

(22.9%)で、肝発癌例、抗ウイルス剤投与例は認めなかった。IC-1群とRC群の登録時の背景因子の比較では、HBV DNA量(log copies/ml) (中央値 2.7 (<2.6~3.9) vs 3.1 (2.7~3.9)、p=0.0022)、HBsAg量 (IU/ml) (中央値 1034 (0.06~35799) vs 4609 (112~23847)、p=0.0211) が有意であった。一方、B群のうち1年以後も持続的にHBV DNA \geq 4.0 log copies/mlを変動する93例(92.1%)とHBV DNA $<$ 4.0 log copies/mlに安定した8例(7.9%)の登録時背景因子に有意差は認められなかった。肝発癌は9例で前者の93例のみから見られた。

D. 考察

日本肝臓学会のガイドラインで定められているHBe抗原陰性非活動性キャリア(IC)の定義を満たす70例は、観察期間中央値8年間の経過中にHBV DNA \geq 4.0 log copies/mlが22.9%、HBV以外の原因でALT $>$ 30 IU/Lが24.3%に認められたが肝発癌例、抗ウイルス剤投与例はなく予後良好であった。一方、HBe抗原陰性でもHBV DNA \geq 4.0 log copies/mlの101例のうち持続的にHBV DNA \geq 4.0 log copies/mlを変動推移する93例から肝発癌が9例にみられ積極的な治療対象群と考えられた。

E. 結論

HBe抗体非活動性キャリアと診断され、1年以後にHBV DNA \geq 4.0 log copies/mlに変動した症例の長期予後は良好であった。真の持続的非活動性キャリアの鑑別にはHBV DNA量とHBsAg量が有用であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyauchi T, Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Kato K, Arai M, Mikami S, Sugiura N, Kimura M, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients. *Int J Med Sci.* 2013; 10(6): 647-652.
- 2) Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, Nomura F, Yokosuka O. Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine. *Int J Med Sci.* 2013; 10(5): 567-574.

2. 学会発表

- 1) 今関文夫、新井誠人、神田達郎、藤原慶一、太和田暁之、横須賀収。HBe抗体陽性無症候性キャリアを診断する予測因子の検討。第49回総会(2013年、東京) A214

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：白澤浩 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学 教授

分担研究課題：HBV 増殖メカニズムに関する検討

研究要旨： (1)B 型肝炎ウイルス(HBV)増殖機構を解析するための *in vitro* 実験系を構築した。
(2)HBV 増殖が *epigenetic* な制御を受けていることを支持する結果を得た。
(3)HBV 塩基多様性について Ultra Deep Sequence(UDS)を用いた塩基配列解析法を構築した。
(4)UDS 法では Sanger 法で検出困難な Minor 変異を定量的に確認できた。また塩基多様性について詳細な検討が可能であった。
(5) UDS 法により核酸アナログ製剤使用の HBV 慢性持続感染者において通常耐性変異の他にも、これまでに耐性との関連が明らかにされていない Minor 変異が存在することを確認した。
(6) 核酸アナログ製剤治療期間中に塩基多様性の変化が認められ、治療経過や耐性変異出現との関連が示唆された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎においては、核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現、e 抗体陽性無症候性キャリアからのウイルス再活性化などの病態が問題となっており、HBV の増殖機構を明らかにするため以下の検討を行った

B. 研究方法

- 1) HBV 増殖メカニズムに関する *in vitro* の検討として *epigenetic* な制御機構に関する基礎的な検討を行った。
- 2) B 型肝炎キャリアのウイルス遺伝子の特徴を明らかにし、病態との関連について解析、核酸アナログ製剤反応不良例におけるウイルス遺伝子の特徴について検討した。
(倫理面への配慮)

臨床検体の使用については当施設倫理委員会の承認および患者の承諾を得て研究を行っている。実験動物は使用していない。

C. 研究結果

HepG2. 2. 15 細胞や初代培養細胞等を用いた *in vitro* 実験系が HBV 感染のモデルとして機能することを確認し、この系を用いてヒストンアセチル化阻害薬などの *epigenetic* 関連薬剤が HBV 複製および細胞に与える影響について基礎的結果を得た。HBV 塩基多様性について Ultra Deep Sequence (UDS) を用いた塩基配列解析法を構築した。UDS 法では Sanger 法で検出困難な Minor 変異を定量的に確認でき、また塩基多様性について詳細な検討が可能であった。UDS 法により核酸アナログ製剤使用の HBV 慢性持続感染者において通常耐性変

異の他にも、これまでに耐性との関連が明らかにされていない Minor 変異が存在することを確認した。核酸アナログ製剤治療期間中に塩基多様性の変化が認められ、治療経過や耐性変異出現との関連が示唆された。

D. 考察

HBV 増殖においては免疫系によるウイルス抑制機構に加えて epigenetic な制御機構の存在が示唆される。今後複数の実験系を用いて薬剤の影響など詳細を明らかにしていく予定である。また UDS はウイルス遺伝子の解析において有用な方法と考えられ、今後さらに検討を進めていく予定である。

E. 結論

HBV 増殖は epigenetic な制御をうけている可能性が示唆され、治療標的としての可能性について今後更なる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (H24-25 年度)

1. 論文発表

(1) Wu S, Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Tanaka T, Arai M, Roger T, Shirasawa H, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen physically associates with receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2 and regulates IL-6 gene expression. *J Infect Dis.* 206:415-420, 2012.

(2) Mori K, Hayashi Y, Akiba T, Nagano M, Tanaka T, Hosaka M, Nakama A, Kai A, Saito K, Shirasawa H. Multiplex real-time PCR assays for the detection of group C rotavirus, astrovirus, and Subgenus F adenovirus in stool specimens. *Journal of Virological Methods* 191: 141-147, 2013.

2. 学会発表

(3) 齋藤謙悟、蟻瑞栄、趙莎莎、椎葉正史、鵜澤一弘、丹澤秀樹、白澤浩 (2012) シスプラチン体制阻害剤含有腫瘍標的リポソームの効果、第 71 回日本癌学会学術総会。

(4) 趙莎莎、元清華、蟻瑞栄、齋藤謙悟、白澤浩 (2012) シンドビス・レプリコン 3'-UTR の腫瘍融解活性への関与、第 71 回日本癌学会学術総会。

(5) 中本晋吾、呉霜、神田達郎、姜霞、宮村達雄、新井誠人、藤原慶一、今関文夫、齋藤謙悟、白澤浩、横須賀収 (2012) HCV G1 症例におけるウイルス特異的阻害剤耐性変異に関する検討 第 16 回日本肝臓学会大会

(6) Shingo Nakamoto, Tatsuo Kanda, Shuang Wu, Xia Jiang, Tatsuo Miyamura, Makoto Arai, Keiichi Fujiwara, Kengo Saito, Fumio Imazeki, Hiroshi Shirasawa, Osamu Yokosuka. The association between DEPDC5 polymorphism and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (2012)

(7) 齋藤謙悟、蟻瑞栄、趙莎莎、椎葉正史、鵜澤一弘、丹澤秀樹、白澤浩 (2013) PDE 阻害剤含有腫瘍標的リポソームの効果、第 72 回日本癌学会学術総会。

(8) 菅波晃子、柴田さやか、齋藤謙悟、岩立康男、佐伯直勝、白澤浩、田村裕 (2013) リポソーム化したリン脂質修飾型インドシアニングリーン の作製と物質特性、第 72 回日本癌学会学術総会。

(9) 蟻瑞栄、趙莎莎、齋藤謙悟、中本晋吾、

白澤浩 (2013) シンドビスウイルスの複製と細胞周期、第 61 回日本ウイルス学会学術集会.

(10) 中本晋吾、呉霜、神田達郎、姜霞、宮村達雄、新井誠人、藤原慶一、今関文夫、齋藤謙悟、白澤浩、横須賀收 (2013) B型慢性肝炎核酸アナログ製剤反応不良例に対するUltra Deep Sequenceの解析、第 49 回日本肝臓学会総会

(11) Shingo Nakamoto, Tatsuo Kanda, Shuang Wu, Xia Jiang, Tatsuo Miyamura, Makoto Arai, Keiichi Fujiwara, Kengo Saito, Fumio Imazeki, Hiroshi Shirasawa, Osamu Yokosuka. Prevalence of resistance mutations against NS5A inhibitors in DAA-treatment-naïve patients infected with HCV G1 in Japan. The

Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) Liver Week 2013

(12) Shingo Nakamoto, Tatsuo Kanda, Shuang Wu, Xia Jiang, Tatsuo Miyamura, Fumio Imazeki, Hiroshi Shirasawa, Chiaki Nakaseko, Osamu Yokosuka. Reactivation of hepatitis B after hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancy. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (2013)

H. 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 25 年度）

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究課題：e抗体陽性無症候性キャリアに於ける HBV ゲノム解析

研究協力者：西澤 勉 自治医科大学 感染・免疫学講座 ウイルス学部門・非常勤講師)
分担研究者：岡本宏明 自治医科大学 感染・免疫学講座 ウイルス学部門・教授)

研究要旨：e 抗体陽性無症候性キャリアの病態、HBV の再活性化のメカニズムはよく分かっていない。そこで、これらに関わるウイルス側の因子を探るために、inverted long-distance PCRによりHBV ゲノムのほぼ全長を効率よく増幅し、クローン化して塩基配列を決定する系を、Primers 領域を補完する系とともに確立した。持続感染症例を用いた解析結果では、preS1/preS2/S遺伝子やP遺伝子領域を中心に各種挿入・欠失変異や性質の異なるアミノ酸への変異が多数検出され、劇症肝炎や急性増悪症例由来のHBVに比べ多様性に富んでいることを確認した。また、得られたHBVのクローンの増殖能を解析するために、1.3 倍ゲノム長の HBV construct を作成し、肝癌由来の樹立細胞株にトランスフェクションし、ELISA, real-time PCR, Southern blotting, Northern blotting等により比較する *in vitro* 実験系を構築した。この系を用いて、劇症肝炎由来のHBV株 [Core Promoter (CP): mutant / preC: mutant]と、この株から構築した [preC: wild] あるいは [CP: wild] 株の増殖の違いを確認できた。

A. 研究目的

e 抗体陽性無症候性キャリア由来の HBV では挿入や欠失、フレームシフト変異、点変異等による様々な変異株が存在するのに対して、同じ e 抗体陽性でも活動性の場合の HBV は defective な変異が少ないことを報告してきた (Horikita et al. J Med Virol, 44: 96-103, 1994)。しかし、このデータは HBV ゲノムをいくつかの断片に分けて塩基配列を解析することによって得られたものであった。

そこで本研究では、HBV のクローンの全長ゲノムの解析を簡便に行うことができる系と増殖能を比較できる *in vitro* の実験系を確立し、e 抗体陽性無症候性キャリア症例と、対照として劇症肝炎および急性増悪症例から 9-10 クローンの全長配列を決定し、増殖能を比較することによって、e 抗体陽性無症候性キャリアの病態、HBV の再活性化のメカニズムを解明することを最終目的とした。

B. 研究方法

本研究で用いた検体を表 1 に示す。e 抗体陽性の無症候性キャリア 3 検体 (ASC1, ASC2, ASC3)

は、キャリア歴がそれぞれ 16 年、20 年、そして 24 年以上で、今回解析に用いた時点での HBV DNA タイターはそれぞれ 5.40×10^3 、 5.70×10^3 および 3.10×10^5 copies/ml であった。一方、対照検体として用いた劇症肝炎症例 B-FH のタイターは 1.10×10^{11} copies/ml で、急性増悪症例 B-React はキャリア歴が 14 年以上で、タイターは 1.20×10^9 copies/ml であった。

HBV ゲノムのほぼ全長を増幅するための inverse PCR 系は、Gunther らの方法 (J Virol, 69(9), 5437-5444, 1995) に、Primers の配列、PCR polymerase および PCR 条件等の改良を加えた。1st round PCR Primers として、[5'-TTTCACCTCTG CCTAATCATCTC-3'/5'-AAAAAGTTGCATGGTG CTGGTG-3']、2nd PCR Primers として、HBV ゲノム上に制限酵素 EcoRI 切断部位がない場合、[5'-gtcgacgaattCCTAATCATCTCWTGTWCATGTC C-3'/5'-aagtcgacgaattcGCATGGTGCTGGTGCGCA GAC-3', 5'-aagtcgacgaattcGCATGGTGCTGGTG AACAGAC-3'] を、EcoRI 切断部位がある場合、[5'-aagctgtcgaCCTAATCATCTCWTGTWCATGT

表1. HBV markers and ALT in samples used

| Case | Age/sex | Date of Sampling | HBeAb | carrier | HBV DNA titer [copies/ml] | ALT (IU/L) | Genotype |
|---|---------|------------------|-------|---------|---------------------------|------------|----------|
| Asymptomatic carriers | | | | | | | |
| B-ASC1 | 61/F | 2009.4.14 | + | > 16 Y | 5.40E+03 | 11 | C2 |
| B-ASC2 | 45/M | 2003.10.14 | + | > 20 Y | 5.70E+03 | 17 | C2 |
| B-ASC3 | 72/F | 2001.10.5 | + | > 24 Y | 3.10E+05 | 6 | C2 |
| Patients with fulminant hepatitis or reactivation | | | | | | | |
| B-FH | 49/M | 1999.6.18 | - | | 1.10E+11 | 1740 | C2 |
| B-React | 53/M | 2003.10.4 | + | > 14 Y | 1.20E+09 | 296 | C2 |

CC-3'/5'-aaaagcttgcgacGCATGGTGCTGGTGCAGAC-3', 5'-aaaagcttgcgacGCATGGTGCTGGTGCAGAC-3']を、それぞれ用いた。このinverted long-distance PCR (near-full PCR)には、耐熱性ポリメラーゼとしてKOD FX Neo (TOYOBO)を用い、1st PCR [(94°C, 2 min), (98°C, 10 sec; 55°C, 15 sec; 68°C, 1.5 min) x 40 cycles]、2nd PCR [(94°C, 2 min), (98°C, 10 sec; 50°C, 20 sec; 68°C, 1.5 min) x 25 cycles]で、それぞれ増幅反応を行った。

Near-full PCRのPrimers領域を補完するために、1st round PCR Primersとして、[5'-ACGTYGC ATGGAGACCACC-3'/5'-CTTRTGWGTCCAAGGRAT ACTAACA-3']を、そして2nd PCR Primersとして、[5'-ACGTYGCATGGAGACCACC-3'/5'-TCTGCG AGGCGAGGGAGTTC-3']を用い、KOD FX Neoで、1st PCR [(94°C, 2 min), (98°C, 10 sec; 52°C, 15 sec; 68°C, 35 sec) x 40 cycles]、2nd PCR [(94°C, 2 min), (98°C, 10 sec; 60°C, 20 sec; 68°C, 35 sec) x 25 cycles]で、それぞれ反応を行った。

Near-full PCR産物のクローニングは、制限酵素EcoRIもしくはSalIで消化後、プラスミドベクターpBluescript II SKのEcoRIもしくはXhoI部位に連結し、*E. coli* DH5αにトランスフォームして行った。得られたクローン 9-10 株の塩基配列を決定した。本法によって、3154 塩基 (nt 1858-3152/1-1796) の配列情報を得ることができる。また、Primers領域を補完するPCR産物は、Taq Polymeraseで3'末端にAを付加後、pMD20 T-vectorに連結、クローン化後、塩基配列の解析(756 nt)を行った。

HBVの1.3倍長ゲノム(nt 1073-3215/1-2067)の構築は、Hu JLらの方法(J Virol Methods, 161(1):63-9, 2009)に準じて行い、プラスミドベクターpBluescript II SKの制限酵素認識部位KpnIとNotIの間に挿入し作製した。Hepatoma cell line, HepG2/C3A細胞へのトランスフェクションは

TransIT-LT1 試薬(Mirus)を用いて行った。トランスフェクション後、2日毎に培地の全量を交換しながら、維持培養を行った。

(倫理面への配慮)

HBVが由来する検体の採取に際して、インフォームドコンセントが得られている。また、検体提供者は匿名化されているため、個人のプライバシーを侵害することはなく、人権上の問題は生じない。

C. 研究結果

1. e抗体陽性無症候性キャリア、劇症肝炎および急性増悪症例より分離されたHBV各9-10クローンの解析

e抗体陽性無症候性キャリア症例ASC2では、10クローン中8株でpreS1蛋白質の17番目のアミノ酸に1塩基置換によるpremature termination変異とpreS1領域に183塩基の欠失が認められた。また、4株中3株でC領域に201塩基、1株で237塩基の欠失があり、これらのうち2株はpreS1とCの両方に欠失が存在した。症例ASC2から得られた10クローンは、すべてdefective mutantであった。

表2に、e抗体陽性無症候性キャリア症例ASC1とASC3、キャリアからの急性増悪症例B-React、および劇症肝炎症例B-FHから分離されたHBVのクローン間のP、preS1/preS2/S、preC/CおよびX遺伝子の塩基配列とアミノ酸配列の相同性を%で示す。劇症肝炎症例B-FH由来のクローン間の4遺伝子の塩基配列の相同性はmean 99.78-99.95%、SDは0.09-0.18%、アミノ酸配列ではmean 99.75-99.90%、SD 0.08-0.17%、急性増悪症例B-Reactでは塩基配列の相同性はmean 99.75-99.90%、SD 0.08-0.17%、アミノ酸配列では

表2-1. Nucleotide sequence identity among the 9-10 clones isolated

| Sample | clones | P gene | | preS1/S2/S gene | | preC/C gene | | X gene | |
|---------|--------|--------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|--------|-------|
| | | mean | SD | mean | SD | mean | SD | mean | SD |
| B-FH | 9 | 99.78% | 0.15% | 99.81% | 0.18% | 99.92% | 0.09% | 99.95% | 0.10% |
| B-React | 10 | 99.81% | 0.08% | 99.75% | 0.16% | 99.77% | 0.17% | 99.90% | 0.13% |
| B-ASC1 | 10 | 98.70% | 0.48% | 98.34% | 0.80% | 98.84% | 0.88% | 99.35% | 0.54% |
| B-ASC2 | 10 | - | - | - | - | - | - | 99.17% | 0.45% |
| B-ASC3 | 9 | 99.52% | 0.27% | 99.73% | 0.32% | 99.33% | 0.53% | 99.84% | 0.15% |

表2-2. Amino acid sequence identity among the 9-10 clones isolated

| Sample | clones | P protein | | preS1/S2/S protein | | preC/C protein | | X protein | |
|---------|--------|-----------|-------|--------------------|-------|----------------|-------|-----------|-------|
| | | mean | SD | mean | SD | mean | SD | mean | SD |
| B-FH | 9 | 99.83% | 0.18% | 99.92% | 0.12% | 99.88% | 0.22% | 99.83% | 0.31% |
| B-React | 10 | 99.66% | 0.19% | 99.45% | 0.36% | 99.77% | 0.29% | 100.00% | 0.00% |
| B-ASC1 | 10 | 98.23% | 0.74% | 96.69% | 1.84% | 98.32% | 1.40% | 98.45% | 1.28% |
| B-ASC2 | 10 | - | - | - | - | - | - | 97.59% | 1.90% |
| B-ASC3 | 9 | 99.41% | 0.39% | 99.08% | 1.06% | 99.23% | 0.55% | 99.60% | 0.44% |

mean 99.45-100.00%、SD 0.00-0.36%であった。e 抗体陽性無症候性キャリア2症例では塩基配列の相同性は mean 98.34-99.84%、SD は 0.15-0.88%、アミノ酸配列では mean 98.23-99.60%、SD 0.39-0.84%であった。以上より、e 抗体陽性無症候性キャリア症例では HBV の4つの遺伝子の塩基配列およびアミノ酸の何れにおいても劇症肝炎および急性増悪症例の HBV より、クローン間の相同性は低く、一方 SD 値は大きいことから、劇症肝炎や急性増悪のような HBV が活発に増殖をしているような場合に比し、HBV のクローン間の多様性が大きいことが示された。

2. 1.3 倍長 HBV ゲノムの Hepatoma cell line での増殖

e 抗体陽性無症候性キャリアと劇症肝炎および急性増悪症例より分離された HBV クローンの増殖能を比較するための系の検討を行った。図1に、劇症肝炎症例 B-FH 由来の株から構築した4種類の1.3倍長の HBV ゲノムを Hepatoma cell line,

HepG2/C3A 細胞へトランスフェクションし、4-6日目の培養上清中に産生された HBV DNA (copies/ml) を示す。Core promoter (CP)および preC に関して、wild and/or mutant の HBV による HBV DNA の産生の違いを確認できた。

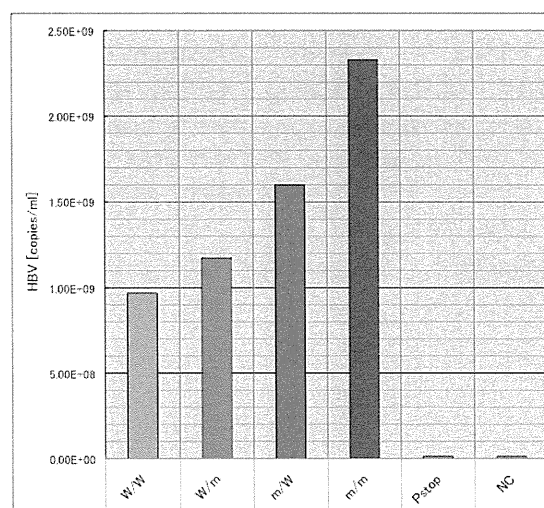


図1. Released HBV in the culture medium

D. 考察

先行研究において、HBe 抗体陽性無症候性キャリア由来の HBV では挿入や欠失、フレームシフト変異、点変異等による様々な変異株が存在し、defective な変異株が多く、一方、活動性の HBV は defective な変異は少なく、defective な変異の多さと病態との関連が示唆されていた。

本研究では、e 抗体陽性無症候性キャリア 3 症例と、対照として劇症肝炎および急性増悪症例各 1 症例からほぼ全長の HBV ゲノムを inverse PCR で、Primers 領域を補完する PCR でそれぞれを増幅し、クローン化することによって各 9-10 クローンの全長の塩基配列を決定した。その結果、e 抗体陽性無症候性キャリアの 1 症例は得られた 10 クローンの全てが defective mutants であった。2 症例は挿入や欠失などによるフレームシフト変異や点変異による premature termination や initiation failure などの defective な変異はみられなかったが、劇症肝炎および急性増悪症例由来のクローンよりも多様性に富んでいることが示された。

そこで、得られたクローンの増殖能を調べるための系を構築した。予備検討として劇症肝炎症例 B-FH 由来の株から構築した Core promoter (CP) および preC に関して、wild and/or mutant の 4 種類の 1.3 倍長の HBV ゲノムを Hepatoma cell line, HepG2/C3A 細胞へトランスフェクションし、産生される HBV を測定した結果、HBV 産生量は $[(m/m)CP:mutant / preC:mutant] > [(m/W)CP:mutant / preC:wild] > [(W/m)CP:wild / preC:mutant] > [(W/W)CP:wild / preC:wild]$ となり、CP および preC 変異による増殖能の違いを確認することができた。この系を用いて各種クローンの増殖能の比較が可能であると考えられる。

今後、さらに e 抗体陽性無症候性キャリア症例、劇症肝炎および急性増悪症例数を増やしてゲノム解析を行い、各症例から得られたクローンについて 1.3 倍長ゲノムを用いて Hepatoma cell line で HBV の産生量を測定し、増殖能の比較と、各種クローンの組合せによる共トランスフェクションによる interference の有無を確認する予定である。これにより、HBV の増殖に関わる HBV のゲノム側の因子を明らかにし、そして、e 抗体陽性無症候性キャリアの病態や HBV の再活性化の

メカニズムの解明を目指したい。

E. 結論

本研究によって、e 抗体陽性無症候性キャリア症例、劇症肝炎および急性増悪症例由来の HBV に関して、クローン毎の全長の HBV ゲノムの解析を簡便に行うことが可能となった。この系を用いて、e 抗体陽性無症候性キャリアでは defective mutants が多数を占める症例と defective ではないが、劇症肝炎および急性増悪症例由来のものとの比べ、明らかに多様性に富む症例があることを確認した。また、これらのクローンの増殖能を比較できる *in vitro* の実験系を確立した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- (1) Minekawa T, Takehara S, Takahashi M, Okamoto H. Development of a highly sensitive bioluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B virus surface antigen capable of detecting divergent mutants. Clin Vaccine Immunol 20(8): 1255-65, 2013
- (2) 相川達也、津田文男、上野ちさと、間宮 孝、杉山弘明、添田敦子、池澤和人、長嶋茂雄、高橋雅春、岡本宏明. 配偶者間及び同性愛者間で認められたB型急性肝炎例を感染源とするB型肝炎ウイルスA2型株感染. 肝臓 54(6): 373- 80, 2013

H. 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

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 |
|-----------|--|--------------------------|--|-----------|-----|------|-----------|
| 横須賀收 | B型慢性肝炎 | 浦部晶夫、大田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎 | 今日の処方改訂第5版 | 南江堂 | 東京 | 2013 | 327-329 |
| 新井誠人、横須賀收 | 無症候性キャリア | 田中榮司、竹原徹郎、持田智 | Hepatology Practice 第1巻 B型肝炎の診療を極める | 文光堂 | 東京 | 2013 | 89-94 |
| 髭 修平 | 肝硬変 | 田中榮司、竹原徹郎、持田智 | Hepatology Practice 第1巻 B型肝炎の診療を極める | 文光堂 | 東京 | 2013 | 82-88 |
| 柘植雅貴、茶山一彰 | HBVの感染実驗系 | 田中榮司、竹原徹郎、持田智 | Hepatology Practice 第1巻 B型肝炎の診療を極める | 文光堂 | 東京 | 2013 | 185-192 |
| 柘植雅貴、茶山一彰 | B型肝炎、D型肝炎 | 浅香正博、菅野健太郎、千葉勉 | カラー版 消化器病学 | 西村書店 | 東京 | 2013 | 1150-1155 |
| 吉岡健太郎 | α_1 -アンチトリプシン欠乏症 | 矢崎義雄 | 内科学(第10版) | 朝倉書店 | 東京 | 2013 | 1162-1163 |
| 吉岡健太郎 | 肝腫大 | 矢崎義雄 | 内科学(第10版) | 朝倉書店 | 東京 | 2013 | 69-70 |
| 吉岡健太郎 | Wilson病 | 小俣政男、千葉勉 | 専門医のための消化器病学 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2013 | 399-401 |
| 吉岡健太郎 | ヘモクロマトーシス | 小俣政男、千葉勉 | 専門医のための消化器病学 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2013 | 401-403 |
| 長岡進矢、八橋 弘 | インターフェロン治療, -III. 治療編, 2. 抗ウイルス薬による治療- | 田中榮司他 | HEPATOLOGY PRACTICE 1 B型肝炎の診療を極める -基本から最前線まで | 文光堂 | 東京 | 2013 | 97-103 |
| 八橋 弘 | I. HBVとその感染症の基礎, 4. HBV感染の診断法 | 持田智 | de novo B型肝炎 - HBV再活性化予防のための基礎知識 - | 医薬ジャーナル社 | 大阪 | 2013 | 55-67 |
| 八橋 弘 | PegIFNとHBs抗原量 | 溝上雅史 | 別冊・医学のあゆみ B型肝炎 - 最新治療コンセンサス | 医歯薬出版株式会社 | 東京 | 2013 | 63-68 |
| 泉 並木 | | 泉 並木 | 肝臓病の最新治療 | 主婦の友社 | 東京 | 2012 | |

| | | | | | | | |
|----------|----------------|--------------------|------------------------|-------|----|------|---------|
| 泉 並木 | | 泉 並木 | 肝臓病診療ゴールドデンハンドブック | 南江堂 | 東京 | 2012 | |
| 土谷薫、泉並木 | 肝臓の画像診断 | 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 | 148-157 |
| 泉 並木 | | 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 | |
| 中西裕之、泉並木 | C型慢性肝炎 | 高橋信一 | 効果的に使う消化器の治療薬 | 羊土社 | 東京 | 2012 | 51-58 |
| 泉 並木 | 病診連携をどのように進めるか | 井廻道夫 | これでわかる！慢性肝炎の治療戦略 | 羊土社 | 東京 | 2012 | 120-128 |

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 |
|---|---|---------------------|-----|---------|------|
| Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. | Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. | Oncol Rep. | 30 | 2049-55 | 2013 |
| Miyauchi T, Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Kato K, Arai M, Mikami S, Sugiura N, Kimura M, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. | Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients. | Int J Med Sci. | 10 | 647-52 | 2013 |
| Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, Nomura F, Yokosuka O. | Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine. | Int J Med Sci. | 10 | 567-74 | 2013 |
| Ooka Y, Kanai F, Okabe S, Ueda T, Shimofusa R, Ogasawara S, Chiba T, Sato Y, Yoshikawa M, Yokosuka O. | Gadoxetic acid-enhanced MRI compared with CT during angiography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. | Magn Reson Imaging. | 31 | 748-54 | 2013 |
| Saito T, Chiba T, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Koide S, Motoyama T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Tada M, Kanai F, Takiguchi Y, Iwama A, Yokosuka O. | Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. | PLoS One. | 29 | e70010 | 2013 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|-------------|-----------|------|
| Chiba T, Suzuki E, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Miyagi S, Saraya A, Koide S, Motoyama T, Ogasawara S, Ooka Y, Tawada A, Nakatsura T, Hayashi T, Yamashita T, Kaneko S, Miyazaki M, Iwama A, Yokosuka O. | Disulfiram Eradicates Tumor-Initiating Hepatocellular Carcinoma Cells in ROS-p38 MAPK Pathway-Dependent and -Independent Manners. | PLoS One. | 13 | e84807 | 2014 |
| Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. | New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia | PLoS One | 9(2) | e86449 | 2014 |
| 髭 修平、小関 至、桑田靖昭、佐藤隆啓、狩野吉康、豊田成司 | ALT 正常 HBe 抗体陽性症例の経過 | 臨床消化器内科 | 28(9) | 1301-1306 | 2013 |
| 渡辺久剛、上野義之 | B 型肝炎の自然予後（無治療住民検診での長期予後） | 肝胆膵 | 66(3) | 399-407 | 2013 |
| Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E | Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B | Hepatol Res | in press | | 2014 |
| Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology | JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection | Hepatol Res | 44 Suppl S1 | 1-58 | 2014 |
| Tanaka E, Matsumoto A | Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B | Hepatol Res | 44(1) | 1-8 | 2014 |
| Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E | Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon-alpha and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients | Tissue Antigens | 83(1) | 45-48 | 2014 |

| | | | | | |
|--|---|-------------|-------|---------|------|
| Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto W-K, Yuen M-F, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han K-H, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang J-H, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, <u>Tanaka E</u> , Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M | New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia | PLoS One | 9(2) | e86449 | 2014 |
| Joshita S, Umemura T, Nakamura M, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ishibashi H, <u>Tanaka E</u> , Ota M | STAT4 Gene Polymorphisms Are Associated with Susceptibility and ANA Status in Primary Biliary Cirrhosis | Hindawi | | 727393 | 2014 |
| Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, <u>Tanaka E</u> , Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N | Impact of peginterferon alpha-2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B | J Med Virol | 85(6) | 987-995 | 2013 |
| Morita S, Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Kimura T, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kamijo A, Yamamura N, <u>Tanaka E</u> , Ota M | Association analysis of toll-like receptor 4 polymorphisms in Japanese primary biliary cirrhosis | Hum Immunol | 74(2) | 219-222 | 2013 |
| Ikeda K, Izumi N, <u>Tanaka E</u> , Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H | Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B | Hepatol Res | 43(6) | 596-604 | 2013 |
| Joshita S, Shirahata K, Yazaki Y, Okaniwa S, Nakamura Y, Kimura T, Noami S, Horigome R, Yagi H, Ito N, Yamazaki A, Akahane Y, Umemura T, Yoshizawa K, <u>Tanaka E</u> , Ota M | Cutaneous sarcoidosis in a chronic hepatitis C patient receiving pegylated interferon and ribavirin therapy | Hepatol Res | 43(7) | 801-807 | 2013 |
| Nozawa Y, Umemura T, Joshita S, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, <u>Tanaka E</u> , Ota M | KIR, HLA, and IL28B Variant Predict Response to Antiviral Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients in Japan | PLoS One | 8(12) | e83381 | 2013 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------------|--------|----------|------|
| <u>Shinkai N</u> , Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. | Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. | J Clin Microbiol.. | 51(11) | 3484-91 | 2013 |
| Kosaka K., Hiraga N., Imamura M., Yoshimi S., Murakami E., Nakahara T., Honda Y., Ono A., Kawaoka T., <u>Tsuge M.</u> , Abe H., Hayes C.N., Miki D., Aikata H., Ochi H., Ishida Y., Tateno C., Yoshizato K., Sasaki T. and Chayama K. | A novel TK-NOG based humanized mouse model for the study of HBV and HCV infections. | Biochem Biophys Res Commun | 441(1) | 230-5 | 2013 |
| Ohishi W., Cologne J.B., Fujiwara S., Suzuki G., Hayashi T., Niwa Y., Akahoshi M., Ueda K., <u>Tsuge M.</u> and Chayama K. | Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study. | Int J Cancer | 134(1) | 154-63 | 2013 |
| Naeshiro N., Kakizawa H., Aikata H., Kan H., Fujino H., Fukuhara T., Kobayashi T., Honda Y., Miyaki D., Kawaoka T., <u>Tsuge M.</u> , Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Hyogo H., Ishikawa M., Awai K. and Chayama K. | Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: Long-term outcomes in 14 patients. | Hepato Res. | | | 2013 |
| <u>Tsuge M.</u> and Chayama K. | Availability of monitoring serum HBV DNA plus RNA during nucleot(s)ide analogue therapy. | J Gastroenterol | 48(6) | 779-80 | 2013 |
| Masaki K., Takaki S., Hyogo H., Kobayashi T., Fukuhara T., Naeshiro N., Honda Y., Nakahara T., Ohno A., Miyaki D., Murakami E., Nagaoki Y., Kawaoka T., <u>Tsuge M.</u> , Hiraga N., Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Aikata H., Ochi H., Takahashi S., Arihiro K. and Chayama K. | Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. | Hepato Res. | 43(11) | | 2013 |
| Arataki K., Hayes C.N., Akamatsu S., Akiyama R., Abe H., <u>Tsuge M.</u> , Miki D., Ochi H., Hiraga N., Imamura M., Takahashi S., Aikata H., Kawaoka T., Kawakami H., Ohishi W. and Chayama K. | Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B. | J Med Virol | 85(5) | 789-98 | 2013 |
| <u>Tsuge M.</u> , Murakami E., Imamura M., Abe H., Miki D., Hiraga N., Takahashi S., Ochi H., Nelson Hayes C., Ginba H., Matsuyama K., Kawakami H. and Chayama K. | Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients. | J Gastroenterol | 48(10) | 1188-204 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|------------------------|-------|-----------|------|
| T Nishikawa, S Hashimoto, N Kawabe, M Harata, Y Nitta, M Murao, T Nakano, Y Mizuno, H Shimazaki, T Kan, K Nakaoka, Y Takagawa, M Ohki, N Ichino, K Osakabe, K Yoshioka. | Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C | World J Gastroenterol. | 20(5) | 1289-1297 | 2014 |
| 吉岡健太郎、橋本千樹、川部直人、原田雅生、西川徹、市野直浩、刑部恵介 | FibroScan を用いた治療後肝硬度変化の測定 | 肝胆膵 | 67(6) | 1059-1064 | 2013 |
| K Hayashi, Y Katano, H Masuda, Y Ishizu, T Kuzuya, T Honda, M Ishigami, A Itoh, Y Hirooka, I Nakano, T Ishikawa, F Urano, K Yoshioka, H Toyoda, T Kumada and H Goto | 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 | 43(6) | 580-8 | 2013 |
| <u>K Yoshioka</u> | What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? | J Gastroenterol | 48(8) | 996-7 | 2013 |
| <u>K Yoshioka</u> | How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? | Hepatol Res | 43(2) | 182-4 | 2013 |
| Ito K, Yotsuyanagi H, <u>Yatsushashi H</u> , Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. | Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. | Hepatology. | 59(1) | 89-97 | 2014 |
| 八橋 弘. | ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた、B型肝炎の自然経過と治療の進歩－実地医家はどのように対処すればよいのか－ | Medical Practice | 30(2) | 186-93 | 2013 |
| Oketani M, <u>Ido A</u> , Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H; | Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. 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. | 43 | 97-105 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|--------------|----------|-----------|------|
| Tsubouchi N, Uto H, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, <u>Ido A</u> , Hayashi K, Kusumoto K, Shimoda K, Stuver SO, Tsubouchi H. | Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: A community-based cohort study. | Hepatol Res. | 43 | 1130-1138 | 2013 |
| Shimizu Y, Hiraoka A, Yamago H, Shiraishi A, Imai Y, Tatsukawa H, Tanihira T, Miyata H, Ninomiya T, Tokumoto Y, <u>Abe M</u> , Hiasa Y, Michitaka K. | Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy. | Hepatol Res | in press | | 2014 |
| 花山雅一、阿部雅則、小泉洋平、廣岡可奈、徳本良雄、廣岡昌史、越智裕紀、壺内栄治、熊木天児、池田宜央、松浦文三、恩地森一、日浅陽一。 | 悪性リンパ腫に対して Rituximab を使用し HBV 再増殖による重症肝炎を来した 3 例 —免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインの検証— | 愛媛医学 | 32 | 133-137 | 2013 |
| Tanaka M, Ando E, Simose S, Hori M, Kuraoka K, Ohno M, Yutani S, Harada K, <u>Sata M</u> | Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma | Hepatol Res | in press | | 2013 |
| Nakamura T, <u>Sata M</u> , Suzuki K, Moriwaki H, Fukui H, Fujiyama S, Imawari M | Nakamura T, Sata M, Suzuki K, Moriwaki H, Fukui H, Fujiyama S, Imawari M | Hepatol Res | in press | | 2013 |
| Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, <u>Sata M</u> | Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis | Hepatol Res | in press | | 2013 |
| Hashimoto O, Nakamura A, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Inoue K, Torimura T, Ueno T, <u>Sata M</u> | Methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog suppresses tumor growth in Huh7 hepatoma cells via inhibition of angiogenesis | Nutr Cancer | in press | | 2013 |
| Kondo R, Nakashima O, <u>Sata M</u> , Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H; Liver Cancer Study Group of Kyushu | Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody | Hepatol Res | in press | | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------|----------|---------|------|
| Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T, Tamano M, Katayama K, Mine T, <u>Sata M</u> , Moriwaki H, Suzuki K | Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis | Clin Gastroenterol Hepatol | in press | | 2013 |
| Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, <u>Sata M</u> | The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma | Ann Surg Oncol | in press | | 2013 |
| Hori M, Tanaka M, Ando E, Sakata M, Simose S, Ohno M, Yutani S, Kuraoka K, Kuromatsu R, Sumie S, <u>Sata M</u> | Long-term outcome of elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma | Hepatol Res | in press | | 2013 |
| Taniguchi E, Kawaguchi T, Sakata M, Itou M, Oriishi T, <u>Sata M</u> | Lipid profile is associated with the incidence of cognitive dysfunction in viral cirrhotic patients: A data-mining analysis | Hepatol Res | 43 | 418-424 | 2013 |
| Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, <u>Sata M</u> | Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma | Oncology | 84 | 108-114 | 2013 |
| Taniguchi E, Kawaguchi T, Otsuka M, Uchida Y, Nagamatsu A, Itou M, Oriishi T, Ishii K, Imanaga M, Suetsugu T, Otsuyama J, Ibi R, Ono M, Tanaka S, <u>Sata M</u> | Nutritional assessments for ordinary medical care in patients with chronic liver disease | Hepatol Res | 43 | 192-199 | 2013 |
| Sakata M, Kawahara A, Kawaguchi T, Akiba J, Taira T, Taniguchi E, Abe M, Koga H, Kage M, <u>Sata M</u> | Decreased expression of insulin and increased expression of pancreatic transcription factor PDX-1 in islets in patients with liver cirrhosis: a comparative investigation using human autopsy specimens | J Gastroenterol | 48 | 277-285 | 2013 |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------|----------|-----------|------|
| Tamura Y, Suda T, Arai S, <u>Sata M</u> , Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y | Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment | Dig Dis Sci | 58 | 2406-2412 | 2013 |
| Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, <u>Sata M</u> , Honda J, Kaji M, Itoh K, Sasada T | Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: A new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases | Dev Comp Immunol | 41 | 68-76 | 2013 |
| Sakata R, Nakamura T, Torimura T, Ueno T, <u>Sata M</u> | Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients : a double-blind placebo-controlled study | Int J Mol Med | 32 | 989-994 | 2013 |
| Takenaka M, Akiba J, Kawaguchi T, Niizeki T, Arinaga-Hino T, <u>Sata M</u> , Nakashima O, Yano H, Kage M | Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change producing granulocyte-colony stimulating factor | Pathol Int | 63 | 233-235 | 2013 |
| Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Ueno T, Kerbel RS, <u>Sata M</u> | Metronomic chemotherapy: possible clinical application in advanced hepatocellular carcinoma | Transl Oncol | 6 | 511-519 | 2013 |
| Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, <u>Sata M</u> | Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection | Oncol Rep | 30 | 2049-2055 | 2013 |
| Yamashita T, Honda M, <u>Nakamoto Y</u> , Baba M, Nio K, Hara Y, Zeng SS, Hayashi T, Kondo M, Takatori H, Yamashita T, Mizukoshi E, Ikeda H, Zen Y, Takamura H, Wang XW, Kaneko S | Discrete nature of EpCAM+ and CD90+ cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. | Hepatology | 57(4) | 1484-1497 | 2013 |
| Arihara F, Mizukoshi E, Kitahara M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, <u>Nakamoto Y</u> , Kaneko S | Increase in CD14+HLA-DR ⁻ /low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis. | Cancer Immunol. Immunother. | 62(8) | 1421-1430 | 2013 |
| Nakagawa H, Mizukoshi E, Iida N, Terashima T, Kitahara M, Marukawa Y, Kitamura K, <u>Nakamoto Y</u> , Hiroishi K, Imawari M, Kaneko S | In vivo immunological antitumoreffect of OK-432-stimulated dendritic cell transfer after radiofrequencyablation. | Cancer Immunol Immunother. | in press | | 2014 |

| | | | | | |
|---|--|---|----------|---------|--------------------------|
| Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki T, Kim SR, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, Kudo M. | Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a ± ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study. | J Gastroenterol. | 48 | 397-406 | 2013 |
| Iwata Y, Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Ishii A, Hasegawa K, Yuri Y, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. | Elevation of the AST to ALT ratio in association with the severity of esophageal varices in patients with HCV-related compensated liver cirrhosis. | Hepato-gastro enterology | 60 | 149-52 | 2013 |
| Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Hasegawa K, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. | Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. | Ann Hepatol. | 12(3) | 471-478 | 2013 |
| Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N., Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. | New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. | J Gastroenterol. | in press | | 2013 |
| Takashima T, Enomoto H, Ninomiya T, Kim SR, Okushin H, Sugano M, Imoto S, Yano Y, Ooka T, Seo Y, Kasugai H, Muramatsu A, Jomura H, Shimomura S, Shindo M, Nakamura H, Aizawa N, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. | Hepatitis C virus relapse was suppressed by long-term self-injection of low-dose interferon in patients with chronic hepatitis C after pegylated interferon plus ribavirin treatment. | Hepatol Res. | in press | | 2013 |
| Ikeda N, Imanishi H, Aizawa N, Tanaka H, Iwata Y, Enomoto H., Saito M, Iijima H, Imuro Y, Fujimoto J, Yamamoto S, Hirota S, Kudo M, Arii S, Nishiguchi S. | A nationwide survey in Japan regarding splenectomy/partial splenic embolization for interferon treatment targeting hepatitis C virus-related chronic liver disease in patients with low platelet count. | Hepatol Res. | in press | | 2013 |
| Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. | Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. | J Gastroenterol. | in press | | 2013 |
| Enomoto H, Aizawa N, Nakamura H, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Aoki T, Yuri Y, Yoh K, Hashimoto K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. | An increased ratio of glycated albumin to HbA1c is associated with the degree of liver fibrosis in hepatitis B virus-positive patients. | Gastroenterology Research and Practice. | | | 2014, Article ID: 351396 |

| | | | | | |
|--|---|-----------------|----------|---------|------|
| Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, <u>Izumi N.</u> | Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. | Cancer | in press | | 2014 |
| Ikeda K, <u>Izumi N.</u> , Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. | Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. | Hepatol Res | in press | | 2014 |
| 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, <u>Izumi N.</u> | Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. | J Gastroenterol | in press | | 2014 |
| Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, <u>Izumi N.</u> , Masaki N, Sakamoto M. | Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens. | Pathol Int | 63 | 305-10 | 2013 |
| Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, <u>Izumi N.</u> | Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. | Hepatol Res | in press | | 2014 |
| 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, <u>Izumi N.</u> | Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. | Hepatol Res | in press | | 2014 |
| 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, <u>Izumi N.</u> | α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. | Hepatology | 58 | 1253-62 | 2013 |
| Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, <u>Izumi N.</u> | Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy. | J Gastroenterol | 48 | 777-8 | 2013 |