

肝硬変における新規糖鎖マーカーWFA⁺-CSF1R の臨床的有用性

田中靖人 名古屋市立大学大学院・医学研究科・教授

研究要旨：新たに開発された糖鎖マーカー *Wisteria floribunda* agglutinin(WFA)-reactive colony-stimulating factor 1 receptor (WFA⁺-CSF1R)は肝線維化の進展とともに上昇し、代償期肝硬変患者において予後予測因子として有効であった。また WFA⁺-CSF1R 値により生存率に有意差を認めた。さらに WFA⁺/Total-CSF1R 比は、発癌予測因子として有効であった。WFA⁺-CSF1R は従来の非侵襲的な肝線維化診断法では評価できなかった。肝硬変患者の予後予測や発癌 potential の評価が可能であった。WFA⁺-CSF1R を測定することで、発癌リスクの高い予後不良な患者群を拾い上げることが可能となり、肝硬変患者の予後延長に貢献することが期待される。

研究協力者

飯尾悦子 名古屋市立大学大学院・医学研究科・大学院生・医師

A. 研究目的

我が国において慢性肝疾患を背景とした発癌や、肝硬変の合併症など、慢性肝疾患への対策は重要な課題である。肝線維化は発癌の重要なリスク因子であり、近年の抗ウイルス療法の進歩により C 型慢性肝疾患患者におけるウイルス排除後の発癌が将来的に問題になることが予想される。このため簡便かつ非侵襲的に線維化を評価するマーカーが必要である。C 型慢性肝疾患患者において新規血清マーカー WFA⁺-CSF1R の線維化評価と予後予測能、さらに発癌との関連性を検討した。

B. 研究方法

1998 年 1 月～2013 年 1 月まで、名古屋市立大学病院及び関連病院通院中の C 型肝炎ウイルス(HCV)感染者 207 名において、WFA⁺-CSF1R

の有用性を検討した。症例内訳は chronic hepatitis (CH):liver cirrhosis (LC) = 99:108、年齢中央値 64 (21- 87)歳、男性 52.8 %、血小板 11.9 (2.9-32.7) ($\times 10^4/\text{mm}^3$)、PT 88.0 (43-136) (%), アルブミン 4.0 (1.9-5.1) (g/dL)、AST 49 (14-534) (IU/L) 、ALT 45 (6-820) (IU/L)、AFP 8.9 (1.5-9993) (ng/ml)、PIVKA-II 17 (6-23400) (mAU/ml)であった。平均観察期間は 51 (0-195) カ月であった。

(倫理面への配慮)

血清の保存、研究面での各種ウイルスマーカーの測定は、患者に説明し書面上で同意書を取得した上で行った。

C. 研究結果

WFA⁺-CSF1R は fibrosis stage の上昇に伴い有意に上昇し、CH 群 82.3 (5.0-241.0) ng/ml、LC 群 216.9 (34.3-574.8) ng/ml と LC 群で有意に高値であった(p<0.001)。また 3 例の Child - Pugh C を除いた LC 群における検討では、HCC の有無による有意差は認めなかった[HCC

208.9 (85.4-500.9) ng/ml vs Non-HCC 214.8 (34.3-442.2) ng/ml]。なお背景肝として、両群間で血小板、PT、アルブミン、AST、ALT に有意差は認めず、AFP と PIVKA-II は HCC 群で有意に高かった。また LC 群で、HCC なし群 (n=45) と初発 hepatocellular carcinoma (HCC) が外科的切除、または経皮的ラジオ波焼灼療法によりコントロールされた群 (n=32) とを含めた 77 名において、Time-dependent ROC 解析を用いて、予後と累積発癌に関わる因子を検討した。

(1) 予後検討

アルブミン、fib4、年齢、血小板、AFP、APRI などの線維化や予後に関わる因子を加えて生存率を検討すると、WFA⁺-CSF1R の全観察期間における AUC は 0.868、HR 2.20 であり、WFA⁺-CSF1R の予後予測能力は FIB4 と同程度で、AFP や APRI より優れていた。一方でアルブミンが全観察期間における AUC が 0.883、HR 3.45 と最も良好であった。WFA⁺-CSF1R 230ng/ml をカットオフとして Kaplan-Meier 生存曲線を検討すると WFA⁺ - CSF1R < 230 ng/ml 群 [n = 43, 観察期間中央値 36M (0 - 195)] では 5 年生存率 82%であったが、WFA⁺ - CSF1R ≥ 230 ng/ml 群 [n=34, 観察期間中央値 33M (0 - 108)] では 42%であった (p = 0.0001)。またアルブミン > 3.5 g/dl の 52 症例の検討で、WFA⁺ - CSF1R ≥ 230 ng/ml 群 (n = 15) は、WFA⁺ - CSF1R < 230 ng/ml 群 (n = 37) に比べ、有意に生存率が低かった (p = 0.017)。

(2) 発癌検討

発癌予測因子を AFP、PIVKA-II などの腫瘍マーカーや Fib4、APRI などの線維化 index などと合わせて検討すると(血清中の Total CSF1R を測定し、WFA⁺/Total 比で発癌予測

を検討)、WFA⁺/Total CSF1R の AUC は 0.898、HR 1.36 であり、発癌予測因子として WFA⁺/Total CSF1R が最も良好であった。

続いて WFA⁺/Total CSF1R 0.35 をカットオフとして累積発癌率を検討すると、WFA⁺/Total - CSF1R ≥ 0.35 群 (n = 8) の累積発癌率は 4 年で 70%であるのに対し、WFA⁺/Total - CSF1R < 0.35 群 (n = 69) は 4 年で 36%と、累積発癌率が有意に高かった (p = 0.0019)。

D. 考察

WFA⁺ - CSF1R は線維化の指標のみならず、発癌予測マーカーとしての可能性が示唆される。WFA⁺ - CSF1R の最適なカットオフ値の決定や、発癌との関連についてはさらなる検討が必要である。

E. 結論

WFA⁺ - CSF1R は肝硬変の診断だけでなく、予後予測が可能な線維化マーカーとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2014 Feb; 9(2):e86449.

- 2) Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, **Tanaka Y**, Ikehara Y, Mizokami M, Narimatsu H. Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. *J Proteome Res.* 2014 Jan; 13(3):1428-1437.
- 3) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, 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. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014 Jan; 59(1):89-97.
- 4) Akkarathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, **Tanaka Y**, Mizokami M, Poovorawan Y. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a

infection in Thailand. *Intervirology.* 2013 Sep; 56(5):284-294.

- 5) 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 Jun; 12(6):2630-2640.

2. 学会発表

- 1) Iio E, **Tanaka Y**, Watanabe T, Ikehara Y, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Gotoh M, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H. A new liver fibrosis marker WFA⁺-H1-12 is useful for an evaluation of the prognosis in liver cirrhosis patients. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2013.11.01-05. Washington, DC.

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

肝発癌例と非発癌例での血中 WFA⁺-CSF1R の検討ー発癌 3 年前の血清マーカーからの検討ー
熊田 卓 大垣市民病院・副院長

研究要旨：2000 年 1 月から 2009 年 12 月の間に経験した B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアもしくは C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリア 2750 例中、3 年以上経過観察されかつ血清保存された 1110 例で経過観察中に 83 例の肝細胞癌 (HCC) が発生した。この発癌例の 83 例と非発癌例の 1027 例で年齢、性、成因 (HBV もしくは HCV)、Child-Pugh 分類、血小板、alanine aminotransferase (ALT) の 6 因子を propensity score 法でマッチさせて発癌例 79 例、非発癌例 79 例を抽出した。これらの症例の中で HCC 診断時(非発癌例では最終血清保存日)、1 年前、2 年前、3 年前の保存血清で *Wisteria floribunda* agglutinin-reactive colony-stimulating factor 1 receptor (WFA⁺-CSF1R)、 α -fetoprotein (AFP)、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein (AFP-L3%)、DCP (des-gamma-carboxy prothrombin)、FIB4 index、AST-to-platelet ratio index (APRI) を測定した。診断時の HCC の結節径は 1.8cm (1.0-3.0cm)、単発/多発は 53 例/26 例、TNM 分類 I / II / III は 36 例 / 30 例 / 13 例であった。HCC 診断前 3 年前の血清で ROC (Receiver Operatorating Characteristic) 曲線を作成すると AUC (Area under the curve) は WFA⁺-CSF1R (0.7250) で最も高く、次いで AFP (0.6599)、FIB4 index (0.6192)、APRI (0.5905)、AFP-L3% (0.5685)、DCP (0.4903) の順であった。WFA⁺-CSF1R の ROC 曲線の AUC は発癌 3 年前が 2 年前、1 年前に比し有意に高値であった。以上から WFA⁺-CSF1R は高発癌状態の良いマーカーとなりうる可能性が示された。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院・消化器科・医長
多田俊史 大垣市民病院・消化器科・医長

A. 研究目的

肝細胞癌 (HCC) 診断に腫瘍マーカーとして、 α -fetoprotein (AFP)、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein (AFP-L3%) および DCP (des-gamma-carboxy prothrombin) あるいは protein induced vitamin K absence-II :

PIVKA II) の 3 種類が良く用いられている。2009 年 4 月からは AFP と DCP の 2 つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められ、肝癌診療ガイドライン (2009 年版) にも、対象者を高危険群 (B 型慢性肝炎、C 型慢性肝炎、肝硬変) と超高危険群 (B 型肝硬変、C 型肝硬変) に分け、前者では 6 ヶ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー (AFP と AFP-L3% と DCP) の測定を、後者では 3-4 ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え 6-12 ヶ月毎の CT/MRI 検査 (Option) が推奨されている。

一方、HCCは線維化の進行した例から発生しやすいことが知られており、線維化を正確に、非侵襲的に測定する方法が求められている。今回我々は線維化マーカーとして開発された血清 macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R)を測定する機会を得て、保存血清を用いて肝発癌例、非発癌例で *Wisteria floribunda* agglutinin-reactive(WFA⁺)-CSF1Rを測定し、その臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアもしくはC型肝炎ウイルス(HCV)キャリア 2750例中、(1) HBs抗原もしくはHCV抗体が6カ月以上陽性、(2) HCC診断前3年以上経過観察されている、(3) 血清が12カ月の間隔で少なくとも2点以上で保存されている、(4) 発癌例では最大腫瘍径3cm以下3個以下で診断されている、(5) ワーファリンが内服していない5点を満たす1110例を対象とした。経過観察中に83例で発癌が認められた。

この発癌83例と非発癌1027例を年齢、性、成因(HBVもしくはHCV)、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase(ALT)の5因子をpropensity score法を用いてマッチさせたところ、発癌群79例、非発癌群79例が抽出された。これらの症例でHCC診断時(非発癌例では最終血清保存日)、1年前、2年前、3年前の保存血清でWFA⁺-CSF1R、AFP、高感度AFP-L3%(μ TAS Wako i30)、DCPを測定した。また、3年前の血液データからFiB-4 = [年齢(y) × AST(IU/L)] / [血小板(10⁹/L) × ALT(IU/L)^{1/2}]、AST-to-platelet ratio index (APRI) = [{AST(IU/L) / ALT_ULN(IU/L)} × 100] / platelet count(10⁹/L)を測定した。

C. 研究結果

(1) 背景因子

発癌群79例、非発癌群79例の背景因子を示す(表1)。年齢、性、成因、Child-Pugh分類、ALT、血小板に差は認めていない。HCC診断時の最大径は1.8cm(1.0-3.0cm)、単発53例、多発26例、stageはIが36例、IIが30例、IIIが13例であった。WFA⁺-CSF1Rは発癌群では非発癌群に比し有意に高値であった。

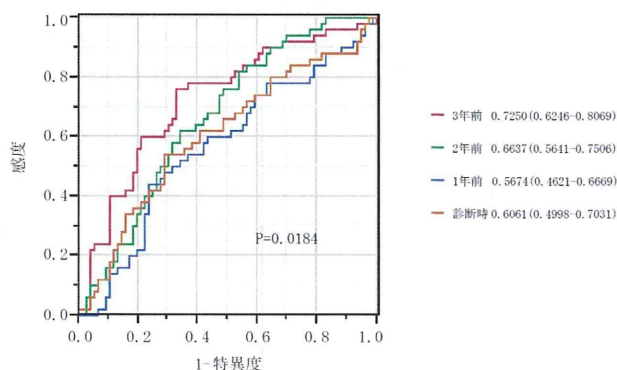
表1、背景因子(経過観察開始時)

Characteristics	HCC (n=79)	Non-HCC (n=79)	P
Age	Median (Range) 67 (34-84)	67 (14-84)	0.692
Gender	Male / Female 49 / 30	45 / 34	0.517
Etiology	B / C / B+C 13 / 65 / 1	11 / 67 / 1	0.906
Child-Pugh classification	A / B / C 63 / 13 / 3	67 / 10 / 2	0.699
ALT(IU/L)	Median (Range) 49 (7-361)	49 (12-321)	0.900
Platelet (x10 ⁹ /mL)	Median (Range) 99 (32-340)	122 (21-414)	0.124
Presence of cirrhosis	Present/Absent 63 / 16	64 / 15	0.8412
WFA ⁺ -CSF1R (ng/mL)	Median (Range) 224.6 (33.1-785.8)	135.2 (52.7-638.0)	<0.001
AFP (ng/mL)	Median (Range) 11 (0.8-627.1)	5.7 (0.8-1131.4)	<0.001
AFP-L3 (%)	Median (Range) 5.0 (0.00-11.6)	4.2 (0.5-10.3)	0.1346
DCP (mIU/mL)	Median (Range) 15 (5-304)	14 (5-324)	0.6735
Tumor size(cm)	Median (Range) 1.8 (1.0-3.0)	NA	NA
Tumor number	Single / Multiple 53 / 26	NA	NA
TNM stage	I / II / III 36 / 30 / 13	NA	NA

(2) WFA⁺-CSF1RのROC曲線のAUCの変化

AUCは3年前0.7250(95%信頼区間0.6246-0.8069)、2年前0.6637(0.5641-0.7506)、1年前0.5674(0.4621-0.6669)、診断時0.6061(0.4998-0.7031)であり、3年前のAUCは1年前、診断時より優位に高値であった(P=0.0016と0.0196)。

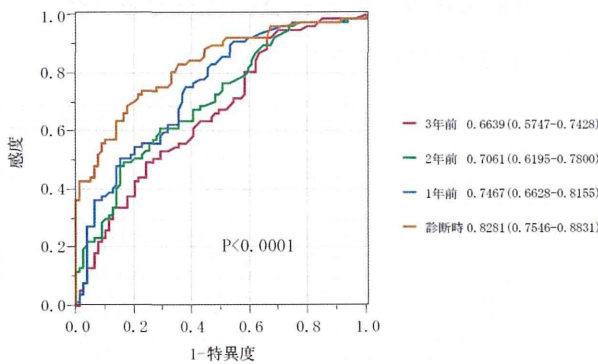
図1、CSF1Rの発癌3年前、2年前、1年前、診断時のROC曲線



(3) AFP の ROC 曲線の AUC の変化

AUC は 3 年前 0.6639(0.5747-0.7428)、2 年前 0.7061(0.6195-0.7800)、1 年前 0.7467(0.6628-0.8155)、診断時 0.8281(0.7546-0.8831) であり診断時に近づくにつれて有意に AUC は増加した。(図 2)。

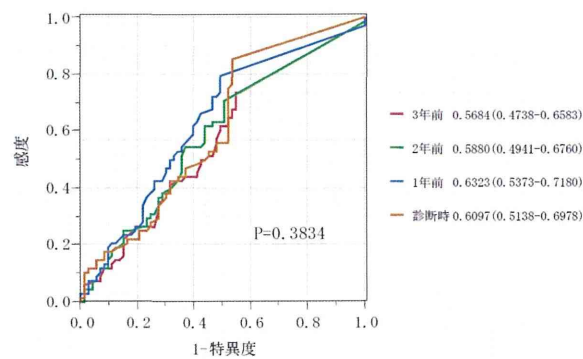
図2、AFPの発癌3年前、2年前、1年前、診断時のROC曲線



(4) AFP-L3%の ROC 曲線の AUC の変化

AUC は 3 年前 0.5684(0.4738-0.6583)、2 年前 0.5880(0.4941-0.6760)、1 年前 0.6323(0.5373-0.7180)、診断時 0.6097(0.5138-0.6978) であり差は認めなかった。(図 3)。

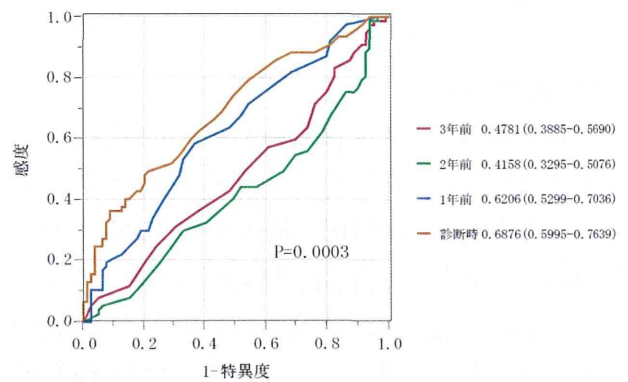
図3、AFP-L3%の発癌3年前、2年前、1年前、診断時のROC曲線



(5) DCP の ROC 曲線の AUC の変化

AUC は 3 年前 0.4781(0.3885-0.5690)、2 年前 0.4158(0.3295-0.5076)、1 年前 0.6206(0.5299-0.7036)、診断時 0.6876(0.5995-0.7639) であり診断時に近づくにつれて有意に増加した。(図 4)。

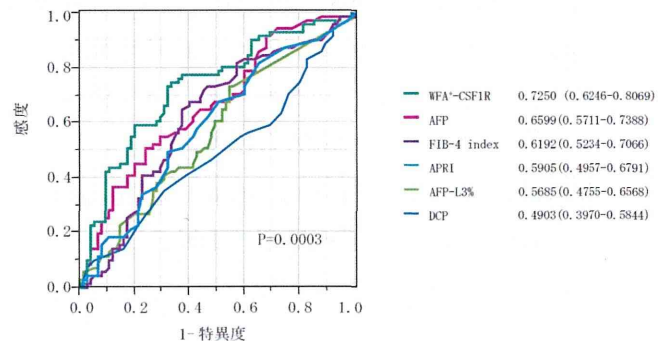
図4、DCPの発癌3年前、2年前、1年前、診断時のROC曲線



(6) 発癌 3 年前の各種マーカーの ROC 曲線

3 年前の各種マーカーの AUC を求めると WFA+-CSF1R が 0.7250(0.6246-0.8069) で最も高く、次いで AFP 0.6599 (0.5711-0.7388)、FIB-4 index 0.6192 (0.5234-0.7066)、APRI 0.5905(0.4957-0.6791)、AFP-L3% 0.5685(0.4755-0.6568)、DCP 0.4903(0.3970-0.5844) の順であった。

図5、3年前の各種マーカーのROC曲線



D. 結論

背景因子を合わせた肝発癌群 79 例と非発癌群 79 例の WFA⁺-CSF1R、AFP、高感度 AFP-L3%、DCP、FIB-4 index、APRI を測定しその有用性について検討した。

- (1) WFA⁺-CSF1R は発癌群で 3 年前から高値を示した。
- (2) WFA⁺-CSF1R は発癌前 3 年前の ROC 曲線の AUC で 0.7250(0.6246-0.8069)と最も高値を示し次いで AFP、FIB-4 index で、高発癌状態の一つの指標となる可能性が示された。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T. Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis. *Hepatol Res.* 2014 Mar; 44(3):288-295.
- 2) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2014 Mar; 49(3):555-563.
- 3) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis b virus-negative chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Jan; 48(1):73-79.
- 4) Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2013 Nov; In press.
- 5) Matsushima-Nishiwaki R, Kumada T, Nagasawa T, Suzuki M, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Toyoda H, Kozawa O. Direct Association of Heat Shock Protein 20 (HSPB6) with Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) in Human Hepatocellular Carcinoma: Regulation of the PI3K Activity. *PLoS One.* 2013 Nov; 8(11):e78440.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Kitabatake S, Murakami Y. Association between hepatic steatosis and hepatic expression of genes involved in innate immunity in patients with chronic hepatitis C. *Cytokine.* 2013 Aug; 63(2):145-150.
- 7) Toyoda H, Kumada T. Extended treatment duration overcomes the requirement for profound week-4 interferon responsiveness in order for hepatitis C genotype 1 patients with unfavorable IL-28B genotype to achieve

- sustained virologic response. J Clin Virol. 2013 Aug; 57(4):381.
- 8) Sato A, Sata M, Ikeda K, **Kumada T**, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. Intern Med. 2013 Jul; 52(24):2701-2706.
- 9) 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. 2013 Jun; 58(6):1174-1180.
- 10) 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, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arie S, Nishio K, Kudo M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2013 Apr; 57(4):1407-1415.
- 11) 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. 2013 Apr; 58(4):838-839.
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

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
Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.	IL28B Polymorphisms and Clinical Implications for Hepatitis C Virus Infection in Uzbekistan.	PLoS One.	9(3)	e9301 1	2014 Mar
Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y.	A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA ⁺ -M2BP), for assessing liver fibrosis.	J Gastroenterol.	In press.		2014 Mar
Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T.	Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis.	Hepatol Res.	44(3)	288-29 5	2014 Mar
Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S.	High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	49(3)	555-56 3	2014 Mar
Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuizaka M, Suda G,	Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor κ	Carcinogenesis.	35(2)	272-28 1	2014 Feb

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, Taketomi A , Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S.	B/mitogen-activated protein kinase.				
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)	e8644 9	2014 Feb
Hino K , Hara Y, Nishina S.	Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C.	Hepato Res.	44(2)	123-13 2	2014 Feb
Genda T, Ichida T , Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A,	Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant	J Gastroenterol.	49(2)	324-33 1	2014 Feb

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.	allocation system.				
Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y.	Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis b virus-negative chronic hepatitis C patients.	J Clin Gastroenterol.	48(1)	73-79	2014 Jan
Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, Irishio K, Igura T, Sawai Y, Kogita S, Makino Y, Mizumoto R, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kajiwara N, Oze T, Kawata S, Hayashi N, Takehara T.	Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	In press.		2014 Jan
Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, Tanaka Y, Ikehara Y, Mizokami M, Narimatsu H.	Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis.	J Proteome Res.	13(3)	1428-1437	2014 Jan
Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M.	Ex vivo induction of IFN-lambda3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.	J Gastroenterol.	49(1)	126-137	2014 Jan

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tan B, Matsuda A, Zhang Y, Kuno A, Narimatsu H.	Multilectin-assisted fractionation for improved single-dot tissue glycome profiling in clinical glycoproteomics.	Mol Biosyst.	10(2):	201-20 5	2013 Dec
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.	43(12)	1284-1 294	2013 Dec
Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, 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.	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 Jan
Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, Ichida T.	Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy.	J Gastroentar ol Hepatol.	29(1)	137-14 3	2014 Jan
Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y,	Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular	Dig Dis.	31(5- 6)	472-47 9	2013 Nov

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M.	Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors.				
Sasaki M, Kondo F, Sawai Y, Imai Y, Kadowaki S, Sano K, Fukusato T, Matsui O, Nakanuma Y.	Serum amyloid A-positive hepatocellular neoplasms in the resected livers from 3 patients with alcoholic cirrhosis.	Histol Histopathol.	28(11)	1499-1505	2013 Nov
Makino Y, Imai Y, Igura T, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Hori M, Kudo M, Murakami T.	Usefulness of the Extracted-Overlay Function in CT/MR-Ultrasonography Fusion Imaging for Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma.	Dig Dis.	31(5-6)	485-489	2013 Nov
Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M.	Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study.	J Gastroenterol.	In press.		2013 Nov
Hino K, Nishina S, Hara Y.	Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis.	J Gastroenterol Hepatol.	28(Suppl 4)	93-98	2013 Nov
Matsushima-Nishiwaki R, Kumada T, Nagasawa T, Suzuki M, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Toyoda H, Kozawa O.	Direct Association of Heat Shock Protein 20 (HSPB6) with Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) in Human Hepatocellular Carcinoma: Regulation of the PI3K Activity.	PLoS One.	8(11)	e78440	2013 Nov

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.	PROTEOMI CS Clin Appl.	7(9-1 0)	642-64 7	2013 Oct
Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, Hino K.	Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling.	Hepatol Res.	In press.		2013 Oct
Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K.	High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B.	Clin Infect Dis.	57(7)	935-94 2	2013 Oct
Akkrathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Tanaka Y, Mizokami M, Poovorawan Y.	Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand.	Intervirol ogy.	56(5)	284-29 4	2013 Sep
Makino Y, Imai Y, Igura T, Hori M, Fukuda K, Sawai Y, Kogita S, Ohama H, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Kurokawa M, Isotani K, Takamura M, Fujita N, Murakami T.	Utility of computed tomography fusion imaging for the evaluation of the ablative margin of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and the correlation to local tumor progression.	Hepatol Res.	43(9)	950-95 8	2013 Sep
Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y,	Association between hepatic steatosis and hepatic expression of genes involved in innate	Cytokine.	63(2)	145-15 0.	2013 Aug

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanamori A, Tada T, Kitabatake S, Murakami Y.	immunity in patients with chronic hepatitis C.				
Toyoda H, Kumada T.	Extended treatment duration overcomes the requirement for profound week-4 interferon responsiveness in order for hepatitis C genotype 1 patients with unfavorable IL-28B genotype to achieve sustained virologic response.	J Clin Virol.	57(4)	381	2013 Aug
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.		2013 Aug
Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, Hino K, Urakami A, Tanaka M.	First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy.	J Gastroenter ol.	48(8)	989-99 5	2013 Aug
Ohama H, Imai Y, Nakashima O, Kogita S, Takamura M, Hori M, Seki Y, Sawai Y, Igura T, Fukuda K, Makino Y, Morimoto O, Ohsawa M, Sakamoto M, Murakami T.	Images of Sonazoid-enhanced ultrasonography in multistep hepatocarcinogenesis: comparison with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.	J Gastroenter ol.	In press.		2013 Aug
Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancers.	J Gastroenter ol.	48(7)	874-88 3	2013 Jul

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takemura T, Yoshida Y, Kiso S, Kizu T, Furuta K, Ezaki H, Hamano M, Egawa M, Chatani N, Kamada Y, Imai Y , Higashiyama S, Iwamoto R, Mekada E, Takehara T.	Conditional loss of heparin-binding EGF-like growth factor results in enhanced liver fibrosis after bile duct ligation in mice.	Biochem Biophys Res Commun.	437(2)	185-191	2013 Jul
Komatsu M, Tanaka N, Shibata SI, Kimura T, Ichikawa Y, Morita S, Joshita S, Nagaya T, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A , Yoshizawa K, Tanaka E.	Laparoscopic findings of congenital hepatic fibrosis: A case report and review of the published work.	Hepatology Res.	In press.		2013 Jul
Tomiyaama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, Hino K .	Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis.	Intern Med.	52(14)	1553-1559	2013 Jul
Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T , Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T .	Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan.	Intern Med.	52(24)	2701-2706	2013 Jul
Toyoda H, Kumada T , Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y,	Non-hypervascular hypointense nodules detected by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI	J Hepatology.	58(6)	1174-1180	2013 Jun

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda A.	are a risk factor for recurrence of HCC after hepatectomy.				
Miyake T, Abe M, Tokumoto Y, Hirooka M, Furukawa S, Kumagi T, Hamada M, Kawasaki K, Tada F, Ueda T, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M.	B cell-activating factor is associated with the histological severity of nonalcoholic fatty liver disease.	Hepatol Int.	7(2)	539-547	2013 Jun
Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, 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 Jun
Mancinelli R, Franchitto A, Glaser S, Meng F, Onori P, Demorrow S, Francis H, Venter J, Carpino G, Baker K, Han Y, Ueno Y, Gaudio E, Alpini G.	GABA induces the differentiation of small into large cholangiocytes by activation of Ca(2+) /CaMK I-dependent adenylyl cyclase 8.	Hepatology.	58(1)	251-263	2013 Jul
Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, Izumi N, Masaki N, Sakamoto M.	Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens.	Pathol Int.	63(6)	305-310	2013 Jun
Ninomiya M, Kondo Y, Funayama R, Nagashima T, Kogure T, Kakazu E, Kimura O, Ueno Y, Nakayama K, Shimosegawa T.	Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers.	PloS one.	8(6)	e66086	2013 Jun
Kaji H, Ocho M, Togayachi A, Kuno A, Sogabe M, Ohkura T,	Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV	J Proteome Res.	12(6)	2630-2640	2013 Jun

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, Tanaka Y, Mizokami M, Ikehara Y, Narimatsu H.	Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma.				
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 Gastroenter ol.	48(5)	660-67 0	2013 May
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)	724-72 9	2013 Apr
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, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.	Hepatology.	57(4)	1407-1 415	2013 Apr

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 Gastroenterol.	48(4)	535-543	2013 Apr
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 Apr
Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, Takehara T.	Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3) (+dendritic cells are a potent producer of interferon-lambda in response to hepatitis C virus.	Hepatology.	57(5)	1705-1715	2013 May
Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y.	Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: National data from Japan.	Hepatology.	57(5)	1942-1949	2013 May