

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

力学的モデル解析

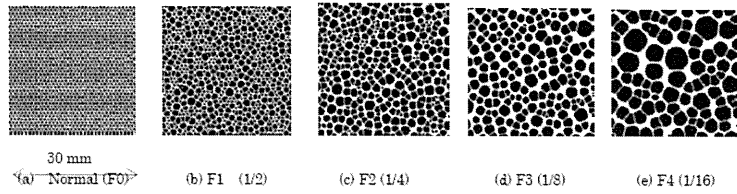


Fig.1 Change of fibrous structure obtained based on the fibrous progression model. The number represents the ratio of reduction of the number of central points by fibrous progression.

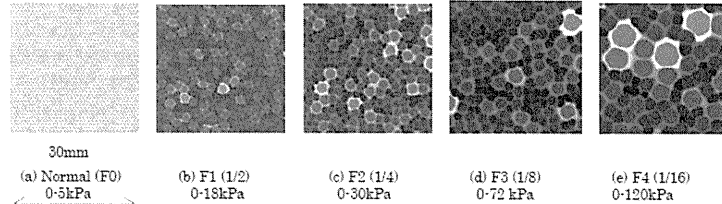


Fig. 2 Change of Young's modulus distribution assigned based on fibrous progression and tissue deformation model

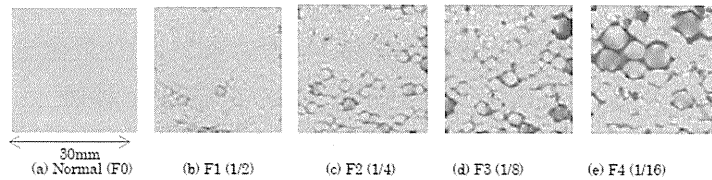


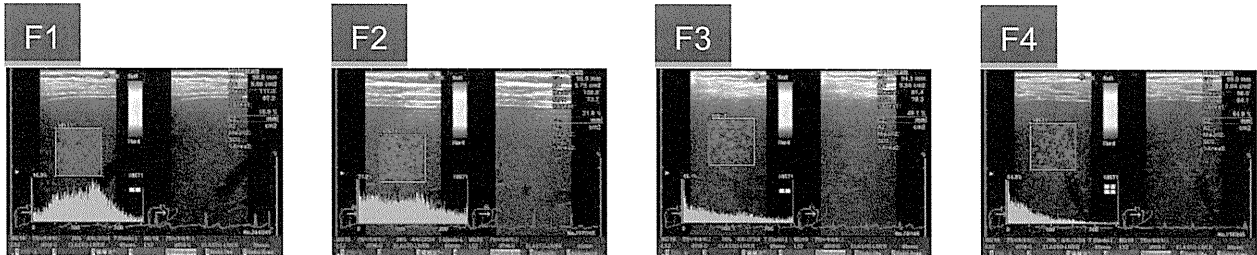
Fig. 3 Change of strain distribution with fibrous progression

肝硬変の進行に伴い低歪み領域の面積が増えていき、また分布が複雑になっていくのが確認され、超音波エラストグラフィで観測されるものと同様の傾向を示した。

肝組織（ブラインドリーディング）との比較（多施設共同研究）

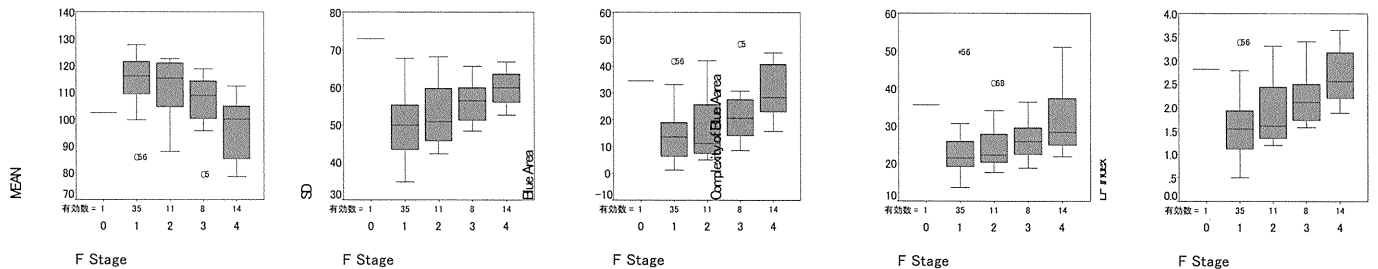
目標症例数：500例

12月1日現在198名のエントリーを終了



RTE画像解析：動画をブラインドリーディングし、ヒストグラム化、グレースケール化、二値化し特徴量解析

肝組織標本検鏡：3名の著明な肝臓専門病理医によるブラインドリーディング



線維化ステージと RTE 画像特徴量との間に一定の関係が存在することが判明

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 53 年 6 月 1 日 京都大学医学部附属病院勤務
昭和 54 年 6 月 1 日 神戸市立中央市民病院勤務
昭和 55 年 6 月 1 日 同上 消化器内科医員
昭和 60 年 4 月 22 日 同上 消化器内科副医長
昭和 62 年 7 月 1 日- カリフォルニア大学 デービスメディカルセンター-客員研究員(平成元年 1 月 20 日 まで)
平成元年 1 月 21 日 神戸市立中央市民病院 消化器内科副医長復職
平成 4 年 4 月 1 日 同上 消化器内科医長
平成 5 年 9 月 1 日 神戸大学医学部非常勤講師 兼任 (平成 9 年 3 月 31 日まで)
平成 7 年 9 月 1 日 滋賀医科大学非常勤講師 兼任 (平成 10 年 3 月 31 日まで)
平成 8 年 4 月 1 日 国立大阪病院臨床研究部非常勤研究主幹 (平成 10 年 3 月まで)
平成 9 年 4 月 1 日 近畿大学医学部第 2 内科学教室 助教授
平成 11 年 4 月 1 日 近畿大学医学部消化器内科学教室 教授
平成 20 年 10 月 1 日 近畿大学医学部附属病院病院長
現在に至る

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

神代正道 (久留米大学医学部病理学前教授・現久留米大学常務理事)
坂元亨宇 (慶應大学医学部病理学教授)
廣橋説雄 (国立がんセンター総長)
幕内雅敏 (日赤医療センター院長)
小俣政男 (東京大学消化器内科前教授・山梨県特別顧問)
井村裕夫 (京都大学元総長)

・主な研究課題

慢性肝炎・肝硬変の診断と治療

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、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)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Han KH, **Kudo M**, Ye SL, Choi JY, Poon RTP, Seong J, Park JW, Ichida T, Chung JW, Chow P, Cheng AL: Asian consensus workshop report: Expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. **Oncology**, 2011 (in press)

2. **Kudo M**, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, Kokudo N, Izumi N, Matsui O: Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: Case study and discussion-voting system. **Clin Drug Invest**, 2011 (in press)
3. **Kudo M**: Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. **Curr Cancer Drug Tar**, 2011 (in press)
4. Yang J, Kim SR, **Kudo M**, Hino O: Recent advance in the management of chronic hepatitis B. **Hepat Res Treat**, 2011 (in press)
5. Inoue T, **Kudo M**, Komuta M, Hayaishi S, Ueda T, Takita M, Kitai S, Hatanaka K, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Chung H, Ueshima K, Sakamoto M, Maenishi O, Okada M, Kumano S, Murakami T: Assessment of hepatobiliary phase Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging for discriminating between hepatocellular carcinoma and borderline lesions and comparison of detection ability versus multi-detector raw helical CT. **J Gastroenterol**, 2011 (in press)
6. Okita K, Izumi N, Matsui O, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Nakachi K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Okusaka T, Nishigaki Y, Shiomi S, **Kudo M**, Ido K, Karino Y, Hayashi N, Ohashi Y, Makuuchi M, Kumada H, Peretinoin Study Group: Randomized phase II/III trial on peretinoin efficacy in patients after curative therapy for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. **J Clin Oncol**, 2011 (in press)
7. Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, **Kudo M**, Murakami T: Estimation of liver function using T2* mapping on gadoliniummethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. **Eur J Radiol**, 2011(in press, Epub ahead of print)
8. Minami Y, Kitai S, **Kudo M**: Treatment response assessment of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Usefulness of virtual CT sonography with magnetic navigation. **Eur J Radiol**, 2011(in press, Epub ahead of print)
9. Suzuki H, Murata K, Gotoh T, Kusano M, Okano H, Oyamada T, Yasuda Y, Imamura M, **Kudo M**, Mizokami M, Sakamoto A: Phenotype-dependent production of des-γ-carboxyprothrombin in hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol**, 2011 (in press, Epub ahead of print)
10. Higashi T, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, **Kudo M**, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y, Sobue T; the Liver Cancer Study Group of Japan: Demonstration of quality of care measurement using the Japanese liver cancer registry. **Hepatol Res**, 2011 (in press, Epub ahead of print)
11. Bridges JF, Gallego G, **Kudo M**, Okita K, Han KH, Ye SL, Blauvelt BM: Identifying and prioritizing strategies for comprehensive liver cancer control in Asia. **BMC Health Serv Res**, 2011 (in press, Epub ahead of print)
12. Nagai T, Arai T, Furuta K, Sakai K, Kudo K, Kaneda H, Tamura D, Aomatsu K, Kimura H, Fujita Y, Matsumoto K, Saijo N, **Kudo M**, Nishio K: Sorafenib inhibits the hepatocyte growth factor-mediated epithelial mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. **Mol Cancer Ther** 2011;10:169-177.
13. **Kudo M**, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T: Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool

- for hepatocellular carcinoma. **Am J Gastroenterol**2011;106:368-370.
14. Kudo K, Arai T, Tanaka K, Kaneda H, Matsumoto K, Tamura D, Aomatsu K, Velasco M, Fujita Y, Saijo N, **Kudo M**, Nishio K: Antitumor activity of BIBF 1120, a vascular endothelial growth factor-2 inhibitor and use of VEGFR2+pTYR+leucocyte as a pharmacodynamic biomarker. **Clin Cancer Res**2011;17:1373-1381.
 15. Hagiwara S, **Kudo M**, Ueshima K, Chung H, Yamaguchi M, Takita M, Haji S, Kimura M, Arai T, Nishio K, Park AM, Munakata H: The cancer stem cell marker CD133 is a predictor of the effectiveness of S1+pegylated interferon α -2b therapy against advanced hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol**2011;46:212-221.
 16. Kagawa Y, Okada M, Kumano S, Katsube T, Imaoka I, Tanigawa N, Ishii K, **Kudo M**, Murakami T: Optimal scanning protocol of arterial dominant phase for hypervascular hepatocellular carcinoma with gadolinium-ethoxybenzyl -diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced MR. **J MagnReson Imaging** 2011;33:864-872.
 17. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokmi M, **Kudo M**: Management of hepatitis B: Consensus of Japan Society of Hepatology 2009. **Hepatol Res**2011;41:1-21.
 18. Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, **Kudo M**, Kitagaki H, Murakami T: Estimation of liver function using T1 mapping onGd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. **Invest Radiol**2011;46:277-283.
 19. Minami Y, **Kudo M**: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: A literature review. **Int J Hepatol** 2011: 9pages (104685).
 20. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Omata M, **Kudo M**, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, for the Liver Cancer Study Group of Japan: Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma. **Brit J Surg**2011;98:552-557.
 21. **Kudo M**: Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: bench to bedside. **Digest Dis** 2011;29:273-277.
 22. **Kudo M**: Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. **Digest Dis**2011;29:289-302.
 23. **Kudo M**: mTOR inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Digest Dis** 2011;29:310-315.
 24. **Kudo M**: Future treatment option for hepatocellular carcinoma: a focus on brivanib. **Digest Dis** 2011;29:316-320.
 25. Ueshima K, **Kudo M**, Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Inoue T, Hagiwara S, Minami Y, Chung H, Sakurai T: Des- γ -carboxyprothrombin may be a promising biomarker to determine the therapeutic efficacy of Sorafenib for hepatocellular carcinoma. **Digest Dis** 2011;29:321-325.
 26. Hayaishi S, Chung H, **Kudo M**, Ishikawa E, Takita M, Ueda T, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K: Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. **Digest Dis** 2011;29:326-332.
 27. **Kudo M**, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice guideline proposed by the Japan

- Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. **Digest Dis** 2011;29:339-364.
28. Yoshida H, Shiratori Y, **Kudo M**, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuiji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Hokuryu H, Yamashita T, Sakaidal, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M: Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2011;54:532-540.
 29. Chung H, Watanabe T, **Kudo M**, Chiba T: Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. **J Viral Hepat** 2011;18:e561-567.
 30. **Kudo M**, Imanaka K, Chiba N, Nakachi K, Tak WT, Takayama T, Yoon JH, Hori T, Kumada H, Hayashi N, Kaneko S, Tsubouchi H, Suh DJ, Furuse J, Okusaka T, Tanaka K, Matsui O, Wada M, Yamaguchi I, Ohya T, Meinhardt G, Okita K: Phase III study of Sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. **Eur J Cancer** 2011;47:2117-2127.
 31. Llovet JM, Paradis V, **Kudo M**, Zucman-Rossi J: Tissue biomarkers as predictors of outcome and selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma. **Liver Transplant** 2011;17:S67-71.
 32. **Kudo M**: Tailor-made therapy for viral hepatitis: Recent advances. **Digestion** 2011;84:1-4.
 33. Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, **Kudo M**: Clinical characteristics of non-Bnon-Chepatocellular carcinoma: A single-center retrospective study. **Digestion** 2011;84: 43-49.
 34. Takita M, Hagiwara S, Arizumi T, Hayaishi S, Ueda T, Kitai S, Yada N, Inoue T, Minami Y, Chung H, Ueshima K, Sakurai T, **Kudo M**: Association of interleukin-28B and hepatitis C genotype 1 with a high viral load and response to pegylated plus ribavirin therapy. **Digestion** 2011;84: 56-61.
 35. **Kudo M**: Hepatocellular carcinoma in 2011 and beyond: From the pathogenesis to molecular targeted therapy. **Oncology** 2011;81:1-10.
 36. Sakurai T, **Kudo M**: Signaling pathways governing tumor angiogenesis. **Oncology** 2011;81:24-29.
 37. Sakurai T, **Kudo M**, Itoh K, Ryu U, Higashitsuji H, Fujita J: Adriamycin enhances proteasome-mediated generation of the proapoptotic processed form of MAGE-A4 in hepatoma cells. **Oncology** 2011;81:30-35.
 38. **Kudo M**: Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma. **Oncology** 2011;81:50-55.
 39. Alaboudy A, Inoue T, Hatanak K, Chung H, Hyodo T, Kumano S, Murakami T, Moustafa EFA, **Kudo M**: Usefulness of combination of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma using Sonazoid-enhanced ultrasound, gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, and contrast-enhanced computed tomography. **Oncology** 2011;81:66-72.
 40. **Kudo M**: Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma: Recent progress. **Oncology** 2011;81:73-85.
 41. **Kudo M**: Viral hepatitis A to E: An update in 2010. **Intervirology** 2010;53:5-9.
 42. Chung H, Ueda T, **Kudo M**: Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. **Intervirology** 2010;53:39-43.
 43. Ueda T, Chung H, **Kudo M**, Ishikawa E, Hayaishi S, Tatsumi C, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K: Prolonged PEG-IFN and RBV is effective in patients with HCV genotype 1 and high viral load

- who achieved virological response later than 24 weeks. **Intervirol** 2010;53:55-59.
44. Yada N, **Kudo M**, Chung H, Hayaishi S, Takita M, Ueda T, Tatsumi C, Hatanaka K, Kitai S, Ishikawa E, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K: PEG-IFN α /RBV combination therapy for chronic hepatitis C patients increases serum ferritin level while it improves sustained viral response rate. **Intervirol** 2010;53:60-65.
 45. Tatsumi C, **Kudo M**, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T: Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis. **Intervirol** 2010;53:76-81.
 46. Takayasu K, Arai S, Ikai I, **Kudo M**, Matsuyama Y, Kojiro M, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan: Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with and without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. **AJR Am J Roentgenol** 2010;194:830-837.
 47. Izumi N, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, **Kudo M**: Management of hepatitis C: Report of the consensus meeting at the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res** 2010;40:347-368.
 48. **Kudo M**: The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: from surveillance to molecular targeted therapy. **J GastroenHepatol** 2010;25:439-452.
 49. Minami Y, **Kudo M**, Hatanaka K, Kitai S, Inoue T, Hagiwara S, Chung H, Ueshima K: Radiofrequency ablation guided by contrast harmonic sonography using perfluorocarbon microbubbles (Sonazoid) for hepatic malignancies: an initial experience. **Liver Int** 2010;30:759-764.
 50. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, **Kudo M**, Lee JM, Choi BI, Poon RTP, Shiina S, Cheng AL, Jia JD, Obi S, Han KH, Jafri W, Chow P, Lim SG, Chawla YK, Budihusodo U, Gani RA, Lesmana CR, Putranto TA, Liaw YF, Sarin SK: Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. **Hepatol Int** 2010;4:439-474.
 51. Miura N, Osaki Y, Nagashima M, Kohno M, Yoroze K, Shomori K, Kanbe T, Oyama K, Kishimoto Y, Maruyama S, Noma E, Horie Y, **Kudo M**, Sakaguchi S, Hirooka Y, Ito H, Kawasaki H, Hasegawa J, Shiota G: A novel biomarker TERT mRNA is applicable for early detection of hepatoma. **BMC Gastroenterol** 2010;10:46-57.
 52. Lencioni R, Marrero J, Venook A, Ye SL, **Kudo M**: Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib (GIDEON) study. **Int J Clin Pract** 2010;64:1034-1041.
 53. **Kudo M**: Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: clinical practice. **Int J Clin Oncol** 2010;15:242-255.
 54. **Kudo M**: Management of hepatocellular carcinoma: from the prevention to molecular targeted therapy. **Oncology** 2010;78:S1-6.
 55. **Kudo M**, Hatanaka K, Maekawa K: Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using Sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. **Oncology** 2010;78:S40-45.
 56. Hatanaka K, Chung H, **Kudo M**, Haji S, Minami Y, Maekawa K, Hayaishi S, Nagai T, Takita M, Kudo K,

- Ueda T, Tatsumi C, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Inoue T, Hagiwara S, Ueshima K: Usefulness of the post-vascular phase of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid in the evaluation of gross types of Hepatocellular carcinoma. **Oncology**2010;78:S53-59.
57. **Kudo M**, Hatanaka K, Inoue T, Maekawa K: Depiction of portal supply in early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: value of pure arterial ultrasound imaging in hepatocellular carcinoma. **Oncology**2010;78:S60-67.
58. Andreana L, **Kudo M**, Hatanaka K, Chung H, Minami Y, Maekawa K, Ruggiero G: Contrast-enhanced ultrasound techniques for guiding and assessing response to locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. **Oncology**2010;78:S68-77.
59. **Kudo M**: Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? **Oncology**2010;78:S87-93.
60. Inoue T, Minami Y, Chung H, Hayaishi S, Ueda T, Tatsumi C, Takita M, Kitai S, Hatanaka K, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Ueshima K, **Kudo M**: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: assistant techniques for difficult cases. **Oncology**2010;78:S94-101.
61. **Kudo M**: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. **Oncology**2010;78: S113-124.
62. Ueshima K, **Kudo M**, Takita M, Nagai T, Tatsumi C, Ueda T, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Inoue T, Hagiwara S, Minami Y, Chug H: Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. **Oncology**2010;78:S148-153.
63. **Kudo M**, Ueshima K: Positioning of a molecular-targeted agent, Sorafenib, in the treatment algorithm for hepatocellular carcinoma and implication of many complete remission cases in Japan. **Oncology**2010;78:S154-166.
64. **Kudo M**: Real practice of hepatocellular carcinoma in Japan: conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. **Oncology** 78: S180-188, 2010.
65. Ishikawa E, **Kudo M**, Minami Y, Ueshima K, Kitai S, Ueda K: Cecal intussusception in an adult with Cronkhite-Canada syndrome relieved by colonoscopy. **Intern Med**2010;49:1123-1126.
66. Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, Igaki H, Ikai I, Kaneko S, Kawasaki S, **Kudo M**, Matsuyama Y, Ohtomo K, Okazaki M, Omata M, Takayama T, Takayasu K, Tateishi R: Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma –The Japan Society of Hepatology 2009 update. **Hepatol Res** 2010;40:S1-144.
67. **Kudo M**, Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, Igaki H, Ikai I, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Ohtomo K, Okazaki M, Omata M, Takayama T, Takayasu K, Tateishi R: Local ablation therapy. **Hepatol Res** 2010;40:S113-119.
68. Aii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, **Kudo M**: Management of hepatocellular carcinoma: Report of consensus meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). **Hepatol Res**2010;40:667-685.
69. **Kudo M**, Kubo S, Takayasu K, Sakamoto M, Tanaka M, Ikai I, Furuse J, Nakamura K, Makuuchi M, for The Liver Cancer Study Group of Japan (Committee for response evaluation criteria in cancer of the liver, Liver cancer study group of Japan): Response evaluation criteria in cancer of the liver (RECICL) proposed by

- the liver cancer study group of Japan (2009 revised version). **Hepatol Res** 2010;40:686-692.
70. Minami Y, **Kudo M**: Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features. **World J Radiol** 2010;2:249-256.
 71. Mita K, Kim SR, **Kudo M**, Imoto S, Nakajima T, Ando K, Fukuda K, Matsuoka T, Maekawa Y, Hayashi Y: Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2cm. **World J Gastroenterol** 2010;16:4187-4192.
 72. Chung H, Watanabe T, **Kudo M**, Chiba T: Hepatitis C virus core protein induces homotolerance cross-tolerance to Toll-like receptor ligands by activation of Toll-like receptor 2. **J Infect Dis** 2010;202:853-861.
 73. **Kudo M**, Han KH, Kokudo N, Cheng AL, Choi BI, Furuse J, Izumi N, Park JW, Poon RT, Sakamoto M: Liver cancer working group report. **Jpn J Clin Oncol** 2010;40:i19- i 27.
 74. Ikai I, **Kudo M**, Arai S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, Takayasu K, Hayashi N, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M: Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. **Hepatol Res** 2010;40: 1043-1059.
 75. Minami Y, **Kudo M**: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. **World J Radiol** 2010;2:417-424.
 76. Marrero J, **Kudo M**, Bronowicki JP: The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. **Oncologist** 2010;4:23-33.
 77. Xia Y, Kitano M, **Kudo M**, Imai H, Kamata K, Sakamoto H, Komaki T: Characterization of intra-abdominal lesions of undetermined origin by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). **Gastrointest Endosc** 2010;72:637-642.
 78. Furuse J, Okusaka T, Kaneko S, **Kudo M**, Nakachi K, Ueno H, Yamashita T, Ueshima K: Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of S-1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Cancer Sci** 2010;101:2606-2611.
 79. **Kudo M**: Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. **J Gastroenterol** 2009;44:112-118.
 80. Inoue T, **Kudo M**, Maenishi O, Kumata M, Nakashima O, Kojiro M, Maekawa K: Value of liver parenchymal phase contrast-enhanced sonography to diagnose the premalignant and borderline lesions and overt hepatocellular carcinoma. **AJR Am J Roentgenol** 2009;192:698-705.
 81. Kojiro M, Wanless I, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedosa P, Bathal P, Bioulac-Sage P, Brunt E, Burt A, Craig J, Dhillon A, Ferrell L, Geller S, Goodman Z, Gouw ASH, Guido M, Guindi M, Hytiroglou P, Kage M, Kondo F, **Kudo M**, Lauwers G, Nakano M, Paradis V, Park YN, Quaglia A, Roncalli M, Roskams T, Ruebner B, Sakamoto M, Saxena R, Theise N, Thung S, Tiniakos D for the ICGHN Group: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. **Hepatology** 2009;49:658-664.
 82. Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, **Kudo M**, Nabeshima M, Fukuda Y, Chiba T, Matsuda F: Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. **J Viral Hepati** 2009;16:388-396.

83. Hasegawa K, Makuuchi M, **Kudo M**, Okazaki M for the Liver Cancer Study Group of Japan: Hepatectomy versus radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma: Reply. **J Hepatol**2009;50:1052-1053.
84. Tanimoto A, Lee JM, Murakami T, Huppertz A, **Kudo M**, Grazioli L: Consensus report of the 2nd international forum for liver MRI. **EurRadiol** 2009;19:S975-989.
85. Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, **Kudo M**, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, Sato T: Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. **J Hepatol** 2009;51:1030-1036.
86. Minami Y, **Kudo M**: Contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging in ablation therapy for primary hepatocellular carcinoma. **World J Radiol** 2009;31:86-91.
87. **Kudo M**: The burden of HCC in Asia-Pacific. **LIVER MRI** 2009;4:1-2.
88. Chung H, Watanabe T, **Kudo M**, Chiba T: Age and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis: author's response. **Liver Int**2009:333.
89. Chung H, Watanabe T, **Kudo M**, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T: Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. **Liver Int**2009;30:222-231.
90. **Kudo M**, Chung H: Single HCC between 2 and 5cm: the grey zone: Hepatologist's perspective. **J Hepato-Bil-PanSci**2009;17:434-437.

特許権等知的財産権の取得及び申請状況

なし

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）

1. 「科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン」（幕内雅敏他），金原出版
2. 「慢性肝炎の治療ガイドライン」（日本肝臓学会編），文光堂
3. 「肝臓診療マニュアル」（日本肝臓学会編），医学書院
4. 「肝臓治療効果判定基準」（日本肝臓学会取扱い規約委員会編）
5. 臨床病理「肝臓取扱い規約」（日本肝臓学会編）

平成 23 年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題： 肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化

課題番号： H23-実用化-肝炎-一般-007

予定期間： H23 年度から H25 年度まで

研究代表者： 成松 久

所属研究機関： 産業技術総合研究所

所属部局： 糖鎖医工学研究センター

職名： センター長

年次別研究費(交付決定額)：1年目 58,500,000 円

I. 研究の意義

(1) 本邦では、B/C 型肝炎ウイルス感染による肝炎患者が約 300 万人存在する。C 型慢性肝炎治療にはインターフェロン・リバビリン併用療法が奏功しているが、非奏功群や B 型の患者は、肝線維化の状態・進展を長期にわたり観察する必要がある。このための生検は侵襲性が高く、超音波機器での検査は体脂肪などによるばらつきが大きい。

(2) そのため、多数の潜在的な患者から、線維化が進展し、発がんリスクの高まった患者を効率的に濃縮することができていない。

(3) 肝炎治療の効果を肝細胞の状態(線維化)を指標に判定し、またその程度を指標に治療薬開発を進めるための定量的マーカーがない。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 肝炎ウイルス (B/C 型) の感染を背景とした肝線維化の進展状況を血液検査で数値化する糖タンパク質マーカーの実用化： 検査によって生じる、ウイルス感染者(肝炎患者)の身体的、精神的、経済的負担を著しく軽減することで、高発がんリスクの患者を効率よく濃縮でき、画像検査を効率的かつ有効に行えるようになる。また、肝炎治療の方針や方法の決定、治療効果の判定、線維化治療薬の開発を支援できる。

(2) 同肝疾患患者の中から肝細胞がんの発生を予知し、早期に発見する血清糖タンパク質マーカーの探索と実用化： 既存のマーカーでは発見が困難であったタイプのがんの発生や、より発症の初期を捉えることが可能になり、治療効果が改善される。

III. 1 年間の研究成果

・ 研究代表者 (成松 久)

(1) 臨床試料の質・量の側面から、より良い検体・臨床情報を収集するために、実施体制(参画する臨床機関・大学)の拡充を行った。

(2) 本研究に係る、ヒト由来試料を用いた研究について、各参画機関の倫理承認の手続きを進めた。

(3) 本研究に係る糖鎖バイオマーカー開発を進めるにあたり、開発の統括および臨床情報収集に関

わる研究分担者らとの各種調整を行っている。

・研究分担者(久野 敦)

- (1) 肝細胞がん細胞株培養上清のレクチンマイクロアレイ解析により、肝細胞がんの分化度や AFP の発現の有無を見分けるのに有用なレクチンプローブの選択に成功した。
- (2) 線維化マーカーの血清測定を 17 分で行えるキットの有効性試験（最小規模検体による）を実施し、多施設多検体解析に備えた。

・研究分担者(梶 裕之)

- (1) 肝細胞がんの早期発見を目指したマーカーの新規探索においては、培養細胞試料に加え、希少な臨床検体からの糖タンパク質同定分析が必要となるので、試料調製過程および分析手法、条件の改善を行った。

・研究分担者(梅谷内 晶)

- (1) 新規な肝疾患マーカーの探索において、分化度などが異なる数種類の培養がん細胞株の培養を開始し、試料調製の準備を行った。
- (2) 先行解析している分子群のうち有用と思われる分子について、臨床検体を用いた検討を行った。

・研究分担者(佐藤 隆)

- (1) モノクローナル抗体作製のための抗原タンパク質発現系のセットアップ、および糖タンパク質標準品生産のための各種ヒト培養細胞培養系の整備を行った。

・研究分担者(臨床情報収集班：統括 溝上雅史 ほか)

- (1) 本研究に係る、患者検体などの利用に関する倫理承認の手続きを進めた。
- (2) 臨床検体収集のための準備を進めた。

IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 肝線維化評価のための血清糖タンパク質マーカーについては、本研究に参画する臨床機関で収集された血清試料を用いて、3,000 件レベルの検証研究を実施する。それらの解析により、保険収載に向けたデータを収集し、マーカーの有効性・特性などの検証を行う。また、有用なものに関しては糖鎖バイオマーカーの検出キットの製造販売へ向けた企業との連携を図っていく。
- (2) 肝細胞がんの早期発見を目的とした血清糖タンパク質マーカーの探索については、まず最初にごん性糖鎖変化を(高密度)レクチンマイクロアレイを用いた糖鎖プロファイル解析によって検出する。このとき、従来の戦略に準じて、タイプの異なる 8 種の肝細胞がん培養細胞の培養液タンパク質の分析に加え、細胞表面の糖鎖プロファイルも取得し、がん性変化の実態を把握する。(さらに市販の、可能ならば臨床検体の薄切組織標本のがん部、非がん部におけるプロファイルも取得し、知見を拡充する)。これらの分析結果から、がん性糖鎖を特異的に検出し得るプローブレクチンを選択する。

- (3) がん性糖鎖変化を顕著に反映するプローブレクチンを用いて、これに結合する糖タンパク質・糖ペプチドを捕集し、そのキャリアをグライコプロテオミクス的手法を用いて大規模に同定する。
- (4) 同定された糖タンパク質の発現プロファイルを対照試料群との比較や、公開されているデータベース情報より検討し、肝細胞特異的に発現しているタンパク質を優先的に選択する。また、血清存在量(血中濃度の比較的高いもの)、特異抗体の有無、糖鎖付加の状況を鑑みてさらに選別する。
- (5) 候補糖タンパク質の糖鎖変化を少数の患者血清を用いて検証する。正当性の評価に応じ、よりよい特異抗体の自作、プローブレクチンの再選別、サンドイッチ ELISA 条件の設定等、簡便な測定条件を整える。この条件で多施設、多検体に対して検査の有効性検証を実施する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肝線維化や早期肝がんを簡便に診断できる血清マーカーの開発・臨床応用は、対費用効果を考慮した場合、スクリーニング検査として画像診断より優れ、汎用性が期待される。
- (2) 肝生検など侵襲性のある検査と比較して、安全性が高く、安価であり、社会福祉に大きく貢献できる。
- (3) 保険収載へ向けた肝線維化及び肝がん検査のガイドラインの提案。自然経過での病態進展情報(肝硬変や癌への進展)、HBV や HCV 感染情報、NASH、ASH による線維化の差異に関する情報提供が期待できる。
- (4) 線維化抑止を目指した治療の開発に貢献する。レチノイド等による二次発癌抑止や糖鎖マーカー探索から分子標的治療への応用が期待できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

成松久、久野敦、田中靖人、溝上雅史

- (1) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Saito K, Ito K, Tsuruno C, Nagai S, Takahama Y, Mizokami M, Hirabayashi J, Narimatsu H. LecT-Hepa: A triplex lectin-antibody sandwich immunoassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis assisted by a bedside clinical chemistry analyzer and an automated pretreatment machine. *Clin Chim Acta*. 12(19-20):1767-72. (2011)

田中靖人、溝上雅史

- (1) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsunami H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 20(17): 3507-16.(2011)

坂元亨宇

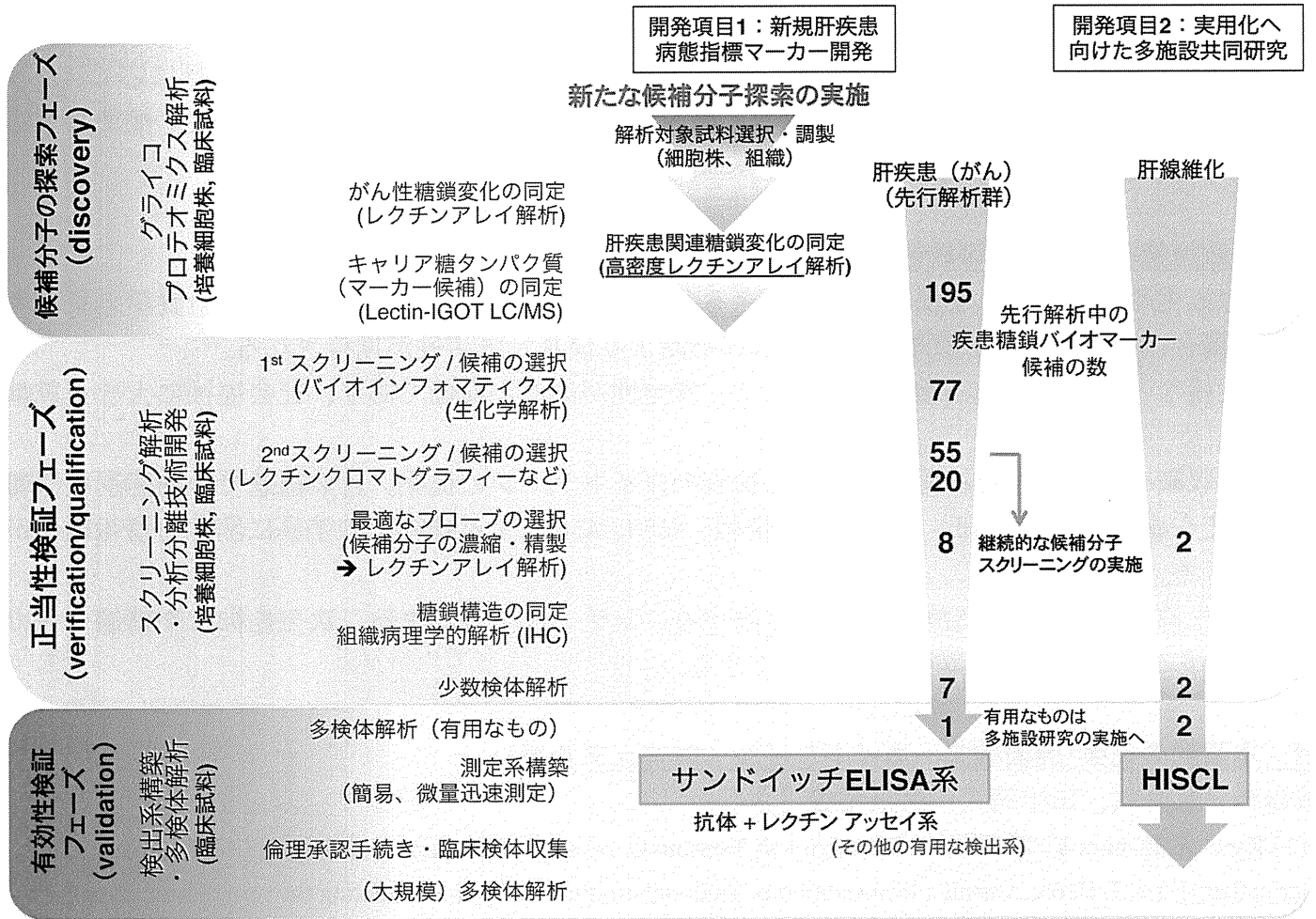
- (1) Kanamori H, Kawakami T, Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Ebinuma H, Masugi Y, Du W, Nagasaka K, Ogiwara A, Kyono Y, Tanabe M, Saito H, Hibi T, Sakamoto M. Identification by Differential Tissue Proteome Analysis of Talin-1 as a Novel Molecular Marker of Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 80: 406-415, 2011

他

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

肝疾患病態指標血清マーカー (糖鎖バイオマーカー) の開発 (概略)



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1974.3 慶應義塾大学医学部卒業
- 1979.3 慶應義塾大学医学研究科大学院修了(医学博士)
- 1979.4 慶應義塾大学医学部微生物学教室・助手
- 1983.4 米国 NIH 留学
- 1986.10 慶應義塾大学医学部微生物学教室・講師
- 1991.1 同上・助教授
- 1991.4 創価大学生命科学研究所・教授
- 2000.10 工業技術院・主任研究官
- 2001.4 産業技術総合研究所・分子細胞工学研究部門・総括研究員
筑波大学医学医療系連携大学院・教授、現在に至る。
- 2002.6 産業技術総合研究所・糖鎖工学研究センター・副センター長
- 2006.12 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター・センター長、現在に至る。
- 2011.4 慶應義塾大学医学部・客員教授、現在に至る。
- 2011.7 中国・上海交通大学・顧問教授、現在に至る。

・主な共同研究者

下記の主な共同研究者のうち、過去の肝疾患糖鎖バイオマーカー関連の共同研究での研究者を太字にて明記した。

溝上 雅史(国立国際医療研究センター国府台病院)、田中 靖人(名古屋市立大学)、山元 弘(神戸学院大学)、橋本 康弘(福島県立医科大学)、野口 雅之(筑波大学) 入村 達郎(東京大学)、三善 英知(大阪大)、中西 速夫(愛知県がんセンター)、田岡 万悟(首都大学東京)、尾野 雅哉(国立がんセンター)、伊東 信(九州大学院)、正田 純一(筑波大学)、高橋 智(筑波大学)、山元 弘(大阪大院)、梅澤 明弘(国立成育医療センター研究所)、谷口 直之(理化学研究所・大阪大学)、本家 孝一(高知医科大学)、古川 鋼一(名古屋大学)、木全 弘治(愛知医科大学)、渡辺 秀人(愛知医科大学)、西原 祥子(創価大学)、山村 研一(熊本大学)、掛樋 一晃(近畿大学)、山下 克子(東京工業大学)、中森 正二(大阪医療センター)、渡邊 昌彦(北里大学)、野村 将春(東京医科大学)、ほか 多数。

・主な研究課題

糖タンパク質や糖脂質の糖鎖部分の生合成機構、構造解析、生理機能解析、疾患との関連解析

H12.4月～H15.3月：NEDO 受託研究「ヒト糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」

H14.4月～H17.2月：NEDO 受託研究「糖鎖エンジニアリングプロジェクト/糖鎖構造解析技術開発」

H17.4月～H23.2月：NEDO 受託研究「糖鎖機能活用技術開発」

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、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)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S. Expression and role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma. *Glycobiology*. 21(2):235-46.(2011).
2. Yamane J, Ohnishi H, Sasaki H, Narimatsu H, Ohgushi H, Tachibana K. Formation of microvilli and phosphorylation of ERM family proteins by CD43, a potent inhibitor for cell adhesion: Cell detachment is a potential cue for ERM phosphorylation and organization of cell morphology. *Cell Adh Migr*. 5(2)119-32. (2011).
3. Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Angata T, Unno S, Sogabe M, Ozaki H, Ito K, Hirabayashi J, Mizogami M, Narimatsu H. Multilectin assay for detecting fibrosis-specific glyco-alteration by means of lectin microarray. *Clini Chem*. 57(1):48-56. (2011).
4. Sato T, Kudo T, Ikehara Y, Ogawa H, Hirano T, Kiyohara K, Hagiwara K, Togayachi A, Ema M, Takahashi S, Kimata K, Watanabe H, Narimatsu H. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 is necessary for normal endochondral ossification and aggrecan metabolism. *J Biol Chem*. 286(7):5803-5812. (2011).
5. Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, Umezawa A. Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells. *Genes Cells*. 16(1):1-11. (2011).
6. Liu TW, Ito H, Chiba Y, Kubota T, Sato T, Narimatsu H. Functional expression of L-fucokinase/GDP-L-fucose pyrophosphorylase from *Bacteroides fragilis* in *Saccharomyces cerevisiae* for the production of nucleotide sugars from exogenous monosaccharides. *Glycobiology*.21(9):1228-36. (2011) .
7. Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Shimojima M, Iwasaki H, Tozawa Y, Tachibana K, Narimatsu H. Co-translational function of Cosmc, core 1 synthase specific molecular chaperone, revealed by a cell-free translation system. *FEBS Lett*. 585(9):1276-80. (2011) .
8. Silsirivanit A, Araki N, Wongkham C, Pairojkul C, Narimatsu Y, Kuwahara K, Narimatsu H, Wongkham S, Sakaguchi N. A Novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: Values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. *Cancer*, 117(15):3393-403.(2011 Aug).
9. Yasui K, Angata T, Matsuyama N, Furuta RA, Kimura T, Okazaki H, Tani Y, Nakano S, Narimatsu H, Hirayama F. Detection of anti-Siglec-14 alloantibodies in blood components implicated in nonhaemolytic transfusion reactions. *Br J Haematol*. 153(6):794-6. (2011).
10. Fukuda T, Hashimoto H, Okayasu N, Kameyama A, Onogi H, Nakagawasai O, Nakazawa T, Kurosawa T, Hao Y, Isaji T, Tadano T, Narimatsu H, Taniguchi N, Gu J. {alpha}1,6-Fucosyltransferase-deficient mice exhibit multiple behavioral abnormalities associated with a schizophrenia-like phenotype: importance of the balance between the dopamine and serotonin systems. *J Biol Chem*. 286(21):18434-43. (2011).

11. Futakawa S, Nara K, Miyajima M, Kuno A, Ito H, Kaji H, Shirotani K, Honda T, Tohyama Y, Hoshi K, Hanzawa Y, Kitazume S, Imamaki R, Furukawa K, Tasaki K, Arai H, Yuasa T, Abe M, Arai H, Narimatsu H, Hashimoto Y. A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *Neurobiol Aging*. (2011). In press.
12. Moriwaki K, Okudo K, Haraguchi N, Takeishi S, Sawaki H, Narimatsu H, Tanemura M, Ishii H, Mori M, Miyoshi E. Combination use of anti-CD133 antibody and SSA lectin can effectively enrich cells with high tumorigenicity. *Cancer Sci*. 102(6):1164-70. (2011).
13. Matsuno YK, Dong W, Yokoyama S, Yonezawa S, Saito T, Gotoh M, Narimatsu H, Kameyama A. Improved method for immunostaining of mucin separated by supported molecular matrix electrophoresis by optimizing the matrix composition and fixation procedure. *Electrophoresis*. 32(14):1829-36.(2011).
14. **Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Saito K, Ito K, Tsuruno C, Nagai S, Takahama Y, Mizokami M, Hirabayashi J, Narimatsu H. *LecT-Hepa: A triplex lectin-antibody sandwich immunoassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis assisted by a bedside clinical chemistry analyzer and an automated pretreatment machine. Clin Chim Acta. 12(19-20):1767-72. (2011).***
15. Fan X, Kondo Y, Tokuda N, Ohmi Y, Ando R, Umezu T, Zhang Q, Furukawa K, Shibata K, Togayachi A, Narimatsu H, Okajima T, Kikkawa K, Furukawa K. Strong antibody reaction against glycosphingolipids injected in liposome-embedded forms in beta3GN-T5 knockout mice. *Nagoya J Med Sci*. 73(3-4):137-46. (2011).
16. Miyata M, Kambe M, Tajima O, Moriya S, Sawaki H, Hotta H, Kondo Y, Narimatsu H, Miyagi T, Furukawa K, Furukawa K. Membrane sialidase NEU3 is highly expressed in human melanoma cells promoting cell growth with minimal changes in the composition of gangliosides. *Cancer Sci*. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02086.x. (2011) .
17. Tateno H, Ohnishi K, Yabe R, Hayatsu N, Sato T, Takeya M, Narimatsu H, Hirabayashi J. Dual specificity of Langerin to sulfated and mannosylated glycans via a single C-type carbohydrate recognition domain. *J Biol Chem*. 285(9):6390-400. (2010).
18. Wada Y, Dell A, Haslam SM, Tissot B, Canis K, Azadi P, Bäckström M, Costello CE, Hansson GC, Hiki Y, Ishihara M, Ito H, Kakehi K, Karlsson N, Kato K, Kawasaki N, Khoo KH, Kobayashi K, Kolarich D, Kondo A, Lebrilla C, Nakano M, Narimatsu H, Novak J, Novotny MV, Ohno E, Packer NH, Renfrow MB, Tajiri M, Thomsson KA, Yagi H, Yu SY, Taniguchi N. Comparison of Methods for Profiling O-glycosylation: HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative Multi-Institutional Study of IgA1. *Mol Cell Proteomics*. 9(4):719-27. (2010).
19. Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Morii H, Narimatsu H, Yamasaki K. Effect of Glycosylation on Cis/Trans Isomerization of Prolines in IgA1-Hinge Peptide. *J Am Chem Soc*. 132(16):5548-9. (2010)
20. Togayachi A, Kozono Y, Ikehara Y, Ito H, Suzuki N, Tsunoda Y, Abe S, Sato T, Nakamura K, Suzuki M, Goda HM, Ito M, Kudo T, Takahashi S, Narimatsu H. Lack of lacto/neolacto-glycolipids enhances the formation of glycolipid-enriched microdomains, facilitating B cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(26):11900-5. (2010).

21. Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T, Matsuzaki H, Irimura T, Ikehara Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H. Wisteria floribunda agglutinin-positive MUC1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 52(1):174-82. (2010).
22. Yamaguchi T, Yamanaka M, Ikehara S, Kida K, Kuboki N, Mizuno D, Yokoyama N, Narimatsu H, Ikehara Y. Generation of IFN-gamma-producing cells that recognize the major piroplasm surface protein in Theileria orientalis-infected bovines. *Vet Parasitol*. 171(3-4):207-15. (2010).
23. Kaneko S, Usui J, Narimatsu Y, Ito H, Narimatsu H, Hagiwara M, Tsuruoka S, Nagata M, Yamagata K. Renal involvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with an unusual monoclonal immunoglobulin A glycan profile. *Clin Exp Nephrol*. 14(4):389-95. (2010).
24. Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, Takiue K, Morinaga H, Kitagawa M, Maeshima Y, Fukushima K, Nishizaki K, Akagi H, Narimatsu Y, Narimatsu H, Makino H. Differential expression of glycogenes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy. *Clin Immunol*. 136(3):447-55. (2010).
25. Ogawa H, Shionyu M, Sugiura N, Hatano S, Nagai N, Kubota Y, Nishiwaki K, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shimizu K, Kimata K, Watanabe H. Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor has two variants with distinct function. *J Biol Chem*. 285(44):34155-67. (2010).
26. Nakagawa T, Takeishi S, Kameyama A, Yagi H, Yoshioka T, Moriwaki K, Masuda T, Matsumoto H, Kato K, Narimatsu H, Taniguchi N, Miyoshi E. Glycomic analyses of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis. *J Proteome Res*. 9(10):4888-96. (2010).
27. Peng C, Togayachi A, Kwon YD, Xie C, Wu G, Zou X, Sato T, Ito H, Tachibana K, Kubota T, Noce T, Narimatsu H, Zhang Y. Identification of a novel human UDP-GalNAc transferase with unique catalytic activity and expression profile. *Biochem Biophys Res Commun*. 402(4):680-6. (2010).
28. Kuno A, Kato Y, Matsuda A, Kaneko MK, Ito H, Amano K, Chiba Y, Narimatsu H, Hirabayashi J. Focused differential glycan analysis with the platform antibody-assisted lectin profiling for glycan-related biomarker verification. *Mol Cell Proteomics*. 8(1):99-108. (2009).
29. Suzuki H, Kameyama A, Tachibana K, Narimatsu H, Fukui K. Computationally and experimentally derived general rules for fragmentation of various glycosyl bonds in sodium adduct oligosaccharides. *Anal Chem*. 81(3):1108-20. (2009).
30. Kondo Y, Tokuda N, Fan X, Yamashita T, Honke K, Takematsu H, Togayachi A, Ohta M, Kotzusumi Y, Narimatsu H, Tajima O, Furukawa K, Furukawa K. Glycosphingolipids are not pivotal receptors for Subtilase cytotoxin in vivo: sensitivity analysis with glycosylation-defective mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 378(2):179-81. (2009).
31. Ito H, Kuno A, Sawaki H, Sogabe M, Ozaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Shoda JI, Angata T, Sato T, Hirabayashi J, Ikehara Y, Narimatsu H. Strategy for Glycoproteomics: Identification of Glyco-Alteration Using Multiple Glycan Profiling Tools (dagger). *J Proteome Res*. 8(3):1358-1367. (2009).
32. Sasaki N, Moriwaki K, Uozumi N, Noda K, Taniguchi N, Kameyama A, Narimatsu H, Takeishi S, Yamada M, Koyama N, Miyoshi E. High levels of E4-PHA-reactive oligosaccharides: potential as

- marker for cells with characteristics of hepatic progenitor cells. *Glycoconjugate Journal* . 26(9):1213-23. (2009).
33. Matsuno YK, Saito T, Gotoh M, Narimatsu H, Kameyama A. Supported molecular matrix electrophoresis : a new tool for characterization of glycoproteins. *Anal Chem*. 81(10):3816-23. (2009) .
 34. Yamanaka M, Kato Y, Angata T, Narimatsu H. Deletion polymorphism of SIGLEC14 and its functional implications. *Glycobiology*. 19(8) : 841-6. (2009).
 35. Mitsunaga K, Harada-Itadani J, Shikanai T, Tateno H, Ikehara Y, Hirabayashi J, Narimatsu H, Angata T. Human C21orf63 is a heparin-binding protein. *J Biochem*. 146(3):369-73. (2009).
 36. Shiozaki K, Koseki K, Yamaguchi K, Shiozaki M, Narimatsu H, Miyagi T. Developmental change of sialidase Neu4 expression in murine brain and its involvement in the regulation of neuronal cell differentiation. *J Biol Chem*. 284(32)21157-64.(2009).
 37. Toyoda M, Narimatsu H, Kameyama A. Enrichment Method of Sulfated Glycopeptides by a Sulfate Emerging and Ion Exchange Chromatography. *Anal Chem*. 81(15):6140-7. (2009).

平成23年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「肝炎関係研究分野」『成果概要』

研究課題：集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究

課題番号：H23-実用化-肝炎-指定-001

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：四柳 宏

所属研究機関：東京大学大学院医学系研究科・医学部

所属部局：生体防御感染症学

職名：准教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 59,800,000 円

I. 研究の意義

- (1) 医療従事者以外の一般の方の感染予防のためのガイドラインは世界的にもなく、これを策定することは国民の健康増進のために大切である。
- (2) 国民の肝炎に対する理解が不十分であり、感染者への差別につながっている。本研究は肝炎ウイルス感染者に対する差別をなくすのみならず、病原体へ感染している人への差別をなくすことに通じるものである。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 日常生活の場における肝炎ウイルス感染の感染経路、リスクに関する情報を収集する。
- (2) ウイルス肝炎を含めた感染症の予防に対する指針を作成する。
- (3) 上記(1)の保育園、老人医療施設、学校など集団生活の場でのガイドラインを作成する。

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者 (四柳 宏)

- (1) 班会議を開催し、目標とするガイドライン及びそのもととなる案を提示した。これら既存のガイドラインは修正すべき箇所が多く、新たなガイドラインを作成する上で参考にはなるものの、基本的には新たなガイドラインを作成すべきと考えられた。
- (2) 現在ガイドラインを作成中であり、総論部分の執筆を行うとともに全体の監修を行っている。
- (3) 完成したガイドラインをウェブサイトアップロードする準備を行っている。

・研究分担者(森屋恭爾、森兼啓太、稲松孝思、米澤敦子、山田光子)

- (1) ガイドラインの執筆を実際に行っている。

今年度中にホームページ上に掲載の予定である。

・研究分担者(正木尚彦)

(1) 国立国際医療研究センター肝炎情報センター長として主に拠点病院の担当者を対象とした研修会で、拠点病院に寄せられた相談の収集にあたった。

・研究分担者(八橋 弘)

(1) 国立病院機構で患者に対する調査の準備中である。調査項目にウイルス肝炎ということで受けた差別や困っている事柄に関する項目を入れることとなり、その策定にあたった。

・研究分担者(恵谷ゆり)

(1) 保育現場における問題点を集約した。現在ヒアリング調査の準備中である。

・研究分担者(小松陽樹)

(1) 小児医療の場における問題点を集約した。

IV. 平成 24～25 年度の課題

- (1) 平成 23 年度に完成したガイドラインを印刷物、ウェブサイト上で公表する。
- (2) 保育現場、医療現場、老人施設における感染防御のための問題点を集約する。
- (3) 拠点病院における患者相談から日常における問題点を集約する。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) ガイドラインの作成により肝炎ウイルス感染者に対する差別の軽減につながることを期待される。
- (2) B型肝炎、C型肝炎の予防に役立つことが期待される。
- (3) 肝炎ウイルスのほか、性感染症を含む感染症の予防に役立つことが期待される。

：

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

※研究代表者、研究分担者、研究協力者ごとに、発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、ガイドライン名・作成主体・策定年月日等を記載して下さい。
※執筆者全員を明記し、当該研究者名に下線を引いてください。

現在作成中である。

：