 回日本肝臓学会大会 平成 20 年 10 月 (東京)

48. Kudo M, Furuse J, Okusaka T, et al. Phase I/II study of the efficacy and safety of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. 2nd International Liver Cancer Association, 平成20年 (Chicago, USA)
49. Furuse J, Ikeda M, Okusaka T, et al. A phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. The 33rd ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress, 平成20年 (Stockholm, Sweden)
50. 建石良介、椎名秀一朗、小俣政男 肝細胞癌に対する経皮的局所療法の適応決定に ICG は必要か 第 95 回日本消化器病学会総会 平成 21 年 5 月 8 日 (札幌)
51. 新野徹、建石良介、椎名秀一朗、内野康志、榎奥健一郎、佐藤隆久、後藤絵理子、大木隆正、中川勇人、増崎亮太、近藤祐嗣、五藤忠、吉田晴彦、小俣政男 肝細胞癌 10 年生存例の検討 第 45 回日本肝臓学会 平成 21 年 7 月 3 日 (福岡)
52. 内野康志、建石良介、椎名秀一朗、近藤祐嗣、新野徹、榎奥健一郎、後藤絵理子、大木隆正、増崎亮太、中川勇人、五藤忠、吉田晴彦、小俣政男 肝細胞癌の肝外転移後長期生存例の検討 第 45 回日本肝臓学会 平成 21 年 7 月 4 日 (福岡)
53. 浅岡良成、田中康雄、中川勇人、増崎亮太、多田素久、建石良介、伊地知秀明、池上恒雄、前田慎、吉田晴彦、小俣政男 Taqman プロブを用いた LOH 解析による再発肝臓のクロナリティーに関する検討 第 17 回日本消化器関連学会週間 平成 21 年 10 月 15 日 (京都)
54. 正木尚彦、熊澤慶吾、枝元良広、柳瀬幹雄、今村雅俊、田中靖人。ラミブジン長期投与により HBs セロコンバージョンを獲得したにもかかわらず、肝細胞癌を発症した B 型慢性肝炎ゲノタイプ H の 1 例。第 46 回日本肝臓学会総会 (発表予定)、平成 21 年 5 月 (山形)
55. 金井文彦、小俣政男：肝細胞癌に対する血管新生阻害剤 TSU-68 の治療効果予測因子。第 45 回日本肝臓学会総会ワークショップ「肝臓発生・進展の分子機構と臨床への還元」、平成 21 年 (神戸)
56. Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, Kanai F, Yokosuka O. : Association of hepatitis C virus core mutation with hepatocarcinogenesis. The 13<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease, 平成 21 年 (Washington, USA)
57. Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Okitsu K, Arai M, Fujiwara K, Fukai K, Kanai F, Yokosuka O. Clinical isolates-derived HAV IRES-mediated translations are inhibited by amantadine in human hepatoma cells. The 13<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease, 平成 21 年 (Washington, USA)
58. Okabe S, Yoshikawa M, Suzuki Y, Kitayama C, Ito R, Sakurada T, Sato N, Shinozaki Y, Kanai F, Sunaga M, Ueda S, Yokosuka O. Relationship between vascular endothelial growth factor and its receptor gene expression in hepatocellular carcinoma and its surrounding liver parenchyma. The 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), 平成21年 (Hong Kong)
59. Shinozaki Y, Yoshikawa M, Okabe S, Kanai F, Sunaga M, Yokosuka O. Efficacy of transarterial chemo-lipiodolization using cisplatin powder delivered via an injection port for advanced hepatocellular carcinoma. The 19th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), 平成21年 (Hong Kong)
60. Enooku K, Tateishi R, Kanai F, Yoshida H, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M. : Evaluation of the effects of antiangiogenic drug by changes in tumor marker levels. Digestive Disease Week 2009, 平成21年 (Chicago, USA)
61. Shinozaki Y, Yoshikawa M, Okabe S, Sunaga M, Kanai F, Yokosuka O. Hepatic arterial infusion chemotherapy by using injection port for advanced hepatocellular carcinoma resistant to TACE. The 5<sup>th</sup> APASL Single Topic Conference, 平成 21 年 (Istanbul, Turkey)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
 特許取得 : なし  
 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Masuzaki R, Yoshida H, Tateishi R, Omata M.	Staging systems: is there a surgical staging and a medical one? : Hepatologist's perspective.	J Hepatobiliary Pancreat Surg		In press	2010
Asaoka Y, Kanai F, Ichimura T, Tateishi K, Tanaka Y, Ohta M, Seto M, Tada M, Ijichi H, Ikenoue T, Kawabe T, Isobe T, Yaffe MB, Omata M.	Identification of a suppressive mechanism for hedgehog signaling through a novel interaction of Gli with 14-3-3.	J Biol Chem	285	4185-4194	2010
Masuzaki R, Yamashiki N, Sugawara Y, Yoshida H, Tateishi R, Tamura S, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Omata M.	Assessment of liver stiffness in patients after living donor liver transplantation by transient elastography.	Scand J G astroenterol	44	1115-1120	2009
Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Imamura J, Goto T, Kanai F, Kato N, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients by transient elastography.	Hepatology	49	1954-1961	2009
Nakamoto S, Kanda T, Yonemitsu Y, Arai M, Fujiwara K, Fukai K, Kanai F, Imazeki F, Yokosuka O.	Quantification of hepatitis C amino acid substitutions 70 and 91 in core coding region by real-time amplification refractory mutation system reverse transcription-polymerase chain reaction.	Scand J Gastroenterol	44	872-877	2009
Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Ishibashi H.	Impact of early viral kinetics on pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin therapy in Japanese patients with genotype 2 chronic hepatitis C.	J Viral Hepatitis	16	346-351	2009
Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Higashi M, Ishibashi H.	Effective prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices.	J Gastroenterol	44	338-345	2009
Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Visceral fat accumulation is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in NASH-suspected patients.	Gut	58	839-844	2009
Ohki T, Tateishi R, Goto E, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Influence of anti-HBc seropositivity on the risk of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients after adjusting for confounding factors.	J Viral Hepat	17	91-97	2009
Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Kanai F, Obi S, Kato N, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Int	3	544-550	2009
Shiina S.	Image-guided percutaneous ablation therapies for hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	44	S122-S131	2009
Tateishi R, Shiina S, Ohki T, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto E, Goto T, Yoshida H, Obi S, Sato S, Kanai F, Yoshida H, Omata M.	Treatment strategy for hepatocellular carcinoma: expanding the indications for radiofrequency ablation.	J Gastroenterol	44	S142-S146	2009
Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M.	Double-dose-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: not an effective measure in transplant recipient.	Hepatol Res	39	7-13	2009

Migita K, Sawakami-Kobayashi K, Maeda Y, Nakao K, Kondoh S, Sugiura M, Kawasumi R, Segawa O, Tajima H, Machida M, Nakamura M, Yano K, Abiru S, Kawasaki E, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Interleukin-18 promoter polymorphisms and the disease progression of Hepatitis B virus-related liver disease.	Transl Res	153	91-96	2009
Furuse J, Ishii H, Nakachi K, et al.	Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci	99	159-165	2008
Furuse J.	Growth factors as therapeutic targets in HCC.	Crit Rev Oncol Hematol	67	8-15	2008
Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K.	Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci	99	159-165	2008
Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Hamamura K, Obi S, Yoshida H, Omata M.	Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma.	Am J Gastroenterol	103	3057-3062	2008
Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, et al.	Hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients who meet the Milan criteria.	Hepatogastroenterology	55	621-626	2008
Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Imamura J, Goto T, Yoshida H, Hamamura K, Obi S, Kanai F, Shiina S, Omata M.	Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma -incidence and risk factors-.	Liver Int	28	1256-1263	2008
Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer in the hepatic dome with intrapleural fluid infusion technique.	Br J Surg	95	996-1004	2008
Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Goto T, Yoshida H, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Comparison of liver biopsy and transient elastography based on clinical relevance.	Can J Gastroenterol	22	753-757	2008
Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography.	J Clin Gastroenterol	42	839-843	2008
Masuzaki R, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Omata M.	Hepatocellular carcinoma in viral hepatitis: Improving standard therapy.	Best Pract Res Clin Gastroenterology	22	1137-1151	2008
Masuzaki R, Omata M.	Treatment of hepatocellular carcinoma.	Ind J Gastroenterol	27	113-122	2008
Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Kato N, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M.	Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis patients.	Clin Gastroenterol H	6	459-464	2008
Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M.	Gain of GRLH2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	49	746-757	2008
Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M.	Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review.	Hepatol Int	2	17-30	2008

Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, Mine N, Kondo Y, Omata M.	Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review.	Hepatol Int	2	17-30	2008
Taura N, Yatsuhashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H.	Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan.	Oncol Rep	21	223-227	2009
Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, et al.	Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.	Ann Surg Oncol	15	1008-1014	2008
Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.	Hepatol Int	2	89-94	2008
Yoshida H, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M.	Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.	Hepatol Int	2	89-94	2008
Kobayashi A, Takahashi S, Ishii H, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Satake M, Furuse J, Kinoshita T.	Factors predicting survival in advanced T-staged hepatocellular carcinoma patients treated with reduction hepatectomy followed by transcatheter arterial chemoembolization.	Eur J Surg Oncol	33	1019-1024	2007
Koike Y, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Akamatsu M, Tateishi R, Fujishima T, Hoshida Y, Kanda M, Ishikawa T, Shiratori Y, Omata M.	Changes in hepatic functional reserve after percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma: long-term follow up for 227 consecutive patients with a single lesion.	Hepatol Int	1	295-301	2007
Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Sato T, Masuzaki R, Yoshida H, Kanai F, Obi S, Yoshida H, Omata M.	Obesity did not diminish the efficacy of percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma.	Liver Int	27	360-367	2007
Takii Y, Abiru S, Fujioka H, Nakamura M, Komori A, Ito M, Taniguchi K, Daikoku M, Meda Y, Ohata K, Yano K, Shimoda S, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Migita K.	Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatocellular carcinoma.	Liver Int	27	989-996	2007
Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M.	Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment.	J Gastroenterol Hepatol	22	2155-2160	2007
Zytoon AA, Ishii H, Murakami K, El-Kholy MR, Furuse J, El-Dorry A, El-Malah A.	Recurrence-free survival after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of risk factors on outcome.	Jpn J Clin Oncol	37	658-672	2007
古瀬純司, 仲地耕平, 鈴木英一郎, ほか.	肝細胞癌の治療戦略. 分子標的治療	消化器外科	31	1017-1023	2008
古瀬純司	国際共同臨床試験. 国際共同臨床試験の現状と課題. 肝・胆道・膵がん.	腫瘍内科	2	197-204	2008
古瀬純司	Sorafenibの分子作用機構と肝癌治療	癌の基礎から臨床へ. ベンチからベッドサイドへ西條長宏(監修) 篠原出版新社		111-117	2008

