

201227006B(1/2)

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

ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側
因子の解明と治療応用に関する研究

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書 I

研究代表者 榎本 信幸

平成25(2013)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**

**ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側
因子の解明と治療応用**

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 榎本 信幸

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告

ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用

榎本 信幸 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 遺伝子発現プロファイルの解析によるC型慢性肝炎を背景にした

肝細胞癌発癌機構の検討

藤井 秀樹 ----- 19

2. 海洋生物抽出物ライブラリーを用いた抗HCV化合物の検索

山下 篤哉 ----- 22

3. C型肝炎ウイルス(HCV)NS2-3プロテアーゼを標的とする

抗HCV薬探索のためのスクリーニング系の開発とNS2タンパク質

立体構造情報に基づくNS2-3プロテアーゼ阻害化合物の探索

松本 武久 ----- 28

4. インターフェロンの応答性に関わるウイルス・宿主免疫機構の解明

朝比奈靖浩 ----- 32

5. C型肝炎ウイルスのインターフェロン応答性と治療法選択に関する研究

黒崎 雅之 ----- 40

6. インターフェロン・リバビリン起因性貧血に関わる宿主因子の解析

坂本 直哉 ----- 43

7. ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用

一次世代シーケンサーによるDAA耐性ウイルスの検討

今村 道雄 ----- 47

8. ウイルス性肝炎の病態における制御性免疫機構の解析

中本 安成 ----- 51

9. HCV感染におけるPegIFN/RBV治療応答性あるいは肝癌発症

リスクと相関するウイルス側因子

堀田 博 ----- 56

10. 培養細胞系を用いた薬剤耐性肝炎ウイルスの解析

鈴木 哲朗 ----- 68

11. B型肝炎及びC型肝炎ウイルスの変異と治療効果との関係

鈴木 文孝 ----- 73

12. ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用:

C型肝炎ウイルスの治療抵抗性および肝発癌におけるインターロイキン

6 (IL-6)の関与

中川 美奈 ----- 83

13. 治療抵抗性HCV感染のウイルス遺伝子変異測定法の開発と応用

加藤 直也 ----- 88

14. HCVのインターフェロン・リバビリン抵抗性の分子機構に関する研究

加藤 宣之 ----- 93

15. HCV遺伝子変異による治療抵抗性機構の解析に関する研究

横須賀 収 ----- 103

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 107

IV. 研究成果の刊行物・別刷

----- 158

I. 総括研究報告

ウイルス性肝炎の病態に応じたウイルス側因子の解明と治療応用

研究代表者 榎本信幸 山梨大学医学部第一内科 教授

研究要旨：

(1)治療抵抗性肝炎ウイルスの病態解明と対策、および

(2)病変進展・発癌に関与するウイルス因子の解明と応用：

ハイスループット全ウイルスゲノム解析により、C型慢性肝炎患者でのペグインターフェロン+リバビリン(P+R)療法においてIL28B TT、<60歳、ISDR・IRRDR変異例ではSVRが期待できることを示した。一方発癌リスクが高い高齢・肝線維化進展例では、IL28BとIRRDRの検討により新規治療法の効果予測を行い、SVRが期待できない症例では発癌リスクを考慮した治療法の検討が必要と考えられた。Deep sequenceによって、わずかなTVR耐性NS3変異HCVが多くの症例にQuasispeciesとしてTVR未治療ながら混在し、TVR治療開始後さらに耐性変異率が増加することを明らかとした。HCVゲノムのdeep haplotyping sequenceを行うことにより、core 70のquasispeciesと肝癌病態の間には密接な関連があることを示した。HCV関連HCCにおけるheteroなHCCの性質を、対応する非癌部発現遺伝子の解析によって分類できる可能性を示した。PEG-IFN/RBV併用療法不応性に関与する宿主・ウイルス分子機構を検討、NVRにIL28B minor typeおよびRIG-Iなどの自然免疫系遺伝子やIFN誘導遺伝子の治療前の肝内高発現が関与することを明らかとした。RBV単独投与期間中に認められる血小板増多の機序としてRBVによる貧血により惹起される内因性erythropoietin分泌が関与している可能性を示した。ヒト肝細胞キメラマウスを用いDAA製剤をsequentialに使用すると、多剤耐性型HCVが出現するため注意が必要であることを示した。HCC患者においてTregおよびMDSCが抗腫瘍免疫の抑制、がんの進展に作用している可能性を示した。C型肝炎に対するP+R治療応答性を規定する因子として、IL28B SNPとIRRDR ≥ 6 を組み合わせれば、正確にPeg-IFN/RBV治療応答性を予測でき、一方、Core-Gln70及びNS3-Tyr1082/Gln1112は肝癌発症リスクファクターとして予後診断に有用なことを示した。C型肝炎に対するTVRとPEG-IFN+RBVの3者併用療法24週間投与の治療効果は高いこと、NS5A阻害剤とPEG-IFN+RBV併用療法、NS5A阻害剤とプロテアーゼ阻害剤併用24週間投与でも高い効果が得られること、B型肝炎疾患に対する核酸アナログ製剤の長期投与では、多剤耐性ウイルスが出現する症例があり、テノホビルなどの新規治療薬の効果が期待されることを示した。血中IL-6濃度はC型肝炎における治療抵抗性に加え、肝線維化および肝発癌に関与することを示し、治療標的になりうる可能性を報告した。P+R療法のnull virological responderの予測にはコア蛋白第70番目アミノ酸の野生型/変異型HCVの定量検査による変異型HCV比が定性検査よりも有用であること、変異型HCV比はIL28Bマイナー型(治療抵抗性型)、血小板減少と有意に相関することを示した。ゲノムワイド関連解析を行い、C型肝炎から肝硬変への進展を規定する宿主因子についてHLA-DRB1/DQA/DQB1の発現量を制御している2つのSNPが関与していることを見出した。C型肝炎の治療効果予測においてIL28B Genotypingに加えて治療前肝細胞内STAT1の核内移行を評価することが有用であること、IL28B SNPはHCVコア変異や脂質代謝と関連することを示した。HCV NS5Aによる肝細胞アポトーシス抵抗性およびプロテアーゼ阻害剤未使用C型肝炎患者におけるウイルス遺伝子変異について明らかとした。IFNに抵抗性を示す細胞株を樹立、IFN抵抗性細胞内のHCVは遺伝系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。RBVの抗HCV活性を測定できるORL8細胞において、RBV添加により細胞内GTP量が顕著に低下し、IMPの蓄積が起こることを示した。高濃度のRBVに抵抗性を示す複数の細胞株を樹立、これらの細胞株におけるHCVの遺伝子解析を行い、RBV抵抗性細胞内のHCVは遺伝的系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。RBVに感受性を示す親細胞とRBV抵抗性細胞を用いたcDNAマイクロアレイ解析によりRBV抵抗性細胞で発現レベルが高い5遺伝子と逆に発現レベルが低い6遺伝子を同定した。

(3)治療抵抗性・病変進展・発癌に関与するウイルス側因子を標的とした新規治療法の開発基盤確立：

NS4AアンタゴニストでNS3-4Aプロテアーゼ活性を阻害するACH806またMTP阻害剤でHCV粒子産生を抑制するBMS-201038について長期間添加による耐性ウイルス出現の可能性を検討した。しかしながら、本実験条件下では耐性HCVは観察されなかった。HCV粒子産生阻害活性を有する抗NS2化合物を見出し、HCV持続感染細胞へ長期間添加することにより耐性ウイルスが出現すること、アミノ酸981番セリンのグリシンへの置換変異を見出した。C型肝炎患者中HCVのプロテアーゼ阻害剤に対する感受性を、実施の酵素活性を指標として評価するため、HCV複製検体からRT-PCR/試験管内転写&翻訳によってHCV NS3プロテアーゼを簡便に調製しNS5A/5B切断活性

を定量する技術の開発を行った。薬剤抵抗性に関与する NS2 変異を初めて見出し、また HCV NS3 プロテアーゼ活性を指標とした阻害剤耐性検査法の開発に成功した。今後このシステムを用い、さらなる抗ウイルス剤の開発を目指してゆく。抗 HCV 活性を有する海洋生物抽出物の検索にてウミシダ *Alloeocomatella polycladia* の酢酸エチル抽出分画、カイメン *Amphimedon* sp の酢酸エチル抽出分画に抗 HCV 活性があることを見出した。今後はこの分画内に存在する物質の同定を行う。

(4)肝炎ウイルス遺伝子情報を臨床応用するための遺伝子検査・解析法の標準化:

ウイルス遺伝子情報を大規模にかつ網羅的に解析するために、ダイレクトシーケンシングによるハイスループットなウイルス全ゲノム遺伝子解析法、ならびに次世代シーケンサーを用いた Deep sequence 解析法を導入、確立した。

A.研究目的

- 個々の研究成果については、学会および論文発表を行っており、今後も積極的に情報を提供する予定である。また、新規の化合物等については特許取得を目標とする。肝炎ウイルス遺伝子変異の診断法は検査センター等での実施を可能とする技術・情報提供を行い、広く一般医療機関等でも活用できる体制の構築を目指す。同時に、宿主因子とウイルス因子を考慮した個別化医療の実現のための臨床的応用のための診断・治療アルゴリズムの構築・普及を目指す。
- また、関連する研究グループとの協力により肝炎ウイルス遺伝子情報に基づく基礎研究および臨床研究の推進を行う。すなわち HCV 遺伝子構造と HCV 増殖機構の関連、薬剤抵抗性ウイルス感染と宿主遺伝子発現、治療効果・肝炎の病態・発癌においてウイルス遺伝子情報に宿主因子を加えた解析が必須である。
- 具体的には以下の項目について今後の活用・提供を展開する
 1. 現行治療の効果的な適用により安全、確実なウイルス肝炎治療体系が実現
 2. ウイルス性肝炎の多様な経過・病態の解明から予後予測診断の開発・新たな治療標的の同定
 3. 治療抵抗性・病変進展・発癌の病態の解明により肝炎制御法開発の新たな基盤が形成
 4. 研究により得られる肝炎ウイルス遺伝子情報を一般臨床へ導入

B.研究方法 C.結果 D.考察

(1) 治療抵抗性肝炎ウイルスの病態解明と対策、および

(2) 病変進展・発癌に関与するウイルス因子の解明と応用:

ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果(榎本 信幸)

【方法】(1) ペグインターフェロン+リバビリン (P+R) 療法を開始した 1b 型の C 型慢性肝炎患者 678 例、56.1 ± 9.5 歳 (19~74 歳)、M/F=387/291 を対象とし、HCV ウイルス変異 (ISDR、IRRDR、コアアミノ酸、PI 耐性変異) と宿主の IL28B、ITPA SNPs と治療成績の関係を検討した。(2) 1990 年以降の IFN 治療例のうち長期経過観察しえた 715 例を対象とし発癌リスクを検討

した。(3) 3 剤併用療法において、治療前と治療後の TVR に対するウイルス耐性変異について、次世代シーケンサーにて解析、その治療効果における意義を検討するため、治療前、治療後 12 時間の保存血清を用い、NS3 プロテアーゼ領域のアミノ酸変化を、(GS junior 454)にて deep sequence を行った。(4) HCV 感染症例 82 症例 (HCC 27 例、LC30 例、CH25 例) を対象とした。次世代シーケンサー GS Junior によるコア領域 498bp 塩基長にわたる deep haplotyping sequence を行い、病態と HCV ゲノムの関連を、コア 70 番変異比率、系統樹解析を用い、臨床情報と合せて解析した。

【結果】(1) 標準治療期間では、多変量解析による SVR 規定因子は IL28B T/T、ISDR 変異数 ≥ 1 、IRRDR ≥ 4 、 < 60 歳 (Odds 比 14.4、4.9、5.1、2.9) であった ($p < 0.005$)。一方 P+R+PI の新規治療法でも難治が予測される P+R 療法 NVR 規定因子は IL28 TG+GG、IRRDR ≤ 2 、AFP ≥ 4.8 (Odds 比 13.9、6.3、19.3) であった。60 歳以上/未満に分けて検討すると、 < 60 歳では IL28B TG+GG でも 47% (7/15)、ISDR01 でも 49% (74/151) の SVR 率であったが、 ≥ 60 歳では 7% (1/15)、29% (27/93) であり、より難治であった。一方、 ≥ 60 歳でも IL28B TT かつ ISDR ≥ 2 では全例 (13/13) が SVR であった。一方、LVR 例に対しては治療期間を 53W 以上に延長したが、 ≥ 60 歳では 32% が延長投与されており、SVR は IL28B TG+GG では IRRDR ≥ 3 で 0% (0/20) から 60% (2/3) に、IL28 TT では IRRDR ≤ 3 でも 36% (6/22) から 53% (15/23) に改善し、ウイルス・宿主変異が治療効果と関連した。(2) IFN コホートのうち発癌例は 9.8% (70/715、観察期間 8.9 年) で、20 年累積発癌率は SVR 例 7.9%、非 SVR 例 26.2% ($p < 0.001$) であった。発癌リスクを SVR 例に限り検討すると IFN 開始時 ≥ 60 歳、男性、F ≥ 3 (HR10.0、10.6、2.5) であった。また Fibroscan 12.3KPa 以上では有意に発癌リスクが高かった ($p < 0.001$)。(3) TVR 治療前から、17/21 (81%) 例に TVR 耐性変異が見られ、治療後には 20/21 (95%) に増加した。全変異率は治療開始前 0.30% (258/85923) であったが、治療開始後 0.63% (739/115926) となり、有意な増加を認めた。(4) Core aa 70 番における野生型と変異型の混在は direct sequence では 15% のみ認められると判定されたが、deep sequence では 95% とその大部分が混在状態であることが示され、さらに病期の進行に伴って有意に Q/H の

比率が増加した。各症例で系統樹解析を行うと、コア70の変異の有無で系統樹は大きく2分される傾向となり、コア70番配列はコア遺伝子全体の遺伝変化を規定する重要配列である可能性が示された

【考察】P+R療法はIL28B TT、<60歳、ISDR・IRRDR変異例でSVRが期待できる、一方高齢・肝線維化進展例では発癌リスクが高いため、IL28BとIRRDRの検討により新規治療法の効果予測を行うことが重要で、SVRが期待できない症例では発癌リスクを考慮した治療法の検討と介入が必要と考えられた。Deep sequenceによって、わずかなTVR耐性NS3変異HCVが、多くの症例にQuasispeciesとして混在し、治療開始後12時間で耐性変異率は有意に増加した。これらの臨床的意義については、さらなる検討が必要であるが、インターフェロン耐性プロフィールを有する症例では、これらの耐性変異の存在には留意すべき可能性が考えられた。大規模なHCVゲノムのdeep haplotyping sequenceを行うことにより、core aa. 70のquasispeciesと肝癌病態の間には密接な関連があることが示された。臨床情報と肝癌発現におけるウイルスゲノムの関与をさらに詳細に検討することにより、病態進展を予測する新たなバイオマーカーとなりうる可能性が考えられた。

遺伝子発現プロファイルの解析によるC型慢性肝炎を背景にした肝細胞癌発癌機構の検討 (藤井 秀樹)

【方法】HCV関連HCCは炎症や酸化ストレスなど非癌部の因子が発癌に重要な役割を果たしていることを踏まえ、これらのサブクラスに相当する症例の非癌部で特徴的に発現している遺伝子の解析を行った。

【結果】異常な細胞増殖を来すタイプのHCCの非癌部では炎症や線維化といった因子が、 β -カテニンの変異を来すタイプのHCCの非癌部ではアポトーシス関連の因子が関連している可能性が示唆された。特に非癌部MAGEH1の低発現と癌部 β -カテニンの変異との関連が示唆された。また非癌部遺伝子発現による癌部サブクラスの予測モデルの構築につき検討を行った。その結果、良好な予測が期待できる8つの遺伝子から成るモデルが構築された。

【考察】Class 1の非癌部では線維化、炎症に関連する遺伝子が有意に発現していた。Class 2の非癌部ではアポトーシスに関連する遺伝子が特徴的に発現していた。また非癌部遺伝子発現パターンで癌部のサブクラスを予測することが可能であった。予測性能を測るため、別個のサンプルを用いてさらなる検討が必要である。

インターフェロンの応答性に関わるウイルス・宿主免疫機構の解明(朝比奈 靖浩)

【方法】テラプレビル3剤併用療法でもインターフェロン(IFN)不応例では治療成績は十分でない。本研究では、IL28B遺伝子近傍のSNPと宿主自然免疫系遺伝子発

現およびIFN治療におけるIFN応答性との関連について検討し、IL28B SNPが規定するIFN不応性に関与する宿主・ウイルス分子機構を解明した。

【結果】PEG-IFN/RBV併用療法におけるNVRに、IL28B minor type およびRIG-Iなどの自然免疫系遺伝子やIFN誘導遺伝子の治療前の肝内高発現が関与していた。また、IL28B近傍のSNPがminor alleleの症例では、これらの遺伝子の高発現を認めNVRに関連していた。一方、同一のIL28B genotypeでもNVRの症例では、自然免疫系遺伝子やIFN誘導遺伝子の治療前の肝内発現が高かった。

【考察】宿主自然免疫系遺伝子およびIFN誘導遺伝子の発現状態は、IL28B SNPが規定する治療不応性機構のより本質に近い現象と考えられた。さらにin vitroの検討では、IL28B minor typeの配列を持つpromoterの活性はmajor typeのものよりも低く、患者末梢血単核球(PBMC)におけるex vivo刺激によるIL28B発現誘導能は治療効果と関連し、NVR例で有意に低値であった。従って、IL28B近傍のSNPが規定するIFN不応性には、IFN治療におけるIL28B発現誘導が障害されていることが関与していると考えられた。

インターフェロン・リバビリン起因性貧血に関わる宿主因子の解析(坂本 直哉)

【方法】インターフェロン・リバビリン薬剤抵抗性にはウイルス因子および遺伝子多型を含む宿主因子が密接に関連する。しかし両者の併用投与が標準治療であるためリバビリン単独の血球系の変動とIPTA遺伝子多型の関連についての解析は困難である。我々は、リバビリン単独投与を2剤併用療法に先行して行いIPTA遺伝子多型を含む宿主要因と貧血発症との関連を検討し、血球系の変動に関連する造血ホルモン動態との関連を解析した。

【結果】IPTA遺伝子多型はリバビリン単独投与期間中の貧血と関連し、IPTA-CA/AA型の症例ではリバビリンによるヘモグロビン減少は全く出現しなかった。

【考察】リバビリン単独投与期間中に認められる血小板増多の機序としてリバビリンによる貧血により惹起される内因性erythropoietin分泌が関与している可能性が示唆された。

ヒト肝細胞キメラマウスを用いたHCV変異の検討(今村 道雄)

【方法】C型急性肝炎患者よりクローニングしたHCV全長クローンを用いて、C型肝炎ウイルス(HCV)の野生型あるいはCoreおよびISDR変異型のHCVをヒト肝細胞キメラマウスに感染させ、ウイルス変異とインターフェロン(IFN)の効果を検討した。【結果】HCVのCore70の変異はウイルスの感染、増殖、IFN感受性には影響が無いのに対し、ISDRの変異数増加はHCVの感染および複製能を低下させることを見出した。またHCV感染マウスを用いてHCV genotypeによるDirect-acting antiviral agent (DAA)併用療法の有効

性を検討したところ、NS5A 阻害剤+第二世代 protease 阻害剤あるいは NS5A 阻害剤+非核酸型 NS5B 阻害剤の併用療法は genotype 1b 型 HCV には有効であるが、genotype 2a または 2b 型 HCV には効果が弱いことを見出した。HCV クローンを用いて Telaprevir あるいは NS5A 阻害剤耐性型 HCV 感染マウスを作製し、これらに telaprevir+NS5A 阻害剤を併用投与すると両薬剤に対する二重耐性型 HCV が出現し breakthrough が生じ、さらに NS5B 阻害剤の投与により、三重耐性型 HCV が出現した。

【考察】DAA 製剤を sequential に使用すると、多剤耐性型 HCV が出現するため、注意が必要であることが示された。

ウイルス性肝炎の病態における制御性免疫機構の解析(中本 安成)

【方法】制御性Tリンパ球(Treg)および骨髄由来抑制細胞(MDSC)は免疫反応を抑制する作用が注目されており、C型慢性肝疾患の病態への関与について検討した。

【結果】肝がん患者末梢血中の CD4(+)/CD25(high)Foxp3(+)/Treg および CD14(+)/HLA-DR(-/low) MDSC は、非がん患者に比較して増加しており、がんの進展との関与が示された。さらに、RFA 治療後に MDSC の低下した症例では再発(二次発がん)までの期間が延長する傾向があった。

【考察】肝がん患者において Treg および MDSC が抗腫瘍免疫の抑制、がんの進展に作用している可能性が示唆された。

HCV 感染における PegIFN/RBV 治療応答性あるいは肝癌発症リスクと相関するウイルス側因子(堀田 博)

【方法】C型肝炎ウイルス各種 genotype について、慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン(Peg-IFN) / リバビリン(RBV) 治療応答性を規定するウイルス側因子として、HCV 非構造蛋白 NS5A の IFN/RBV resistance determining region (IRRDR) のアミノ酸配列多様性、コア蛋白 70 位のアミノ酸変異及び宿主側因子として、IFN- λ 3 をコードする IL28B の遺伝子多型(SNP)の重要性について検討した。また肝癌発症におけるウイルス側因子について、コア蛋白、NS3、NS5A の重要性についても検討した。

【結果】sustained virological response (SVR) を規定するウイルス側因子として、HCV-1b では IRRDR の変異が 6 ヶ所以上 (IRRDR \geq 6)、HCV-2a 及び HCV-4a においては 4 ヶ所以上 (IRRDR[2a] \geq 4 及び IRRDR[4a] \geq 4) が同定された。HCV-1b 感染においては IL28B SNP の重要性も確認された。IL28B SNP が IFN/RBV 治療抵抗性になりやすい minor genotype の場合でも、IRRDR \geq 6 の場合は SVR になる可能性が十分あることもわかった。肝癌発症との相関について、単変量解析により、コア蛋白 70 位のアミノ酸変異

(Core-Gln70)、NS3 の 1082 位及び 1112 位の変異 (NS3-Tyr1082/Gln1112)、NS5A-IRRDR \geq 6、及び NS5A の 2218 位の変異 (NS5A-Asn2218)、並びに宿主因子として α フェトプロテイン (AFP) 高値、ALT 高値、AST 高値及び肝の線維化スコア高値が、肝癌発症相関因子として抽出された。多変量解析により、Core-Gln70、NS3-Tyr1082/Gln1112 及び AFP 高値がそれぞれ独立した肝癌発症相関因子として同定された。

【考察】HCV-1b においては IL28B SNP と IRRDR \geq 6 を組み合わせれば、より正確に Peg-IFN/RBV 治療応答性を予測できると思われる。Core-Gln70 及び NS3-Tyr1082/Gln1112 は肝癌発症リスクファクターとして予後診断の一助に用いることができると考えられた。

B 型肝炎及び C 型肝炎ウイルスの変異と治療効果との関係(鈴木文孝)

【方法】C 型慢性肝炎症例 (genotype 1b、高ウイルス量) に対する NS3-4A protease inhibitor である Telaprevir (TVR) と Pegylated Interferon (PEG-IFN) と Ribavirin (RBV) 併用療法の治療効果予測因子を検討した。NS5A 阻害剤 (BMS790052) と PEG-IFN+RBV 併用療法と NS5A 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤 (BMS650032) 併用療法について検討した。また B 型慢性肝疾患に使用されている核酸アナログ製剤の長期投与では、多剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。

【結果】C 型肝炎; TVR+PEG-IFN+RBV (24 週間) 治療の SVR 率は、naïve 例 76%、前治療再燃例 90%、前治療無効例 27% であった。効果に関係する因子として、IL28B の遺伝子多型 (SNP) と HCV Core aa70 番の置換が重要であった。また投与初期の Hb 値低下に関しては、ITPA gene の SNP が関係した。さらに前回治療無効群における TVR+PEG-IFN+RBV の 3 者併用療法施行例で TVR 耐性ウイルスについて次世代シーケンサーを用いて解析した。開始時の検討では、TVR 耐性は 1 例で検出された (T54S 99.9%)。この症例は breakthrough 時 T54S (99.7%) 以外に R155K (96.0%) が新たに検出された。また残りの 13 例中投与中または投与終了後に TVR 耐性ウイルスが検出された症例は 7 例認められたが、いずれも治療後に出現していた。NS5A 阻害剤と PEG-IFN+RBV 併用療法では、Naïve 例 9 例、前治療無効例 8 例に対して治療が行われた。NS5A 阻害剤の投与量は 1 日 60mg 群と 10mg 群の 2 群比較にて行われた。naïve 例では、9 例中 6 例が SVR となった。前治療無効例では、8 例中 2 例が SVR となった。NS5A 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤併用 24 週間投与の前治療 null responder 群 11 例では、1 例が Bil 上昇で中止 (最終的には SVR)、1 例が治療効果不十分にて SOC 併用に移行したが、残りの 9 症例は SVR となった。標準治療 (SOC) 不適格例、不耐用例 12 例では、7 例が SVR となった。B 型肝炎; B 型慢性肝疾患に使用されている核酸アナログ製剤の長期投与では、多剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。ラミブジン単独投

与中の症例で rtM204 の変異が疑われた症例において rtM204V/I 以外の rt 領域のアミノ酸変異を検討した。488 例中 13 例(3%)に rtM204V/I 以外でアデホビルまたはエンテカビルに耐性であると報告されているアミノ酸変異を認めた。その後ラミブジンとアデホビルの併用療法を施行した症例の 3 年目での HBV DNA の陰性化は 7 例中 4 例であった。また開始時多剤耐性ウイルスを認めた症例を除いた 393 例中、併用療法開始後 12 例(3%)に両剤に対する耐性ウイルスが認められた。12 例中 11 例で rtA181T/S/V の変異を認め、そのうち 2 例で rtA181T+rtN236T が認められた。これらのうち 5 例で DNA 量の再上昇を認めた。28 例の核酸アナログ(ラミブジン、アデホビル、エンテカビルのいずれかまたは併用療法)の不应例に対してラミブジンまたはエンテカビルとテノホビルの併用療法を行った。全例でウイルス量の低下が認められ、1 年目の時点で 8 例中 7 例で HBV DNA 量が 2.6 未満に低下していた。

【考察】C 型慢性肝炎に対する新規薬剤である TVR と PEG-IFN+RBV の 3 者併用療法 24 週間投与の治療効果は高い。また NS5A 阻害剤と PEG-IFN+RBV 併用療法、NS5A 阻害剤とプロテアーゼ阻害剤併用 24 週間投与でも高い効果が得られた。また B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の長期投与では、多剤耐性ウイルスが出現する症例があり、テノホビルなどの新規治療薬の効果が期待される。

C 型慢性肝炎のインターフェロン治療抵抗性および肝発癌に関わる因子の解析(中川 美奈)

【方法】本研究では、申請者が独自に開発した HCV コア蛋白変異株培養系を用いてインターフェロン(IFN)シグナル系におけるサイトカイン抑制機構の解析を行った。

【結果】これまで治療抵抗性との関与が十分明らかにされていない多機能サイトカイン IL-6 を重要因子として同定した。培養系を用いた解析では、治療抵抗株では SOCS3 が上昇すると同時に、コア変異株では ER ストレス蛋白が著明に上昇していた(J Virol 2011)。さらに、JFH1 株を用いた検討でも IFN 治療抵抗性 HCV レプリコン(JFH1 株)で IL-6 が上昇しており、IFN 刺激因子(Interferon-stimulated gene : ISG)は抑制されている事を見いだした(Virology 2010)。臨床検体でも治療抵抗症例で IL-6 持続高値であることが確認され(Antiviral therapy 2011)、以上については論文報告した。

【考察】IL-6 は治療抵抗性に加え、肝線維化および肝発癌への関与もあり、今後 C 型慢性肝炎における治療標的になりうる可能性が示唆された。

HCV 感染のウイルス遺伝子変異測定法の開発と応用(加藤 直也)

【方法/結果/考察】1) C 型慢性肝炎においてペグインターフェロン、リバビリン併用療法(PEG-IFN/RBV)抵抗性に関わるコア蛋白第 70 番目アミノ酸の野生型/変

異型 C 型肝炎ウイルス(HCV)の個別定量を行い、null virological responder の予測には定性検査よりも定量検査による変異型 HCV 比が有用であること、また、変異型 HCV 比は IL28B マイナー型(治療抵抗性型)、血小板減少と有意に相関することを明らかにした。2) ゲノムワイド関連解析を行い、C 型慢性肝炎から肝硬変への進展を規定する宿主因子につき検討した。HLA-DRB1/DQA/DQB1 の発現量を制御している 2 つの SNP が肝硬変への進展に関与していることを見出した。3) 宿主因子と肝発癌について検討した。PEG-IFN/RBV 感受性の IL28B メジャー型は、マイナー型に比し、より炎症が強く、より線維化が進んでいるが、発癌時年齢が高いことが明らかになった。また、ゲノムワイド関連解析により、C 型肝炎患者における肝癌感受性遺伝子多型として MICA 遺伝子多型を同定した。

HCV のインターフェロン・リバビリン抵抗性の分子機構に関する研究(加藤 宣之)

【方法】C 型肝炎ウイルス(HCV)がインターフェロン(IFN)やリバビリン(RBV)に抵抗性を示す分子機構を解明することを目的とした。従来の HCV 研究に多用されてきたヒト肝癌細胞株 HuH-7 とは異なるヒト肝癌細胞株 Li23 を用いて開発した遺伝子型 1b で O 株由来の全長 HCV RNA 複製細胞(OL8、OL11 および ORL8 細胞など)を用いて実験を行い、以下に示すような成果を得た。

【結果・考察】(1) 全長 HCV RNA 複製細胞(OL8 細胞株などの樹立時と 2 年間継代培養後)から IFN- α に抵抗性を示す細胞株を得た。これらの細胞株における HCV の遺伝子解析を行い、IFN 抵抗性細胞内の HCV は遺伝的系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。(2) RBV の抗 HCV 活性を測定できる Li23 由来の ORL8 細胞(HuH-7 由来の OR6 細胞では RBV は抗 HCV 活性を示さない)において RBV の添加により細胞内の GTP 量が顕著に低下し、IMP の蓄積が起こることを明らかにした。(3) Li23 細胞株由来の全長 HCV RNA 複製細胞(3 年以上継代培養)から RBV (100 \cdot M 以上)に抵抗性を示す複数の細胞株を樹立した。これらの細胞株における HCV の遺伝子解析を行い、RBV 抵抗性細胞内の HCV は遺伝的系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。(4) RBV に感受性を示す親細胞と RBV 抵抗性細胞を用いた cDNA マイクロアレイ解析により RBV 抵抗性細胞で発現レベルが高い 5 遺伝子と逆に発現レベルが低い 6 遺伝子を同定した。本研究による成果として(1) 全長 HCV RNA 複製細胞から IFN- α に抵抗性を示す細胞株を得た。IFN 抵抗性細胞内の HCV は遺伝的系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。(2) RBV の抗 HCV 活性を測定できる Li23 由来の ORL8 細胞では、RBV の添加により細胞内の GTP 量が顕著に低下し、IMP の蓄積が起こることを明らかにした。(3) Li23 細胞株由来の全長 HCV RNA 複製細胞から

RBV に抵抗性を示す複数の細胞株を樹立した。RBV 抵抗性細胞内の HCV は遺伝的系統樹上クラスターを形成していることを明らかにした。(4)RBV 感受性の親細胞と比較して RBV 抵抗性細胞で発現レベルが高い 5 遺伝子と逆に発現レベルが低い 6 遺伝子を同定した。

HCV 遺伝子変異による治療抵抗性機構の解析に関する研究(横須賀 収)

【方法】C 型慢性肝炎の治療効果予測において IL28B SNP に治療前肝細胞内 STAT1 の核内移行を評価することは有用である。

【結果・考察】IL28B SNP は治療効果と強く関連するのみならず、HCV コア変異や脂質代謝との関連も示唆された。HCV NS5A による肝細胞アポトーシス抵抗性およびプロテアーゼ阻害剤未使用 C 型慢性肝炎患者におけるウイルス遺伝子変異の検討を行なった。今後更なる検討が必要であると考えられた。

(3) 治療抵抗性・病変進展・発癌に関与するウイルス因子を標的とした新規治療法の開発基盤確立:

HCV replicon における IFN λ の HCV 増殖抑制効果および遺伝子誘導の検討(榎本 信幸)

【方法】HCV-1b、HCV-2areplicon 培養細胞を用い、IFN λ 1-3 の抗ウイルス効果を検討した。また IFN λ 添加に伴う細胞内発現遺伝子群の変化をマイクロアレイによって解析した。

【結果】各 IFN λ 添加により 1ng/ml 以上で HCV は濃度依存性に抑制された。HCV-1b full-genomic replicon, HCV-1b sub-genomic replicon, HCV-2a replicon (JFH-1)において各 IFN 1000ng/ml 投与後 48 時間での HCV RNA 量はそれぞれ、IFN α : 0、1、6%、 λ 1: 29、53、11%、 λ 2: 52、43、11%、 λ 3: 38、45、11% と、増殖抑制効果は IFN λ が IFN α に比べて弱く、各 IFN λ 間での差はみられなかった。また HCV-1b full-genomic replicon においては、各 IFN λ と α の相乗的な HCV 増殖抑制を認めた。ISRE 活性は各 IFN λ 投与でもほとんど濃度依存性の活性上昇はみられなかった。マイクロアレイ解析では λ 3 の 1ng/ml 添加により IFN α の 0.01ng/ml 添加時と同等以上のインターフェロン誘導遺伝子群の発現増強を認め、特に MX1、IFIT1、OAS3 において著明であった(無添加時と比して各々 24.4 倍、12.2 倍、5.6 倍)。

【考察】IFN λ 1、2、3 は in vitro において 1ng/ml 以上では濃度依存性に HCV 増殖抑制効果を示し、さらに IFN α との相乗作用を認めることが示された。

HCV のインターフェロン・リバビリン抵抗性の分子機構に関する研究(鈴木 哲朗)

【方法】新規 C 型慢性肝炎治療薬として開発される可能性があるものの、耐性ウイルス解析が進んでいない抗 HCV 化合物について、耐性ウイルス出現の可能性を HCV 感染増殖細胞系を用いて検討した。また、新た

な薬剤耐性評価技術の開発を行った。

【結果・考察】(1) NS4A アンタゴニスト、MTP 阻害剤: HCV NS4A アンタゴニストで NS3-4A プロテアーゼ活性を阻害する ACH806 また MTP 阻害剤で HCV 粒子産生を抑制する BMS-201038 について、それぞれ長期間添加による耐性ウイルス出現の可能性を検討した。しかしながら、本実験条件下では耐性 HCV は観察されなかった。(1) NS2 阻害剤: HCV 粒子産生阻害活性を有する抗 NS2 化合物#42 を見出した。化合物#42 を HCV 持続感染細胞へ長期間添加することにより耐性ウイルスが出現すること、このときアミノ酸 981 番セリンのグリシンへの置換変異を見出した。(2) HCV プロテアーゼ活性を指標とした薬剤耐性評価技術の開発: C 型慢性肝炎患者中 HCV のプロテアーゼ阻害剤に対する感受性を、実施の酵素活性を指標として評価するため、HCV 複製検体から RT-PCR/試験管内転写 & 翻訳によって HCV NS3 プロテアーゼを簡便に調製し NS5A/5B 切断活性を定量する技術の開発を行った。

In silico screening 法を用いた NS2/3 プロテアーゼ阻害化合物の検索と海洋生物抽出物ライブラリーを用いた抗 HCV 化合物の検索 (山下篤哉)

【方法】1) これまで治療薬開発がなされていない NS2/3 プロテアーゼ阻害剤の研究開発基盤を in silico screening 法を用いて構築する。

2) 創薬ライブラリーとして海洋生物に着目し、その抽出物より、C 型慢性肝炎治療薬候補化合物の検索を行う

【結果】1) NS2/3 プロテアーゼ阻害剤の候補化合物については、57 種を選択した後、in silico screening 法を用いて NS2/3 プロテアーゼ阻害活性及び HCV 複製阻害活性について検討を行った。しかしながら、有力な阻害剤の候補化合物を見出すことが出来なかった。2) 海洋生物抽出物をライブラリーソースとしてスクリーニングを行った結果、ウミシダ *Alloeocomatella polycladia* の酢酸エチル抽出分画に、NS3 ヘリカーゼ活性及び HCV 複製阻害活性があることを見出した。また、カイメン *Amphimedon sp* の酢酸エチル抽出分画に、NS3 ヘリカーゼ、NS3 プロテアーゼ、及び HCV 複製阻害活性があることを見出した。

【考察】NS2/3 プロテアーゼをターゲットとした抗 HCV 阻害剤の開発は困難であったが、抗 HCV 活性を有する海洋生物抽出物の検索にてウミシダ *Alloeocomatella polycladia* の酢酸エチル抽出分画、カイメン *Amphimedon sp* の酢酸エチル抽出分画に抗 HCV 活性があることを見出した。今後はこの分画内に存在する物質の同定を行う。

C 型肝炎ウイルス(HCV) NS2-3 プロテアーゼを標的とする抗 HCV 薬探索のためのスクリーニング系の開発と NS2 タンパク質立体構造情報に基づく NS2-3 プロテアーゼ阻害化合物の探索(松本武久)

【方法】HCV NS2-3 プロテアーゼを NS3-4A プロテア

ーゼに続く新たなC型肝炎治療薬の標的分子として、HCV NS2 タンパク質の立体構造情報に基づいて、インシリコで探索したNS2-3 プロテアーゼ阻害候補化合物の活性を評価するためのスクリーニング系を開発する。【結果】1) 細胞内で発現したNS2-3, NS3-4A プロテアーゼによるポリペプチドプロセッシング活性を反映するレポーターアッセイ系を構築し、細胞ベースでのハイスループットなNS2-3, NS3-4A プロテアーゼに対するそれぞれの阻害剤をスクリーニングすることが可能になった。2) 大腸菌セルフリー合成系で合成したNS2-3 プロテアーゼタンパク質を用いることにより、NS2-3 プロテアーゼに対する化合物の直接的な阻害活性を評価するのに非常に適したアッセイ系を確立した。3) NS2 の立体構造情報に基づいてインシリコスクリーニングで探索した化合物56種類のうち、#42 はNS2-3 プロテアーゼ活性を直接には阻害しないが、NS2 に直接結合してウイルス粒子形成を阻害する可能性がある。【考察】インシリコで探索したNS2-3 プロテアーゼ阻害候補化合物の活性を評価するためのスクリーニング系を開発した。今後このシステムを用い、さらなる抗ウイルス剤の開発を目指してゆく。

(4)肝炎ウイルス遺伝子情報を臨床応用するための遺伝子検査・解析法の標準化:

ウイルス遺伝子情報を大規模にかつ網羅的に解析するために、ダイレクトシーケンシングによるハイスループットなウイルス全ゲノム遺伝子解析法、ならびに次世代シーケンサーを用いた Deep sequence 解析法を導入、確立した。さらに本研究で得られた肝炎ウイルス遺伝子情報を臨床応用し広く患者診療の向上に役立てるために、遺伝子情報・機能情報・臨床情報を統合した知見を集積した。今後、診療上の有用性を示すエビデンスを集積して一般臨床導入への基盤を確立する。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行においては各研究施設において必要な申請を行い各種倫理規定を遵守している。

E. 結論

PEG-IFN/RBV 療法、PEG-IFN/RBV/TPV 療法、DAA による各種抗ウイルス治療における反応性、あるいは肝病態進展・肝発癌に関連するHCV 遺伝子領域の検索において、臨床検体、キメラマウス、培養細胞を用いた次世代シーケンシングを用いた deep sequence 技術を含む網羅的解析により、HCV Core、NS3、NS5A の関与が非常に明らかとなり、同時にIL28B、MICA、IL-6、STAT を含む宿主因子の病態への関与も示された。さらに創薬に関しても酵素活性を指標にした抗ウイルス剤スクリーニングの系を確立しつつある。今後これらのウイルス因子と宿主因子の関連をさらに明らかにして病態の理解をさらに深めつつ、創薬につなげてゆく必要がある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Shindo H, Maekawa S, Komase K, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komatsu N, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. IL-28B (IFN- λ 3) and IFN- α synergistically inhibit HCV replication. J Viral Hepat 2013;20:281-9.
2. Saibara T, Enomoto N, Kaneko S, Chayama K, Sata M, Imawari M, Onishi S, Okita K. Clinical efficacy of combination therapy with ME3738 and pegylated interferon alpha-2a in patients with hepatitis C virus genotype 1. Hepatol Res 2013.
3. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. Hepatol Res 2013.
4. Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. J Med Virol 2013;85:449-58.
5. Komase K, Maekawa S, Miura M, Sueki R, Kadokura M, Shindo H, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. Serum RANTES level influences the response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013.
6. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. alpha-fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 2013.
7. Yamashita A, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Fujita Y, Fujimoto Y, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of hepatitis C virus replication and viral helicase by ethyl acetate extract of the marine feather star *Alloeocomatella polycladia*. Mar Drugs

- 2012;10:744-61.
8. Tsukui Y, Mochizuki H, Hoshino Y, Kawakami S, Kuno T, Fukasawa Y, Iwamoto F, Hirose S, Yoshida T, Hosoda K, Suzuki Y, Kojima Y, Hirose Y, Shindou K, Matsuda M, Yagawa S, Tawara A, Kobayashi M, Konishi T, Yamazaki T, Takahashi S, Fuji H, Enomoto N, Omata M. Factors contributing to the overall survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. *Hepatogastroenterology* 2012;59:2536-9.
 9. Sueki R, Maekawa S, Miura M, Kadokura M, Komase K, Shindo H, Kanayama A, Ohmori T, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Correlation between pretreatment viral sequences and the emergence of lamivudine resistance in hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 2012;84:1360-8.
 10. Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2012;42:958-965.
 11. Motosugi U, Ichikawa T, Araki T, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N. Bayesian prediction for liver fibrosis staging: Combined use of elastography and serum fibrosis markers. *Hepatology* 2012.
 12. Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Komatsu N, Shindo K, Kanayama A, Ohmori T, Amemiya F, Takano S, Yamaguchi T, Nakayama Y, Kitamura T, Inoue T, Okada S, Enomoto N. Comprehensive analysis for viral elements and interleukin-28B polymorphisms in response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in hepatitis C virus 1B infection. *Hepatology* 2012;56:1611-21.
 13. Fujimoto Y, Salam KA, Furuta A, Matsuda Y, Fujita O, Tani H, Ikeda M, Kato N, Sakamoto N, Maekawa S, Enomoto N, de Voogd NJ, Nakakoshi M, Tsubuki M, Sekiguchi Y, Tsuneda S, Akimitsu N, Noda N, Yamashita A, Tanaka J, Moriishi K. Inhibition of both protease and helicase activities of hepatitis C virus NS3 by an ethyl acetate extract of marine sponge *Amphimedon* sp. *PLoS One* 2012;7:e48685.
 14. 坂本 穰, 榎本信幸. 肝癌診療の最前線 — 知っておきたい診断・治療の新情報 — 発癌・再発予防「C型肝炎と肝癌」内科 109(3):420-424, 2012
 15. 坂本 穰, 榎本信幸. 特集Ⅱ「C型肝炎治療の新しい展開」2. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた PEG-IFN+RBV 療法と protease 阻害剤の適応 消化器内科 54(2): ,2012
 16. 坂本 穰, 榎本信幸. 抗ウイルス薬—最新の動向— II 抗ウイルス剤の特性と適応・使い分け 6. 抗肝炎ウイルス薬、インターフェロン製剤 2) 抗 HCV 薬 日本臨床 70(4) , 2012
 18. 坂本 穰, 榎本信幸. C 型肝炎の個別化医療—肝発癌の危険性とウイルス排除の可能性を考慮して— *Medical Practice* 29(6), 2012
 19. 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた PEG-IFN+RBV 療法と Protease 阻害剤の適応. *消化器内科* 54(4): 454-458, 2012
 20. 坂本 穰, 榎本信幸. 特集・C 型肝炎—新時代の治療戦略 新時代における各治療法の位置付けとその実際 ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル併用療法—宿主・ウイルス因子の解析からみた最適な治療 *消化器の臨床* 15(3): 249-256, 2012
 21. Asahina Y, Enomoto N, et al. Association of Gene Expression Involving Innate Immunity and Genetic Variation in Interleukin 28B With Antiviral Response *Hepatology*, 2012, 55:20-29
 22. Kurosaki M, Enomoto N, et al. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Human Molecular Genetics* 2011, 20:3507-3516
 23. Miura M, Enomoto N, et al. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C *Hepatol Int.*, 2011
 24. Kadokura M, Enomoto N, et al. Analysis of the Complete Open Reading Frame of Genotype 2b Hepatitis C Virus in Association with the Response to Peginterferon and Ribavirin Therapy *PLoS ONE* 2011, 6:1-9
 25. Shindo H, Enomoto N, et al. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients *Hepatol Int* , 2011
 26. Tanaka D, Enomoto N, et al. A new method for induced fit docking (GENIUS) and its application to virtual screening of novel HCV NS3-4A protease inhibitors *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011
 27. Wakita T, Enomoto N, et al. Will There Be an HCV Meeting in 2020? Summary of the 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses *Gastroenterology* 2011, 141
 28. Kurosaki M, Enomoto N, et al

- Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: data mining analysis. *J Med Virol* 2011, Mar;83(3):445-52.
29. Kurosaki M, Enomoto N, et al
Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy* 2011;16: 685-694
30. 坂本 穰, 榎本信幸. 特集 ウイルス肝炎診療の変貌: 近づく疾患克服 (C型肝炎: 治療効果予測とオーダーメイド治療) ウイルス変異からみた PEG-IFN+RBV 療法の治療効果予測 肝胆膵 62(2)307-313, 2011
31. 進藤浩子, 前川伸哉, 榎本信幸. 特集 ウイルス肝炎診療の変貌: 近づく疾患克服 (C型肝炎: 治療効果予測とオーダーメイド治療) NS5Ainhibitor 肝胆膵 62(2)413-420, 2011
32. 井上泰輔, 榎本信幸. シグナル伝達を理解するために必要な知識 mTOR を介したシグナル伝達 分子消化器病 8(1): 75-78, 2011
33. 坂本 穰, 榎本信幸. 新時代のウイルス性肝炎学—基礎・臨床研究の進歩— II. C型肝炎 C型慢性肝炎に対する治療学の進歩 C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法反応性因子とその効果予測 「HCVのNS5A 遺伝子変異(ISDR・IRRDR)とインターフェロン治療反応性」日本臨床 69 巻増刊号 4: 234-238, 2011/05/11
34. 坂本 穰, 榎本信幸. 肝炎診療に必要な遺伝子検査 C型肝炎の遺伝子解析と診療への応用 *Medical Practic* 28(8): 1383-1388, 2011
35. Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol.* 2011 Mar;46(3):401-9. Epub 2010 Sep 10.
36. Nishimura-Sasaki Y, Sakamoto N, Mogushi K, Satoshi N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka-Fjita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Azuma S, Sekine-Osajima Y, Kakinuma S, Tsuchiya K, Enomoto N, Tanaka H, Watanabe M.
Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells. *J Gastroenterol.* 45: 523-536, 2010
37. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M.
Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b interferon. *J Gastroenterol.* 45: 656-665, 2010
38. 坂本 穰, 榎本信幸.
ウイルス遺伝子から見たC型肝炎治療 *Vita* 27(2): 32-38, 2010
39. 坂本 穰, 榎本信幸.
遺伝子変異とAdherenceからみたpeg-IFN+RBV療法無効例の対策 *消化器内科* 50(6): 575-580, 2010
40. 坂本 穰, 榎本信幸.
【シリーズ:検査法の理解と活用】肝臓領域における検査法の進歩と臨床応用 *日本内科学会雑誌* 99(8): 1959-1964, 2010
41. 榎本信幸. 特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩 序論. *最新医学* 65(9); 1831-1832, 2010.9
42. 榎本信幸. 特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩 アプローチ. *最新医学* 65(9); 1833-1838, 2010.9
43. 坂本 穰, 榎本信幸. 特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩 HCVゲノム解析から見た治療方針. *最新医学* 65(9); 1892-1900, 2010.9
44. 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. アルコール性肝障害 第4章 アルコール性肝障害の診断と治療. ウイルス性肝炎へのアルコール影響の影響. *最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC* 62 133-140, 2010
45. 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 特集II C型肝炎ウイルスの感染・増殖メカニズムと臨床応用 HCV全アミノ酸解析を用いた PEG-IFN/RBV 併用療法反応性の検討. *消化器内科* 51(6): 642-651, 2010
46. 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルス遺伝子から見た C型肝炎治療. *Vita* 27(2):32-37,2010

2.学会発表

- 1) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムから見た PEG-IFN+RBV 療法の治療成績と発癌リスクを考慮した新規治療法への展望. 第 98 回日本消化器病学会総会 (シンポ) 2012.4.20 東京(京王プラザホテル)
- 2) 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. 消化器専門医に必要な腹部超音波技術の習得とその検証. 第 98 回日本消化器病学会総会 (パネル) 2012.4.21 東京(京王プラザホテル)
- 3) Hiroko Shindo, Shinya Maekawa, Nobutoshi Komatsu, Kazuki Komase, Mika Miura, Makoto

- Kadokura, Ryota Sueki, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Atsuya Yamashita, Kohji Moriishi, Nobuyuki Enomoto. IL-28B(IFN λ -3) and IFN- α synergistically inhibit HCV replication. 第3回国際交流フォーラム 2012.4.21 東京(京王プラザホテル)
- 4) Nobuyuki Enomoto, Shinya Maekawa. Comprehensive analysis for viral genetic elements and IL28B polymorphisms in response to peginterferon plus ribavirin therapy in HCV-1b infection. 第3回国際交流フォーラム 2012.4.21 東京(京王プラザホテル)
 - 5) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. 臨床背景とウイルス変異・宿主ゲノムからみたC型慢性肝炎に対する治療法選択. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 6) 三浦美香, 前川伸哉, 小松信俊, 進藤浩子, 小馬瀬一樹, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 7) 進藤邦明, 坂本 穰, 榎本信幸. 肝予備能不良症例への肝癌治療戦略. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 8) 鈴木雄一郎, 土谷 薫, 村岡 優, 田中佳祐, 星岡賢賢, 玉城信治, 加藤知爾, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 中西裕之, 板倉 潤, 高橋有香, 黒崎雅之, 朝比奈靖浩, 泉 並木. MDCT,EOB-MRI, Sonazoid CEUSを用いた総合画像診断による術前肉眼分類の有用性. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 9) 村岡 優, 加藤知爾, 土谷 薫, 田中佳祐, 鈴木雄一郎, 星岡賢英, 玉城信治, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 中西裕之, 板倉 潤, 高橋有香, 黒崎雅之, 朝朝比奈靖浩, 泉 並木. C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌局所根治療法後ペグインターフェロン・リバビリン併用療法における IL-28B 遺伝子多型の臨床的意義. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 10) 田中佳祐, 中西裕之, 村岡 優, 星岡賢英, 鈴木雄一郎, 玉城信治, 加藤知爾, 安井 豊, 細川貴範, 土谷 薫, 板倉 潤, 黒崎雅之, 朝比奈靖浩, 泉 並木. 肝表突出型肝細胞癌に対する腹腔鏡下 RFA と人口胸腹水下 RFA の3次元構築 CT 画像を用いた比較検討. 第48回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 11) 小松信俊, 進藤邦明, 榎本信幸. EOB-MRI 肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性～clean liver からの発癌経過～. 第48回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 12) 小松信俊, 前川伸哉, 進藤邦明, 三浦美香, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討. 第48回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.8(石川県立音楽堂)
 - 13) 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. 初発 HCC 患者に対する RFA 治療後の予後の検討. 第48回日本肝臓学会総会(ポスター) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 14) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. 臨床背景とウイルス変異・宿主ゲノムからみたC型慢性肝炎に対する治療法選択. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 15) 三浦美香, 前川伸哉, 小松信俊, 進藤浩子, 小馬瀬一樹, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 16) 進藤邦明, 坂本 穰, 榎本信幸. 肝予備能不良症例への肝癌治療戦略. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 17) 鈴木雄一郎, 土谷 薫, 村岡 優, 田中佳祐, 星岡賢賢, 玉城信治, 加藤知爾, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 中西裕之, 板倉 潤, 高橋有香, 黒崎雅之, 朝比奈靖浩, 泉 並木. MDCT,EOB-MRI, Sonazoid CEUSを用いた総合画像診断による術前肉眼分類の有用性. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 18) 村岡 優, 加藤知爾, 土谷 薫, 田中佳祐, 鈴木雄一郎, 星岡賢英, 玉城信治, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 中西裕之, 板倉 潤, 高橋有香, 黒崎雅之, 朝朝比奈靖浩, 泉 並木. C型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌局所根治療法後ペグインターフェロン・リバビリン併用療法における IL-28B 遺伝子多型の臨床的意義. 第48回日本肝臓学会総会(ワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 19) 田中佳祐, 中西裕之, 村岡 優, 星岡賢英, 鈴木雄一郎, 玉城信治, 加藤知爾, 安井 豊, 細川貴範, 土谷 薫, 板倉 潤, 黒崎雅之, 朝比奈靖浩, 泉 並木. 肝表突出型肝細胞癌に対する腹腔鏡下 RFA と人口胸腹水下 RFA の3次元構築 CT 画像を用いた比較検討. 第48回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 20) 小松信俊, 進藤邦明, 榎本信幸. EOB-MRI 肝細胞相を用いた新しいサーベイランスの可能性～clean liver からの発癌経過～. 第48回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.7(石川県立音楽堂)

- 音楽堂)
- 21) 小松信俊, 前川伸哉, 進藤邦明, 三浦美香, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代 deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討. 第 48 回日本肝臓学会総会(オープンワーク) 2012.6.8(石川県立音楽堂)
 - 22) 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. 初発 HCC 患者に対する RFA 治療後の予後の検討. 第 48 回日本肝臓学会総会(ポスター) 2012.6.7(石川県立音楽堂)
 - 23) 中山康弘, 坂本 穰, 松田秀哉, 佐藤光明, 小松信俊, 辰巳明久, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. Volume-navigation system を活用した新たな RFA 手技. 第 48 回日本肝臓研究会(診療技術セッション 7-3)2012.7.21 金沢
 - 24) 辰巳明久, 中山康弘, 松田秀哉, 佐藤光明, 小松信俊, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 問題症例検討会(治療 6-2)第 48 回日本肝臓研究会 2012.7.21 金沢
 - 25) 雨宮史武, 石田泰章, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 問題症例検討会(治療 6-3)第 48 回日本肝臓研究会 2012.7.21 金沢
 - 26) 進藤邦明, 深澤光晴, 小松信俊, 三浦美香, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. ENGBD 挿入下胆嚢冷却 RFA の有用性. 第 48 回日本肝臓研究会(ポスター) 2012.7.20 金沢
 - 27) 岩本史光, 望月 仁, 川上 智, 久野 徹, 深澤佳満, 廣瀬純穂, 津久井雄也, 細田健司, 星野裕治, 鈴木洋司, 小嶋裕一郎, 廣瀬雄一, 三井照夫, 小俣政男. NBNC 肝臓の臨床的検討—メタボリック肝臓とは?— 第 48 回日本肝臓研究会(ポスター) 2012.7.20 金沢
 - 28) 鈴木雄一郎, 土谷 薫, 村岡 優, 田中佳祐, 星岡英賢, 玉城信治, 加藤知爾, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 中西裕之, 板倉 潤, 高橋有香, 黒崎雅之, 朝比奈靖浩, 泉 並木. 術前肉眼分類における総合画像診断と主要マーカーの有用性. 第 48 回日本肝臓研究会(ポスター) 2012.7.20 金沢
 - 29) 佐藤光明, 坂本 穰, 辰巳明久, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 榎本信幸. 肝臓診療における画像情報ネットワークの構築と有用性. 第 48 回日本肝臓研究会(ポスター) 2012.7.21 金沢
 - 30) 小松信俊, 中山康弘, 進藤邦明, 三浦美香, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 大栗実彦, 富永理人, 前嶋良康, 栗山健吾, 大西洋, 荒木 力, 榎本信幸. 進行肝臓に対する放射線治療の役割. 第 48 回日本肝臓研究会(ポスター) 2012.7.21 金沢
 - 31) 鈴木雄一郎, 黒崎雅之, 泉 並木. 高齢者のインターフェロンリハビリ併用療法における SVR 関連因子. JDDW(日本消化器病学会週間)(ワーク)2012.10.10 神戸
 - 32) 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 高齢 C 型肝炎に対するインターフェロン治療の検討. JDDW(日本消化器病学会週間)(ワーク)2012.10.10 神戸
 - 33) 三浦美香, 前川伸哉, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. JDDW(日本消化器病学会週間)2012.10.10 神戸
 - 34) 小松信俊, 前川伸哉, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代 Deep sequencer を用いた Telaprevir 耐性変異株の検討. JDDW(日本消化器病学会週間)2012.10.10 神戸
 - 35) 進藤邦明, 前川伸哉, 榎本信幸. 6 か月の画像サーベイランスは NBNC HCC の生存率改善に関与する. JDDW(日本消化器病学会週間) 2012.10.10 神戸
 - 36) 佐藤光明, 坂本 穰, 辰巳明久, 小松信俊, 三浦美香, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 肝臓診療における画像情報ネットワーク. JDDW(日本消化器病学会週間) 2012.10.10 神戸
 - 37) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. 発癌リスクとウイルス排除の可能性から見た最新の C 型肝炎治療. JDDW(日本消化器病学会週間)(シンポ) 2012.10.10 神戸
 - 38) 村岡 優, 黒崎雅之, 泉 並木. 当院における急性肝不全の検討—成因不明例の特徴とガイドラインを用いた肝移植適応—. JDDW(日本消化器病学会週間)(パネル)2012.10.11 神戸
 - 39) 前川伸哉, 三浦美香, 榎本信幸. Deep sequence を用いた PEG-IFN/RBV 療法における HCV の動態解析. JDDW(日本消化器病学会週間)(シンポ)2012.10.11 神戸
 - 40) 津久井雄也, 望月 仁, 星野祐治, 廣瀬雄一, 中山康弘, 松田政徳, 小西利幸, 阿部 徹, 小林正史, 志村和弘, 矢川彰治, 俵 章夫, 雨宮史武, 山崎貴久, 高橋正一郎, 藤井秀樹, 榎本信幸, 小俣政男. Sorafenib 肝臓治療;山梨県多施設共同顕微鏡報告—生存期間に寄与する因子の検討—. JDDW(日本消化器病学会週間) 2012.10.11 神戸
 - 41) 辰巳明久, 進藤邦明, 榎本信幸. 肝硬度を用いた慢性肝疾患における肝発癌リスクの評価. JDDW(日本消化器病学会週間)(ワーク) 2012.10.11 神戸
 - 42) 坂本 穰, 渡邊真里, 井上泰輔, 榎本信幸. 肝

- 炎診療ネットワークにおける肝疾患コーディネーターと肝炎治療サポート外来. JDDW(日本消化器病学会週間)2012.10.10 神戸
- 43) 中山康弘, 坂本 穰, 松田秀哉, 佐藤光明, 小松信俊, 辰巳明久, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 荒木拓次, 松田政徳, 荒木 力, 藤井秀樹, 榎本信幸. 3cm3 個の基準を超えた HCC の治療方. JDDW(日本消化器病学会週間)2012.10.11 神戸
- 44) 津久井雄也, 坂本 穰, 高田ひとみ, 田中佳祐, 佐藤光明, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 山本佐織, 安藤典子, 原田和俊, 島田眞路, 榎本信幸. C 型慢性肝炎に対して Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 3 剤併用療法を行い、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)を発症した1例. 第51回日本消化器病学会甲信越支部、第73回日本消化器内視鏡学会甲信越支部合同支部例会 2012.11.17 松本
- 45) 早川 宏, 雨宮史武, 横田雄大, 小林祥司, 小松信俊, 門倉 信, 山口達也, 大塚博之, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本穰, 榎本信幸. 肝細胞癌と門脈血栓症を同時に発症し、ダナパロイドによる門脈血栓治療直後に RFA を行った C 型肝硬変の一例. 第51回日本消化器病学会甲信越支部、第73回日本消化器内視鏡学会甲信越支部合同支部例会 2012.11.17 松本
- 46) Akihisa Tathumi, Nobutoshi Komatsu, Shinya Maekawa, Yukiko Asakawa, Mika Miura, Shunichi Takano, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. Naturally-occurring telaprevir-resistant HCVs and their early response to triple therapy analyzed by ultra-deep sequencing. The 10th JSH Single Topic Conference Nov.21-22, 2012 Tokyo
- 47) Mika Miura, Shinya Maekawa, Nobutoshi Komatsu, Akihisa Tatsumi, Yukiko Asakawa, Shinichi Takano, Mitsuaki Sato, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, minoru Sakamoto, Nibuyuki Enomoto. An association between quasispecies nature of hepatitis C virus core region and disease progression analyzed by deep sequencing. The 10th JSH Single Topic Conference Nov.21-22, 2012 Tokyo
- 48) 三浦美香, 前川伸哉, 榎本信幸. 次世代シーケンズを用いた肝発癌症例における HCV ゲノム解析. 第39回日本肝臓学会東部会(シンポ) 2012.12.6 東京
- 49) 進藤邦明, 坂本 穰, 榎本信幸. Child-Pugh C 肝硬変患者に対する治療戦略. 第39回日本肝臓学会東部会(シンポ) 2012.12.6 東京
- 50) 中山康弘, 進藤邦明, 榎本信幸. Child-Pugh C 肝硬変患者に対する BCAA 投与の有用性. 第39回日本肝臓学会東部会 2012.12.6 東京
- 51) 坂本 穰, 井上泰輔, 榎本信幸. 病診連携ネットワークにおける肝疾患コーディネーターと肝炎治療サポート外来. 第39回日本肝臓学会東部会(ワーク) 2012.12.6 東京
- 52) 辰巳明久, 進藤邦明, 榎本信幸. 肝硬度を用いた慢性肝疾患における肝発癌リスクの評価. 第39回日本肝臓学会東部会(ワーク) 2012.12.7 東京
- 53) 小松信俊, 前川伸哉, 浅川幸子, 辰巳明久, 三浦美香, 雨宮史武, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連した HBV Pre-S 領域の検討. 第39回日本肝臓学会東部会 2012.12.6 東京
- 54) 小松信俊, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 腫瘍マーカーを併用したソラフェニブ治療効果の検討. 第3回日本肝癌分子標的治療研究会 2011.1.1.15, 下関
- 55) 中山康弘, 坂本 穰, 深澤佳満, 川上 智, 村岡優, 小松信俊, 佐藤光明, 小林祥司, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. Sorafenib 投与後に脳出血を来した肝細胞癌の2症例. 第3回日本肝癌分子標的治療研究会 2011.1.1.15, 下関
- 56) 進藤邦明, 坂本 穰, 榎本信幸. 非代償性肝硬変の生命予後に関する因子の検討. 第97回日本消化器病学会総会(ワーク) 2011.5.15 東京
- 57) 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. C 型慢性肝炎の病態形成における IL28 SNP とウイルス因子関与の検討. 第97回日本消化器病学会総会(ミニシンポ) 2011.5.14 東京
- 58) 坂本 穰, 前川伸哉, 小松信俊, 雨宮史武, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果と将来像. 第97回日本消化器病学会総会(ミニシンポ) 2011.5.14 東京
- 59) 中山康弘, 坂本 穰, 川上 智, 村岡 優, 小林祥司, 高橋 英, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 進行肝細胞癌に対する病態に応じた治療法の選択と予後の検討. 第97回日本消化器病学会総会(ポスター) 2011.5.13 東京
- 60) 小馬瀬一樹, 前川伸哉, 進藤浩子, 門倉 信, 末木良太, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. Cytokine Array 解析を用いた HCV の PEG-IFN+RBV 治療効果と関連する宿主因子の同定. 第97回日本消化器病学会総会(ミニシン

- 60) 2011.5.14 東京
- 61) 横田雄大, 坂本 穰, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 鬱を合併した C 型慢性肝炎患者に対する IFN- β +RBV 併用療法. 第 48 回日本消化器病学会甲信越支部例 2011.5.21 新潟
- 62) 石田泰章, 雨宮史武, 村岡 優, 進藤浩子, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 膵原発悪性 glucagonoma の肝転移に対し TACE を行い, 治療効果良好な一例. 第 48 回日本消化器病学会甲信越支部例 2011.5.21 新潟
- 63) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果と新規治療法への期待. 第 47 回日本肝臓学会総会(パネル) 2011.6.3 東京
- 64) 進藤邦明, 坂本 穰, 榎本信幸. NBNC 肝癌のサーベイランスの現状と Fibroscan を用いた発癌高危険群の囲い込み. 第 47 回日本肝臓学会総会(ワーク) 2011.6.2 東京
- 65) 小松信俊, 雨宮史武, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈する乏血性結節の治療方針. 第 47 回日本肝臓学会総会(ワーク) 2011.6.2 東京
- 66) 三浦美香, 前川伸哉, 末木良太, 門倉 信, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. 第 47 回日本肝臓学会総会(ワーク) 2011.6.3 東京
- 67) 小林祥司, 中山康弘, 川上 智, 村岡 優, 小松信俊, 高橋 英, 進藤 邦明, 雨宮史武, 井上泰輔. 坂本 穰, 榎本信幸. 肝細胞癌の描出における Volume-Navigation の有用性と経験年数による有用性の差異の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2 東京
- 68) 小馬瀬一樹, 前川伸哉, 進藤浩子, 門倉 信, 末木良太, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. Cytokine Array 解析を用いた HCV の PEG-IFN+RBV 治療効果と関連する宿主因子の同定. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2
- 69) 井上泰輔, 末木良太, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 植竹智義, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 核酸アナログ製剤投与例における HBV 遺伝子変異の検討 発癌と HB コア関連抗原への治療効果への影響. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2 東京
- 70) 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルスゲノム, および IL28B SNP 解析を用いた HCV 肝病態の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.3 東京
- 71) 進藤浩子, 前川伸哉, 小馬瀬一樹, 門倉 信, 末木良太, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. HCV replicon における IFN λ の HCV 増殖抑制効果および遺伝子誘導の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.3 東京
- 72) 小林祥司, 坂本 穰, 川上 智, 村岡 優, 小松信俊, 高橋 英, 中山康弘, 井上泰輔, 榎本信幸. 新しい国際基準に基づいた自己免疫性肝炎の再検討. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.3 東京
- 73) 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. 肝細胞癌治療の実際とテーラーメイド医療の可能性. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2 東京
- 74) 雨宮史武, 辰巳明久, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 本杉宇太郎, 佐野勝廣, 荒木 力, 榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌リスクの評価. 第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6.2 東京
- 75) 坂本 穰, 飯田龍一, 榎本信幸. 地域がん登録からみた肝癌の実態と専門医による個別化医療の可能性. 第 47 回日本肝臓学会総会(ポスター) 2011.6.3 東京
- 76) 中山康弘, 坂本 穰, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. アルコール性管細胞癌の臨床的特徴とファイブロスキャンによる高危険群の抽出. 第 47 回日本肝臓研究会(ワーク) 2011.7.28 静岡
- 77) 雨宮史武, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. Budd-chiari 症候群から HCC を発症した一例. 第 47 回日本肝臓研究会(ワーク) 2011.7.29 静岡
- 78) 坂本 穰, 中山康弘, 小林祥司, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の特徴. 第 47 回日本肝臓研究会(ワーク) 2011.7.28 静岡
- 79) 井上泰輔, 小松信俊, 雨宮史武, 進藤邦明, 中山康弘, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の特徴. 第 47 回日本肝臓研究会(ワーク) 2011.7.29 静岡
- 80) 坂本 穰, 中山康弘, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. C 型慢性肝炎の IFN 治療後に発癌した肝癌の疫学的・ウイルス学的検討. 第 47 回日本肝臓研究会(ワーク) 2011.7.28 静岡
- 81) 三浦美香, 前川伸哉, 門倉 信, 末木良太, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 植竹智義, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シーケンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. 第 47 回日本肝臓研究会(シンポ) 2011.7.29 静岡
- 82) 進藤邦明, 小松信俊, 雨宮史武, 中山康弘, 井

- 上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 高感度 AFP-L3 を使用した肝発癌、再発予測の検討. 第 47 回日本肝癌研究会(シンポ) 2011.7.29 静岡
- 83) 中山康弘, 坂本 穰, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 血管近傍病変に対する RFA-根治性と安全性のバランス. 第 47 回日本肝癌研究会(ビデオ) 2011.7.29 静岡
- 84) 吉田貴史, 雨宮史武, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. Sonazoid 造影超音波を用いた肝細胞癌 RFA 後の治療効果判定. 第 47 回日本肝癌研究会(ポスター) 2011.7.28 静岡
- 85) 小松信俊, 中山康弘, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 肝細胞癌に対する RFA における Volume navigation system(V-navi)の有用性. 第 47 回日本肝癌研究会(ポスター) 2011.7.28 静岡
- 86) 本杉宇多郎, 市川智章, 松田政徳, ムヒ アリ, 佐野勝廣, 曹 博信, 榎本信幸, 藤井秀樹, 荒木 力. 肝細胞癌の MR 拡散強調像:外科切除後の早期再発および予後予測のバイオマーカーとして. 第 47 回日本肝癌研究会(ポスター) 2011.7.28 静岡
- 87) 津久井雄也, 望月 仁, 川上 智, 久野 徹, 深澤佳満, 岩本史光, 廣瀬純穂, 吉田貴史, 細田健司, 鈴木洋司, 星野裕治, 細田和彦, 小嶋裕一郎, 廣瀬雄一, 三井照夫, 進藤邦明, 松田政徳, 矢川彰治, 俵 章夫, 小林正史, 小西利幸, 山崎貴久, 高橋正一郎, 藤井秀樹, 榎本信幸, 小俣政男. Sorafenib 投与例の Child-pugh score と生存期間の検討. 第 47 回日本肝癌研究会(ポスター) 2011.7.28 静岡
- 88) 津久井雄也, 望月 仁, 川上 智, 久野 徹, 深澤佳満, 岩本史光, 廣瀬純穂, 吉田貴史, 細田健司, 鈴木洋司, 星野裕治, 細田和彦, 小嶋裕一郎, 廣瀬雄一, 三井照夫, 進藤邦明, 松田政徳, 矢川彰治, 俵 章夫, 小林正史, 小西利幸, 山崎貴久, 高橋正一郎, 藤井秀樹, 榎本信幸, 小俣政男. Sorafenib 投与例における全生存期間に寄与する因子;治療前パラメーターからの検討. 第 47 回日本肝癌研究会(ポスター) 2011.7.28 静岡
- 89) 雨宮史武, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 症例. 第 47 回日本肝癌研究会(治療) 2011.7.29 静岡
- 90) 中山康弘, 大西 洋, 榎本信幸. 進行肝臓に対する放射線治療の役割. JDDW2011(シンポ) 2011.10.20 福岡
- 91) 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルス肝炎ネットワークの構築と診療均てん化への取り組み. JDDW2011(パネル) 2011.10.20 福岡
- 92) 小松信俊, 雨宮史武, 榎本信幸. EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈する欠乏性結節の治療方針. JDDW2011(ワーク) 2011.10.20 福岡
- 93) 三浦美香, 前川伸哉, 門倉 信, 末木良太, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 植竹智義, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. 次世代シークエンサーを用いた肝発癌に関連する HCV 遺伝子変異の解析. JDDW2011(ポスター) 2011.10.20 福岡
- 94) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析から見た PEG-IFN+RBV 療法と protease 阻害剤の適応の検討. JDDW2011(シンポ) 2011.10.21 福岡
- 95) 雨宮史武, 井上泰輔, 榎本信幸. 当科おける非 B 非 C 肝硬変の実態. JDDW2011(特企) 2011.10.21 福岡
- 96) 小馬瀬一樹, 前川伸哉, 進藤浩子, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 中山康弘, 坂本 穰, 榎本信幸. HCV の PEG-IFN+RBV 治療効果と関連する宿主免疫としての cytokine の同定. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 97) 中山康弘, 坂本 穰, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. RFA 後に局所再発に関わる因子と脈管近傍病変に対する治療の標準化. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 98) 横田雄大, 坂本 穰, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 榎本信幸. 腹部超音波検査による肝がん検診. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 99) 辰巳明久, 高野伸一, 深澤光晴, 門倉 信, 進藤浩子, 高橋 英, 佐藤 公, 榎本信幸. 自己免疫性膵炎ステロイド治療例における再燃予測の検討. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 100) 進藤邦明, 小松信俊, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 肝硬変を用いた肝臓高リスク群の囲い込み. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 101) 進藤浩子, 前川伸哉, 小松信俊, 小馬瀬一樹, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. HCV replicon における IFNλ の HCV 増殖抑制効果および遺伝子誘導の検討. JDDW2011(ポスター) 2011.10.21 福岡
- 102) 進藤邦明, 小松信俊, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 初発肝細胞癌の腫瘍径とサーベイランス期間の検討. JDDW2011(ポスター) 2011.10.22 福岡
- 103) 中嶋奈津子, 中山康弘, 早川 宏, 辰巳明久, 小松信俊, 三浦美香, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. C 型慢性肝炎ウイルス学的著効(SVR)後に発症した肝内胆臓癌の2例. 第 49 回日本消化器病学会甲信

- 越支部例会、第 71 回日本消化器内視鏡学会甲信越地方会合同地方会 2011.11.12 新潟
- 104) 辰巳明久, 北村敬利, 岩本史光, 高橋 英, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. ARFI(Acoustic Radiation Force Impulse)法を用いた肝硬度測定による非侵襲的肝線維化評価. 第 96 回日本消化器病学会総会(新潟) 2010.4.23
- 105) 前川伸哉, 三浦美香, 門倉 信, 末木良太, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 金山明日香, 大森高子, 雨宮史武, 進藤邦明, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. ウイルスゲノム解析による C 型肝炎病態および薬剤感受性の解析. 第 96 回日本消化器病学会総会(新潟) 2010.4.23
- 106) 坂本 穰, 進藤邦明, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. C 型慢性肝炎の診療ガイドラインの検証と個別化医療の可能性. 第 96 回日本消化器病学会総会(新潟) 2010.4.24
- 107) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Kadokura M, Sueki R, Amemiya F, Kitamura T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Characterization of protease inhibitor resistance mutations in untreated patients infected with genotype 1b HCV. EASL(45th Annual meeting of the European association for the study of the liver)WIEN, 2010.4.15
- 108) Maekawa S, Sueki R, Kanayama A, Miura M, Kadokura M, Komase K, Shindo H, Omori T, Amemiya F, Kitamura T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of the response to pegylated-interferon plus ribavirin therapy in chronic HCV-1b infection using comprehensive information of viral and host factors. EASL(45th Annual meeting of the European association for the study of the liver)WIEN, 2010.4.16
- 109) 三浦美香, 前川伸哉, 門倉 信, 末木良太, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 20 回抗ウイルス療法研究会 2010.5.20 熊本
- 110) 坂本 穰, 前川伸哉, 進藤浩子, 三浦美香, 門倉 信, 進藤邦明, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 岡田俊一, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノム解析からみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. 第 20 回抗ウイルス療法研究会 2010.5.20 熊本
- 111) 進藤浩子, 前川伸哉, 小馬瀬一樹, 末木良太, 門倉 信, 三浦美香, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 金子周一, 泉 並木, 榎本信幸. HCV プロテアーゼ阻害剤未投与例における HCV-NS3 領域変異の検索と PEG-IFN/RBV 治療効果の検討. 第 20 回抗ウイルス療法研究会 2010.5.20 熊本
- 112) 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみたインターフェロン治療効果と個別化医療の可能性. 第 46 回日本肝臓学会総会(シンポ) 2010.5.27 山形
- 113) 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. HCV 全アミノ酸解析を用いた PEG-IFN/RBV 併用治療反応性の包括的検討. 第 46 回日本肝臓学会総会(ワーク) 2010.5.27 山形
- 114) 小松信俊, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. 早期肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の有用性. 第 46 回日本肝臓学会総会(ワーク) 2010.5.27 山形
- 115) 進藤浩子, 前川伸哉, 小馬瀬一樹, 末木良太, 門倉 信, 三浦美香, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸, 朝比奈靖浩, 泉 並木, 中本安成, 本多政夫, 金子周一. HCV プロテアーゼ阻害剤未投与例における HCV-NS3 領域変異の検索と PEG-IFN/RBV 治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.27 山形
- 116) 佐藤光明, 土谷 薫, 朝比奈靖浩, 玉城信治, 田中智大, 平山慈子, 安井 豊, 細川貴範, 上田 研, 葛谷貞二, 中西裕之, 板倉 潤, 黒崎雅之, 泉 並木, 北村敬利, 榎本信幸. 肝細胞診断、治療における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の臨床的有用性. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.27 山形
- 117) 末木良太, 前川伸哉, 門倉 信, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 三浦美香, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. ラミブジン耐性を規定する HCV ゲノム領域の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.28 山形
- 118) 門倉 信, 前川伸哉, 末木良太, 三浦美香, 雨宮史武, 北村敬利, 植竹智義, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸, 中川美奈, 坂本直哉. ゲノム全解析による Genotype 2 型 HCV における治療効果規定の検索. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.28 山形
- 119) 小馬瀬一樹, 前川伸哉, 進藤浩子, 門倉 信, 末木良太, 三浦美香, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. HCV genotype 1b に対する PEG-IFN+ribavirin 併用療法における cytokine 発現の網羅的解析. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.28 山形
- 120) 三浦美香, 前川伸哉, 進藤浩子, 小馬瀬一樹, 末木良太, 門倉 信, 雨宮史武, 北村敬利, 植竹智義, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 46 回日本

肝臓学会総会 2010.5.28 山形

- 121) 雨宮史武, 進藤浩子, 前川伸哉, 金山明日香, 進藤邦明, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. IFN- γ による HCV 増殖抑制効果. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.28 山形
- 122) 辰巳明久, 北村敬利, 岩本史光, 高橋 英, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. 非浸襲的肝繊維化の評価: ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). 第 46 回日本肝臓学会総会 2010.5.28 山形
- 123) 川上 智, 井上泰輔, 津久井雄也, 小松信俊, 雨宮史武, 中山康弘, 前川伸哉, 坂本 穰, 榎本信幸. 免疫抑制・化学療法により、再活性化した B 型肝炎の 4 例. 第 46 回日本消化器病学会甲信越支部例会 2010.6.12 甲府
- 124) 浅川幸子, 雨宮史武, 川上 智, 佐藤光明, 小松信俊, 進藤邦明, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. アルコール性肝障害として経過観察中に発症した急性 E 型肝炎の一例. 第 46 回日本消化器病学会甲信越支部例会 2010.6.12 甲府
- 125) 村岡 優, 小松信俊, 川上 智, 佐藤光明, 浅川幸子, 雨宮史武, 中山康弘, 井上泰輔, 坂本 穰, 榎本信幸. EOB-MRI の肝細胞相で低信号を呈した肝過形成結節に 1 例. 第 46 回日本消化器病学会甲信越支部例会 2010.6.12 甲府
- 126) 佐藤光明, 中山康弘, 北村敬利, 山崎貴弘, 橋本章吾, 川上 智, 村岡 優, 浅川幸子, 小松信俊, 進藤邦明, 雨宮史武, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 榎本信幸. 当科における進行肝細胞癌に対するソラフェニブ療法の治療経験. 第 46 回日本消化器病学会甲信越支部例会 2010.6.12 甲府
- 127) 中山康弘, 坂本 穰, 進藤邦明, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. HCC 定位照射の意義と効果. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 128) 進藤邦明, 井上泰輔, 雨宮史武, 北村敬利, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. 肝細胞癌初発診断時の大きさ、stage、治療と follow up 期間. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 129) 小松信俊, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. 早期肝細胞癌診断における Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査の有用性. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 130) 末木良太, 前川伸哉, 門倉 信, 三浦美香, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. エンテカビル市場導入後の B 型肝炎臨床の変化について. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 131) 辰巳明久, 北村敬利, 雨宮史武, 岩本史光, 進藤邦明, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌のリスクの評価. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 132) 高橋 英, 雨宮史武, 進藤邦明, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. HCC 定位照射の意義と効果. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 133) 佐藤光明, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 進藤邦明, 坂本 穰, 前川伸哉, 岡田俊一, 榎本信幸. Sonazoid 造影超音波検査を用いた肝細胞癌 TACE 後の治療効果判定の検討. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 134) 三浦美香, 前川伸哉, 末木良太, 門倉 信, 小馬瀬一樹, 進藤浩子, 雨宮史武, 北村敬利, 井上泰輔, 坂本 穰, 岡田俊一, 榎本信幸. HCV ゲノム解析による肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域の検索. 第 46 回日本肝臓学会 2010.7.8 大阪
- 135) Hiroko Shindo, Shinya Maekawa, Ryota Sueki, Mika Miura, Makoto Kadokura, Kazuki Komase, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Nobuyuki Enomoto. Characterization of Protease Inhibitor Resistance Mutations in Untreated Patients Infected with Genotype 1b Hepatitis C Virus. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Sep.10-14, 2010 Yokohama
- 136) Shinya Maekawa, Ryouta Sueki, Asuka Kanayama, Mika Miura, Makoto Kadokura, Kazuki Komase, Hiroko Shindo, Takako Omori, Fumitake Amemiya, Takatoshi Kitamura, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Syun-ichi Okada, Nobuyuki Enomoto. Analysis of the early response and the final outcome to pegylated-interferon plus ribavirin therapy in chronic HCV-1b infection using comprehensive information of viral and host factors. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Sep.10-14, 2010 Yokohama
- 137) Kazuki Komase, Shinya Maekawa, Hiroko Shindo, Makoto Kadokura, Ryota Sueki, Mika Miura, Kuniaki Shindo, Fumitake Amemiya, Yasuhiro Nakayama, Taisuke Inoue, Sakamoto Minoru, Nobuyuki Enomoto. Extensive analysis of serum cytokines associated to the response in the PEG-IFN+RBV combination therapy in genotype 1b HCV infection. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses Sep.10-14, 2010 Yokohama