

- 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).
- 17) 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).
- 18) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, **Mizokami M**, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res*. 2011 Dec; 41 (12):1216-1222.
- 19) Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, **Mizokami M**. Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression. *PLoS One*. 2011 Oct; 6 (10):e26620.
- 20) Suzuki H, Murata K, Gotoh T, Kusano M, Okano H, Oyamada T, Yasuda Y, Imamura M, Kudo M, **Mizokami M**, Sakamoto A. Phenotype-dependent production of des-gamma-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2011 Oct; 46 (10):1219-1229.
- 21) Nakamura I, Tanaka Y, Ochiai K, Moriyasu F, **Mizokami M**, Imawari M. Clarification of interspousal hepatitis C virus infection in acute hepatitis C patients by molecular evolutionary analyses: Consideration on sexual and non-sexual transmission between spouses. *Hepatol Res*. 2011 Sep; 41 (9):838-845.
- 22) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, **Mizokami M**. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*. 2011 Oct; 41 (10):936-945.
- 23) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Saito K, Ito K, Tsuruno C, Nagai S, Takahama Y, **Mizokami M**, Hirabayashi J, Narimatsu H. LecT-Hepa: A triplex lectin-antibody sandwich immuneassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis assisted by a bedside clinical chemistry analyzer and an automated pretreatment machine. *Clin Chim Acta*. 2011 Sep; 412 (19-20):1767-1772.
- 24) Furui Y, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, **Mizokami M**, Tadokoro K. Prevalence of Amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *J Med Virol*. 2011 Nov; 83 (11):1924-1929.

- 25) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, **Mizokami M**. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011 Sep; 20 (17):3507-3516.
- 26) Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, **Mizokami M**, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res*. 2011 Jun; 158 (1-2):209-215.
- 27) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsuhashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, **Mizokami M**. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol*. 2011 May; 49 (5):1853-1860.
- 28) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, **Mizokami M**. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res*. 2011 Jun; 41 (6):505-511.
- 29) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, **Mizokami M**, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther*. 2011 May; 16:685-694.
- 30) Tatematsu K, Tanaka Y, Sugiyama M, Sudoh M, **Mizokami M**. Host sphingolipid biosynthesis is a promising therapeutic target for the inhibition of hepatitis B virus replication. *J Med Virol*. 2011 Apr; 83 (4):587-593.
- 31) Kanathezhath B, **Mizokami M**, Stanislaus S, Hounshell C, Neumayr L, Guo H, Hearst JE, Walters MC, Kuypers FA. Improved engraftment with minimal graft-versus-host disease after major histocompatibility complex-mismatched cord blood transplantation with photochemically treated donor lymphocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011 Apr; 236 (4):492-504.
2. 学会発表 (関連含む)
- 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.

- 2) 是永 匡紹、西田 奈央、溝上 雅史. 高齢・非線維化進展 C 型慢性肝疾患の遺伝子多型測定の有効性. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.09-12. 東京. パネルディスカッション 8.
- 3) 久野 敦、池原 譲、田中 靖人、溝上 雅史、成松 久. 新規糖タンパク質マーカーを用いた肝線維化迅速評価系の開発. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 2011.12.09. 岡山.
- 4) 伊藤 清頭、久野 敦、池原 譲、田中 靖人、成松 久、溝上 雅史. EVALUATION OF NEW GLYCO-MARKER USING MULTIPLE LECTINS AS PREDICTOR OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC LIVER DISEASES PATIENTS. The Liver Meeting 2011. 2011.11.04. サンフランシスコ.

- 5) 久野 敦、池原 譲、田中 靖人、伊藤 清頭、溝上 雅史、平林 淳、成松 久. LecT-Hepa: a triplex lectin-antibody sandwich automated immunoassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis. The Liver Meeting 2011. 2011.11.04. サンフランシスコ.
- 6) 久野 敦、池原 譲、田中 靖人、溝上 雅史、成松 久. Clinical implementation of a fibrosis-related glycoprotein biomarker. JHUPPO サテライトシンポジウム. 2011.07.30. 新潟.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝線維化糖鎖抗原マーカー（WFA⁺-M2BP）の非侵襲的肝線維化診断法との乖離例の検討
是永匡紹 国立国際医療研究センター・肝炎・免疫研究センター・肝疾患研修室長

研究要旨：産業技術総合研究所の糖鎖医工学センターで開発された新規肝線維化マーカー（WFA⁺-M2BP）と、非侵襲的線維化診断法である ARFI（VTQ:m/s）・FibroScan（kPa）と同等の診断能力がある一方で、乖離例も存在する。WFA⁺-M2BP の今後の臨床応用を考え、乖離する症例を検索したところ C 型慢性肝疾患の女性、特に高齢者で高値になることが明らかになった。また、IFN 投与中は一過性に上昇し、徐々に低下することも確認された。一方、非ウイルス肝疾患の伴う肝硬変例では、その値は HCV 関連肝硬変よりも低く、cut off 値を新規に作成する必要性が確認されたため、非アルコール性脂肪肝疾患の線維化診断のため、各施設より組織を集め 3 人の病理医と共に組織検討会を開催した。また非ウイルス肝炎発癌に伴う新規糖鎖抗原腫瘍マーカーの開発のため、線維化を伴わない肝細胞癌組織 35 症例を集め、組織学的・血清学的に解析中である。

A. 研究目的

本邦には約 300 万人の B・C 型肝炎患者が存在し、年間約 3 万人が肝癌で死亡している。肝線維化の進行につれ肝硬変を経て肝癌に増加するため、肝線維化を知ることは临床上重要であるが生検に頼らざるを得ない点が临床上大きな隘路となっている。

われわれは、産業技術総合研究所の糖鎖医工学センターと共同研究することで、C 型慢性肝疾患における肝線維化マーカー（WFA⁺-M2BP）を報告してきた（Kuno A, et al Science Reports 2013）。更なる検討にて、FibroScan、ARFI といった非侵襲的な肝線維化測定法と同等な識別能があることも確認され、高価な超音波装置を用いることなく、肝線維化進展例を抽出できることが明らかになる一方で、乖離例が存在する。

臨床応用を勧めるうえで、どのような症例に注

意すべきかを明らかにする目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

2013 年 2 月～2013 年 10 月までに当院で腹部超音波検査時に FibroScan、VTQ を同時測定された 236 例の WFA⁺-M2BP の測定を行いその値別に 1 未満、3 以上に分類し FibroScan、VTQ、一部は Fib4index との乖離例を解析した。

C. 研究結果

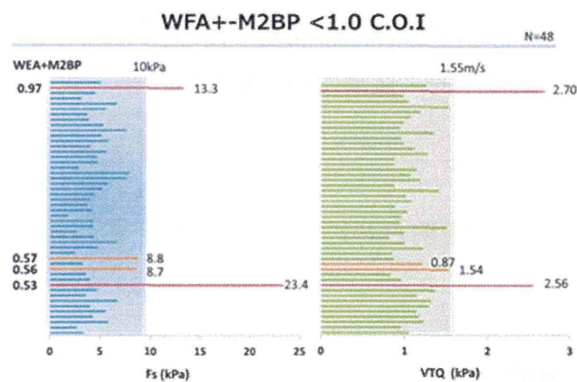
(1) Fib4 index との検討

$FIB-4\ index = (\text{年齢} \times \text{AST}) / (\text{血小板数} \times \text{ALT の平方根})$ (3.25 以上が severe fibrosis とされる) は欧米を中心に有効であると報告される一方で、年齢と血小板が利用されており、高齢者や門脈圧亢進を伴わない血小板低下例では線維化進展と診断されやすいと考えられ

る。WFA+-M2BP<2C.O.I 未満、Fib-4<3.25 以上と診断された 8 例では、VTQ, Fibroscan いずれも、高度線維化進展とは診断されず、Fib4 index は 75 歳以上・血小板 15 万未満では、overestimate しやすく、HCV 陽性者が高齢者に多い本邦では十分な注意が必要である。(下表)

Pt	Sex	Age	AST	ALT	PLT	Fib-4	M2BP	Vs	Fibroscan
1	F	75	22	16	11.2	3.683036	0.77	1.07	7.8
2	F	84	26	15	13.6	4.14637	0.94	1.21	6.6
3	M	74	27	25	10.9	3.668055	1.10	0.89	5.1
4	F	69	48	26	16.1	4.034389	1.13	1.08	2.8
5	M	82	38	22	14.9	4.458614	1.37	1.47	6.8
6	M	87	36	33	14.2	3.839516	1.78	1.24	4.6
7	F	60	50	59	11.2	3.487203	1.80	1.26	8.8
8	F	76	37	35	14.6	3.25558	1.46	1.14	6.1

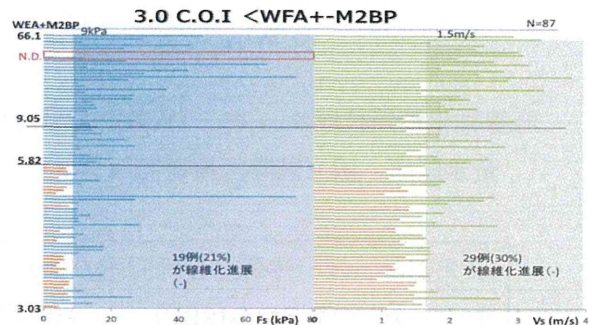
(2) WFA+-M2BP< 1 C.O.I での検討 (下図)



上記の様に 2 例 (4%) で WFA+-M2BP 低値に関わらず、FibroScan・VTQ で高値を示した。(下表)

Gender	Age	M2BP	Fib4	Kpa	VTQ平均	CAP	HCC	DM
F	65	0.53	7.889723	23.4	2.56	214	有	無
M	69	0.97	1.564566	13.3	2.70	281	無	有

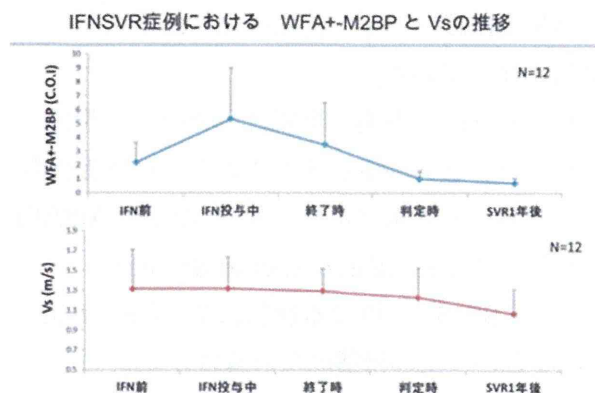
(3) WFA+-M2BP>3 C.O.I での検討 (下図)



Fibroscan で 20%、VTQ で 30%高度線維化進展と診断されない症例が存在した。特に肝硬変と診断される COI>4 であって非線維化進展とされた 9 例は全員女性であった。(下表)

Gender	Age	M2BP	Fib4	Kpa	VTQ平均	CAP	HCC	DM
F	75	3.03	2.3134	4.6	1.08	195	無	無
F	86	3.06	5.57858	8.1	1.46	252	無	無
F	76	3.16	4.20473	7.3	1.48	227	無	無
F	42	3.25	2.84088	6	1.39	119	無	無
F	55	3.32	3.13703	7.6	1.49	185	無	無
M	51	3.48	3.09295	7.8	1.51	205	無	無
F	60	3.49	1.77428	9	0.93	257	無	無
F	77	3.6	2.80055	4.4	1.05	228	無	無
F	64	3.6	3.32839	6.8	1.2	212	無	無
M	75	3.66	2.51185	3.7	1.17	168	無	無
F	92	3.72	6.97087	4.9	1.2	180	無	無
M	64	3.78	2.82517	6	1.35	200	無	無
F	85	4.03	6.10303	4	1.27	193	無	無
F	69	4.3	5.5983	4.9	1.21	139	無	無
F	78	4.38	2.35612	9	1.2	172	無	無
F	68	4.87	4.17216	7.7	1.42	186	無	無
F	70	5.04	1.849	3.8	1.04	168	無	無
F	63	5.3	4.7121	7	1.29	230	無	無
F	85	5.72	6.57388	4.5	1.11	203	無	無
F	46	5.78	2.0612	6.9	1.3	199	無	無
		55	4.029	3.74022	6.2	1.2575	195.9	

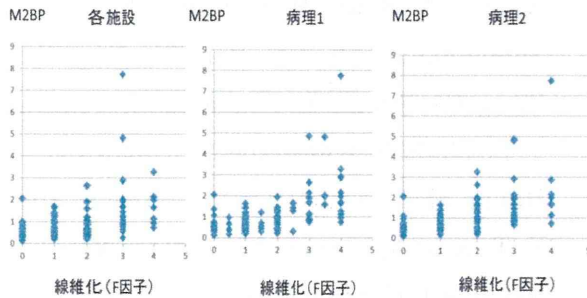
(4) IFN 投与中の WFA+-M2BP



IFN 投与は VTQ に影響を受けないも、WFA+-M2BP は、IFN 導入により一過性に上昇する。

(5) 多施設で集めた NASH 組織の再検討

多施設で NASH と診断された組織を 230 検体集め、3 人の病理に判定して頂いたところ、約 20% が NAFLD/NASH と診断できず、3 人の病理に一致率も 30% であった。



病理医の診断により、その線維化診断異なり、予後解析にも影響を与えかねないと考え、再度病理医と臨床医により解析を行い、NASH 線維化進展と WFA+M2BP の解析を進めた。

D. 考察

本研究で見つけられた新規糖鎖抗原線維化マーカーである WFA+M2BP は採血検査であり、「非侵襲的」とは言えないが、20ul の血清で測定可能であり、高価な腹部超音波装置を購入しなくても肝発癌予測ができること、FibroScan の測定に影響を与える肥満・肝萎縮症例にも測定できることも利点である。

本邦の C 型慢性肝疾患症例の多くは高齢者であり、今回の検討では、Fib4 index を用いての高齢者での解析には十分な注意が必要であり、WFA+M2BP が 1 (COI) 未満であれば、非線維化進展と診断して良いと考えられる。一方で、同じ高齢者でも WFA+M2BP が 4 (COI) 以上であっても女性では非線維化進展例が含まれ、特に

3~5COI の高齢・女性の線維化診断には、十分な検討が必要である。

一方で、HCV 以外での WFA+M2BP 値についても検討が必要なため、NAFLD/NASH の検体を厳格に診断し、HCV での cut off 値より低

値であることが確認された。非ウイルス肝炎例での線維化診断・肝発癌予測には更なる新規糖鎖抗原マーカー、特に AFP/PIVKII よりも鋭敏な腫瘍マーカー開発が必要である。

E. 結論

WFA+M2BP 低値であれば、高度線維化進展例は殆ど含まれないが、高齢女性の 3~5COI は overestimate する可能性があり、その診断には注意を要する。

WFA+M2BP は IFN 投与中高値となり、また非 HCV 症例では低値なり、疾患別の cut off が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2014 Mar; In press.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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*. 2014 Jan; 49 (1):126-137.
- 5) 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 Dec; 43 (12):1284-1294.
- 6) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, **Korenaga M**, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2012 Oct; 56 (4):1448-1456.
- 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

- 1) 是永 匡紹、西田 奈央、溝上 雅史. 高齢・非線維化進展 C 型慢性肝疾患の遺伝子多型

測定の有用性. 第 17 回日本肝臓学会大会.
パネルディスカッション 8. 2013.10.09-12.
東京.

G. 知的所有権の取得状況

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

C型慢性肝炎における WFA+M2BP を用いた非侵襲的肝線維化
および発癌リスク評価に関する研究
泉 並木 武蔵野赤十字病院・副院長

研究要旨：C型慢性肝炎において肝線維化は発癌や予後と関連しているため、線維化を正確に評価することは臨床上極めて重要である。そこで本研究では WFA+M2BP を用いた非侵襲的肝線維化および発癌リスク評価の検討を行った。武蔵野赤十字病院において肝生検を施行した C 型慢性肝炎患者 97 例を対象とし、肝生検時の WFA+M2BP を測定し、肝生検による線維化診断と比較をおこなった。それぞれの線維化ステージにおける WFA+M2BP の平均値は F1/F2/F3/F4 で 1.48/2.63/3.15/7.29 と線維化の進行にしたがって WFA+M2BP が上昇する有意な相関関係があった。また、肝生検を施行した C 型慢性肝炎患者 54 例を対象とし、肝生検時の WFA+M2BP による発癌リスクの検討を行い、また M2BP のその後の経時変化と発癌リスクについても検討を行った。肝生検時の WFA+M2BP を用いて検討すると、肝生検による病理診断と同様に、WFA+M2BP 高値の症例において発癌率が高値であった。また、WFA+M2BP の経時変化では M2BP 値が経時的に上昇する症例において発癌率が高値であった。WFA+M2BP は簡便に反復して測定できることから、肝生検にかわる肝線維化診断法および発癌リスクの評価法として有用であると考えられた。

研究協力者

黒崎雅之 武蔵野赤十字病院・消化器科・
部長
玉城信治 武蔵野赤十字病院・消化器科・
医師

価する新しい検査手法であり、その有用性が検討されている。そこで本研究では C 型慢性肝炎における WFA+M2BP の肝線維化診断の有用性および発癌リスク評価の有用性を検討することを目的とした。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎において肝線維化は発癌や予後と関連しているため、線維化を正確に評価することは臨床上極めて重要である。肝線維化評価の Golden standard は肝生検であるが、侵襲を伴うため、合併症を有する患者、高齢者などでは簡便に行うことができない。WFA+M2BP は血液サンプルを用いて非侵襲的に肝線維化を評

B. 研究方法

(1) 肝線維化診断における有用性の検討

武蔵野赤十字病院にて 2011 年以降に肝生検を行い、同時に血液サンプルの保存された 97 例を対象とした。血液サンプルからそれぞれ WFA+M2BP を測定し、肝生検による線維化診断と比較を行った。これらの症例は肝生検と同時に超音波を用いた非侵襲的肝線維化診断法として有用性が報告されている Real-time

tissue elastography (RTE) を行っている。そこで RTE から算出される肝線維化予測値である LF index と WFA+M2BP の有用性を比較した。

(2) 発癌リスク診断における有用性の検討

武蔵野赤十字病院にて肝生検を行い、その後経過をおえた症例のうち、肝生検時の血清を用いて WFA+M2BP の測定が可能であった症例を対象とした。肝生検時の WFA+M2BP 値による累積発癌率を検討した。また、WFA+M2BP の経時的な変化を測定し M2BP の経時変化と発癌率について検討した。

C. 研究結果

(1) 97 例の線維化の内訳は F1:39 例、F2:24 例、F3:23 例、F4:11 例であった。それぞれのステージにおける WFA+M2BP の平均値は F1/F2/F3/F4 でそれぞれ 1.48/2.63/3.15/7.29 と線維化の進行にしたがって WFA+M2BP が上昇する有意な相関関係があった。特に F4 症例の診断に極めて有用であり、ROC 解析を行うと F4 症例診断における WFA+M2BP の AUC は 0.90 と極めて高値であった。これは LF index による線維化診断よりも有用であった。WFA+M2BP を用いることによって 7 割の症例を 99% の精度で肝硬変の有無を見分けることが可能であった。

(2) 54 例について肝生検時の M2BP を測定することが可能であった。肝生検による Fibrosis stage を用いて累積発癌率を検討すると F3-4 症例において F1-2 症例よりも有意に累積発癌率は高値であった。同様に肝生検時の M2BP を用いて層別化をすると M2BP:4 以上の症例では 4 未満の症例と比べ有意に発癌率が高値であり、肝生検と同等に精度であった。同様に M2BP の経時変化について検討をすると

M2BP 年次変化:0.3 以上の症例では 0.3 未満の症例と比較し、発癌率が高値であった。

D. 考察

WFA+M2BP を測定することによって、肝線維化を正確に診断することが可能であった。肝生検は侵襲を伴い、医療費も高額となるが、WFA+M2BP は血液サンプルを用いて極めて簡便に測定することが可能である。また既知の超音波を用いた肝線維化診断法と比較しても有用であることが示された。これらのことから WFA+M2BP は肝生検に代わる、簡便な線維化診断法として活用できる可能性が示唆された。

また、WFA+M2BP を用いた発癌リスク評価の検討においても肝生検と同等に、発癌リスクを予測する事が可能であった。また WFA+M2BP は反復して測定することが可能であり、経時変化によっても発癌リスクを評価できることに関して、肝生検を超える有用性があると考えられた。

E. 結論

WFA+M2BP は C 型慢性肝炎における肝線維化診断法として有用であり、また発癌リスク評価法としても有用である。

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) 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 Gastroenterol*. 2013 Jul; 48 (7):874-883.
 - 3) 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.
 - 4) 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*. 2013 Jun; 43 (6):596-604.
 - 5) 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*. 2013 Jun; 63 (6):305-310.
 - 6) 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*. 2013 Apr; 58 (4):724-729.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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 Gastroenterol.* 2013 Mar; 48 (3):382-390.
- 10) Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N, Fujinaga Y, Arie S. Role of Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Oncology.* 2013 Feb; 84 (Suppl 1):21-27.
- 11) Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.* 2013 Jan; 43 (1):35-43.
- 12) 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.* 2013 Jan; 85 (1):65-70.
- 13) 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.* 2013 Jan; 20 (1):72-76.
- 14) Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Izumi N, Kudo M. Retreatment with Peginterferon α -2a + Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon α -2b + Ribavirin Combination Therapy. *Dig Dis.* 2012 Dec; 30 (6):554-560.
- 15) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov; 12 (1):324.
- 16) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct; 56 (4):1448-1456.
- 17) Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, Izumi N, Harada T, Ando R,

- Kikuchi K, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T. 2011 Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Dialysis Patients. *Ther Apher Dial.* 2012 Aug; 16 (4):289-310.
- 18) Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse K, Ikeda K, Kokudo N, Izumi N, Matsui O. Current Status of Hepatocellular Carcinoma Treatment in Japan. *Clin Drug Investig.* 2012 Aug; 32 (Suppl 2):37-51.
- 19) 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).
- 20) 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)
- 21) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2012 Mar; 56 (3):602-608.
- 22) Izumi N. Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2012 Mar; 42 (3):226-232.
- 23) Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, Izumi N. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response. *Hepatology.* 2012 Jan; 55 (1):20-29.
- 24) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsushashi 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.* 2011 Oct; 17 (1):35-43.
- 25) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi H, Nishiguchi S,

Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep; 20 (17):3507-3516.

26) Tsuchiya K, Komuta M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Itakura J, Nakanishi H, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Sakamoto M, Izumi N. Expression of Keratin 19 Is Related to High Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Radiofrequency Ablation. *Oncology.* 2011 Jul; 80:278-288.

27) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and

anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 2011 May; 16:685-694.

2. 学会発表

- 1) 黒崎 雅之、泉 並木. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 データマイニング解析に基づくC型肝炎の個別化医療. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム2特別発言. 2011.10.20-23. 東京.
- 2) 泉 並木、山田 剛太郎、熊田 博光. C型肝炎症例におけるPEG-IFN α 2a少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討：全国多施設共同研究. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム10. C型肝炎治療の新たな展開. S10-9. 2011.10.20-23. 東京.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

C型肝炎関連肝細胞癌患者における新規肝糖鎖マーカー（WFA⁺-M2BP）の
線維化診断精度、治療後の早期再発予測因子としての有効性の検討
今井康陽 市立池田病院・病院長

研究要旨：C型肝炎関連肝細胞癌患者において肝細胞癌切除術、ラジオ波焼灼術（RFA）前の血漿より新規肝糖鎖マーカーWFA⁺-M2BPを測定し、肝線維化進展度、肝細胞癌再発率との関連について検討した。対象はC型肝炎関連肝細胞癌患者115例（男性84例；73.0%）、年齢の中央値70.0歳（47-88歳）、病理所見はF stage（0-1/2/3/4）：30/14/36/35例であった。WFA⁺-M2BPはF stageの進行に伴って有意な増加を認め、WFA⁺-M2BPはC型肝炎関連肝細胞癌患者において、術前非侵襲的肝線維化マーカーとして有用であると考えられた。また肝切除、RFA後の無再発生存に寄与する因子としてWFA⁺-M2BPは抽出されなかったが、腫瘍数1かつのF4症例群においてはWFA⁺-M2BP高値の症例の再発率が高い傾向にあり、組織学的線維化進展例と診断された症例の中でもWFA⁺-M2BP値によりさら肝細胞癌治療後の再発の高危険群を層別化できる可能性が示唆された。

研究協力者

澤井良之 市立池田病院・消化器内科・副
部長
倉橋知英 市立池田病院・消化器内科・専
攻医

A. 研究目的

肝細胞癌に対する肝切除ラジオ波焼灼術（RFA）による治療後の予後規定因子としては、現在、Stage分類、脈管侵襲、肝機能、腫瘍数などが挙げられている。

最近、肝組織の特異的糖鎖変化をとらえるMac2 binding protein（WFA⁺-M2BP）が血中で測定できることが報告された（Kuno A, et al. Scientific Reports 2013;3:1065）。

今回、C型肝炎関連肝細胞癌患者において肝細胞癌切除術、ラジオ波焼灼術前の血清より

WFA⁺-M2BPを測定し、術前線維化マーカーとしての有用性と早期再発予測因子としての有効性を明らかにする。

B. 研究方法

（2001年3月～2012年2月まで、市立池田病院及び大阪大学医学部附属病院にて肝細胞癌に対し肝切除術あるいはラジオ波焼灼療法にて治療されたC型肝炎関連肝細胞癌患者115例について、術前採取した凍結血漿検体中のWFA⁺-M2BPを測定した。肝線維化の診断には手術検体、肝生検検体を用い、背景肝の組織学的所見より新犬山分類（F0-4）に従って評価した。

WFA⁺-M2BPの線維化マーカーとしての有用性についてIV型コラーゲン7S、ヒアルロン酸、およびFIB-4と比較検討した。

WFA⁺-M2BPの肝早期再発予測因子としての有

効性を検討するため、Cox 比例ハザードモデルによって多変量解析を行った。

(倫理面への配慮)

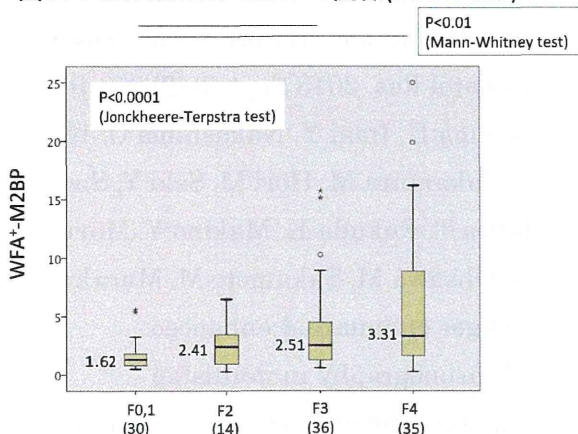
当研究は凍結保存検体（血液）、病理組織診断データを用いた臨床研究であり、市立池田病院、大阪大学医学部附属病院の臨床研究に関する倫理委員会の承認下に施行している。また、検体の採取・使用に関しては全例で患者本人の同意を確認している。

C. 研究結果

対象は C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例（男性 84 例;73.0%）、年齢の中央値 70.0 歳（47-88 歳）、病理所見は F stage (0-1/2/3/4): 30/14/36/35 例であった。

病理所見を gold standard とし、F stage ごとの WFA+M2BP 値を検討したところ、F stage の進行に伴って WFA+M2BP 値の増加を認めた (P<0.0001; Jonckheere-Terpstra test)。また、F0-1, F3 群間、F0-1, F4 群間にも有意差を認めた (Bonferroni 法にて補正した Mann-Whitney test)。 (図 1)

図 1. F scoreとWFA+M2BPの関係(HCV n=115)



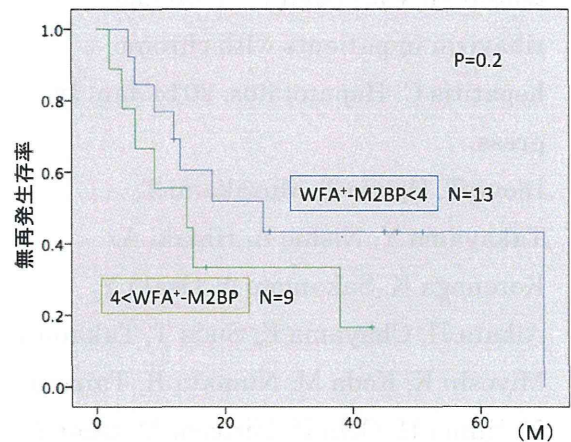
F ≥ 2 予測における AUROC を検討すると、IV 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、FIB-4、WFA+M2BP の AUROC はそれぞれ 0.74, 0.70, 0.67, 0.70、F ≥ 3 予測では 0.72, 0.64, 0.67, 0.67、F ≥ 4 予測では 0.68, 0.69, 0.62, 0.69 で

あった。今回の検討では肝線維化ステージ診断能は他の血清マーカーと同等であった。

C 型肝炎関連肝細胞癌患者 115 例中 57 例 (49.7%) に肝細胞癌再発がみられた。

Kaplan-Meier 法にて検討したところ、累積無再発生存率は 3 年で 46.3%、5 年で 34.6%であった。性、年齢、Child-pugh grade、線維化、腫瘍数、Stage 分類、最大腫瘍径、分化度、AFP、PIVKA-II、WFA+M2BP について Cox 比例ハザードモデルによって多変量解析を行ったところ、無再発生存に寄与する因子としては腫瘍数のみが抽出された (ハザード比: 1.73, 95% CI:1.19-2.49, p<0.0005)。そこで、腫瘍数 1 かつ F4 の症例 22 例について検討すると、有意差は認められなかったが WFA+M2BP 値 4 以上の症例 (n=9) において 4 以下症例 (n=13) に比し、無再発生存率が低い傾向が見られた。(p=0.2、図 2)

図 2. 無再発生存率(HCV, 腫瘍数1, F4; n=22)



D. 考察

血中 WFA+M2BP は F stage の進行に伴って有意な増加を認めた。

肝切除、RFA 後の無再発生存に寄与する因子として、血中 WFA+M2BP は抽出されなかった。しかし腫瘍数 1 かつ F4 の症例群においては WFA+M2BP 高値の症例の再発率が高い傾向にあった。組織学的線維化進展例と診断された症

例の中でも WFA⁺-M2BP 値によりさら肝細胞癌治療後の再発の高危険群を層別化できる可能性が示唆された。

E. 結論

血中 WFA⁺-M2BP は C 型肝炎関連肝細胞癌患者において、術前非侵襲的肝線維化マーカーとして有用である。線維化進展例においては、肝細胞癌治療後の再発を予見できるマーカーである可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2014 Jan; In press.
- 2) Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, 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. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. *Dig Dis.* 2013 Nov; 31 (5-6):472-479.
- 3) 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.* 2013 Nov; 28 (11):1499-1505.
- 4) 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.* 2013 Nov; 31 (5-6):485-489.
- 5) 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.* 2013 Sep; 43 (9):950-958.
- 6) 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 Gastroenterol.* 2013 Aug; In press.
- 7) 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.* 2013 Jul; 437 (2):185-191.
- 8) 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 Gastroenterol.* 2013 May; 48 (5):660-670.
- 9) 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.* 2013 Apr; 48 (4):535-543.
- 10) 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.* 2013 Feb; 266 (2):480-490.
- 11) Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, Izumi N, Fujinaga Y, Arii S. Role of Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan. *Oncology.* 2013 Feb; 84 (Suppl 1):21-27.
- 12) 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.* 2013 Feb; 84 (suppl 1):44-50.
- 13) Makino Y, Imai Y, Igura T, Ohama H, Kogita S, Sawai Y, Fukuda K, Ohashi H, Murakami T. Usefulness of the Multimodality Fusion Imaging for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis.* 2012 Dec; 30 (6):580-587.
- 14) Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2012 Jul; 81 (7):1460-1464.
- 15) Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, Matsuo K, Takahashi M, Takamura T, Yasui K, Saibara T, Hashimoto E, Kawanaka M, Watanabe S, Kawata S,

- Imai Y, Kokubo M, Shima T, Park H, Tanaka H, Tajima K, Yamada R, Matsuda F, Okanou T.** Genetic Polymorphisms of the Human PNPLA3 Gene Are Strongly Associated with Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese. *PLoS One.* 2012 Jun; 7 (6):e38322.
- 16) **Fukuda K, Kogita S, Tsuchimoto Y, Sawai Y, Igura T, Ohama H, Makino Y, Matsumoto Y, Nakahara M, Zushi S, Imai Y.** Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis complicated with hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol.* 2012 Jun; 5 (3):183-188.
- 17) **Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T.** Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2012 May; 47 (5):577-585.
- 18) **Onishi H, Kim T, Imai Y, Hori M, Nagano H, Nakaya Y, Tsuboyama T, Nakamoto A, Tatsumi M, Kumano S, Okada M, Takamura M, Wakasa K, Tomiyama N, Murakami T.** Hypervascular hepatocellular carcinomas: detection with gadoxetate disodium-enhanced MR imaging and multiphasic multidetector CT. *Eur Radiol.* 2012 Apr; 22 (4):845-854.
- 19) **Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T.** Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. *J Gastroenterol.* 2012 Mar; 47 (3):334-342.
- 20) **Murakami T, Imai Y, Okada M, Hyodo T, Lee WJ, Kim MJ, Kim T, Choi B.I.** Ultrasonography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Toward Improved Treatment Decisions. *Oncology.* 2011 Dec; 81 (Suppl 1):86-99.
- 21) **Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, Kurashige N, Yakushijin T, Mochizuki K, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi N.** Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol.* 2011 Nov; 46 (11):1335-1343.
- 22) **Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Ishida H, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A,**

Takehara T, Hayashi N. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol.* 2011 Aug; 46 (8):1031-1037.

- 23) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. *J Gastroenterol.* 2011 Jul; 46 (7):944-952.
- 24) Makino Y, Imai Y, Fukuda K, Seki Y, Kogita S, Sawai Y, Igura T, Kurokawa M, Takamura M. Sonazoid-enhanced ultrasonography for the diagnosis of an intrapancreatic accessory spleen: a case report. *J Clin Ultrasound.* 2011 Jul; 39 (6):344-347.
- 25) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Who Develop Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 May; 9 (5):428-433.

- 26) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol.* 2011 Apr; 54 (4):604-611.

2. 学会発表

- 1) 倉橋 知英、井倉 技、今井 康陽、福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、牧野 祐紀、水本 壘、大西 孝典、卜部 彩子、八木 麻衣、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、関 康. アオナゾイソ造影エコーによる肝細胞癌に対する分子標的治療薬の早期治療効果予測に関する検討. 第17回日本肝臓学会大会. 2013.10.09-12. 東京.
- 2) 澤井 良之、今井 康陽、卜部 彩子、八木 麻衣、大西 孝典、倉橋 知英、牧野 祐紀、小来田 幸世、井倉 技、福田 和人、梶原 信之、入潮 佳子、黒川 正典、小瀬 嗣子、平松 直紀、竹原 徹郎. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における腎障害および高尿酸血症に関する検討. 第49回日本肝臓学会総会. P-194. 2013.06.07. 東京.
- 3) 菅 理恵、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、澤井 良之、小来田 幸世、卜部 彩子、牧野 祐紀、八木 麻衣、倉橋 知英、大西 孝典、水本 壘、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、片山 和宏. C型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法の早期治