

- 療効果、副作用に関する検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. P-208. 2013.06.07. 東京.
- 4) 牧野 祐紀、井倉 技、今井 康陽. Volume Navigation System における enhanced-overlay 機能を用いた RFA 治療支援と効果判定の試み. 第 49 回日本肝臓学会総会. パネルディスカッション 2「肝画像診断の進歩と pitfall」. 2013.06.06-07. 東京.
  - 5) 澤井 良之、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、小来田 幸世、牧野 祐紀、黒川 正典、高村 学、大橋 寛嗣、中島 収、佐々木 素子、中沼 安二、北尾 梓、松井 修. アルコール性肝障害を基礎に発症した FNH-like nodule と肝細胞癌の画像、病理学的所見の比較検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. ワークショップ 2「良性肝細胞性結節の諸問題：肝細胞線種、限局性結節性過形成を含む過形成結節の基礎と臨床」. 2013.06.06-07. 東京.
  - 6) 井倉 技、塩見 浩也、福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、水本 壘、牧野 祐紀、大西 孝典、倉橋 知英、八木 麻衣、呉 隆進、中村 仁信、今井 康陽. 肝細胞癌に対する定位放射線療法における EOB-MRI を用いた肝小体積耐容線量に関する検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京.
  - 7) 福田 和人、澤井 良之、小来田 幸世、牧野 祐紀、岡田 拓也、津川 真美子、井倉 技、今井 康陽. 糖尿病患者の NAFLD/NASH 発症・進行における内臓脂肪の関与. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06-07. 東京.
  - 8) 入潮 佳子、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、小瀬 嗣子、平松 直紀、竹原 徹郎. Peg-IFN $\alpha$  2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における貧血に關与する因子の検討. 第 49 回日本肝臓学会総会. 2013.06.06. 東京.
  - 9) 福田 和人、関 康、一樋 政宏、比嘉 裕次、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、今井 康陽. 超音波検査にて診断・経過観察した下行結腸腹膜垂炎の一例. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.
  - 10) 福田 和人、関 康、一樋 政宏、比嘉 裕次、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、今井 康陽. NAFLD/NASH における腹膜前脂肪/皮下脂肪比評価の意義. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.
  - 11) 小来田 幸世、関 康、牧野 祐紀、澤井 良之、井倉 技、福田 和人、森本 修邦、柴田 邦隆、今井 康陽. 肝細胞癌における超音波カテゴリ分類を用いた判定についての検討. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.
  - 12) 関 康、小来田 幸世、澤井 良之、井倉 技、比嘉 裕次、一樋 政宏、宇戸 朋之、今井 康陽. 胆嚢病変における超音波カテゴリ分類の有用性についての検討. 日本超音波医学会第 86 回学術集会. 2013.05.24. 大阪.
  - 13) 澤井 良之、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、小来田 幸世、牧野 祐紀、卜部 彩子、倉橋 知英、大西 孝典、八木 麻衣、水本 壘、松本 康史、中原 征則、厨子 慎一郎、黒川 正典、梶原 信之、平松 直樹、竹原 徹郎. C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN $\alpha$  2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法における早期腎障害に関する検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. PL-040. 2013.03.22. 鹿児島.
  - 14) 卜部 彩子、今井 康陽、福田 和人、井倉 技、澤井 良之、小来田 幸世、厨子 慎一郎、中原 征則、松本 康史、水本 壘、大西 孝典、牧野 祐紀、倉橋 知英、八木 麻衣、入潮 佳子、藤井 真由子、菅 理恵、黒川 正典. C

型慢性肝炎に対する Peg-IFN $\alpha$   
2b/Ribavirin/Telaprevir 併用療法の早期治  
療効果に関する検討. 第 99 回日本消化器病  
学会総会. P-347. 2013.03.22. 鹿児島.

- 15) 牧野 祐紀、井倉 技、今井 康陽. CT および  
EOB-MRI の Fusion Imaging による RFA  
治療効果判定. 第 99 回日本消化器病学会総  
会. シンポジウム 2「肝画像診断の最前線」.  
2013.03.21-23. 鹿児島.

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

肝線維化における新規血清マーカーとしての糖鎖（WFA<sup>+</sup>-M2BP）の有用性の検討  
調 憲 九州大学大学院・医学研究院・消化器・総合外科・准教授

研究要旨：慢性肝疾患の問題点として、経時的に肝線維化、肝硬変へと進展し、肝機能が低下することが挙げられる。また、肝硬変は肝癌発症の大きな成因の一つでもある。現在、肝線維化の状態を診断するためには侵襲的な検査である、肝生検が必須となっている。非侵襲的な検査法として、VTTQ や fibroscan などの検討がなされているが検査実施者の技術に依存することもあり確立された検査方法ではない。近年、肝線維化の糖鎖マーカーとして新規レクチンアレイ法による画期的な線維化マーカーとして *Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) が同定された。WFA<sup>+</sup>-M2BP と肝線維化の相関が解明されれば、検査実施者の技術によらない血液検査からのみで肝線維化の状態を把握することが可能となる。上記糖鎖の発現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変/肝癌症例における肝切除症例/肝移植症例における術中・術前の血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとしての有用性を検討するとともに、肝切除術後の腹水発生状況との関連を検討する予定である。

研究協力者

前原喜彦 九州大学大学院・消化器・総合外科・教授

戸島剛男 九州大学大学院・消化器・総合外科・医師（共同研究員）

吉屋匠平 九州大学大学院・消化器・総合外科・大学院生

A. 研究目的

核酸、蛋白質に次ぐ「第3の生命鎖」として注目される糖鎖の一つである、*Wisteria floribunda* agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA<sup>+</sup>-M2BP) の血清中濃度と肝線維化の相関を解析し、肝線維化の新規マーカーとして確立することを目的として研究を行う。

B. 研究方法

本研究において、上記糖鎖の発現と肝線維化の相関解析には、肝炎/肝硬変、肝癌症例における切除肝、肝移植症例におけるレシピエント摘出肝および術中ドナー肝生検および術中の血液サンプル（すでに検査後の余剰分）を用いて、肝線維化マーカーとしての有用性と肝切除術後のアウトカムとして術後腹水の発生状況との関連を検討する予定である。

対象として、2000年1月1日から2013年12月31日までに九州大学病院で肝切除・肝移植施行した症例のうち、術前に非侵襲的肝線維化測定方法であるVTTQ値と血液学的線維化マーカー（血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清APRI値）を測定し得た240症例において、検査施行後の余剰血液サンプルを対象とする。解析方法としては、これら線維化マーカーが測

定済みである 240 症例の対象患者において、すでに採取済みである余剰血液サンプルを用いて、肝線維化マーカーとして同定された WFA<sup>+</sup>-M2BP の測定を行い、WFA<sup>+</sup>-M2BP 値と線維化 (F0-4) の相関を解析、同時に既に測定済みである VTTQ 値や血液学的線維化マーカー (血清ヒアルロン酸値、血清コラーゲン値、血清 APRI 値)、術後の腹水発生状況との相関に関して後ろ向きに統計学的に解析する。

### C. 研究結果

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP 値は、肝線維化 (カットオフ、F0:1.62, F1:1.82, F2:3.02, F3:3.32, F4:3.67) の進行に伴い、有意に増加した。ROC 曲線を用いた解析では、肝線維化を診断する WFA<sup>+</sup>-M2BP 値による AUROC 値は 0.812 であり、VTTQ 値を用いた AUROC 値 0.814 に匹敵するとともに、LMR index 0.766, APRI 0.694, 血清ヒアルロン酸値 0.683, 血清 4 型コラーゲン値 0.625 よりも有意に優れた診断能を認めていた。

### D. 健康危険情報 (予期される利益と不利益)

本研究は、上述の通り健康被害が発生する介入研究ではない。

臨床上必要に応じて既に採取された血液のうち、すでに検査施行後の余剰血液サンプルを用いた臨床研究であり、新たなサンプル採取などの不利益は生じない。

その他の線維化マーカー (VTTQ 値: 腹部エコーと同等、血清ヒアルロン酸値・血清コラーゲン値・血清 APRI 値) や肝切除術後の腹水発生状況 (肝細胞癌の肝切除症例 60 症例、臨床上既に測定済み) に関しては、臨床上通常の術前検査として既に測定済みであるので、新たな医療費など発生することはなく、不利益は生じない。被験者が得られる利益としては、余剰血液サンプルを用いた WFA<sup>+</sup>-M2BP 値を測定することで、肝線維化の予測がより正確となり、手術に

際しての術式決定・術後管理における投薬治療、または肝炎に対する投薬治療の参考となり、肝切除術後もよりよい治療が行えるという利益が生まれると考えられる。

### E. 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<sup>+</sup>-M2BP), for assessing liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2014 Mar; In press.
- 2) Motomura T, Koga E, Taketomi A, Fukuhara T, Mano Y, Muto J, Konishi H, Toshima T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Efficacy of splenectomy in preventing anemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on inosine triphosphate pyrophosphatase genotype. *Hepatol Res.* 2012 Mar; 42 (3):288-295.
- 3) Uchiyama H, Mano Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Shirabe K, Maehara Y. Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. *Transplantation.* 2011 Nov; 92 (10):1134-1139.
- 4) Shirabe K, Takeishi K, Taketomi A, Uchiyama H, Kayashima H, Maehara Y. Improvement of long-term outcomes in

hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era.

World J Surg. 2011 May; 35 (5):1072-1084.

- 5) Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol. 2011 May; 46 (5):705-711.

2. 学会発表

なし

F. 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

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP を用いた肝細胞癌患者における肝線維化および術後予後予測  
武富紹信 北海道大学大学院・医学研究科・消化器外科学分野 I・教授

研究要旨：肝細胞癌患者においても血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は切除検体における肝線維化の重症度に従った上昇を示し、肝線維化マーカーとしての有用性が示唆された。

血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は組織学的肝線維性変化のみならず、肝機能障害による影響も受けており、肝線維化の進行を総合的に反映している可能性が示唆された。血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP は HCV 感染により有意に上昇するが、陰性群および陽性群それぞれにおいて肝線維化の重症度に伴う上昇傾向を示し、肝線維化マーカーとしての機能が期待されたため、両群間での COI 値の調整を行ったところ、群間差はほぼ解消され、組織学的肝線維化の予測診断能も両群で同等となった。組織学的肝硬変は HCC 患者の術後全生存に対する有意な独立危険因子であり、その診断マーカーである血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP も同様に独立危険因子であった。

### A. 研究目的

新規肝線維化マーカーである血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP の肝臓外科領域への臨床応用のため、肝細胞癌患者における診断能を評価し、臨床的な診断基準を構築し、その有用性を示すこと。

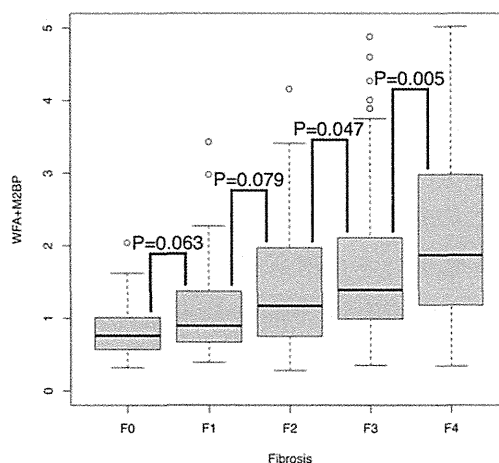
### B. 研究方法

当研究では、2001年5月から2012年2月までに当科で初回肝切除術を施行した376例の肝細胞癌患者を対象とした。全例で術前採取された凍結血清における WFA<sup>+</sup>-M2BP レベルを FastLec-Hepa 法により測定した。また、性別、年齢、HBV 感染、HCV 感染、ICG-R15、PT、血小板数、アルブミン、ALT、総ビリルビン、AFP、AFP-L3、PIVKA II、腫瘍数、最大腫瘍径、リンパ節転移、血管侵襲、腫瘍分化度、線維化ステージおよび術式の20項目の臨床病理学的因子と術後予後に関する情報を収集した。これらの情報をレトロスペクティブに解析した。

### C. 研究結果

(1) 血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP の肝線維化の重症度に伴う上昇：

対象症例において血清 WFA<sup>+</sup>-M2BP の cutoff index 値 (COI) は 0.28 から 23.55 までの値をとり、F0、F1、F2、F3 および F4 症例における中央値は、0.76、0.90、1.17、1.39 および 1.87 と有意な上昇傾向を示した。

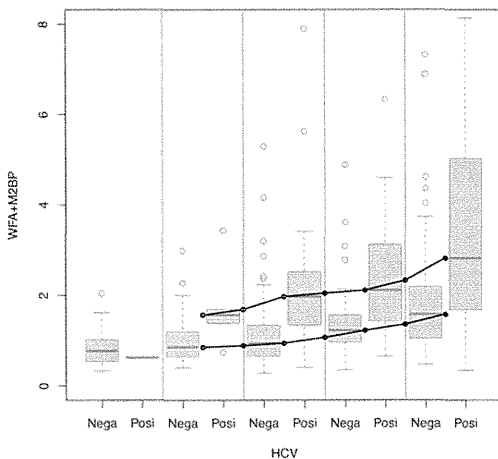


(2) 血清 WFA+M2BP レベルに影響を与える臨床病理学的因子の検討：

組織学的肝硬変 (F4) に加え、性別 (女性)、HCV 感染 (陽性)、ICG-R15 (>15%)、アルブミン ( $\leq 3.5\text{g/mL}$ )、ALT (>65IU/L) および総ビリルビン (>1.5mg/dL) も、血清 WFA+M2BP に対する有意な独立影響因子であった。

(3) 血清 WFA+M2BP レベルの HCV 陰性および陽性症例間における調整：

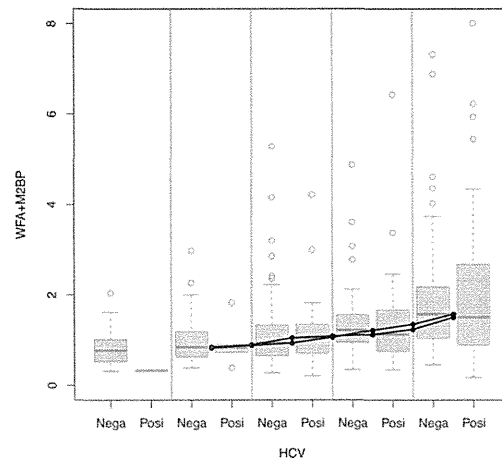
HCV 感染により層別化した場合の各群における血清 WFA+M2BP の COI 値は、下図のように両群において肝線維化の重症度に伴い上昇傾向を示し、いずれの群においても線維化マーカーとして機能することが期待されたが、その値は HCV 陽性群で有意に高値であった。



我々は、HCV 陰性および陽性症例間において血清 WFA+M2BP に関する同一の診断基準を用いるための調整式として、

$$\text{adjusted COI} = \text{COI (if HCV negative) or } 0.534 * \text{COI (if HCV positive)}$$

を得た。この変換により、下図のように各線維化ステージにおける血清 WFA+M2BP レベルの HCV 陰性および陽性症例間の群間差はほぼ解消した。



(4) 血清 WFA+M2BP の調整 COI 値を用いた診断基準の構築：

正常肝 (F0) 症例における血清 WFA+M2BP の調整 COI 値の 80 パーセンタイル値は 1.048 であった。この値は、健常人検体における平均 + 2.5SD 値である 1.0 に近似していた。

調整 COI=1.048 を F1 以上の肝線維化の診断基準として用いた場合、感度は 57.1%、特異度は 79.3%であった。

F3 症例における 80 パーセンタイル値は 1.780 であり、調整 COI=1.780 を肝硬変 (F4) の診断基準として用いた場合、感度は 43.1%、特異度は 86.2%であった。

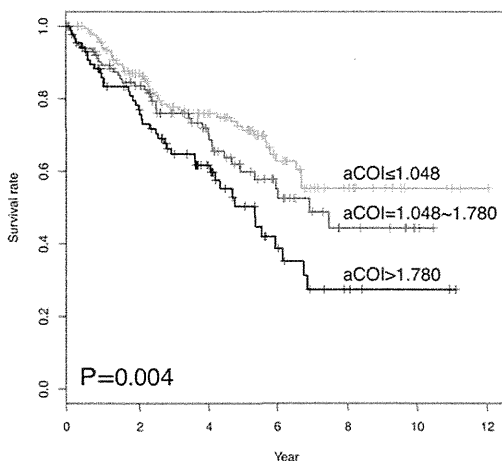
HCV 陰性および陽性症例をそれぞれ対象としたサブグループ解析では、上記診断基準の感度および特異度は両群で同等であった。

(5) 血清 WFA+M2BP による肝細胞癌患者の術後予後予測：

前述の臨床病理学的因子のうち、アルブミン、腫瘍数、血管侵襲と共に組織学的肝硬変 (F4) は術後全生存における有意な独立危険因子であった。そこで、組織学的肝硬変の代わりに血清 WFA+M2BP を用いた肝硬変の予測診断基準である調整 COI>1.780 を用いたところ、これも同様に有意な独立危険因子であった。

調整 COI により  $\leq 1.048$ 、 $1.048-1.780$  および  $>1.780$  の 3 群に層別化したところ、その術後全

生存率は調整 COI の上昇に伴い有意に低下した。



#### D. 考察

肝硬変は肝切除術における予後危険因子として知られており、術後肝不全の原因として術後生存率を直接的に低下させるとともに、慢性的な組織傷害により肝組織における肝細胞増殖を亢進させることにより、遺伝子変異の蓄積による HCC の多中心性再発率を上昇させる。血清 WFA<sup>+</sup>M2BP は、プロテオミクス及びグライコミクスの方法により同定された肝線維化マーカーであり、当研究においても高い診断能を示した。血清 WFA<sup>+</sup>M2BP は組織学的肝線維化と同様に HCC 患者の術後全生存における独立危険因子として有意であり、予後危険因子である肝硬変の予測因子として術前評価において有用であると考えられる。

#### E. 結論

血清 WFA<sup>+</sup>M2BP は肝機能障害を含めた肝線維化の進行を反映する総合的な肝線維化マーカーとして HCC 患者の肝線維化および術後予後を予測する術前因子としての有用性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Chuma M, Sakamoto N, Nakai A, Hige S, Nakanishi M, Natsuizaka M, Suda G, Sho T, Hatanaka K, Matsuno Y, Yokoo H, Kamiyama T, **Taketomi A**, Fujii G, Tashiro K, Hikiba Y, Fujimoto M, Asaka M, Maeda S. Heat shock factor 1 accelerates hepatocellular carcinoma development by activating nuclear factor  $\kappa$ B/mitogen-activated protein kinase. *Carcinogenesis*. 2014 Feb; 35 (2):272-281.
- 2) Motomura T, Koga E, **Taketomi A**, Fukuhara T, Mano Y, Muto J, Konishi H, Toshima T, Uchiyama H, Yoshizumi T, Shirabe K, Maehara Y. Efficacy of splenectomy in preventing anemia in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation is not dependent on inosine triphosphate pyrophosphatase genotype. *Hepatology Res*. 2012 Mar; 42 (3):288-295.
- 3) Uchiyama H, Mano Y, **Taketomi A**, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Shirabe K, Maehara Y. Kinetics of anti-blood type isoagglutinin titers and B lymphocytes in ABO-incompatible living donor liver transplantation with rituximab and plasma exchange. *Transplantation*. 2011 Nov; 92 (10):1134-1139.
- 4) Shirabe K, Takeishi K, **Taketomi A**, Uchiyama H, Kayashima H, Maehara Y. Improvement of long-term outcomes in hepatitis C virus antibody-positive patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy in the modern era.



World J Surg. 2011 May; 35  
(5):1072-1084.

- 5) Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. J Gastroenterol. 2011 May; 46 (5):705-711.
- 6) Morita K, Taketomi A, Shirabe K, Umeda K, Kayashima H, Ninomiya M, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. Liver Int. 2011 Apr; 31 (4):474-484.

2. 学会発表  
なし

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

## B 型肝炎の自然経過例および核酸アナログ治療例における線維化マーカーの変化

松本晶博 信州大学医学部附属病院・肝疾患診療相談センター・准教授

研究要旨：B 型慢性肝炎長期経過観察症例における、自然経過および核酸アナログ治療中の *Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein* (WFA+hM2BP) の変化について検討を行った。肝生検組織との比較では、肝線維化の stage と良好な相関を示した。自然経過例では緩徐な上昇を示した。肝発癌例では高値群において発癌例が多かったが、低値群からも発癌が見られた。核酸アナログ治療例では、治療開始と共に上昇が止まり、横這いまたは下降傾向となった。WFA+hM2BP は B 型慢性肝炎における自然経過および治療経過において、肝線維化の経過観察に有用である可能性があるとと思われる。

### A. 研究目的

35 歳以上の B 型慢性肝炎例において、現在核酸アナログ薬が治療の第一選択となっている。しかしながら、B 型肝炎は自然経過においても病態が落ち着くことがあり、どの時点で治療介入をすべきか難しい。10 年間の長期観察例において M2BP を測定し、ALT および HBV マーカーの経過と併せて解析した。また、B 型アナログ投与例においても肝細胞癌の発癌が見られる。各種核酸アナログ治療における治療中の肝線維化の進展を見る必要があるが、肝機能が安定しているため、肝生検を行うことが難しい。今回 WFA+hM2BP を測定することにより、経過中の肝線維化の変化と病態が関連しているかどうか検討した。

### B. 研究方法

対象は 5 年以上経過観察が可能であった B 型慢性肝炎患者 58 例（年齢中央値 50 歳、M:F=37:21）で、内訳は、自然経過観察例 34 例、NA 持続治療例 7 例、NA 耐性株出現例 7 例、NA 中止継続例 5 例、NA 中止後再燃例 5 例で

あった。各症例について 2 年ごとの保存血清を用いて WFA+hM2BP を測定した。

### C. 研究結果

肝生検を行った 26 例について WFA+hM2BP 値と新犬山分類における線維化および活動性を比較したところ、線維化とは有意な正の相関 ( $r=0.550$ ,  $p=0.004$ ) が見られたが、活動性とは相関しなかった ( $r=0.058$ ,  $p=0.777$ )。また、新犬山分類の線維化の因子と、WFA+hM2BP の回帰式は  $y=0.252x+0.243$  であり、他施設での C 型肝炎における線維化との関係に比べて -hM2BP の値が低値であった。

自然経過における WFA+hM2BP の変化は、肝炎の無い場合は変化率中央値 0.03 C.O.I./年で横這いであった。肝炎のある症例では急速な上昇が見られたが、肝炎が終息すると低下した。この 2 群を合わせた平均 ALT の中央値は 28 IU/L (10~181 IU/L) であり、平均 ALT と WFA+hM2BP の年変化量の間には優位な相関は認められなかった ( $r=0.182$ ,  $p=0.896$ )。HCC 発症例 4 例における M2BP の変化は非発症例

に比べて上昇している例が多い傾向があった。10年後の WFA+hM2BP の中央値は 0.6 C.O.I. (0.3 ~1.2 C.O.I.) vs 0.4 C.O.I. (0.2 ~1.5 C.O.I.) であったが、例数が少なく有意差は得られなかった。また、WFA+hM2BP の値が低くても発癌する例が見られた。HBe 抗原のセロコンバージョン前後では肝障害に合わせて上下しているが、10年間の変化量の中央値は 0.05 C.O.I./年 (0.02~0.3 C.O.I./年) であった。

NA 治療群では NA 開始前には WFA+hM2BP は上昇していたが、NA 持続治療群では肝炎の終息とともに WFA+hM2BP の低下が見られた。一方、耐性株出現群では一過性の WFA+hM2BP の上昇が見られた。NA 中止群中、中止継続可能群では自然経過群と同様に横這いであったが、再燃例では WFA+hM2BP の急激な上昇 (0.7 C.O.I./年) がみられた。

#### D. 考察

自然経過における B 型慢性肝炎の組織学的な変化を見るには、これまで肝生検が必須であったが、ALT が正常化している例が多く、検査を行うことが難しかった。WFA+hM2BP を測定することにより簡便に肝の線維化の程度の変化を知ることが可能になる可能性が示唆された。HCC の発症例では WFA+hM2BP が高値の例が多かったが、低値の例でも発症例があることが解った。核酸アナログ治療例では治療の経過と WFA+hM2BP の動きが連動しており、治療効果のモニタリングに有用である可能性がある。

#### E. 結論

新たな線維化マーカーである WFA+hM2BP は B 型慢性肝炎における肝の線維化と有意な正の相関が見られ、肝線維化進行速度の観察に適していた。B 型慢性肝炎の病態は自然経過や治療で大きく変化するため WFA+hM2BP の測定は臨床的に有用である可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamiyo 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. *Hepatology Res.* 2013 Aug; In press.
- 2) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamiyo 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. *Hepatology Res.* 2013 Aug; In press.
- 3) 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.* 2013 Jul; In press.
- 4) Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. *J Gastroenterol.* 2012 Sep; 47 (9):1006-1013.
- 5) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama

Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M.

Long-term outcome of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis.

Hepatology. 2012 Aug; 56 (2):668-676.

- 6) Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Ichijo T, **Matsumoto A**, Yoshizawa K, Kamijo N, Ota M, Tanaka E. Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. Hum Immunol. 2012 Mar; 73 (3):298-300.
- 7) **Matsumoto A**, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos (t) ide analogs in patient with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2012 Feb; 42 (2):139-149.

## 2. 学会発表

- 1) **松本 晶博**. B型慢性肝炎の自然史と治療における各種 HBV マーカーの変化. (臨床化学. 42 (Suppl 1). 269). 第 53 回日本臨床化学会, 2013.09.01. 徳島.
- 2) **松本 晶博**, 森田 進, 田中 榮司. B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 高感度 HBV RNA 定量系による B 型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析. 第 49 回日本肝臓学

会総会. (肝臓. 54 Suppl.1. 42)

2013.06.06-07.

- 3) 奥原 禎久, 梅村 武司, 城下 智, 柴田 壮一郎, 木村 岳史, 森田 進, 小松 通治, 松本 晶博, 吉澤 要, 田中 榮司. Entecavir 治療中における B 型慢性肝炎患者の血清サイトカイン、ケモカインの検討. 2013.06.06-07. 肝臓. 54 Suppl 1. 407.
- 4) **松本 晶博**, 吉澤 要, 田中 榮司. HBV ジェノタイプと B 型肝炎の病態 核酸アナログ中止後の肝炎再燃に対する HBV genotype の関与. 2013.02.20. 日本消化器病学会雑誌. 110; 146.
- 5) 森田 進, **松本 晶博**, 上条 のぞみ, 市川 雪, 木村 岳史, 城下 智, 小松 通治, 梅村 武司, 吉澤 要, 田中 榮司. B 型肝炎 HBe 抗原が陰性である慢性 B 型肝炎の発症の因子についての検討. 2012.04.01. 肝臓. 53 (Suppl 1):325.
- 6) **松本 晶博**, 森田 進, 田中 榮司. B 型慢性肝炎の最新治療 B 型肝炎の自然経過例における HBsAg 消失予測と、この予測を用いた核酸アナログ治療例での評価. 2012.04.30. 肝臓. 53 (Suppl 1):11 (SY1-3).

## 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 型肝炎患者における WFA+M2BP 測定の有用性：肝線維化診断能と発がん予測能

市田隆文 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科・教授

研究要旨：C 型肝炎患者を対象に、WFA+M2BP の肝線維化診断能を既存の代替肝線維化マーカーである肝弾性値、血中ヒアルロン酸値、AST 血小板比と比較した。また、発がん予測因子としての有用性は肝弾性値との比較を行った。肝線維化診断能に関し、WFA+M2BP は血清代替肝線維化マーカーの中では最も良好な成績を示した。一方、肝発がんリスク評価に関し、WFA+M2BP 測定は肝弾性値測定同程度に発がん予測能の向上に寄与することが期待された。

### 研究協力者

玄田拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院・消化器内科・准教授

### A. 研究目的

C 型肝炎患者における WFA+M2BP 測定の臨床的有用性を、肝線維化診断能と肝発がんリスク評価の 2 点から検討する。

### B. 研究方法

順天堂静岡病院消化器内科において、肝生検と FibroScan (R) による肝弾性値測定 (liver stiffness measurement; LSM) を同時に実施し、有効な LSM の測定結果が得られた C 型肝炎患者 78 例を対象に、LSM、血清ヒアルロン酸値 (HA)、AST 血小板比 (APRI)、血中 WFA+M2BP 値の肝線維化ステージに対する診断能を比較した。また、LSM 測定実施後 6 カ月以上の経過観察期間を有する C 型肝炎患者 252 例を対象に肝発がんに関与する要因を検討した。

### C. 研究結果

肝生検病理所見を gold standard として F stage ごとの LSM、HA、APRI、WFA+M2BP

値を検討すると F stage の進行に伴って LSM、HA、APRI、WFA+M2BP 値が増加する有意な関係を認めた。ROC 解析での  $F \geq 2$  に対する AUROC は LSM、HA、APRI、WFA+M2BP でそれぞれ 0.85、0.77、0.67、0.71 であった。同様に  $F \geq 3$ 、 $F=4$  予測における AUROC はそれぞれ 0.87、0.79、0.74、0.82 と 0.87、0.75、0.71、0.74 であった。それぞれの線維化ステージで WFA+M2BP のカットオフを設定した場合、 $F \geq 2$  予測における WFA+M2BP は感度 72%、特異度 70%、陽性的中度 88%、陰性的中度 47%、正確度 72% であった。同様に、 $F \geq 3$  予測では感度 84%、特異度 73%、陽性的中度 74%、陰性的中度 83%、正確度 78% であり、 $F=4$  予測では感度 67%、特異度 78%、陽性的中度 48%、陰性的中度 89%、正確度 76% であった。

肝発がんに関連する要因の単変量解析では SVR、血中アルブミン値、血小板数と共に、WFA+M2BP と LSM 測定値が肝発がんに関連する有意な要因として抽出された。

WFA+M2BP と LSM を個別に多変量モデルに投入し検討したところ、WFA+M2BP と LSM はそれぞれ SVR と共に有意な要因として抽出された。ROC 解析で、WFA+M2BP もしくは LSM を測定しなかった場合に作成されたモデ

ルの肝発がん予測に対する AUROC は 0.797 であったが、WFA+M2BP もしくは LSM を測定した場合、前者は AUROC を 0.858、後者は 0.834 へ増加させた。SVR 例と非 SVR 例での累積発がん率の検討では、WFA+M2BP で層別化した場合は SVR 例において有意な差が認められ、LSM で層別化した場合は非 SVR 例において有意な差が認められた。WFA+M2BP と LSM の測定結果の相関では、どちらか一方の測定結果のみが肝発がんリスクのカットオフ値以上を示す不一致例が少なからず存在し、このような不一致例からも肝発がんが認められることが明らかとなった。

#### D. 考察

WFA+M2BP は LSM、HA、APRI と同様に、組織学的肝線維化ステージと良好な相関関係を示した。肝線維化ステージ診断能は、全体としては LSM が最も良好な成績を示したが、血清マーカーの中では WFA+M2BP の診断能が最も高く、特に F<sub>2</sub>3 の診断に関しては LSM に近い成績を示した。LSM 測定に高額な機器が必要であることや、肥満例などの測定困難例が存在することを考慮すると、WFA+M2BP は C 型肝炎患者における代替肝線維化マーカーとして有用性が高いと考えられた。同様に WFA+M2BP 測定を行うことで、LSM 測定と同程度に肝発がん予測能を向上させ得るが、一方でこれら二つの検査で抽出される肝発がんリスク群は完全に一致するものではなく、相補的に用いることでより効果的な肝発がんリスク患者の拾い上げが可能になると考えられた。

#### E. 結論

C 型肝炎患者における WFA+M2BP 測定は臨床的に有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, Sata M, Tanaka E, Inui A, Egawa H, Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y. Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system. *J Gastroenterol.* 2014 Feb; 49 (2):324-331.
- 2) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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.
- 3) 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 Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jan; 29 (1):137-143.
- 4) 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.

- 5) 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.
- 6) 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.* 2013 May; 57 (5):1942-1949.
- 7) Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Iijima K, Ichida T. A study of the effects of the saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis. *World J Hepatol.* 2013 Mar; 5 (3):90-96.
- 8) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, Ichida T. Association of visceral obesity with high viral load and histological finding in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med.* 2012 Mar; 52 (15):1665-1673.

## 2. 学会発表

- 1) 甘楽 裕徳、玄田 拓哉、佐藤 俊輔、村田 礼人、金光 芳生、成田 諭隆、石川 幸子、菊

池 哲、森 雅史、平野 克治、飯島 克順、市田 隆文. インターフェロン治療後の肝発癌予測因子としての AKR1B10 の有用性. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 2013.12.09. 岐阜.

- 2) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, Ichida T. Acquisition of aldo-keto reductase family 1 member B10 expression in early stage of human hepatocarcinogenesis. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington DC.
- 3) Tsuzura H, Genda T, Sato S, Murata A, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, Ichida T. Aldo-keto reductase family 1 member B10 and platelet count predict the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients receiving interferon therapy. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington DC.
- 4) Sato S, Genda T, Murata A, Tsuzura H, Kanemitsu Y, Narita Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Mori M, Hirano K, Iijima K, Ichida T. The impact of aldo-keto reductase family 1 member B10 expression on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. AASLD 64th Annual Meeting. 2013.11.05. Washington D.C. USA.
- 5) 成田 諭隆、玄田 拓哉、村田 礼人、甘楽 裕徳、佐藤 俊輔、金光 芳生、石川 幸子、菊池 哲、森 雅史、平野 克治、飯島 克順、市田 隆文. Fibroscan (R) を用いた C 型慢性肝炎患者のインターフェロン治療後肝発

癌予測. 第 17 回日本肝臓学会大会.

2013.10.11. 東京.

- 6) 佐藤 俊輔、玄田 拓哉、市田 隆文. C 型肝炎における発癌を予測する新規バイオマーカーAKR1B10. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013.10.09. 東京.
- 7) 佐藤 俊輔、玄田 拓哉、市田 隆文. C 型肝炎における発癌を予測する新規組織学的分子マーカーAKR1B10. 第 99 回日本消化器病学会総会. 2013.03.21. 鹿児島.

## H. 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



新規肝線維化マーカーWFA<sup>+</sup>M2BP と肝発癌に関する解析  
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨：新規肝線維化マーカーWFA<sup>+</sup>M2BP と肝癌発生率との関連について検討した。対象は当院で肝生検を行った HCV 単独感染例 707 例。WFA<sup>+</sup>M2BP 値は肝線維化ステージを反映しながら、測定値に順じた C 型肝炎の発癌リスクを示した。またさらに WFA<sup>+</sup>M2BP 値が IFN 治療によりウイルス学的著効 (SVR) 後の発癌予測に有用であるか検討した。SVR 238 例の IFN 治療後 6 か月の WFA<sup>+</sup>M2BP 値は多変量解析において有意な発癌因子として抽出された。WFA<sup>+</sup>M2BP は肝線維化マーカーであるとともに、C 型肝炎の発癌リスクを効率よく示した。

研究協力者

山崎一美 長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長  
佐々木龍 長崎医療センター・肝臓内科・医師

A. 研究目的

C 型肝炎の肝癌発生率は線維化の進展とともに肝癌発生率は高くなり、肝硬変からの発癌率が最も高い。肝線維化の評価は肝生検がもっとも信頼できるが、侵襲度も高く、被験者に与える負担は大きい。

肝組織の特異的糖鎖変化をとらえる Mac2 binding protein (WFA<sup>+</sup>M2BP) が血中で測定できるよることが報告された (Atsushi K, et al. Scientific Reports 3, Article number: 1065doi: 10.1038 / srep01065)。WFA<sup>+</sup>M2BP が、C 型慢性肝疾患患者において有用な測定系となりうるのか検討した。

B. 研究方法

(1) 肝線維化と発癌率の検討

当院で肝生検を行った C 型慢性肝疾患 707 例を対象とした。年齢中央値 57 才、男 352 (49.7%)。F0/1 : 274 例、F2 : 193 例、F3 : 120 例、F4 : 120 例。

(2) IFN 治療ウイルス学的著効 (SVR) 後の発癌予測因子としての有用性

当院で IFN を施行しウイルス学的著効 (SVR) が得られ、肝細胞癌既往症例・IFN 治療終了後 1 年以内の肝発癌症例を除外した 238 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

(1) 肝線維化と発癌率の検討

i) WFA<sup>+</sup>M2BP 値 (COI) は、肝生検の線維化ステージの進展に伴い高値であった (F1 : 1.3±0.1、F2 : 2.2 ±0.1、F3 : 3.3 ±0.2、F4 :

5.2±0.3、p<0.001)。

- ii) WFA+-M2BP 値を3群に層別化 (<1、1-4、>4) して累積発癌率を検討。5年でそれぞれ0%、3.9%、30.5%、10年1.1%、14.8%、54.1%、15年3.1%、31.6%、77.0%。WFA+-M2BP 高値群の発癌率は高く、3群間に有意差を認めた (p<0.001)。線維化ステージが進展しても WFA+-M2BP 低値群の発癌率は低い。
- iii) Cox 比例ハザードにて抽出された発癌リスク因子は WFA+-M2BP 高値、F4、AFP≥20、高齢、IFN 未治療であった。
- iv) WFA+-M2BP と AFP、血小板の発癌予測能を時間依存性 AUROC にて対比したところ、WFA+-M2BP が最も有用であった。

(2) SVR 後の発癌予測因子としての有用性  
SVR 判定時 WFA+-M2BP 値≤2.0 (n=220) での累積肝発癌率は5年で5.0%に対し、SVR 判定時 WFA+-M2BP 値>2.0 (n=18) の症例では38.1%であった (p<0.0001)。多変量解析においても有意なリスク因子として抽出された。

#### D. 考察

(1) C型慢性肝疾患患者の最終転帰は、肝癌死亡によるところが多い。肝癌の発生率は背景肝の線維化ステージの進展度に従って高くなる。肝線維化は肝生検がもっとも信頼される検査法であるが、患者負担が高く、安易に行えない。WFA+-M2BP は血液検査で行い、20分以内に測定結果が得られる。患者負担は極端に軽減され、迅速に結果説明が行うことができ、肝疾患診療に大変有用となりうる。  
今回われわれは、WFA+-M2BP がC型慢性肝疾患症例に有用であるか検討した。線維化ステージ進展とともに WFA+-M2BP 値は有意に上昇していた。そして測定値に順じたC型肝炎の発癌リスクを示した。WFA+-M2BP は、観血的操作を伴う肝生検の代用として期待され

る。

(2) C型肝炎はウイルス駆除により肝発癌が抑制される。しかしSVR後の肝発癌も少なからず報告されている。高齢、男性、高度線維化、飲酒等、AFP値がリスク因子と報告されている。ここに新たな予測因子として WFA+-M2BP も有用であることがわかった。今後新規抗ウイルス剤の台頭によりSVR率は向上し、発癌リスクの高いでSVR症例が増えることが予想されている。効率よく高リスク群を管理するために、WFA+-M2BP は期待される。

#### E. 結論

WFA+-M2BP 値は、肝線維化を反映しながら、C型肝炎に発癌リスクを示していた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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.
- 2) 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, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H.

- Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2013 Mar; 48 (3):382-390.
- 3) Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsushashi H, Izumi N, Kudo M. Retreatment with Peginterferon  $\alpha$ -2a + Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon  $\alpha$ -2b + Ribavirin Combination Therapy. *Dig Dis.* 2012 Dec; 30 (6):554-560.
  - 4) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon-alpha in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 Nov; 62 (9):1340-1646.
  - 5) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki , Kadokawa Y, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Inoue O, Kinoshita N, Ohba K, Kato H, Ohata K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsushashi H, Nakao K. Baseline Serum Cholesterol Is Associated with a Response to Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C Genotype 2. *Gastroenterol Res Pract.* 2012 Nov; 2012:Article ID:317580, 7 pages.
  - 6) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2012 May; 61 (5):765-773.
  - 7) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos (t) ide analogs in patient with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Feb; 42 (2):139-149.
  - 8) Fujino T, Nakamuta M, Aoyagi Y, Kohjima M, Satoh T, Fukuda M, Ishibashi H, Yatsushashi H, Enjoji M. Early dynamics of viremia in patients with genotype 1b chronic hepatitis C: Peg-IFNalpha2a shows earlier viral decline than peg-IFNalpha2b in combination therapy with ribavirin. *Med Sci Monit.* 2011 Dec; 17 (12):CR687-691.
  - 9) 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.
  - 10) 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.

- 11) 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/DDR1GK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep; 20 (17):3507-3516.

- 12) 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, Yatsushashi 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.

## 2. 学会発表

なし

## 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