

- Mizukoshi E, Ikeda H, Zen Y, Takamura H, Wang XW, Kaneko S. *Hepatology*. 2012 Nov 23.[Epub ahead of print]
- 4) Association of changes in the gene expression profile of blood cells with the local tumor inflammatory response in a murine tumor model. Sakai Y, Tatsumi I, Higashimoto M, Seki A, Nasti A, Yoshida K, Kawaguchi K, Wada T, Honda M, Komura T, Kaneko S. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Nov 9;428(1):36-43.
 - 5) Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):721-728.
 - 6) Expression of chondroitin-glucuronate C5-epimerase and cellular immune responses in patients with hepatocellular carcinoma. Mizukoshi E, Fushimi K, Arai K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. *Liver Int*. 2012 Nov;32(10):1516-26.
 - 7) Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. *PLoS One*. 2012;7(6). e39175.
 - 8) No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. *BMC Med Genet*. 2012 Jun; 13: 47.
 - 9) Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development. Okada H, Honda M, Campbell JS, Sakai Y, Yamashita T, Takebuchi Y, Hada K, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Sunagozaka H, Tanaka T, Fausto N, Kaneko S. *Cancer Res*. 2012 Sep 1;72(17):4459-71.
 - 10) Guideline on the use of new anticancer drugs for the treatment of Hepatocellular Carcinoma 2010 update. Kaneko S, Furuse J, Kudo M, Ikeda K, Honda M, Nakamoto Y, Onchi M, Shiota G, Yokosuka O, Sakaida I, Takehara T, Ueno Y, Hiroishi K, Nishiguchi S, Moriwaki H, Yamamoto K, Sata M, Obi S, Miyayama S, Imai Y. *Hepatol Res*. 2012 Jun;42(6):523-542.
 - 11) Beneficial effect of branched-chain amino acid supplementation on glycemic control in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: implications for type 2 diabetes. Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, Ando H, Ueda T, Kato K, Misu H, Sunagozaka H, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. *Metabolism*. 2012 Oct;61(10):1388-94.

- 12) Coexpression network analysis in chronic hepatitis B and C hepatic lesions reveals distinct patterns of disease progression to hepatocellular carcinoma. He D, Liu ZP, Honda M, Kaneko S, Chen L. J Mol Cell Biol. 2012 Jun;4(3):140-52.
 - 13) Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in association with hTERT is a potential biomarker for hepatocellular carcinoma. Mizuno H, Honda M, Shirasaki T, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Liver Int. 2012 Aug;32(7):1146-55.
 - 14) Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies. Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, Shiomi S, Honda M, Kaneko S, Nakanuma Y. Clin Exp Immunol. 2012 Mar;167(3):532-42.
 - 15) Identification of blood biomarkers of aging by transcript profiling of whole blood. Nakamura S, Kawai K, Takeshita Y, Honda M, Takamura T, Kaneko S, Matoba R, Matsubara K. Biochem Biophys Res Commun. 2012 Feb 10;418(2):313-8.
 - 16) A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriaplatin) for hepatocellular carcinoma. Okusaka T, Kasugai H, Ishii H, Kudo M, Sata M, Tanaka K, Shioyama Y, Chayama K, Kumada H, Yoshikawa M, Seki T, Saito H, Hayashi N, Shiratori K, Okita K, Sakaida I, Honda M, Kusumoto Y, Tsutsumi T, Sakata K. Invest New Drugs. 2012 Oct;30(5):2015-25.
2. 学会発表
 - 1) Impaired Infiltration of Immune Regulatory Cells into Liver Lobules of Chronic Hepatitis C Patients with Interferon-Resistant IL28B Genotype. M. Honda, A. Sakai, T. Shirasaki, M. Nakamura, T. Yamashita, K. Arai, T. Shimakami, Y. Sakai, T. Yamashita, E. Mizukoshi, S. Kaneko. AASLD2012(63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2012)., Boston, U.S.A., 2012.
 - G. 知的所得権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な
遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：間野 修平 統計数理研究所 准教授
研究協力者：山田 隆行 統計数理研究所 特任助教
西野 穰 国立遺伝学研究所 特任研究員

分担研究課題：多型情報と臨床情報を統合した統計解析手法の開発

研究要旨：GWASでは非常に多数のSNPを調べるため、標準的な統計解析を適用することが難しい。標準的解析を行うためには、まず考慮すべきSNPを絞らざるをえない。本年度は、変量選択に関する昨年度の研究を受けた一層の検討と、全ゲノムを対象とする検定における偽陽性の評価の二点を目的として研究を実施した。その結果、Elastic net+stability selection による変量選択について、GWAS のデータサイズに耐える仕様で実装し、不完全浸透や表型模写があったとしても症例対照研究は著しく偽陽性を減らすことを示し、その期待値を計算する手続きを与えた。

A. 研究目的

GWASでは非常に多数のSNPを調べるため、標準的な統計解析を適用することが難しい。臨床的変量を組み合わせて、予測モデルの作成、交互作用の検定、グラフィカルモデルの推定など標準的解析を行うためには、まず考慮すべきSNPを絞らざるをえない。回帰モデルによる変量選択については、情報量基準によるステップワイズ法が標準的であるが、変量が非常に多く、いくつかの寄与を持つ変量があり、個々の寄与は強くない、というGWASにおいて想定される状況では、ステップワイズ法による変量選択は困難であることが指摘されており、L1正則化回帰を用いることが標準的である。

昨年度は、既存のデータについて、L1正則化回帰による変量選択とガウシアン・グラフィカルモデルの推定を実施し、それらの有効性を確認した。しかし、L1正則化回帰により選択される変量は、リサンプリング標本、層別化標本などにおいて再現性が低いことが観察された。そこで、本年度は、
1) 変量選択に関する一層の検討と、2)

全ゲノムを対象とする検定における偽陽性の評価の二点を目的とした。

B. 研究方法

1) 変量選択に関する検討。正則化回帰は、回帰係数にペナルティ項をつけ、回帰係数が小さくなる偏りを導入することで、推定量の分散を抑えて誤差の削減を図る手法である。特に、本年度の研究では、既存のデータについて、0にする傾向の強いL1正則化（LASSO）に合わせて古典的なL2正則化を用いるelastic net正則化を実施した。さらに、選択されるSNPの再現性を検証するための手法として、リサンプリング標本に対して変量選択を繰り返し行い、そのコンセンサスを検証するstability selection を実施した。

2) 全ゲノムを対象とする検定における偽陽性の評価。本年度の研究においては、理論的検討を容易にするために、メンデル性の疾患について、配列データが得られている状況を想定した。標本における変異型の頻度のヒストグラムを「頻度スペクトラム」とよぶ。この性質は測度値拡散過程に

よるモデリングによりよく知られている。そこで、頻度スペクトラムを前提とし、GWAS において想定される非血縁の患者、健常者の二標本が得られたとき、疾患に関連が検出される SNP の数の期待値を考察した。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮として、解析に供するデータを使用することについて、データを取得する各参加機関、分担者が所属する統計数理研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。

C. 研究結果

1) 変量選択に関する検討。既存のデータについては、ある箇所の SNP が elastic net によって選択されたものの、性別で層別化すると有意な関連は観察できず、実際、stability selection によると、安定して選択されることはなかった。ただし、関連が強いものは複数あるため、アルゴリズムに一層の工夫が必要と考えられた。本年度の研究で実施した Elastic net+stability selection による変量選択について、GWAS のデータサイズに耐える仕様で実装したソフトウェアを株式会社 BITS と共同で開発した。結果は来年度の上旬を目途に国際専門誌に投稿する予定で準備を進めているところである。

2) 全ゲノムを対象とする検定における偽陽性の評価。非血縁患者のみの場合から始めて、非血縁健常者、同胞、不完全浸透や表型模写などについて、網羅的に検討した。統計学的に興味深い点は、分割表の検定と同型の問題であることであった。結果として、不完全浸透や表型模写があったとしても、症例対照研究は偽陽性を著しく減らすことが分かった。結果は専門国際誌に投稿した。

D. 考察

本年度は、まだデータが得られていない状況のため方法論の検討のみを行ったけれども、来年度は、本年度までに確立した方

法論を実際のデータに適用し、さらにデータベースの網羅的統計解析の手続きを確立することを目指す予定である。

E. 結論

1) 変量選択に関する検討。Elastic net+stability selection による変量選択について、GWAS のデータサイズに耐える仕様で実装したが、アルゴリズムに一層の工夫が必要と考えている。

2) 全ゲノムを対象とする検定における偽陽性の評価。不完全浸透や表型模写があったとしても、症例対照研究は非常に偽陽性を減らす効果があることが分かり、それらの期待値を計算する手続きを与えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nishino, J. and Mano, S. “Expected number of selected SNVs in filtering approaches”, special issue of Statistical Analysis of Biomarkers for Personalized Medicine in *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, submitted.

（著書）間野修平、西野穰「遺伝性疾患のモデルとその意義」太田博樹編「ヒトは病気とともに進化した」勁草書房、印刷中。

2. 学会発表

なし

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な
遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：鈴木 哲朗 浜松医科大学医学部感染症学講座 教授

分担研究課題：ウイルス因子の解析：細胞分化度が HBV 複製に及ぼす影響

研究要旨：ウイルス側の遺伝要因解析の一環として、宿主肝臓細胞の分化度の違いが HBV 複製許容性に影響するかを解析する。肝がん細胞 Huh7 のリプログラミング化によってオーバル様細胞を樹立した。HBV 遺伝子型 A と C を導入したところ、この細胞株は HBV 複製許容性を維持していた。肝由来細胞の分化度が、複製する HBV population、適応変異などに影響するかの解析に有用と思われる。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染、病態進展、治療薬応答性などに関与する宿主側及びウイルス側の両遺伝要因が明らかとなることにより新たな診断技術、治療法の開発へ繋がることを期待される。

ウイルス側の遺伝要因解析の一環として、宿主肝臓細胞の分化度の違いが HBV 複製許容性に影響するかを解析する。本年度はヒト肝癌細胞のリプログラミング化が HBV 複製に及ぼす影響を調べた。

B. 研究方法

リプログラミング因子 OCT3/4, SOX2, KLF4, LIN28, NANOG の遺伝子をそれぞれ有するレンチウイルスベクターをレトロネクシン法により高効率にヒト肝癌細胞株 Huh7 に導入し、アルカリフォスファターゼ陽性細胞クローンを選択した (Hdo#17, Hdo#23)。得られた細胞株の生物学的性質を明らかにするため、種々の未分化細胞マーカー、肝機能マーカー等の遺伝子、タンパク質の発現を定量 RT-PCR、ELISA 法等で測定した。

HBV 遺伝子型 A と C の 1.24 倍長ゲノムを含むプラスミド (pUCHB-Ae, pUCHB-CAT) は国立国際医療研究センター溝上先生より分与された。両プラスミドを Hdo#17,

Hdo#23 及び parental の Huh7 細胞へトランスフェクションし、経時的に培養上清を回収し、ELISA 法により HBe 抗原、HBs 抗原を測定した。

C. 研究結果

フィーダー細胞非存在下においても安定に増殖可能な樹立細胞クローン #17 と #23 について分化度、未分化度を精査したところ、親細胞の Huh7 に比べ、アルブミン、 α フェトプロテインの発現が低下し、一方、胆管上皮細胞マーカーの EpCAM、CK19 の発現は顕著に亢進していた。アルブミン、 α フェトプロテインの発現は低度ながら認められること、肝芽細胞マーカーの Dlk は陰性であることなどを総合して、樹立した細胞株は肝実質細胞及び胆管上皮細胞の両方向への分化誘導が可能なオーバル細胞に類似した性状を有する細胞であると考えられた。そこで、Huh7 由来オーバル様細胞 (Huh7-derived oval-like cell) Hdo と名付けた。

この Hdo 細胞が HBV 複製を許容するかを明らかにするため、Hdo 細胞 #17 と #23 クローンまた Huh7 細胞に HBV 発現プラスミド pUCHB-Ae, pUCHB-CAT をトランスフェクションし、3、5、7 日後の培養上清中の HBe 抗原、HBs 抗原を測定した。興味深いこと

に、HBV 抗原レベルは Huh7 細胞に比べ両 Hdo 細胞の方が高い傾向が認められた。例えば、トランスフェクション 3 日後の HBe 抗原は遺伝子型 A, C とも Huh7 細胞の約 1.5 倍、HBs 抗原では Huh7 細胞の 3~5 倍高値であった。なお、遺伝子導入効率も Hdo 細胞、Huh7 細胞で明らかな差は認められていない。

D. 考察

樹立した Hdo 細胞は、肝実質細胞、胆管上皮細胞へ誘導可能な bipotential な性質を有するオーバル細胞（成体肝幹細胞とも呼ばれる）に近似していた。HBV、HCV の遺伝子が効率よく複製する Huh7 細胞をリプログラミング化することによりウイルス許容性が変化するかを調べたところ、Hdo 細胞は Huh7 細胞と同等かそれ以上に HBV 複製を許容できる可能性が示された。ちなみに、HCV について同様の解析を行ったところ Hdo 細胞では完全に遺伝子複製できなくなることがわかった。次年度は、Huh7 細胞と Hdo 細胞で複製する HBV 遺伝子の配列変化を種々の HBV 遺伝子型について解析する予定である。さらに、Hdo 細胞から肝実質細胞へ分化誘導することにより HBV 複製、複製 HBV 遺伝子の population がどのように変化するかを明らかにしたい。

癌細胞のリプログラミング化は必ずしも一般的ではないが、胃癌、肺癌ではリプログラミング化操作によって癌原性が低下するとの報告がある。予備的ながらヌードマウス移植実験から、Hdo 細胞は腫瘍増殖度が低下することを見出している。

E. 結論

肝がん細胞のリプログラミング化によってオーバル様細胞を樹立した。この細胞株は HBV 複製許容性を維持していた。細胞分化が、複製する HBV population、適応変異などに影響するかの解析に有用と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B型肝炎ウイルス感染の病態別における宿主因子等について、網羅的な
遺伝子解析を用い、新規診断法及び治療法の開発を行う研究

分担研究者：田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
研究協力者：松浦健太郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究医
村上 周子 名古屋市立大学大学院医学研究科 助教

分担研究課題：ウイルスマーカーの臨床的有効性評価

研究要旨：全国多施設共同研究により、HBs抗原陽性の肝がん患者80例と、年齢を一致させた非肝がん患者（無症候性キャリア、慢性肝炎）100例をコントロールとして、ウイルス遺伝子解析を行った。結果：男性の割合、genotype Cの割合、C1653T変異およびA1762T/G1764A変異が肝がん患者で有意に高かった（ $p<0.01$ ）。これらは、従来から肝がんとの関連性が報告されているウイルス変異である。今後は宿主因子と組み合わせることで、より精度の高い診断が期待される。

A. 研究目的

本研究班の目的は、B型肝炎ウイルス感染に起因する各種の病態形成に関わる宿主（ヒト）因子を網羅的ゲノム解析により同定し、新たな診断法や治療法の開発に寄与することにある。分担研究として、同一個体内でのウイルスゲノムの解析や遺伝子機能解析も実施することにより、各種病態形成に関わる宿主遺伝要因間や宿主遺伝要因とウイルス因子間の相互作用も明らかにすることである。

B. 研究方法

全国多施設共同研究により、検体とその検体についての臨床データおよび患者様情報（付帯情報）の収集を行った。各施設において検体とデータは、連結可能な匿名化を行った上で提出頂いた。HBs抗原陽性の肝がん患者80例検体と、年齢を一致させた非肝がん患者（無症候性キャリア、慢性肝炎）100例をコントロールとして、検体を採取、DNA抽出、ウイルス遺伝子配列を決定し、肝がん特異的変異の有無を検索した。

（倫理面への配慮）

ヒト由来試料の解析にあたり、新規試料については必ずインフォームドコンセントを取得し、既存試料についてはインフォームドコンセントの取得されたもののみを取り扱い、解析データの公表に際しては個人情報保護を徹底する。

C. 研究結果

HBs抗原陽性の肝がん患者80例検体と、年齢を一致させた非肝がん患者（無症候性キャリア、慢性肝炎）100例をコントロールとして、ウイルス遺伝子解析を行った。C1653T変異及びA1762T/G1764A変異が肝がん患者で有意に高かった（ $p<0.01$ ）。

D. 考察

従来から報告されている、エンハンサーIIに存在するC1653T変異およびコアプロモーター領域のA1762T/G1764A変異が発がんに関連していること、肝がん患者にgenotype Cの割合が高いことが示された。今後は宿主因子と組み合わせることで、より精度の高い診断が期待される。

E. 結論

今回の日本人集団において、肝がんに関連するウイルス因子が同定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, Sugiyama M, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Fuminaka S, Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. *J Viral Hepat.* 2012 in press.
 - 2) Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H, Tokunaga K, Tanaka Y, Sugiyama M, Mizokami M, Muroyama R, Tateishi R, Omata M, Koike K, Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Soluble MICA and a MICA Variation as Possible Prognostic Biomarkers for HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One.*, 7 (9):e44743, 2012.
 - 3) Du D, Zhu X, Kuno A, Matsuda A, Tsuruno C, Yu D, Zhang Y, Ikehara Y, Tanaka Y, Zhang X, Narimatsu H. Comparison of LecT-Hepa and FibroScan for assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus infected patients with different ALT levels. *Clin Chim Acta.*, 413 (21-22): 1796-9, 2012.
 - 4) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.*, 7 (6): e39175, 2012.
 - 5) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. *BMC Med Genet.*, 13:47, 2012.
 - 6) Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. *PLoS One.*, 7 (6):e38241, 2012.
 - 7) Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Reheem HB, Khan A, Mizokami M. Multiple intra-familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in north-eastern Egypt. *J Med Virol.*, 84 (4):587-95, 2012.
 - 8) 新海登, 田中靖人, 杉山真也, 溝上雅史. 【B型肝炎の抗ウイルス療法の進歩と耐性】核酸アナログ耐性変異パターン解析とその対策. *消化器内科*. 2012; 54(5): 582-585.
- ### 2. 学会発表
- 1) Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. The influence of specific mutations observed in core promoter region of HBV genotype D1 on viral replication. 2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Sept. 22-25, 2012. Oxford.
 - 2) Iio E, Watanabe T, Tanaka Y, Matsuura K, Shinkai N, Nojiri S, Joh T. Characteristics of anti-HBs titers by gender and age in HBV-resolved patients. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 9-13, 2012. Boston.
 - 3) Nishida N, Mawatari Y, Sugiyama M, Murata K, Korenaga M, Masaki N, Tokunaga K, Mizokami M, Sawai H, Mawatari Y, Yamaoka M, Tanaka Y, Matsuura K, Han K. Meta-analysis identifies the association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance widely in East-Asian populations. The 63rd Annual Meeting of the American

Association for the Study of Liver Diseases.
Nov. 9-13, 2012. Boston.

- 4) 新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, 溝上雅史. B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討～中止後長期観察例、プレコア/コアプロモーター変異をふまえて～. 第 48 回日本肝臓学会総会. 平成 24 年 6 月 7 日～8 日. 石川.
- 5) 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, 溝上雅史, 徳永勝士. HBV 陽性肝癌における感受性候補 SNP の東アジア集団での検証. 第 21 回日本組織適合性学会大会. 平成 24 年 9 月 15 日～17 日. 東京.
- 6) 澤井裕美, 西田奈央, 松田浩一, 馬渡頼子, 田中靖人, 溝上雅史, 徳永勝士. 中国集団における B 型肝炎由来肝癌感受性 SNP の東アジア集団での検証. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.
- 7) 西田奈央, 田中靖人, 澤井裕美, 杉山真也, 馬渡頼子, 徳永勝士, 溝上雅史. 日本人および韓国人における B 型肝炎慢性化、B 型肝炎ウイルス排除を規定する

HLA-DP 遺伝子の同定. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.

- 8) 飯尾悦子, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. B 型肝炎既往感染患者における HBs 抗体価の性差. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.
- 9) 杉山真也, 田中靖人, 中西真, 溝上雅史. HBV 遺伝子型 D1 型に特異的なコアプロモーター変異 (G1757A/G1764T/C1766G) の機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 平成 24 年 11 月 13 日～15 日. 大阪.

G. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻・号	ページ	出版年
* <u>Nishida N</u> , Mawatari Y, Sageshima M, <u>Tokunaga K</u> .	Highly Parallel and Short-Acting Amplification with Locus-Specific Primers to Detect Single Nucleotide Polymorphisms by the DigiTag2 Assay.	PLoS One.	7(1)	e29967	2012
*Sawai H, <u>Nishida N</u> , Mbarek H, <u>Matsuda K</u> , Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, <u>Mochida S</u> , Watanabe M, <u>Kurosaki M</u> , Asahina Y, Izumi N, <u>Honda M</u> , Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, <u>Hino K</u> , Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , <u>Tokunaga K</u> .	No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations.	BMC Med Genet	13	47	2012
* <u>Nishida N</u> , Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, <u>Kurosaki M</u> , Asahina Y, <u>Mochida S</u> , Watanabe M, Tanaka E, <u>Honda M</u> , Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, <u>Hino K</u> , Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, <u>Tanaka Y</u> , <u>Tokunaga K</u> , <u>Mizokami M</u> .	Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.	PLoS One	7(6)	e39175	2012
*Kumar V, Yi Lo PH, Sawai H, Kato N, Takahashi A, Deng Z, Urabe Y, Mbarek H,	Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for	Plos One	7(9)	E44743	2012

<u>Tokunaga K</u> , <u>Tanaka Y</u> , Sugiyama M, <u>Mizokami M</u> , Muroyama R, Tateishi R, Omata M, <u>Koike K</u> , Tanikawa C, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, <u>Matsuda K</u> .	HBV-induced hepatocellular carcinoma.				
* <u>Kawashima M</u> , Ohashi J, <u>Nishida N</u> , <u>Tokunaga K</u>	Evolutionary analysis of classical HLA class I and II genes suggests that recent positive selection acted on DPB1*04:01 in Japanese population.	PLoS One	7(10)	e46806	2012
* <u>Nakamura M</u> , <u>Nishida N</u> , Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, <u>Honda M</u> , Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, <u>Taketomi A</u> , Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, <u>Yatsuhashi H</u> , Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, <u>Mizokami M</u> , Nakanuma Y, <u>Tokunaga K</u> , Ishibashi H.	Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population.	Am J Hum Genet.	91(4)	721-728	2012

澤井裕美、 <u>徳永勝士</u>	ゲノム多様性と感染症	細胞	243(6)	555-560	2013
川嶋実苗、 <u>徳永勝士</u>	よくわかるゲノムワイド 関連解析②: GWAS を読む - 質の管理	医学のあ ゆみ		555-560	2012
<u>徳永勝士</u>	よくわかるゲノムワイド 関連解析③: GWAS の今後の課題	医学のあ ゆみ		934-936	2012
新海登, <u>田中靖人</u> , 杉山真也, <u>溝上雅史</u> .	【B型肝炎の抗ウイルス療法 の進歩と耐性】 核酸アナ ログ耐性変異パターン 解析とその対策	消化器内 科	54(5)	582-585	2012
Anai Y, Ochi H, Watanabe S, Nakagawa S, Kawamura M, <u>Gojobori T</u> , Nishigaki K.	Infectious Endogenous Retroviruses in Cats and Emergence of Recombinant Viruses	J. of Virology	86 (16)	8634-44	2012
Saeed M, Gondeau C, Hmwe S, Yokokawa H, Date T, Suzuki T, Kato T, Maurel P, <u>Wakita T</u> .	Replication of hepatitis C virus genotype 3a in cultured cells.	Gastroenterology.	144(1)	56-58.e7	2013
Date T, Kato T, Kato J, Takahashi H, Morikawa K, Akazawa D, Murayama A, Tanaka-Kaneko K, Sata T, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , <u>Wakita T</u> .	Novel cell culture-adapted genotype 2a hepatitis C virus infectious clone.	J Virol.	86(19)	10805-20.	2012
Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, <u>Wakita T</u> , Suzuki T.	Visualization and measurement of ATP levels in living cells replicating hepatitis C virus genome RNA.	PLoS Pathog.	8(3)	e1002561.	2012
Date T, Morikawa K, <u>Tanaka Y</u> , Tanaka-Kaneko K, Sata T, <u>Mizokami M</u> , <u>Wakita T</u> .	Replication and infectivity of a novel genotype 1b hepatitis C virus clone.	Microbiol Immunol.	56(5)	308-17.	2012
Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H.	Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver.	Med Sci Monit.	18(12)	CR 698-705	2012
*Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E.	Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42(12)	1168-74	2012

Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, <u>Yatsuhashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M.	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160(6)	443-4	2012
* <u>Matsumoto A</u> , Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, <u>Tanaka Y</u> , Shinkai N, Hige S, <u>Yatsuhashi H</u> , Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, <u>Yokosuka O</u> , Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H.	Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	42(2)	139-49	2012
* <u>Matsumoto A</u> , Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S	Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection.	J Gastroenterol.	47	1006-1013	2012
Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Imazeki F, <u>Yokosuka O</u> .	Knockdown of receptor-interacting serine/threonine protein kinase-2 (RIPK2) affects EMT-associated gene expression in human hepatoma cells.	Anticancer Res.	32(9)	3775-83.	2012
*Wu S, Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Tanaka T, Arai M, Roger T, Shirasawa H, Nomura F, <u>Yokosuka O</u> .	Hepatitis B virus e antigen physically associates with receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2 and regulates IL-6 gene expression.	J Infect Dis.	206(3)	415-20.	2012
Suzuki E, Chiba T, Zen Y, Miyagi S, Tada M, Kanai F, Imazeki F, Miyazaki M, Iwama A, <u>Yokosuka O</u> .	Aldehyde dehydrogenase 1 is associated with recurrence-free survival but not stem cell-like properties in hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res.	42(11)	1100-11.	2012
Yan J, Kanda T, Wu S, Imazeki F, <u>Yokosuka O</u> .	Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan.	Hepatol Res.	42(10)	974-81.	2012

*Hamaoka K, Nagoshi S, Sugawara K, Naiki K, Uchida Y, Inao M, Nakayama N, Fujiwara K, <u>Mochida S.</u>	SNPs in the Promoter Region of Osteopontin Gene as a Possible Host Factor for Sex Difference in Hepatocellular Carcinoma Development in Patients with HCV.	Hepatol Int	in press		
Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, <u>Mochida S</u> , Onishi S, Tsubouchi H	Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis and Late Onset Hepatic Failure in Japan: Summary of the Annual Nationwide Survey between 2004 and 2009	Hepatol Res	in press		
Sugawara K, Nakayama N, <u>Mochida S.</u>	Acute Liver failure in Japan: Definition, Classification, and Prediction of the Outcome.	J Gastroenterol	47	849-861	2012
*Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, <u>Mochida S.</u>	Algorithm to Determine the Outcome of Patients with Acute Liver Failure; a Data Mining Analysis Using Decision Trees.	J Gastroenterol	47	664-677	2012
Naiki T, Nakayama N, <u>Mochida S</u> , Oketani M, Takikawa Y, Suzuki K, Tada S, Yano K, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H.	Novel Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver Transplantation.	Hepatol Res	42	8-75	2012
Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Nakayama N, Oketani M, Umeshita K, Umemoto S, <u>Mochida S</u> , Tsubouchi H, Kokudo N.	Outcomes after Living Liver Transplantation for Acute Liver Failure in Japan: Results of a Nationwide Survey.	Liver Transplant	18	1069-1077	2012.
Imai Y, Chikayama T, Makazawa M, Watanabe K, Ando S, Mizuno Y, Yoshino K, Sugawara K, Hanaoka K, Fujimori K, Inao M, Nakayama N, Oka M, Nagoshi S, <u>Mochida S.</u>	Usefulness of Miriplatin as an Anticancer Agent for Transcatheter Arterial Chemoembolization in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma.	J Gastroenterol	47	179-186	2012
Liu Y, Higashitsuji H, Higashitsuji H, Itoh K, Sakurai T, <u>Koike K</u> , Hirota K, Fukumoto M, Fujita J.	Overexpression of gankyrin in mouse hepatocytes induces hemangioma by suppressing factor inhibiting hypoxia-inducible factor-1 (FIH-1) and activating hypoxia-inducible factor-1.	Biochem Biophys Res Commun	in press		

Hikita H, Enooku K, Satoh Y, Yoshida H, Nakagawa H, Masuzaki R, Tateishi R, Soroida Y, Sato M, Suzuki A, Gotoh H, Iwai T, Yokota H, <u>Koike K</u> , Yatomi Y, Ikeda H.	Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor for sustained responses to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1	Hepatol Res	in press		
*Urabe Y, Ochi H, Kato N, Kumar V, Takahashi A, Muroyama R, Hosono N, Otsuka M, Tateishi R, Lo PH, Tanikawa C, Omata M, <u>Koike K</u> , Miki D, Abe H, Kamatani N, Toyota J, Kumada H, Kubo M, Chayama K, Nakamura Y, <u>Matsuda K</u>	A genome-wide association study of HCV induced liver cirrhosis in the Japanese population identifies novel susceptibility loci at MHC region	J Hepatol	in press		
Gotoh H, Enooku K, Soroida Y, Sato M, Hikita H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, Yamazaki T, <u>Koike K</u> , Yatomi Y, Ikeda H	Perihepatic lymph node enlargement observed at a general health examination: A cross-sectional study	Hepatol Res	in press		
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, <u>Koike K</u> , Hayashi N, Kumada H	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B	Hepatol Res	in press		
Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, Tagawa K, Omata M, <u>Koike K</u>	The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone	Scientific WorldJournal	in press		
Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Okamoto K, Iso-O N, Matsushima T, <u>Koike K</u> , Tsukamoto K	Modulation of lipid metabolism with the over-expression of NPC1L1 in mice liver	J Lipid Res	in press		
*Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Hikiba Y, Obi S, Goto T, Kang YJ, Maeda S, Yoshida H, Omata M, Asahara H, <u>Koike K</u>	MicroRNA-140 acts as a liver tumor suppressor by controlling NF- κ B activity by directly targeting DNA methyltransferase 1 (Dnmt1) expression.	Hepatology	57	162-170	2013

Hikita H, Nakagawa H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Yoshida H, Omata M, Soroida Y, Sato M, Gotoh H, Suzuki A, Iwai T, Yokota H, <u>Koike K</u> , Yatomi Y, Ikeda H	Perihepatic lymph node enlargement is a negative predictor of liver cancer development in chronic hepatitis C patients	J Gastroenterol	in press		
Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, <u>Koike K</u>	Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C	J Gastroenterol	in press		
Okushin K, Asaoka Y, Fukuda I, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Mikami S, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Yoshida H, <u>Koike K</u>	IGF-II producing hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: metabolic complications and a foresight to molecular targeting therapy to the IGF signal	Case Rep Gastroenterol	6(3)	784-789	2012
*Yanagimoto S, Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Kato M, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, <u>Koike K</u>	Chronic hepatitis B in patients coinfectd with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis	J Infect Chemother	18(6)	883-890	2012
Ikeda H, Enooku K, Ohkawa R, <u>Koike K</u> , Yatomi Y	Plasma lysophosphatidic acid levels and hepatocellular carcinoma	Hepatology	57	417-418	2013
Shiina S, Tateishi R, Imamura M, Teratani T, Koike Y, Sato S, Obi S, Kanai F, Kato N, Yoshida H, Omata M, <u>Koike K</u>	Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors	Liver Int	32(9)	1434-1442	2012
*Uchino K, Obi S, Tateishi R, Sato S, Kanda M, Sato T, Arano T, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yamashiki N, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, <u>Koike K</u>	Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma	J Gastroenterol	47(10)	1152-1159	2012
Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Yoshida H, Matsuda S, <u>Koike K</u>	Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients	J Gastroenterol	47(10)	1125-1133	2012

Yoshikawa T, Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Kojima K, Yoshida H, <u>Koike K</u>	Silencing of microRNA-122 enhances interferon- α signaling in the liver through regulating SOCS3 promoter methylation	Sci Rep	2	637	2012
Nakagawa H, Isogawa A, Tateishi R, Tani M, Yoshida H, Yamakado M, <u>Koike K</u>	Serum gamma-glutamyltransferase level is associated with serum superoxide dismutase activity and metabolic syndrome in a Japanese population	J Gastroenterol	47(2)	187-194	2012
Soroida Y, Ohkawa R, Nakagawa H, Satoh Y, Yoshida H, Kinoshita H, Tateishi R, Masuzaki R, Enooku K, Shiina S, Sato T, Obi S, Hoshino T, Nagatomo R, Okubo S, Yokota H, <u>Koike K</u> , Yatomi Y, Ikeda H	Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence	J Hepatol	27(2)	330-336	2012
Takata A, Otsuka M, Yoshikawa T, Kishikawa T, Kudo Y, Goto T, Yoshida H, <u>Koike K</u>	A miRNA machinery component DDX20 controls NF- κ B via microRNA-140 function	Biochem Biophys Res Commun	420(3)	564-569	2012
Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Arano T, Uchino K, Enooku K, Goto E, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Ikeda H, Shiina S, Omata M, <u>Koike K</u>	Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography	World J Gastroenterol	18(12)	1385-1390	2012
Kudo Y, Tateishi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Asaoka Y, Ijichi H, Nagae G, Yoshida H, Aburatani H, <u>Koike K</u>	Loss of 5-hydroxymethylcytosine is accompanied with malignant cellular transformation	Cancer Sci	103(4)	670-676	2012
Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, Ikeda H, Akahane M, Shiina S, Omata M, Yoshida H, <u>Koike K</u>	Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma	J Gastroenterol	47(4)	47(4)	2012
Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, <u>Koike K</u>	Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors	Am J Gastroenterol	107(4)	569-577	2012

Enooku K, Tateishi R, Kanai F, Kondo Y, Masuzaki R, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Omata M, <u>Koike K</u>	Evaluation of molecular targeted cancer drug by changes in tumor marker doubling times	J Gastroenterol	47(1)	71-78	2012
*Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, <u>Sakamoto M</u> , Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: A cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol.	in press		2013
Fukuma M, Tanese K, Effendi K, Yamazaki K, Masugi Y, Suda M, <u>Sakamoto M</u> .	Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 regulates epithelial cell phenotype and survival of hepatocellular carcinoma cells.	Exp Cell Res.	319(3)	113-21	2013
*Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Masugi Y, Makino S, <u>Sakamoto M</u> .	Involvement of hepatocellular carcinoma biomarker, cyclase-associated protein 2 in zebrafish body development and cancer progression.	Exp Cell Res.	319(1)	35-44	2013
Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Kakisaka T, Tsuruga Y, Todo S, <u>Taketomi A</u> .	Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma.	World J Surg Oncol	14(10)	107	2012
*Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa JI, Kuroguchi M, Togashi T, Miura N, Nakanishi K, Kamachi H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Fujiyoshi M, <u>Taketomi A</u> , Nishimura S, Todo S.	Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis.	Hepatology	in press		2013
<u>Hino K</u> , Nishina S, Hara Y	Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence	Clin J Gastroenterol	5	251-6	2012
Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, <u>Hino K</u> , Nojima J.	Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors	Neurocrit Care	17	293-300	2012

Nakagawa M, <u>Sakamoto N</u> , Watanabe T, Nishimura-Sakurai Y, Onozuka Y, Azuma S, Kakinuma S, Nitta S, Kiyohashi K, Kusano-Kitazume A, Murakawa M, Yoshino K, Itsui Y, <u>Tanaka Y</u> , <u>Mizokami M</u> , Watanabe M, Ochanomizu Liver Conference Study Group	Association of ITPA gene variant and serum ribavirin concentration with blood cells decline in pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	Hepatol Int	in press		
Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, <u>Sakamoto N</u> , <u>Tanaka Y</u> , Nakamuta M	Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C.	J Med Virol	85(2)	250-260	2013
Kobayashi T, Hige S, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Nakanishi M, Ogawa K, Chuma M, <u>Sakamoto N</u> , Asaka M	Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	47(11)	1228-1237	2012
*Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Kurosaki M</u> , Enomoto N, Nitta S, <u>Sakamoto N</u> , Izumi N	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response	Hepatology	55(1)	20-29	2012
Ueda T, <u>Honda M</u> , Horimoto K, Aburatani S, Saito S, Yamashita T, Sakai S, Nakamura M, Takatori H, Sunagozaka H, Kaneko S.	Gene expression profiling of hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma using graphical Gaussian modeling.	Genomics.	in press		
Hodo Y, <u>Honda M</u> , Tanaka A, Nomura Y, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Sasaki M, Nakanuma Y, Moriyama M, Kaneko S.	Association of Interleukin 28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C.	Clinical Cancer Research.	in press		