

有用性の比較する目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

検討1: 2010年4月～2012年6月までに当院で腹部超音波検査時に VTTQ(Virtual Touch Tissue Quantification)測定された1983例中、血清保存が確認された402検体の WFA+-M2BP の測定を行い、本マーカーが経過観察に有効か比較検討した。

C. 研究結果

HCV 179人(281検体)、HBV26人(39検体)、PBC11人(22検体)、AIH3人(4検体)、アルコール5人(6検体)、NASH/NAFLD14人(17検体)、非慢性肝疾患33人(33検体)の WFA+-M2BP 測定を行い、疾患別に検討した。なお VTTQ は既報(飯島ら.肝臓 51,2010)1.0未満を F0-1, 1.0～1.5未満を F2, 1.5～2.0未満を F3, 2.0以上を F4 としたところ VTTQ 1.5m/s 以上で有意に線維化識別能が上昇した。

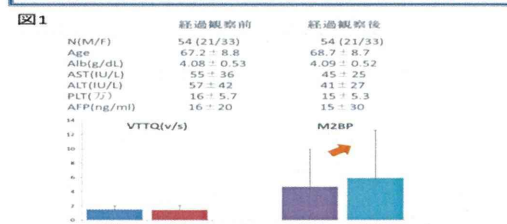
(1) HCV: 平均 16.4months の経過観察で VTTQ は変化を認めないものの、WFA+-M2BP では上昇傾向を示した。(図1) 上昇する要因として、IFN 投与中が考えられた。(図2) 一方、IFN 投与後は、既報の如く、SVR/TR 例では WFA+-M2BP が低下し、NVR 例では低下せず、これらの減少は VTTQ より早期に確認された。(図3) また小数例ながら、約半年の経過で WFA+-M2BP が上昇する症例では、発癌症例が存在したが、その間 VTTQ に変化を認めなかった。(図4) IFN 投与例や発癌症例を除くと VTTQ と WFA+-M2BP の相関係数は上昇した。

(2) その他の疾患: HBV や PBC では HCV の様な相関関係が得られず、特に HBV では ALT

上昇に伴い WFA+-M2BP が上昇し、抗ウイルス剤併用とともに著明に改善した。PBC では投薬においても WFA+-M2BP の改善はみられなかった。

(3) 非慢性肝疾患との比較: ALT 値が正常で慢性肝疾患を認めない 33 症例に年齢を併せた ALT 正常 HCV 感染者(PNALT)25 症例を比較検討したところ、WFA+-M2BP は非慢性肝疾患群で有意に低値を示した。

経過観察例: HCV例での検討 (平均16.4Month)



経過観察例1: HCV例での検討 (平均16.4Month)

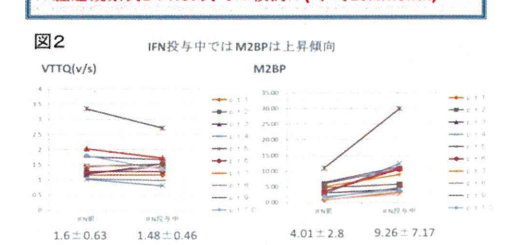
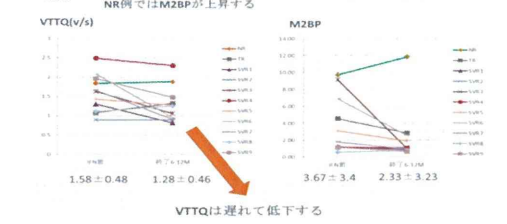


図3 IFN投与終了後、SVR例ではVTTQ・M2BPの低下が確認されるNR例ではM2BPが上昇する



経過観察例3: HCV例での検討 (平均7.5 Month)

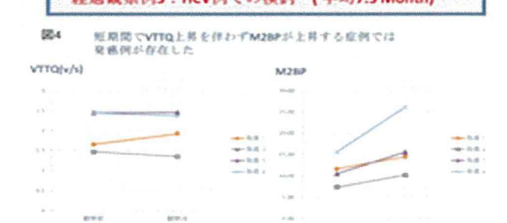
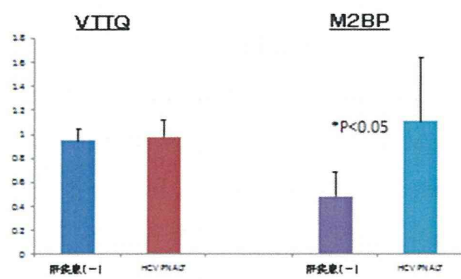


図5 非慢性肝疾患のM2BP値は、ALT正常HCV感染者 (PNALT)と比較して、有意に低下する



D. 考察

線維化を非侵襲的に行うことは、肝硬変進行を容易に診断することが可能になり強いては肝細胞癌の早期発見に繋がる。

本研究で見つけられた線維化マーカーである WFA+-M2BP は採血検査であり、真の非侵襲手技で、ヨーロッパ肝臓学会ではすでにガイドラインに組み込まれている超音波を用いた肝線維化診断より有用なところを今回検討したところ
①HCV で識別能が高い②F4(肝硬変)はもとより、F3 以上と F2 未満も鑑別③rage が広く、肝硬変でもその値に幅があり、その中でも、短期間に上昇する例では肝発癌の予測 が可能になることが推測された。また非慢性肝疾患症例ではALT 正常の慢性肝疾患症例と比較しても有意に低く、今後非ウイルス感染症例の線維化進展例の絞り込みにも有用であると考えられた。

一方で、IFN 投与中では一過性に WFA+-M2BP は上昇するため、IFN 治療中のモニタリングには不向きであり、HBV、PBC では HCV の様な高い相関が確認されず、更なる検討も必要である。

E. 結論

WFA+-M2BP は超音波を用いた肝線維化診断法である VTTQ よりも高度線維化進展例を分類可能である。肝硬変と診断されても上昇する症例も存在し、特に HCV 症例では、肝線維化の更なる進展や肝発癌リスク上昇を予見できる非

常に有用なマーカーとなる可能性がある。今後は、肝硬変の診断に最も有効である Fibro scan と VTTQ 測定を同時に行った検体を用いて、それぞれの有効性を検討して行く予定である。

F. 研究発表 (本研究関連のみ)

1. 論文発表

英文

- 1) Kaji H, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Sogabe M, Ohkura T, Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, Tanaka Y, **Mizokami M**, Ikehara Y, Narimatsu H. Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. J Proteome Res. 2013 Apr;In press.
- 2) 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 Mar;85(3):449–458.
- 3) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, **Mizokami M**, Narimatsu H. A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. Sci Rep. 2013 Jan;3.
- 4) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, **Mizokami M**.

Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. Gut. 2012 Nov;In press.

- 5) 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 Oct;42(10):958–965.
- 6) 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. 2012 Jun;7(6).

- 7) 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. 2012 Jun;13(47).

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

NAFLD 症例における肝生検結果と新規線維化マーカーとの関連性

日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学・教授

研究要旨：慢性肝炎に対する治療の進歩は目覚ましいが、その一方で治療無効例や線維化進展例に対する対策はいまだ解決していない。身体的負担が大きいとされる肝生検に代わる新たな検査方法を開発し、発がんリスクの高い肝線維化進展例を囲い込むことは臨床的に重要である。肝線維化や早期肝癌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。我々は本研究班分担研究として非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)症例における肝線維化と血清マーカー（WFA 結合性 Mac2 binding protein: WFA+-M2BP）の関連性を検討した。

研究協力者

原裕一 川崎医科大学肝胆膵内科学・講師

A. 研究目的

本研究班で開発された肝線維化マーカー WFA+-M2BP の臨床的有用性を検証する目的で、多施設共同研究の一環として非アルコール性脂肪性肝疾患（Nonalcoholic Fatty Liver Diseases; NAFLD）の組織学的肝線維化進展度と WFA+-M2BP の相関性について検討した。

B. 研究方法

2008 年 4 月から 2012 年 10 月までに川崎医科大学において、肝生検および体成分分析装置による測定を施行し得た NAFLD 患者 48 例に対し以下の検討を行った。①肝線維化の程度による各検査項目の比較。②新規肝線維化マーカー (WFA+-M2BP) と肝生検結果の相関。③ WFA+-M2BP と血液検査項目との相関。本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守する。かつ、臨床研究に関する倫理

指針、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則って本研究を実施した。

C. 研究結果

対象患者の臨床的背景を表 1 に示す。

表 1

症例数	48
年齢(years)	47.6±13.5
性別	男/女：30/18
アルブミン (g/dl)	4.3±0.5
PLT(mg/dl)	21.6±7.2
ALT (IU/l)	95.2±63.4
AST (IU/l)	72.2±72.9
γGTP(IU/l)	107.0±90.9
TG(mg/dl)	147.3±66.2
Tcho(mg/dl)	200.9±39.3
IV型コラーゲン 7S(U/ml)	5.1±3.1
PⅢP(U/ml)	0.71±0.38
フェリチン(ng/ml)	204.6±279.2
内臓脂肪断面積(cm ²)	130.4±42.6
BMI	28.2±4.7

骨格筋量(kg)	28.6±6.2
体脂肪率(%)	32.9±9.0
Brunt stage (線維化なし) /1/2/3/4	2/18/12/12/4
NAS score 1/2/3/4/5/6/7/8	3/3/8/12/16/2/ 2/2
WFA+-M2BP	1.2±1.2

線維化と WFA+-M2BP の関連性の検討では、Brunt の分類における Stage 2 以上と Stage1 以下の群で比較すると WFA+-M2BP の値に有意な差はなかったが、Brunt の分類における Stage 3 以上の群では Stage2 以下の群と比較すると WFA+-M2BP は有意に高値であった。(図 1) さらに年齢(p=0.007)、血症板(p<0.001)、IV型コラーゲン 7S (p<0.001)、P-III-P(p=0.017)、内臓脂肪断面積も(p=0.005)有意な差を認めた。(表 2)

表 2

	Brunt stage ≤ 2	Brunt stage ≥ 3	P Value
症例数	32	16	
年齢(years)	44.0±14.0	54.9±8.92	0.007
性別	20/12	10/6	0.937
アルブミン(g/dl)	4.3±0.5	4.4±0.4	0.758
PLT(mg/dl)	23.8±5.4	15.6±7.1	<0.001
ALT (IU/l)	90.6±56.2	104.4±77.2	0.481
AST (IU/l)	58.3±44.9	100.0±106.1	0.150
γGTP (IU/ml)	115.7±94.3	89.4±84.0	0.351
TG(mg/ml)	161.0±69.9	120.6±50.0	0.034
Tcho(mg/ml)	205.3±41.3	192.2±34.5	0.321
IV型コラーゲン7S(U/ml)	3.9±1.1	7.6±3.8	<0.001
P-III-P(U/ml)	0.60±0.18	0.95±0.51	0.017
フェリチン(ng/ml)	154.1±153.6	229.3±416.6	0.093
dROM	340.0±107.0	327.1±68.9	0.642
BAP	2659.0±972.3	2422.8±353.1	0.354
BAP/dROM	10.5±17.5	7.8±2.5	0.542
内臓脂肪断面積(cm2)	117.1±44.1	154.4±27.3	0.005
BMI	27.7±5.2	29.3±3.1	0.265
骨格筋量(kg)	28.5±6.3	28.8±6.1	0.877
体脂肪率(%)	31.6±9.5	35.3±7.5	0.199
M2BP	0.83±0.41	2.0±1.7	0.013

また WFA+-M2BP と Brunt の分類とは正の相関を認めた。(r =0.444, p=0.02) (図 1)

図 1

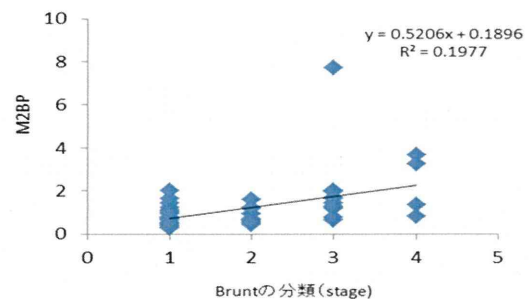
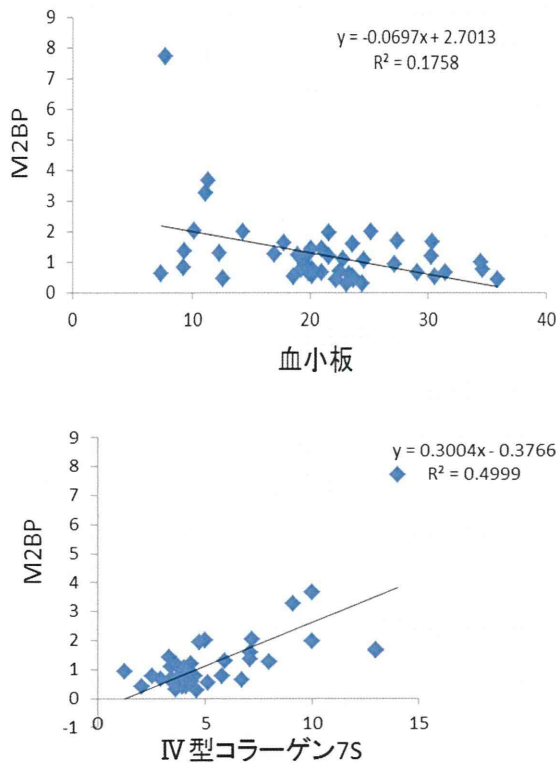


表 2 において有意差のあった項目と WFA+-M2BP との相関を検討すると、血小板とは負の相関を認め(r=-0.419, p=0.003)、IV型コラーゲン 7S とは正の相関を認めた(r=0.707, p

<0.001)。しかし、年齢、内臓脂肪断面積、P-III-P とは有意な相関を認めなかった。(図 2)

図 2



D. 考察

NAFLD 症例において WFA+-M2BP は、従来からの線維化マーカーである血小板やIV型コラーゲン7S と相関した。また実際に肝生検においても線維化の指標として用いられている Brunt の分類との相関を検討したところ、Stage 3 以上(bridging fibrosis を伴う線維化)の症例の囲い込みに有用であると考えられ、今後さらに多くの症例での検討が必要であると考えられる。

E. 結論

WFA+-M2BP は NAFLD 症例における線維化の指標、とくに線維化進展例 (stage 3 以上) と非進展例 (stage 2 以下) の鑑別に有用なマーカーと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;In press.
- 2) Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, **Hino K**. Risk factors for survival and development of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Intern Med.* 2013;In press.
- 3) Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, **Hino K**. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2013 Mar;In press.
- 4) Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, **Hino K**, Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepatic Med Evi Res.* 2013 Mar;5:11-16.
- 5) Matsui T, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, **Hino K**, Nojima J. Temperature-Related Effects of Adenosine Triphosphate-Activated Microglia on Pro-Inflammatory Factors. *Neurocrit Care.* 2012 Oct;17(2):293-300.
- 6) **Hino K**, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. *Clin J Gastroenterol.* 2012 Aug;5(4):251-256.

7) 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. 2012 Jun;7(6).

8) 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. 2012 Jun;13(47).

2.学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特許第 5070552 号 C 型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット 加藤宣之、池田正徳、是永匡紹、日野啓輔

2. 実用新案登録
なし

3.その他
なし

NAFLD における WFA+-M2BP の線維化予測に対する有用性

阿部 雅則 愛媛大学大学院 地域医療学講座・准教授

研究要旨：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)における WFA+-M2BP の線維化予測に対する有用性を解析した。対象は3施設で肝生検を行い組織学的に診断した NAFLD 216 例。肝組織での線維化(stage)と血清 WFA+-M2BP との関係解析した。血清 WFA+-M2BP 値は、単変量解析では、stage 2, 3, 4 の拾い上げに、多変量解析では stage 3, 4 の拾い上げに有用なマーカーであった。

研究分担者（共同研究者）

今井康陽 市立池田病院・副院長

日野啓輔 川崎医科大学肝胆膵内科学・教授

A. 研究目的

近年、肥満人口の急増により非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が増加し、最も高頻度な肝疾患として注目されている。そのなかには進行する非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が含まれ、肝硬変への進行や肝癌の合併を視野に入れた診療が必要となる。NASH の血液診断マーカーは世界中で研究されているが、いまだ信頼されるマーカーはなく、肝組織診断がゴールドスタンダードであり、新たな診断マーカーが求められている。

今回、C型慢性肝炎の線維化診断マーカーとして報告された WFA 結合性 Mac-2 binding protein (WFA+-M2BP)の NAFLD の線維化予測に対する有用性について解析した。

B. 研究方法

愛媛大学、市立池田病院、川崎医科大学で肝生検を施行し、NAFLD と診断した 216 例を対象とした。肝組織診断は F0 41 例、F1 63 例、

F2 38 例、F3 44 例、F4 30 例。男性 125 例、女性 91 例。診断時年齢は 53.4 ± 13.7 歳。肝生検時の保存血清を用いて血清 WFA+-M2BP 濃度を測定し、肝組織での線維化(stage)との関係を解析した。

C. 研究結果

- 1) 単変量解析では、血清 WFA+-M2BP 値は stage 0-1 と stage 2-4 (Odds 比 2.605 [95%CI 1.699-4.316], $p < 0.0001$)、stage 0-2 と stage 3-4 (Odds 比 4.168 [2.563-7.314], $p < 0.0001$)、stage 0-3 と stage 4 (Odds 比 1.803 [1.391-2.492], $p < 0.0001$)との鑑別に有用であった。
- 2) 多変量解析では、血清 WFA+-M2BP 値は stage 0-2 と stage 3-4 (Odds 比 3.197 [1.941-5.932], $p < 0.0001$)、stage 0-3 と stage 4 (Odds 比 1.548 [1.177-2.150], $p = 0.0011$)との鑑別に有用な独立した因子であった。

D. 考察

今回の検討で、血清 WFA+-M2BP 値は NAFLD の進行例の拾い上げに有用であることが示唆された。今後は症例数を増加するとともに、他の線維化マーカーとの比較や肝組織所見の詳細な解析を行うことにより、血清マーカー

としての有用性を明確にしていく必要があると考えられる。

E. 結論

血清 WFA+-M2BP 値は NAFLD においても線維化診断マーカーとして有用であると考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

原発性胆汁性肝硬変における疾患特異的遺伝子発現の基礎検討

上野 義之 山形大学 内科学第二講座・教授

研究要旨：原発性胆汁性肝硬変（PBC）は、肝内胆管の進行性破壊と消失が特徴的な原因不明の疾患である。しかしその病因の詳細は不明であり、一定の見解を得るに至っていない。本研究では、より感度が高く定量性にもすぐれている次世代シーケンサーを用いて、PBC に特徴的に発現される血清内の短鎖遺伝子断片についてその特徴的な発現プロファイルを検討した。今回の少数例での探索的検討では、血清内の遊離 miRNA の内数種類で PBC と他のウイルス性肝疾患で異なる発現プロファイルを持つものを同定した。この解析法が、PBC の病態解析にも有用である可能性が示唆され、今後さらに様々な病型についても解析を進める。

A. 研究目的

点発性胆汁性肝硬変（PBC）は原因不明の疾患で、その病因は未だ不明である。一方、近年次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現の超大量解析が進んでおり、肝疾患領域でも次世代シーケンサーを用いた解析、とりわけマイクロ RNA の報告が散見されている。マイクロ RNA（以下 miRNA）は短鎖 RNA であり、標的となる分子の発現を調整する多彩な役割を有している。肝疾患では主にウイルス性肝炎でそれぞれ発現が特徴的な miRNA の報告がなされてきた。今回、PBC の患者の血清より得られた検体を用いて、血清内の遊離 miRNA を網羅的に検討した。本年度は、特に技術的な検討を行うために、PBC と他の肝疾患と比較することにより miRNA プロファイリングによる階層的クラスタ分類が技術的に可能かということについて、少数例での端索的検討を行った。

B. 研究方法

PBC 患者の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを検討。血清より Trizol LS を用いて

Total RNA を抽出、TruSeq small RNA sample prep kit を用いて、ライブラリーを作成し、シーケンシングを行った。疾患コントロールとして同数の慢性 B 型肝炎、同数の慢性 C 型肝炎、そして健常者からの検体を用いて検討した。ミスマッチの許容は 1%で行い、ANOVA による有意差検討で統計学的さを認めたものについてはさらに定量的 PCR 法にて発現の多少を検討した。

C. 研究結果

① PBC 患者血清 5 検体の血清内遊離 miRNA のプロファイリングを行い、B 型肝炎、C 型肝炎、健常者と多群比較しクラスタリング ANOVA(分散分析)で $P < 0.05$ を抽出した。P-value が計算できたものは 670 個あり、解析の結果得られたものは、110 個の miRNA。110 個の miRNA について発現パターンによるクラスタリングを行い、ヒートマップを作成したところ、PBC は一つの群を形成した。さらに定量的 PCR 法で発現を定量したところ、次世代シーケンサーで特徴的に低値であった

miRNAはこの方法でも低値であることが確認された。

D. 考察

① 血清内遊離 miRNA を解析することにより、疾患の新たな特徴を見い出せる可能性があり、発症原因の解明に迫ることができる。今後、さらに症例数を増やして PBC に特徴的な miRNA や新規 miRNA の同定を行い、さらに肝線維化マーカーとの比較を行なう予定である。

E. 結論

次世代シーケンサーによる miRNA 解析は、PBC の発症に関係する miRNA の探索に有用であり、PBC での線維化マーカーの探索にも有用なツールになる可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Kakazu E, Kondo Y, Kogure T, Ninomiya M, Kimura O, Morosawa T, Iwata T, Ueno Y, Shimosegawa T. An imbalance in plasma amino acids of advanced cirrhotic patients suppresses the maturation of dendritic cells by reducing the intracellular ATP due to interference with the

mitochondrial TCA cycle. AASLD annual meeting, November 2012. Boston. 2012 Nov.

2) Ninomiya M, Kondo Y, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Funayama R, Nagashima T, Morosawa T, Iwata T, Nakayama K, Ueno Y, Shimosegawa T. Characterization of circulating microRNAs in patients with primary biliary cirrhosis by Illumina deep sequencing. AASLD annual meeting, November 2012. Boston. 2012 Nov.

3) Glaser SS, Meng FY, Venter J, White M, Francis H, Ueno Y, Franchitto A, Onori P, Gaudio E, Alpini G. Increased synthesis of secretin from S cells and cholangiocytes during cholestasis increases large cholangiocyte proliferation by both paracrine/autocrine mechanisms. AASLD annual meeting, November 2012. Boston. 2012 Nov..

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
土谷 薫、 泉 並木	II.肝臓 10.肝 癌の画像診断	林 紀夫、日 比 紀文、上 西 紀夫、下 瀬川 徹	Annual Review 消化器 2013	中外医学 社	東京	2013	148-15 7
泉 並木			肝臓病診療ゴール デンハンドブック 改訂第2版	南江堂	東京	2012	
泉 並木			よくわかる最新医 学 肝臓病の最新 治療	主婦の友 社	東京	2012	

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
Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, Hino K.	Risk factors for survival and development of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis.	Intern Med.	In press		2013
Hino K, Nishina S, Hara Y.	Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis.	J Gastro- enterol Hepatol.	In press		2013
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A.	Non-hypervascular hypointense nodules detected by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI are a risk factor for recurrence of HCC after hepatectomy.	J Hepatol.	58(6)	1174- 1180	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuno A, Sato T, Shimazaki H, Unno S, Saitou K, Kiyohara K, Sogabe M, Tsuruno C, Takahama Y, Ikehara Y, Narimatsu H.	Reconstruction of a robust glycodiagnostic agent supported by multiple lectin-assisted glycan profiling.	PROTE- OMICS Clin Appl.	In press		2013
Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T.	Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection.	J Gastro- enterol.	48(5)	660-67 0	
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, 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.	58(4)	724- 729	2013
Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H,	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Hepatology.	57(4)	1407- 1415	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N , Arie S, Nishio K, Kudo M.					
Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y , Inoue A, Hayashi N, Takehara T.	Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines.	J Gastro- enterol.	48(4)	535-54 3	2013
Toyoda H, Kumada T , Tada T.	Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: Is it really the effect of the therapy?	J Hepatol.	58(4)	838- 839	2013
Kaji H , Ocho M, Togayachi A , Kuno A , Sogabe M, Ohkura T, Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, Tanaka Y , Mizokami M , Ikehara Y, Narimatsu H .	Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma.	J Proteome Res.	In press		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	85(3)	449– 458	2013
Kumada T , Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J.	Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis.	J Hepatol.	58(3)	427– 433	2013
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.	85(3)	449– 458	2013
Korenaga K, Korenaga M , Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyaama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, Hino K.	Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease.	Hepatol Res.	In press		2013
Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T,	Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study.	Hepatic Med Evi Res.	5	11-16	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, Hino K, Yamada G.					
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastro- enterol.	48(3)	382-39 0	2013
Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J.	Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients.	J Gastro- enterol Hepatol.	28(2)	357- 364	2013
Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H.	Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders.	J Med Virol.	85(2)	228- 234	2013
Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N,	Role of Gadolinium-Ethoxybenzyl-Dieth ylenetriamine Pentaacetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the	Oncology.	84(Su ppl 1)	21-27	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujinaga Y, Arii S.	Management of Hepatocellular Carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan.				
Makino Y, Imai Y, Ohama H, Igura T, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Takamura M, Ohashi H, Murakami T.	Ultrasonography Fusion Imaging System Increases the Chance of Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma with Poor Conspicuity on Conventional Ultrasonography.	Oncology.	84(suppl 1)	44-50	2013
Hyodo T, Murakami T, Imai Y, Okada M, Hori M, Kagawa Y, Kogita S, Kumano S, Kudo M, Mochizuki T.	Hypovascular Nodules in Patients with Chronic Liver Disease: Risk Factors for Development of Hypervascular Hepatocellular Carcinoma.	Radiology.	266(2)	480-490	2013
Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y.	Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases.	Biomarkers.	18(1)	82-87	2013
Fukuma M, Tanese K, Effendi K, Yamazaki K, Masugi Y, Suda M, Sakamoto M.	Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 regulates epithelial cell phenotype and survival of hepatocellular carcinoma cells.	Exp Cell Res.	319(3)	113-121	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N , Nomura H, Hayashi N, Tetsuo Takehara.	A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	Hepatol Res.	43(1)	35-43	2013
Toyoda H, Kumada T , Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N .	Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: A multicenter study.	J Med Virol.	85(1)	65-70	2013
Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Izumi N .	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat.	20(1)	72-76	2013
Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T , Goto H.	Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B.	Hepatol Res.	In press		2013
Makino Y, Imai Y , Igura T, Hori M, Fukuda K, Sawai Y, Kogita S, Ohama H,	Utility of computed tomography fusion imaging for the evaluation of the ablative margin of radiofrequency ablation for	Hepatol Res.	[Epub ahead of print]		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kurokawa M, Isotani K, Takamura M, Fujita N, Murakami T.	hepatocellular carcinoma and the correlation to local tumor progression.				
Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, Mizokami M, Narimatsu H.	A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis.	Sci Rep.	3		2013
Effendi K, Yamazaki K, Mori T, Masugi Y, Makino S, Sakamoto M.	Involvement of hepatocellular carcinoma biomarker, cyclase-associated protein 2 in zebrafish body development and cancer progression.	Exp Cell Res.	319(1)	35-44	2013
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N.	Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther.	17(1)	35-43	2012
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A.	Placement of a Sodium Hyaluronate Solution onto the Liver Surface as a Supportive Procedure for Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinomas Located on the Liver Surface: A Preliminary Report.	J Vasc In- terv Radiol.	23(12)	1639- 1645	2012
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A.	Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with	J Hepatol.	57(6)	1251- 1257	2012