

肝発癌例と非発癌例での血中 WFA⁺-M2BP と WFA⁺-CSF1R の検討

- 発癌 3 年前の血清マーカーからの検討 -

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 例と非発生例の 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 を抽出した。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 *Wisteria floribunda* agglutinin-reactive 90 K/Mac-2 binding protein (WFA⁺-M2BP) と WFA⁺-colony-stimulating factor 1 receptor (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。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)、WFA⁺-M2BP (0.6057)、APRI (0.5905)、AFP-L3% (0.5685)、DCP (0.4903) の順であった。WFA⁺-CSF1R 及び WFA⁺-M2BP は経過観察を行った 3 年間の経時的変化認められなかったが、経過観察開始時 (3 年前) で高値を示す症例は肝発癌の可能性が高く、特に 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。

研究協力者

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- : PIVKA) 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中の90 K/Mac-2 binding protein (M2BP) 及び 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+) - M2BP 及び 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+-M2BP、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 $FiB-4 = [年齢 (y) \times AST (IU/L) / [血小板 (10^9/L) \times ALT (IU/L)^{1/2}]$ 、AST-to-platelet ratio index (APRI) = $[AST (IU/L) / ALT_{ULN}$

(IU/L)] $\times 100 / [platelet count (10^9/L)]$ も測定した。

C. 研究結果

(1) 背景因子

表1、発癌群と非発癌群の背景因子 (3年前)

	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 ($\times 10^9/mL$)	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
WFA+-M2BP (ng/mL)	Median (Range)	6.92 (0.48-26.29)	3.67 (0.2-31.46)	0.0135
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)	0.1446
DCP (mAU/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

表1に経過観察開始時 (3年前) の発癌群79例と非発癌群79例の背景因子を示す。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 ($P < 0.001$)。一方、WFA+-M2BPも有意に高値であった ($P = 0.0135$)。

(2) AFPの経時的変化

AFPは発癌1年前までの変化は乏しく、診断時に上昇する例が多く (図1)、診断時には1年前に比し有意の上昇を認めた ($P < 0.0001$ 、表2)。

図1、AFPの変化

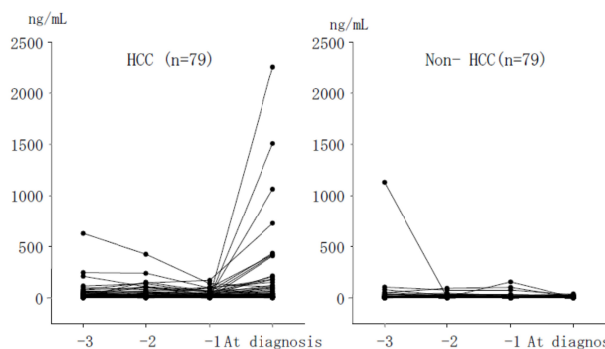


表2、各種マーカーの変化

Biomarker	3年前と2年前	2年前と1年前	1年前と診断時
WFA ⁺ -CSF1R	P=0.1208	P=0.4709	P=0.5933
WFA ⁺ -M2BP	P=0.0703	P=0.9606	P=0.7519
AFP	P=0.9315	P=0.1811	P=0.0006
AFP-L3%	P=0.7475	P=0.0009	P<0.0001
DCP	P=0.1542	P=0.7519	P<0.0001

(Wilcoxon paired rank sum test)

(3) AFP-L3%の経時的変化

AFP-L3%は診断1年前および診断時に上昇する症例を多く認めた(図2)。診断1年前と2年前および診断1年前と診断時の変化が有意であった(P=0.0009 および<0.0001、表2)。

(4) DCPの経時的変化

DCPは発癌1年前までの変化は乏しく、診断時に上昇する例が多く(図1)、診断時には1年前に比し有意の上昇を認めた(P<0.0001、表2)。

(5) WFA⁺-M2BPの経時的変化

WFA⁺-M2BPは癌発見時の値を含め3年前、2年前1年前の変化は認められなかった(図4、表2)。

(6) WFA⁺-CSF1Rの経時的変化

WFA⁺-CSF1Rも同様に、癌発見時の値を含め3年前、2年前1年前の変化は認められなかった(図5、表2)。

(7) 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 0.6626(0.5700-0.7442)、FIB-4 index 0.6192(0.5234-0.7066)、WFA⁺-M2BP 6050(0.5015-0.6936)、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。WFA⁺-CSF1RのAUCはFIB-4 index、WFA⁺-M2BP、APRI、AFP-L3%、DCPに比し有意に高値であった。また、AFPのAUCはAFP-L3%、DCPに比し有意に高値であった。

図2、AFP-L3%の変化

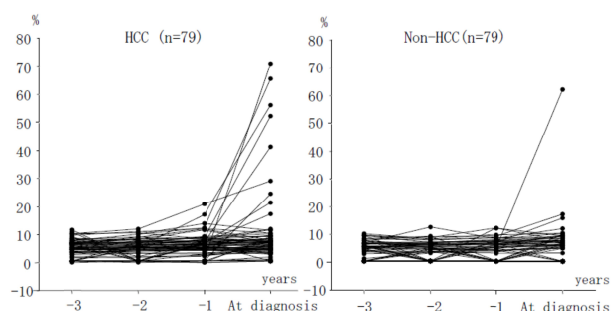


図3、DCPの変化

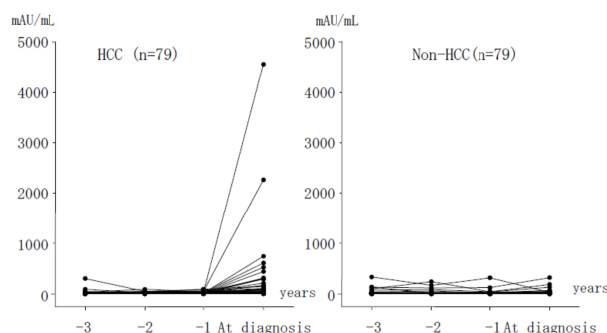


図4、WFA⁺-M2BPの変化

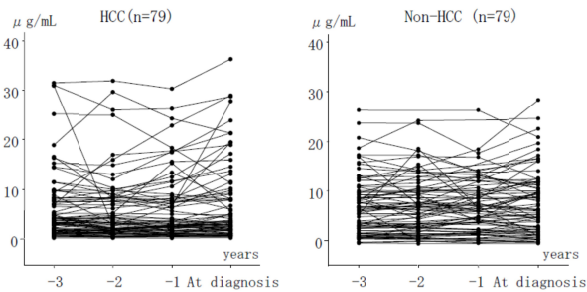


図5、WFA⁺-CSF1Rの変化

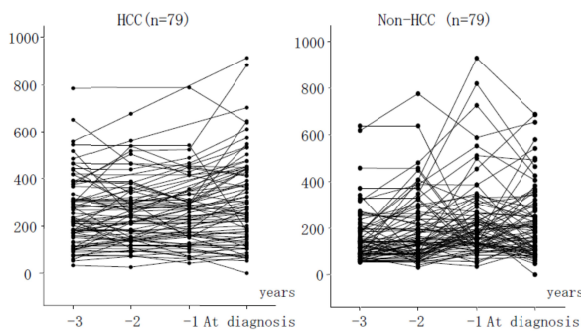


図6、各種マーカーのAUC(3年前)

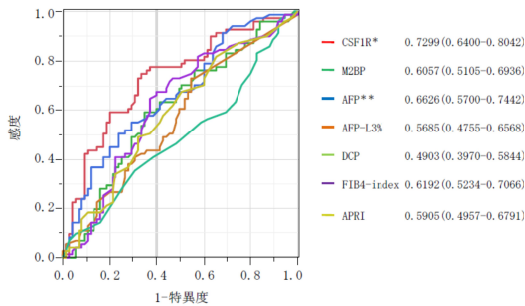


表4 HCCを疑いMRIのきっかけとなった理由と高感度AFP-L3分画

Triggers to perform MRI	n	hs-AFP-L3 >7%	
		at -1 year	at diagnosis
(a) Ultrasound	86	29.6%	36.0%
Increase of the tumor number	51	27.7%	39.2%
Increase of the tumor size	18	16.7%	11.1%
Change of the echo pattern in nodules	17	50.0%	52.9%
(b) Biomarkers	5	80.0%	60.0%
(c) Others	13	46.2%	53.8%

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、WFA⁺-M2BP、AFP、

高感度 AFP-L3%、DCP、FIB-4 index、APRI を測定し発癌予測の AUC は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ていた。一方、WFA⁺-M2BP も発癌群で 3 年前から高値を示していたが WFA⁺-CSF1R ほど顕著ではなかった。

(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、WFA⁺-M2BP で、WFA⁺-CSF1R は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, Kiriya 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, Kiriya 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**, Kiriyama 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, Arii 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.
- 12) **Kumada T**, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J. Effect of nucleos(t) ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis. *J Hepatol.* 2013 Mar; 58 (3):427-433.
 - 13) Murakami Y, Tamori A, Itami S, Tanahashi T, Toyoda H, Tanaka M, Wu W, Brojigin N, Kaneoka Y, Maeda A, **Kumada T**, Kawada N, Kubo S, Kuroda M. The expression level of miR-18b in hepatocellular carcinoma is associated with the grade of malignancy and prognosis. *BMC Cancer.* 2013 Mar; 13:99.
 - 14) 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 α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2013 Mar; 48 (3):382-390.
 - 15) **Kumada T**, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J. Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb; 28 (2):357-364.
 - 16) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, **Kumada T**, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol.* 2013 Feb; 85 (2):228-234.
 - 17) Toyoda H, **Kumada T**, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers.* 2013 Feb; 18 (1):82-87.
 - 18) Toyoda H, **Kumada T**, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers.* 2013 Feb; 18 (1):82-87.
 - 19) 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.
 - 20) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh

- A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, **Kumada T**, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res.* 2013 Jan; 43 (6):580-588.
- 21) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Placement of a Sodium Hyaluronate Solution onto the Liver Surface as a Supportive Procedure for Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinomas Located on the Liver Surface: A Preliminary Report. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Dec; 23 (12):1639-1645.
- 22) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A. Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol.* 2012 Dec; 57 (6):1251-1257.
- 23) 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.
- 24) Toyoda H, **Kumada T**, Katano Y, Goto H. Week 4 viral response to peginterferon and ribavirin: How should it be used in combination with a baseline predictive factor? *J Hepatol.* 2012 Oct; 57 (4):927-928.
- 25) Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, **Kumada T**, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi Y-h. Comprehensive miRNA Expression Analysis in Peripheral Blood Can Diagnose Liver Disease. *PLoS One.* 2012 Oct; 7 (10):e48366.
- 26) Toyoda H, **Kumada T**. Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. *Liver Int.* 2012 Jul; 32 (6):1029-1031.
- 27) Toyoda H, **Kumada T**, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: A preliminary report. *Cancer Sci.* 2012 May; 103 (5):921-925.
- 28) Toyoda H, **Kumada T**. Favorable association between genetic polymorphisms near the IL28B gene and hepatic steatosis: Direct or indirect? *J Hepatol.* 2012 Mar; 56 (3):738-739.
- 29) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, **Kumada T**, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and

- ribavirin. *J Med Virol.* 2012 Mar; 84 (3):438-444.
- 30) Kanke F, **Kumada T**, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* 2012 Mar; 50 (5):957-960.
- 31) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial Chemoembolization for Hepatitis B Virus-associated Hepatocellular Carcinoma: Improved Survival after Concomitant Treatment with Nucleoside Analogues. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Mar; 23 (3):317-322.
- 32) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol.* 2012 Jan; 84 (1):61-70.
- 33) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Characteristics and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after the year 2000 in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Dec; 26 (12):1765-1771.
- 34) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T. Highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (hs-AFP-L3): a new tool for the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2011 Dec; 81 (Suppl 1):S61-65.
- 35) Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Yoshioka T, Yasuda E, Yamagishi Y, Matsuura J, Muko M, Iwamura R, Noda T, Toyoda H, Kaneoka Y, Okano Y, **Kumada T**, Kozawa O. Suppression by heat shock protein 20 of hepatocellular carcinoma cell proliferation via inhibition of the mitogen-activated protein kinases and AKT pathways. *J Cell Biochem.* 2011 Nov; 112 (11):3430-3439.
- 36) Toyoda H, **Kumada T**, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T. Markedly lower follow-up rate after liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver diseases than those with viral hepatitis in Japan. *BMC Res Note.* 2011 Sep; 4:341.
- 37) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Toyoda H, **Kumada T**, Goto H. Association of interleukin 28B and mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. *Liver Int.* 2011 Sep; 31 (9):1359-1365.
- 38) Toyoda H, **Kumada T**, Kaneoka Y, Maeda A. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are associated with post-operative recurrence and survival of patients with HCV genotype 1b-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2011 Aug; 254 (2):326-332.
- 39) **Kumada T**, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of Hypointense Hepatocellular Nodules Observed Only in the Hepatobiliary Phase of Gadoxetate

Disodium-Enhanced MRI. Am J Roentgenol. 2011 Jul; 197:58-63.

- 40) Toyoda H, **Kumada T**, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin does not induce a therapeutically resistant mutation in the HCV core region regardless of genetic polymorphism near the IL28B gene. J Med Virol. 2011 Jul; 83 (9):1559-1564.
- 41) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/mL. Cancer Sci. 2011 May; 102 (5):1025-1031.
- 42) Toyoda H, **Kumada T**, Tada T, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Impact of genetic polymorphisms near the IL28B gene and amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region on interferon sensitivity/resistance in patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 2011 Jul; 83 (7):1203-1211.
- 43) Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, **Kumada T**, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, Murakami Y. Dysregulation of IFN System Can Lead to Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis C. PLoS ONE. 2011 May; 6 (5):e19799.
- 44) Toyoda H, **Kumada T**, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A,

Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. J Gastroenterol. 2011 Apr; 46 (4):501-509.

- 45) **Kumada T**, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 2011 Apr; 46 (4):536-544.

2. 学会発表

- 1) **熊田 卓**. 肝細胞癌発生の最近の動向. 第24回肝臓フォーラム<東部>. シンポジウム:肝細胞癌の診断、治療、予防の最前線. (2011 巻:26-34) 2011.06.18. 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