

課題番号 : 25指202  
研究課題名 : 肝炎の海外連携等に係る研究  
主任研究者名 : 溝上雅史  
分担研究者名 : 是永匡紹  
キーワード : 肝がん、FFPE サンプル、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、超並列シーケンス、データベース

研究成果 1 (海外施設との連携) :

国立国際医療研究センター・国際医療協力部と連携して、世界各国 (インドネシア、タイ、アルゼンチン、ミャンマー、ウズベキスタン、モンゴル、キルギスタン、台湾、香港、韓国) における HBV 研究の拠点施設と共同研究体制 (MOU の作成) を整えた。H25 年度までに 6 か国 (インドネシア、タイ、ミャンマー、ウズベキスタン、モンゴル) の 6 施設との MOU 作成が完了しており、H26 年度には台湾 (Academia Sinica) およびアルゼンチン (アルゼンチンブエノスアイレス大学) を新たに共同研究施設として加えた。

H26 年度はインドネシアの共同研究施設であるエアランガ大学から研究員 1 名を受け入れ、インドネシアの HBV 患者および健常者を対象とした SNP 解析および HLA 解析を実施した。また、ウズベキスタンの共同研究施設である Institute of Immunology Academy of Sciences Republic of Uzbekistan Laboratory から研究員 1 名を受け入れ、超音波エコーと新規開発した糖鎖マーカーの比較と行うとともに、同時に糖鎖マーカー測定技術の研修を行った。

海外施設の研究担当者とはメールでの打ち合わせを行い、検体の収集および臨床情報の収集を開始している。H26 年度は、台湾の共同研究施設 (Academia Sinica) から健常対照者 400 名分のゲノム DNA、およびインドネシアの共同研究施設 (エアランガ大学) から B 型肝炎患者および健常対照者合計 150 名分のゲノム DNA を受領して、検体・臨床管理システムへ登録した。

研究成果 2 (国内施設との連携) :

国内の研究協力施設で採血した B 型肝炎患者のゲノム DNA、血清サンプルを SRL 経由で国立国際医療研究センター・国府台病院に収集・保管する検体・臨床情報収集システムを構築した。H26 年度中に、PEG-IFN 専用臨床情報シートおよびワクチン専用臨床情報シートを作成し、該当する症例に対する臨床情報の収集を進めた。

H26 年度までに、検体・臨床情報収集システムを利用して合計 2,301 例を収集し、そのうち 1,488 例に対する臨床情報 (簡易版)、633 例に対する臨床情報 (詳細版) を収集した。収集したゲノム DNA すべての濃度測定を実施し、均一の濃度に調整した。

研究成果 3 (肝発癌研究) :

2012 年以降に収集した B 型慢性肝炎患者および健常対照群の合計 844 例について、Affymetrix AXIOM ASI プラットフォームによるゲノムワイド SNP タイピングを実施した。B 型肝炎関連肝発癌患者 463 例と B 型慢性肝炎患者 510 例を用いて GWAS を行った結果、肝発癌に関連する新たな疾患感受性遺伝子を一つ検出した (投稿論文を準備中)。さらに、B 型肝炎患者 1,033 例と健常対照者 942 例を用いた GWAS を行った結果、ゲノムワイド有意水準を満たす SNP は検出されなかったが、 $P < 10^{-5}$  程度の関連を示す SNP を複数検出した。現在、これらの候補 SNP について、Replication 解析を実施している。

Subject No. : 25SHI202  
Title : Global initiatives for hepatitis researches  
Researchers : Masaaki Korenaga  
Key word : Hepatocellular carcinoma, Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded samples,  
Genome-wide association studies, next generation sequencer, database

Abstract1 : Collaboration with foreign countries

We prepared a memorandum of understanding (MOU) for collaboration of HBV researches, with foreign institutes, including universities and hospitals, from Indonesia, Thai, Argentina, Myanmar, Uzbekistan, Mongolia, Kyrgyzstan, Taiwan, Hong Kong and Korea. We have already completed the document for six institutes from six countries, including Indonesia, Thai, Myanmar, Uzbekistan, and Mongolia. In 2014, we joined two institutes from Taiwan (Academia Sinica) and Argentina (University of Buenos Aires) as collaborative institutes for sample collection and HBV researches.

In 2014, we accepted two researchers from collaborative institutes of Indonesia (Airlangga University) and Uzbekistan (Institute of Immunology Academy of Sciences Republic of Uzbekistan Laboratory). We received 150 genomic DNA samples from HBV patients and healthy controls in Indonesia and carried out SNP genotyping and association test of HLA-DPB1 SNP with chronic hepatitis B infection.

Abstract2 : Collaboration with institutions in Japan

We constructed the “sample and clinical information collecting system” in our own host server. In 2014, a total of 2,301 Japanese samples from HBV patients and healthy controls were collected with simplified (n=1,488) and detailed (n=633) clinical information. The concentration of all genomic DNA samples was measured using spectrophotometer and all the samples were arranged to have a uniform concentration.

Abstract3 : Research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma

We performed genome-wide SNP typing for 844 Japanese individuals including HBV patients and healthy controls using Affymetrix AXIOM ASI platform. In the GWAS using 463 HBV-related HCC patients and 510 chronic hepatitis B infection patients, we identified a significantly associated SNP with HBV-related HCC after combining an independent set of replication panels. Moreover, in the GWAS using 1,033 HBV patients and 942 healthy controls, we identified several SNP markers which had  $P < 10^{-5}$  in chi-squared test in allele frequency model.

# 研究のマイルストーン

## 検体・臨床情報

### 【平成25年度】

#### 検体・臨床情報の収集

研究協力施設とMOU作成

#### 肝発癌因子の探索

HLA-DPアレルタイピング

#### FFPEのゲノム解析

FFPEサンプルの収集

Omni expressの評価

### 【平成26、27年度】

#### 検体・臨床情報の収集

国内外から新規検体の収集

#### 肝発癌因子の探索

HLA層別化GWASの実施

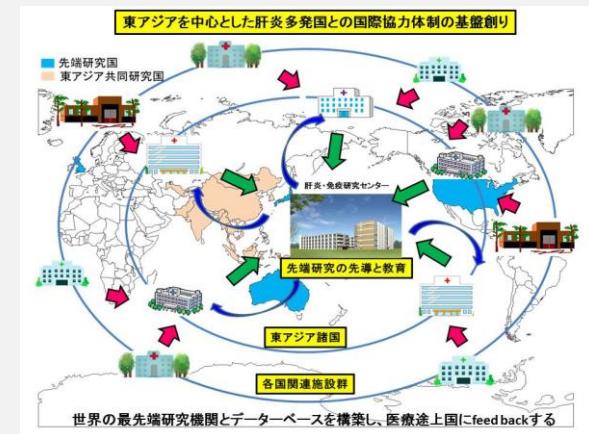
#### FFPEのゲノム解析

FFPEサンプルでのGWASパイプライン構築

HBV由来HCCを対象としたGWAS・Replication解析の実施

## 1. 検体・臨床情報の収集

国内外の研究協力施設からB型肝炎・C型肝炎由来肝がん患者群、非B非C型肝炎肝がん患者群、慢性肝炎患者群、肝硬変患者群のサンプルを収集し、合わせて詳細な臨床情報を収集してデータベースに蓄積する。なお、肝がん患者群については、肝細胞がん組織のFFPEサンプルも収集する。



検体収集の概要図

## 2. 肝発癌因子の探索

肝細胞がん組織から抽出したゲノムDNAやトータルRNAを用いて、高速シーケンスによるWhole transcriptome解析やエピゲノム解析などを実施する。癌組織におけるゲノム構造異常(コピー数異常、転座、逆位など)、後天的ゲノム修飾情報、遺伝子発現変化などのゲノム情報を、患者の詳細な臨床情報と共にデータベースに蓄積する。臨床情報と共に、様々なゲノム情報を統合的に解析することで、癌化や病態進展に関わる関連遺伝子の同定やその遺伝子機能の解明を目指す。

## 3. FFPEのゲノム解析

FFPEサンプルから抽出したゲノムDNAやトータルRNAを用いたゲノムワイドSNP解析や高速シーケンスの実用性を検証し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)やエピゲノム解析、トランスクリプトーム解析といった様々なゲノム解析のパイプラインを構築する。ゲノム解析のパイプラインが構築されることで、本研究のみならず様々な疾患を対象とした臨床ゲノム研究において有用となる。

# H26年度成果

国際医療協力部と連携して、国外のHBV研究の拠点施設（インドネシア、タイ、ミャンマー、ウズベキスタン、モンゴル）と国際医療研究センターの間でMOUを作成した。この他、台湾、香港、韓国、アルゼンチンの拠点施設との共同研究契約を結び、それぞれの施設から約600検体分のゲノムDNAを収集した（図1）。

H26年度は、既収集検体に加えて、新たに国内から収集したB型肝炎患者サンプルのうち844検体を対象としてゲノムワイドSNPタイピングを実施し、関連解析を実施した（図2）。関連解析の結果、B型肝炎由来肝発癌との関連を示す候補遺伝子領域を2か所見だし、そのうちGeneAがReplication解析においても関連が再現された（投稿論文、準備中）

徳永班: 2,232例		既収集: 3,183例	
SRL経由	1,184例	日本人	1,292例
施設直送	1,048例	香港人	661例
台湾人	1,200例	タイ人	629例
		韓国人	601例
HLA-DPB1 タイピング	1,239例		3,183例
AXIOM	844例		464例
NGS (HLA-DP)	192例		96例
NGS (HBV-DNA)	49例		0例

図1. 検体集およびデータ取得状況（2015.1.15集計）

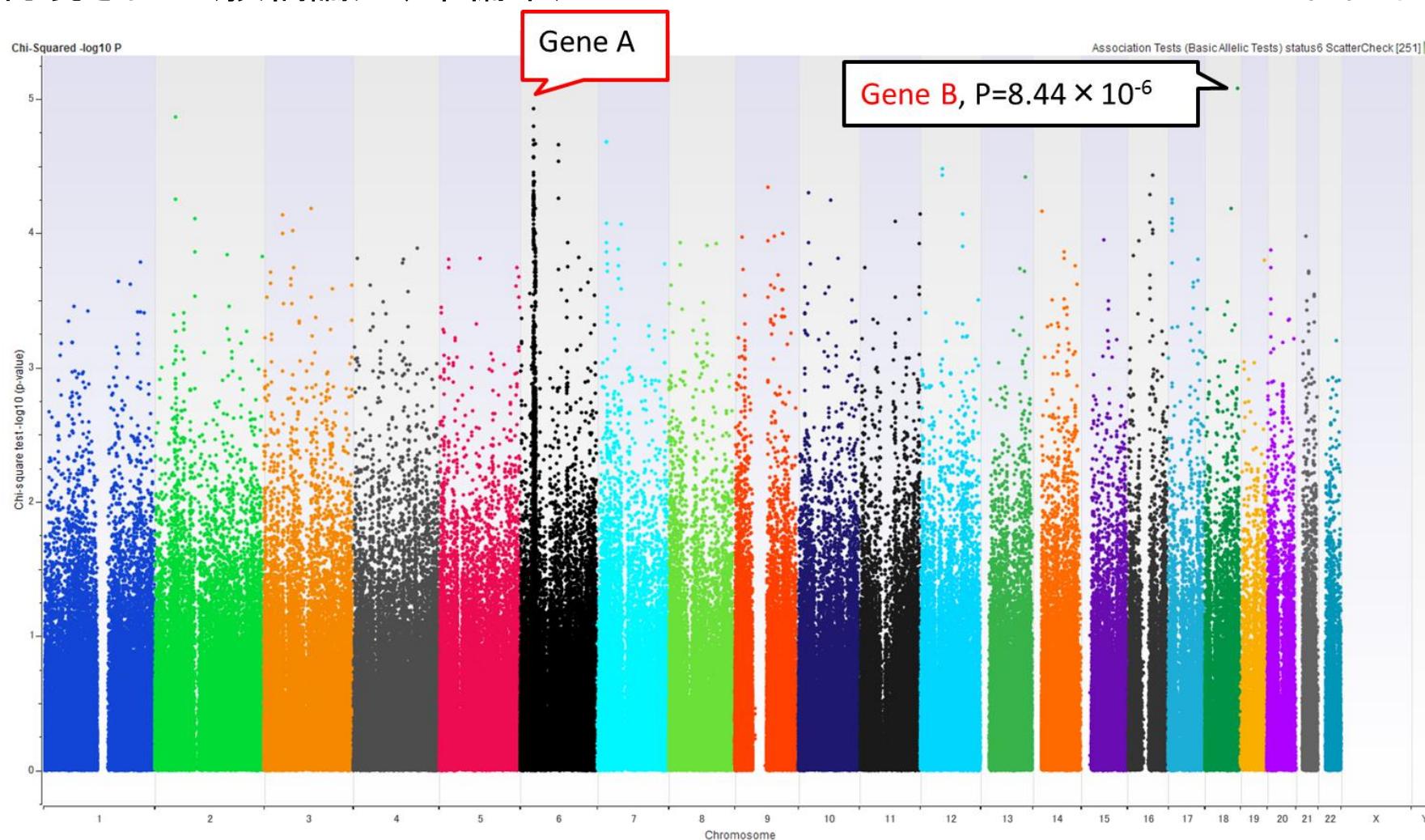


図2. 肝発癌患者463例と慢性肝炎患者510例を対象としたGWAS結果. 日本、韓国、香港、タイの集団を対象としたReplication解析でGene Aの関連が再現された.

課題番号 : 25指202  
研究課題名 : 代謝異常と肝発癌に関する研究  
主任研究者名 : 溝上雅史  
分担研究者名 : 是永匡紹

キーワード :

研究成果 : 肝細胞癌は高齢者、肥満・糖尿病患者に圧倒的に多いという臨床的事実は長く認識されていながら、どのように発癌機構に影響するのかわかりませんでした。この原因としては、肝細胞癌の原因として約70%がHCV感染しており、これまでに研究はHCVを排除することに費やされてきたと推測している。近年、HCVに対しては新薬の開発が進み、2-3年以内にHCVを高率かつ副作用なく、排除可能になる。ポスト肝炎ウイルス時代の肝発癌は、前述した加齢と代謝異常のクロストークを解明することが必要不可欠である。

成果1: 肥満におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体IV機能異常の意義

昨年度より継続して、8週齢のC57BL/6NとC57BL/6Jに対してAIN食又は通常餌(CE2)を与える4群(6NAIN,6NCE,6JNAINe,6JCE)を設定し、飼育開始6日sacrificeし肝内の脂肪化の程度、酸化ストレスの程度、肝ミトコンドリア単離し、その機能解析を行った。C57BL/6Nでは、C57BL/6Jと比較して軽度の体重増加を認めていたが、AIN食でその差顕著化し、肝内脂肪や鉄濃度の増加を認めた。遺伝子に変化がないとされるC57BL/6JとC57BL/6Nにおいても、加齢とともに肝脂肪蓄積と脾臓内鉄に対する感受性が異なることが明らかになった。マイクロアレイ解析によりミトコンドリア複合体IV subunitであるCoX7a2の発現低下が抽出され、エピゲノム変化も確認された。脂肪化蓄積の原因にミトコンドリア機能変化が示唆され、論文投稿準備中である。

成果2: 分岐鎖アミノ酸における鉄代謝異常改善

肝発がんモデルマウスでは、鉄代謝・肝脂肪化・糖代謝異常が確認される。分岐鎖アミノ酸はアルブミンや耐糖能異常の改善を介して、肝硬変の予後改善・肝発がん抑制効果を示すとされるが、鉄代謝異常については明らかにされていなかった。肝発がんモデルに分岐鎖アミノ酸を6ヶ月間投与することで肝臓内の鉄過剰状態が改善され、鉄吸収調節因子hepcidin発現が回復した。hepcidin発現に関与する活性酸素も低下し、その最大の発赤器官であるミトコンドリア機能異常も改善した。同様にC型慢性肝疾患症例に分岐鎖アミノ酸は約1年間投与することマウス実験同様に、酸化ストレス減少・鉄代謝異常も改善し臨床検体でもその有効性を確認し、liver internationalにacceptされた。

成果3: 脂肪性肝炎発がんモデルマウスにおける鉄キレート剤の有効性

肝がんに治療抵抗性症例に対し、鉄キレート注射剤の有効性が確認された。現在経口の鉄キレート剤も発売され、使用される範囲の拡大が目指される。脂肪性肝炎発がんモデルマウス(STMe mouse)で経口鉄キレート剤の有効性を確認したところ、発がん亢進時期に投与してもその抗腫瘍効果は証明されなかった。一方で、脂肪性肝炎発症時期に投与するとその予後に関与する肝細胞の風船化現象が著明に抑制されていた。現在、発がん抑制効果を確認中である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指202

研究課題名：肝炎の海外連携等に係る研究

主任研究者名：溝上 雅史

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan.	Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, <u>Korenaga M</u> , Murata K, Masaki N, Koike K, <b>Mizokami M</b> ; Japanese AHB and CHB Study Group	J Gastroenterol Hepatol	in press	2015
Clinicopathological characteristics and diagnostic performance of Wisteria floribunda agglutinin positive Mac-2-binding protein as a preoperative serum marker of liver fibrosis in hepatocellular carcinoma.	Fujiyoshi M, Kuno A, Gotoh M, Fukai M, Yokoo H, Kamachi H, Kamiyama T, <u>Korenaga M</u> , <b>Mizokami M</b> , Narimatsu H, Taketomi A; Hepatitis Glyco-biomarker Study Group.	J Gastroenterol	in press	2015
Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, Ishida T, Okada M, Murakami S, <b>Mizokami M</b> , Ueda R, Iida S.	Hepatol Res	in press	2015
A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.	Hiramane S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, <b>Mizokami M</b> .	J Gastroenterol	in press	2015
Impact of discontinuing non-steroidal antiinflammatory drugs on long-term recurrence in colonic diverticular bleeding.	Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b> , Uemura N.	World J Gastroenterol	21(4):1292-8	2015

研究発表及び特許取得報告について

Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents.	Takahashi H, Ikeda M, Kumada T, Osaki Y, Kondo S, Kusumoto S, Ohkawa K, Nadano S, Furuse J, Kudo M, Ito K, Yokoyama M, Okusaka T, Shimoyama M, <b>Mizokami M</b>	Hepatol Res		2015
Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital.	Masaki N, Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, <b>Mizokami M</b>	Hepatol Res	in press	2015
Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients.	Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, <u>Korenaga M</u> , Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <b>Mizokami M</b> , Narimatsu H, Izumi N	Hepatol Res	in press	2015
High-dose barium impaction therapy for the recurrence of colonic diverticular bleeding: a randomized controlled trial.	Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Ishizuka N, Yamano K, Mizuguchi K, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b> , Uemura N.	Ann Surg	261(2):269-75	2015
Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice.	Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K.	Liver Int	35(4):1303-14	2015
Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients.	Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <b>Mizokami M</b> , Narimatsu H, Izumi N.	Hepatol Res.	in press	2015
Dysregulation of retinoic acid receptor diminishes hepatocyte permissiveness to hepatitis B virus infection through modulation of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) expression.	Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Okada M, Sugiyama M, Kojima S, Tanaka Y, <b>Mizokami M</b> , Li J, Tong S, Wakita T.	J Biol Chem	290(9):5673-84	2015

研究発表及び特許取得報告について

<p>Plasma isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study.</p>	<p>Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, <b>Mizokami M</b>, Tsugane S; , for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.</p>	<p>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</p>	<p>24(3):532-7.</p>	<p>2014</p>
<p>Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.</p>	<p>Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, <u>Korenaga M</u>, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, <b>Mizokami M</b>, Kanto T</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>in press</p>	<p>2014</p>
<p>Natural history of outpatient-onset ischemic colitis compared with other lower gastrointestinal bleeding: a long-term cohort study.</p>	<p>Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>Int J Colorectal Dis</p>	<p>30(2):243-9</p>	<p>2015</p>
<p>Visceral Abdominal Obesity Measured by Computed Tomography is Associated With Increased Risk of Colonic Diverticulosis.</p>	<p>Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Aoki T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Noda M, Itoh T, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>J Clin Gastroenterol</p>	<p>in press</p>	<p>2014</p>
<p>Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study.</p>	<p>Nagata N, Niikura R, Sekine K, Sakurai T, Shimbo T, Kishida Y, Tanaka S, Aoki T, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>J Gastroenterol Hepatol</p>	<p>30(2):292-8</p>	<p>2015</p>
<p>Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease.</p>	<p>Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, <u>Korenaga M</u>, Hiasa Y, <b>Mizokami M</b>, Narimatsu</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>in press</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database.</p>	<p>Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, <b>Mizokami M</b>, Masaki N</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>in press</p>	<p>2014</p>
<p>Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.</p>	<p>Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsuhashi H, <b>Mizokami M</b>.</p>	<p>J Viral Hepat</p>	<p>21(11):762-8</p>	<p>2014</p>
<p>Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy.</p>	<p>Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N.</p>	<p>Gastrointest Endosc</p>	<p>80(6):1124-31</p>	<p>2014</p>
<p>Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.</p>	<p>Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, <u>Korenaga M</u>, Togayachi A, Ocho M, <b>Mizokami M</b>, Narimatsu H, Yatsuhashi H.</p>	<p>Hepatology</p>	<p>60(5):1563-70</p>	<p>2014</p>
<p>High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70.</p>	<p>Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Masaki N, <b>Mizokami M</b>.</p>	<p>J Virol Methods</p>	<p>207:169-77</p>	<p>2014</p>
<p>Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding.</p>	<p>Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>Clin Gastroenterol Hepatol</p>	<p>13(3):488-494.e1</p>	<p>2015</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon-<math>\alpha</math> and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.</p>	<p>Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, <b>Mizokami M.</b></p>	<p>J Gastroenterol Hepatol</p>	<p>29(12):1996-2005</p>	<p>2014</p>
<p>Predictors for identification of stigmata of recent hemorrhage on colonic diverticula in lower gastrointestinal bleeding.</p>	<p>Niikura R, Nagata N, Aoki T, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>J Clin Gastroenterol</p>	<p>49(3):e24-30</p>	<p>2015</p>
<p>Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy.</p>	<p>Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>J Gastroenterol Hepatol</p>	<p>29(10):1786-93</p>	<p>2014</p>
<p>Visceral abdominal fat measured by computed tomography is associated with an increased risk of colorectal adenoma.</p>	<p>Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Aoki T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Noda M, Itoh T, <b>Mizokami M</b>, Uemura N.</p>	<p>Int J Cancer</p>	<p>135(10):2273-81</p>	<p>2014</p>
<p>The interaction of a single-nucleotide polymorphism with age on response to interferon-<math>\alpha</math> and ribavirin therapy in female patients with hepatitis C infection.</p>	<p>Nishino J, Sugiyama M, Nishida N, Tokunaga K, <b>Mizokami M</b>, Mano S</p>	<p>J Med Virol</p>	<p>86(7):1130-3</p>	<p>2014</p>
<p>Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey.</p>	<p>Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, Eguchi S, Fujiwara T, Ohdan H, Nagano H, Taketomi A, Kitagawa Y, Shimada M, Ku Y, Yanaga K, Shirabe K, Ikegami T, <b>Mizokami M</b>, Takeuchi M, Maehara Y.</p>	<p>Transpl Int</p>	<p>27(8):767-74</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis.	Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, <b>Korenaga M</b> , <b>Mizokami M</b> , Nishie A, Aishima S, Maehara Y.	J Gastroenterol	50(1):76-84	2015
Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP).	Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusahara H, <b>Mizokami M</b> , Wakita T.	Hepatology.	59(5):1726-37	2014
Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection after rituximab-containing chemotherapy.	Kusumoto S, Tanaka Y, <b>Mizokami M</b> , Ueda R	Hepatology	60(2):765-6	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
日本人B型慢性肝炎とHLA-DPB1アレルとの関連解析	西田奈央、澤井裕美、馬渡頼子、杉山真也、徳永勝士、溝上雅史	第37回日本分子生物学会年	横浜	2014.11.25-27
日本人におけるB型慢性肝炎とHLA-DPB1アレルの関連解析	西田奈央、澤井裕美、山本健、馬渡頼子、杉山真也、笹月健彦、徳永勝士、溝上雅史	日本人類遺伝学会 第59回大会	東京	2014.11.19-22
Associations of HLA-DPB1 with CHB infection and HBV related HCC in Asia	Nao Nishida, Hiromi Sawai, Kouich Kashiwase, Masaya Sugiyama, Yoriko Mawatari, Katsushi Tokunaga, <b>Masashi Mizokami</b>	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Reducing Polymorphisms Consisting of (TA) <sub>n</sub> Dinucleotide Repeat Near IL28B Gene Interact with the Deviation of IL28B SNPs and Affect the Effectiveness of PegIFN/RBV, but not PegIFN/RBV/TVR.	<b>Korenaga M</b> , Sugiyama M, Aoki Y, Korenaga K, Yamagiwa Y, Imamura M, Nishida N, Murata K, Kanto T, Masaki N, <b>Mizokami M</b> .	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11

研究発表及び特許取得報告について

<p>COX 7 alpha 2 Inhibition in Mitochondrial Complex IV Induces Hepatic Oxidative Stress and Iron Metabolic Disorder in C57BL/6N Mouse</p>	<p><u>Korenaga M</u>, Tsuji M, Kondo M, Kumagai E, Ueyama M, Korenaga K, Murata K, Kanto T, Masaki N, <b>Mizokami M</b>.</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014</p>	<p>Boston</p>	<p>2014.11.07-11</p>
<p>Association between Type 2 Diabetes Genetic Susceptibility Loci and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Type 2 Diabetes as Determined by Fibroscan.</p>	<p><u>Korenaga M</u>, Ueyama M, Nishida N, Korenaga K, Kawaguchi T, Hyogo H, Aikata H, Kumagai E, Aoki Y, Sugiyama M, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, <b>Mizokami M</b></p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014</p>	<p>Boston</p>	<p>2014.11.07-11</p>
<p>100% SVR4 in Japanese Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks: Results from a Multicenter Phase 3 Study.</p>	<p><b>Mizokami M</b>, Takehara T, Yokosuka O, Sakamoto N, <u>Korenaga M</u>, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Yanase M, Toyoda H, Ikeda F, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014</p>	<p>Boston</p>	<p>2014.11.07-11</p>
<p>Tendency to Develop Acute Hepatitis B and its Outcome in HIV Coinfection: Comparison with HBV Infection Alone.</p>	<p>Nozaki Y, Sako A, Mikami S, Kojima Y, Imamura M, Nishida N, Sugiyama M, <u>Korenaga M</u>, Murata K, Kanto T, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yanase M, Masaki N, <b>Mizokami M</b>.</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014</p>	<p>Boston</p>	<p>2014.11.07-11</p>
<p>遺伝子多型と疾患感受性 —肝疾患を中心に—</p>	<p><b>溝上雅史</b>、西田奈央</p>	<p>第63回日本感染症学会 東日本地方会総会 学術集会</p>	<p>東京</p>	<p>2014年10月29日-31日</p>
<p>The relationship of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein and hepatocellular carcinoma developed after sustained virological response against hepatitis C virus.</p>	<p>Sasaki R, Yamasaki K, Mine A, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Kuno A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H.</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014</p>	<p>Boston</p>	<p>2014.11.07-11</p>

研究発表及び特許取得報告について

Association between (TA) <sub>n</sub> dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance in Japanese and African American.	Sugiyama M, Hiramine S, Furusyo N, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Kanto T, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Association of HLA-DPB1 alleles with CHB infection and HBV related HCC in Asia	Nao Nishida, Hiromi Sawai, Kouich Kashiwase, Masaya Sugiyama, Yoriko Mawatari, Katsushi Tokunaga, <b>Masashi Mizokami</b>	62th Annual ASHG Meeting	San Diego	2014年10月18日-22日
糖尿病関連遺伝子多型と肝硬度測定を用いた非B非C肝病態促進症例の囲い込み.	<b>是永匡紹</b> , 西田奈央, <b>溝上雅史</b>	第18回日本肝臓学会大会・第56回日本消化器病学会大会	神戸	2014.10.23-24
B型肝炎慢性化および癌化に関連するHLA-DP遺伝子のアジア人集団における横断的解析	西田奈央, 徳永勝士, <b>溝上雅史</b>	第50回 日本肝癌研究会	京都	2014年6月5日-6日
C型肝炎における肝線維化進展をどう評価し治療するか Virtual Touch QuantificationのC型慢性肝疾患の経過モニターとしての可能性	是永圭子, <b>是永匡紹</b> , 竹田努, 青木孝彦, 山極洋子, 村田一素, 考藤達哉, 今村雅俊, <b>溝上雅史</b> , 久野敦, 成松久.	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
糖尿病関連SNPsとPNPLA3を用いた糖尿病合併肝病態促進症例の囲い込み.	<b>是永匡紹</b> , 西田奈央, 是永圭子, 竹田努, 青木孝彦, 由雄祥代, 山極洋子, 杉山真也, 今村雅俊, 柳内秀勝, 山田慎吾, 川口巧, 佐田通夫, 村田一素, 考藤達哉, 正木尚彦, <b>溝上雅史</b>	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
新規肝線維化マーカーとしてのWFA+-M2BPの有効性と肝硬度測定との比較	<b>是永匡紹</b> , 是永圭子, 杉山真也, 久野敦, 成松久, <b>溝上雅史</b> .	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
肝内脂肪蓄積に關与する脾臓内鉄濃度と肝ミトコンドリア呼吸鎖複合体IV障害	<b>是永匡紹</b> , 杉山真也, 辻美保子, 近藤美幸, 由雄祥代, 是永圭子, 村田一素, 考藤達哉, 西田奈央, 正木尚彦, <b>溝上雅史</b> .	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
B型肝炎慢性化および病態進展に關わるHLA-DPアレルの横断的解析	西田奈央, 澤井裕美, 杉山真也, 馬渡頼子, 徳永勝士, <b>溝上雅史</b>	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日

## 研究発表及び特許取得報告について

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)  
該当なし

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
B型肝炎の慢性化の素因の検出方法	特願2013-179634	徳永勝士、澤井裕美、溝上雅史、西田奈央	2013年8月30日	日本

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。