

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、西田 奈央

キーワード : 肝がん、FFPE サンプル、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、高速シーケンス、データベース

研究成果1 (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に収集・保管する検体・臨床情報収集システムを構築した(図1)。平成27年度末までに、国内の全48施設との連携体制を整え(各研究協力施設での倫理承認済み)、検体・臨床情報収集システムを利用して合計3,186検体のゲノムDNAと血清を収集した(SRL経由:1,510検体、施設直送:1,676検体)。収集したすべてのゲノムDNAに対して、分光光度計(Infinite 200 NanoQuant)を用いた濃度測定を実施し、一様な濃度(50 ng/μl、10 ng/μl)となるように96ウェルプレートに分注(Freedom EVO 75)をしたうえで、フリーザー(-20℃)にて保存・管理を行った。

研究成果2 (国内施設との連携) :

簡易版データシートおよび詳細版データシートを用いた2段階の臨床情報収集を進め(図2)、2,968検体分の簡易版データシートおよび2,242検体分の詳細版データシートの収集が完了している。

収集したHBV患者の臨床情報の中で、HBV genotype情報が欠損していた782例について、血清からHBV-DNAを抽出し、HBV-DNA塩基配列の決定を実施した。E-PASシステムを用いてHBV-DNA塩基配列情報からHBV genotype判定を実施し、計608例についてHBV genotype結果を補完した。残る174例はウイルス量が低く、HBV-DNAを検出することができなかった。

収集したHBワクチン接種症例の中に、HBs抗体価やHbc抗体価が未測定であったり、HBs抗体価の測定方法が異なっていたりする症例が全部で196例存在した。これらの症例について、HBs抗体価(アーキテクトHBs抗体キット「オーサブ」)およびHbc抗体価(アーキテクト「Hbc II」)の測定を実施し、全例についてデータの補完を行った。

取得した補完データを検体・臨床情報管理システムへ登録する機能を追加し、症例IDと補完した臨床情報の紐付けが自動的にできるようにシステム修正を実施した。

研究成果3 (国外施設との連携) :

国立国際医療研究センター・国際医療協力部と連携して、アジア各国(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、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。

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を行うとともに、同時に糖鎖マーカー測定技術の研修を行った。

H27年度はモンゴルの共同研究施設であるモンゴル科学アカデミーから研究員1名を受け入れ、モンゴル人のHBV患者および健常者を対象としたSNP解析、統計解析を実施した。また、アルゼンチンの共同研究施設であるブエノスアイレス大学から研究員1名を受け入れ、アルゼンチン人集団

(Metropolitan, North-Western Argentina)のHBV患者、健常者、HBV自然排除例を対象としたSNP解析、統計解析を実施した。

研究成果4 (国外施設との連携) :

国外の共同研究施設から、合計 5,533 検体分のゲノム DNA、血清を収集した。内訳は以下の通りである。

- ・台湾人（ゲノム DNA、血清）
HBs 抗原陽性群 800 例（CH:400 例、HCC:400 例）、台湾人健常群 400 例
- ・インドネシア人（ゲノム DNA）
HBs 抗原陽性群 150 例
- ・香港人（ゲノム DNA）
HBs 抗原陽性群 281 例（CH:187 例、HCC:94 例）、健常群 380 例
- ・タイ人（ゲノム DNA）
HBs 抗原陽性群 400 例（CH:200 例、HCC:200 例）、健常群 241 例
- ・韓国人（ゲノム DNA）
HBs 抗原陽性群 344 例（CH:175 例、HCC:169 例）、健常群 257 例
- ・モンゴル人（ゲノム DNA、血清）
HBs 抗原陽性群 360 例（CH:318 例、LC:2 例、HCC:40 例）、健常群 275 例
- ・アルゼンチン人（ゲノム DNA）
HBs 抗原陽性群 401 例（CH:401 例）、健常群 613 例、HBV ウイルス排除群 631 例

収集した全症例は、検体・臨床情報管理システムへ登録し、ゲノム DNA は濃度調整後に 96 ウェルプレートに分注（Freedom EVO 75）をしたうえで、フリーザー（-20℃）にて保存・管理を行った。

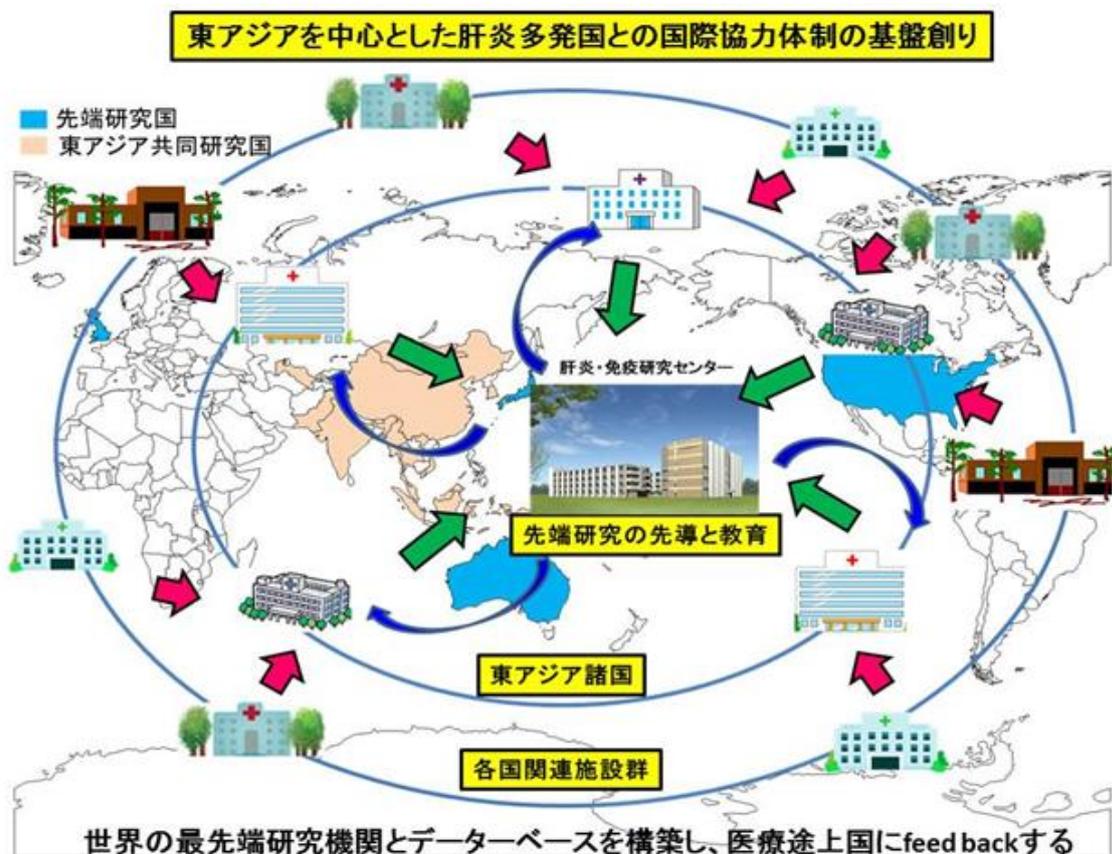


図 1 アジア国際協力体制

1. 簡易版臨床シート

患者ID (C)	性別	年齢	病期	検査項目			検査結果	検査日	検査所	検査結果	検査日	検査所	検査結果	検査日	検査所	検査結果	検査日	検査所	検査結果
				ALT	AST	ALP													
E-HCU-001	♂	67	ASO	1	24	11	54	○	LC, HCC	BTY	TA-DE, RFA	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-002 LC-E	♂	67	ASO	1	24	11	50	○	LC	BTY	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-003 LC-E	♂	67	ASO	1	24	11	41	○	LC	BTY	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-004	♂	67	ASO	1	24	11	41	○	CH	FigPrio 2a	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-005	♂	67	ASO	1	24	11	45	○	ASO	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-006	♂	67	ASO	1	24	11	42	○	CH	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-007	♂	67	ASO	1	24	11	50	○	CH	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-008	♂	67	ASO	1	24	11	52	○	CH	FigPrio 2a	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-009	♂	67	ASO	1	24	11	52	○	自然発覚	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-010	♂	67	ASO	1	24	11	52	○	CH	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-011	♂	67	ASO	1	24	11	24	○	CH	FigPrio 2a	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-012	♂	67	ASO	1	22	11	42	○	CH	Tx	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○
E-HCU-013	♂	67	ASO	1	22	11	59	○	CH	BTY	Tx	○	○	○	○	○	○	○	○

2. 詳細版臨床シート

臨床情報入力カテゴリー [1.1 版] ... サンプル情報シート入力欄 ... 入力不要

管理情報

施設: 金沢大学 NOGM ID: 04647 担当医:
 匿名符号: K-GWAS-B-178 依頼番号(血清): 受付No.(DNA):

課題名

- HBV持続感染に寄与する因子 [持]
- HBV肝臓に寄与する因子 [臓]
- 再活性化に寄与する因子 [再]
- HBV重症化に寄与する因子 [重]
- IFN応答性に寄与する因子 [IFN]
- 健康者 [健]

患者情報

性別 男性 女性

生年月日 昭和 平成 年 月 日

採取時年齢 歳

身長 cm

体重 kg

サンプル採取日 平成 年 月 日

臨床情報取得日 平成 年 月 日

初診日 平成 年 月 日

発症日 平成 年 月 日

現病状

病名 ASO CH LC HCC 重症化 再活性化

肝細胞癌B型肝硬変

採血時の抗HBV治療 有 無

図 2 統一フォーマットを用いた肝炎用臨床情報の収集

- 簡易版臨床シート、サンプルの概要を記入する。この簡易版臨床シートと生体試料を合わせてまず回収する。これにより、生体試料収集を簡略化し、回収しやすい体制とする。
- 詳細版臨床シート、研究デザインに合わせて必要な臨床情報を記入する。全 290 項目からなるテンプレートが既に作成済みである。290 項目の中には、患者の基本情報、現病状、HBV マーカー、血液検査値、追跡データ (HBV マーカー、血液検査値)、肝生検、他診療科通院歴、前治療歴、手術歴、化学療法歴、再活性、HB ワクチン投与歴の項目が含まれる。臨床医の記入にかかる負担を軽減するため、研究デザインに応じて詳細版臨床シート中の記入必要個所のみが明示される仕組みとする。

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

Abstract1 : Collaboration with institutions in Japan

We constructed the “sample and clinical information collecting system” in our own host server. Until 2015 year-end, we started collaborations with 48 Japanese hospitals and institutes (Figure 1). In the collaborations, a total of 3,186 Japanese samples from HBV patients and healthy controls were collected and the concentration of all genomic DNA samples was measured using spectrophotometer. Finally, all the samples were arranged to have a uniform concentration (50 ng/μl, 10 ng/μl) and stocked in freezer (-20 degrees) until use.

Abstract2 : Collaboration with institutions in Japan

We prepared two types of entry forms to collect clinical information, simplified version and detailed version (Figure 2). We collected the simplified version from a total of 2,968 samples and the detailed version from a total of 2,242 samples.

For a missing data of HBV genotype in a total of 782 HBV patients, we performed HBV-DNA sequencing after extracting HBV-DNA from serum samples. HBV genotype was estimated using E-PAS system, and finally HBV genotypes were determined for 608 samples. The remaining 174 samples showed an undetectable viral load, therefore, HBV genotype were not determined.

For a missing data of antibody titer for HBs and HBc in HB vaccinated individuals, a total of 196 samples were tested using ARCHITECT Anti-HBs assay (AUSAB) and ARCHITECT Anti-HBc II assay. All HB vaccinated samples finally complement a deficit value of HBsAb and HBcAb.

Abstract3 : International collaborations

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, Taiwan, Hong Kong and Korea. We have already completed the document for seven 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

Researchers には、分担研究者を記載する。

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.

In 2015, we accepted two researchers from collaborative institutes of Mongolia (Mongolian Academy of Sciences) and Argentina (University of Buenos Aires). We received a total of 635 genomic DNA from HBV patients (n=360) and healthy controls (n=275) in Mongolia and a total of 1,645 genomic DNA from HBV patients (n=401), HBV resolved individuals (n=631), and healthy controls (n=613) in Argentina. All samples of Mongolia and Argentina were tested for four SNPs located in the HLA class II region and association test were carried out.

Abstract4 : International collaborations

A total of 5,533 samples were collected from the foreign collaborative institutes including Indonesia, Thai, Argentina, Mongolia, Taiwan, Hong Kong and Korea (Table 1).

Table 1 Collected samples from foreign collaborative institutes

	Taiwan	Indonesia	Hong Kong	Thai	Korea	Mongolia	Argentina
HBsAb+ patients	800	150	281	400	344	360	401
Resolved individuals	0	0	0	0	0	0	631
Healthy controls	400	0	380	241	257	275	613

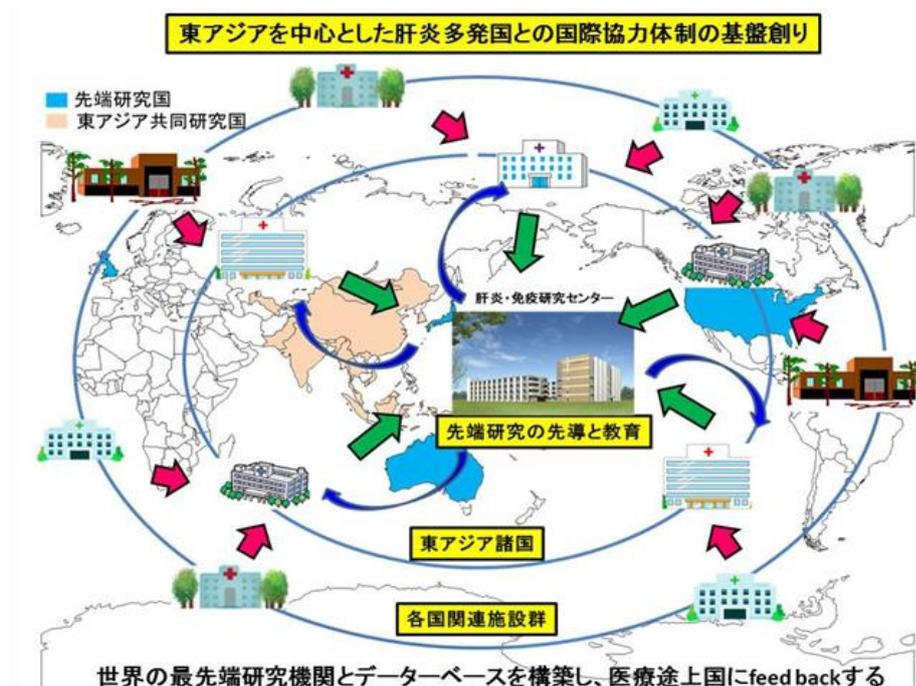


Figure 1 International collaboration in HBV research

Researchers には、分担研究者を記載する。

研究班全体のマイルストーン

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

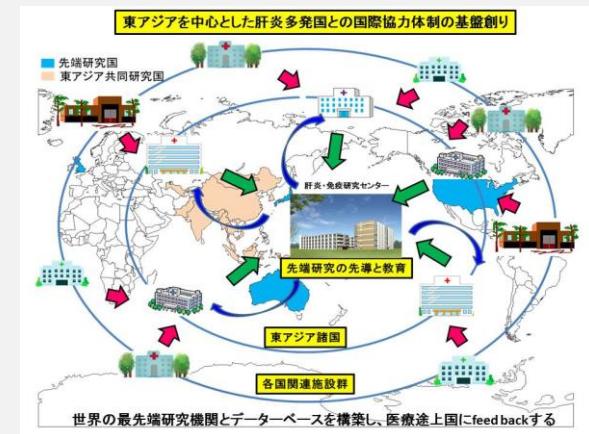
FFPEのゲノム解析

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。

H27年度成果(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に収集・保管する検体・臨床情報収集システムを構築した。平成27年度末までに、国内の全48施設との連携体制を整え(各研究協力施設での倫理承認済み)、検体・臨床情報収集システムを利用して合計3,186検体のゲノムDNAと血清を収集した(SRL経由:1,510検体、施設直送:1,676検体)。収集したすべてのゲノムDNAに対して、分光光度計(Infinite 200 NanoQuantを使用)を用いた濃度測定を実施し、一様な濃度(50 ng/μl、10 ng/μl)となるように96ウェルプレートに分注(Freedom EVO 75を使用)をしたうえで、フリーザー(-20°C)にて保存・管理を行った。

図1 統一フォーマットを用いた肝炎用臨床情報の収集

1. 簡易版臨床シート、サンプルの概要を記入する。この簡易版臨床シートと生体試料を合わせてまず回収する。これにより、生体試料収集を簡略化し、回収しやすい体制とする。
2. 詳細版臨床シート、研究デザインに合わせて必要な臨床情報を記入する。全290項目からなるテンプレートが既に作成済みである。290項目の中には、患者の基本情報、現病状、HBVマーカー、血液検査値、追跡データ(HBVマーカー、血液検査値)、肝生検、他診療科通院歴、前治療歴、手術歴、化学療法歴、再活性、HBワクチン投与歴の項目が含まれる。臨床医の記入にかかる負担を軽減するため、研究デザインに応じて詳細版臨床シート中の記入必要個所のみが明示される仕組みとする。

1. 簡易版臨床シート

患者ID	性別	年齢	施設	検査項目										備考		
				ALT	AST	ALP	γ-GTP	胆红素	HBsAg	HBeAg	HBV-DNA	AFP	その他			
B-HCU-001	♂	67	施設A	24	18	12	45	0.1	0.1	1.5	1.2	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1
B-HCU-002	♀	55	施設B	22	15	10	40	0.2	0.2	1.8	1.5	1.1	0.2	0.2	0.2	0.2

2. 詳細版臨床シート

臨床情報入力フォーム [1.1 版] ● サンプル情報シート入力値 ● 入力不要

管理情報

施設: 金沢大学 NCGM ID: 04647 担当医: _____

匿名番号: K-GWAS-B-178 依頼書番号(血清): _____ 受付No.(DNA): _____

課題名

HBV持続感染に寄与する因子 [特]

HBV肝臓に寄与する因子 [編]

再活性化に寄与する因子 [再]

HBV重症化に寄与する因子 [重]

FIB応答性に寄与する因子 [FIB]

健康者 [健]

患者情報

性別: 男性 女性

生年月日: 昭和 平成 ____年 ____月 ____日

採取時年齢: 67 歳

身長: ____ cm

体重: ____ kg

サンプル採取日: 平成 ____年 ____月 ____日

臨床情報取得日: 平成 ____年 ____月 ____日

初診日: 平成 ____年 ____月 ____日

発症日: 平成 ____年 ____月 ____日

現病状

病名: ASO CH LO HCC 重症化 再活性化

詳細版臨床情報入力

採血時の抗HBV治療: 有 無

H27年度成果（国内施設との連携）

簡易版データシートおよび詳細版データシートを用いた2段階の臨床情報収集を進め（図1）、2,968検体分の簡易版データシートおよび2,242検体分の詳細版データシートの収集を完了した（表1）。

収集したHBV患者の臨床情報の中で、HBV genotype情報が欠損していた782例について、血清からHBV-DNAを抽出し、HBV-DNA塩基配列の決定を実施した。E-PASシステムを用いてHBV-DNA塩基配列情報からHBV genotype判定を実施し、計608例についてHBV genotype結果を補完した。残る174例はウイルス量が低く、HBV-DNAを検出することができなかった。

収集したHBワクチン接種症例の中に、HBs抗体価やHbc抗体価が未測定であったり、HBs抗体価の測定方法が異なっていたりする症例が全部で196例存在した。これらの症例について、HBs抗体価（アーキテクトHBs抗体キット「オーサブ」）およびHbc抗体価（アーキテクト「Hbc II」）の測定を実施し、全例についてデータ補完を行った。

取得した補完データを検体・臨床情報管理システムへ登録する機能を追加し、症例IDと補完した臨床情報の紐付けが自動的にできるようにシステム修正を実施した。

国内施設	SRL経由	施設直送
生体試料	1,510	1,676
臨床情報（簡易）	1,334	1,634
臨床情報（詳細）	1,282	960

← 表1 国内施設からの検体、臨床情報の収集状況（H27.3時点）

↓ 表2 国外施設からの検体の収集状況（H27.3時点）

国外施設	台湾	インドネシア	香港	タイ	韓国	モンゴル	アルゼンチン
HBs抗原陽性群	800	150	281	400	344	360	401
既往感染群	0	0	0	0	0	0	631
健常対照群	400	0	380	241	257	275	613

H27年度成果(国外施設との連携)

国立国際医療研究センター・国際医療協力部と関係して、アジア各国(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、台湾)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。

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の比較を行うとともに、同時に糖鎖マーカ測定技術の研修を行った。

H27年度はモンゴルの共同研究施設であるモンゴル科学アカデミーから研究員1名を受け入れ、モンゴル人のHBV患者および健常者を対象としたSNP解析、統計解析を実施した(図2)。また、アルゼンチンの共同研究施設であるブエノスアイレス大学から研究員1名を受け入れ、アルゼンチン人集団(Metropolitan、North-Western Argentina)のHBV患者、健常者、HBV自然排除例を対象としたSNP解析、統計解析を実施した(図2)。

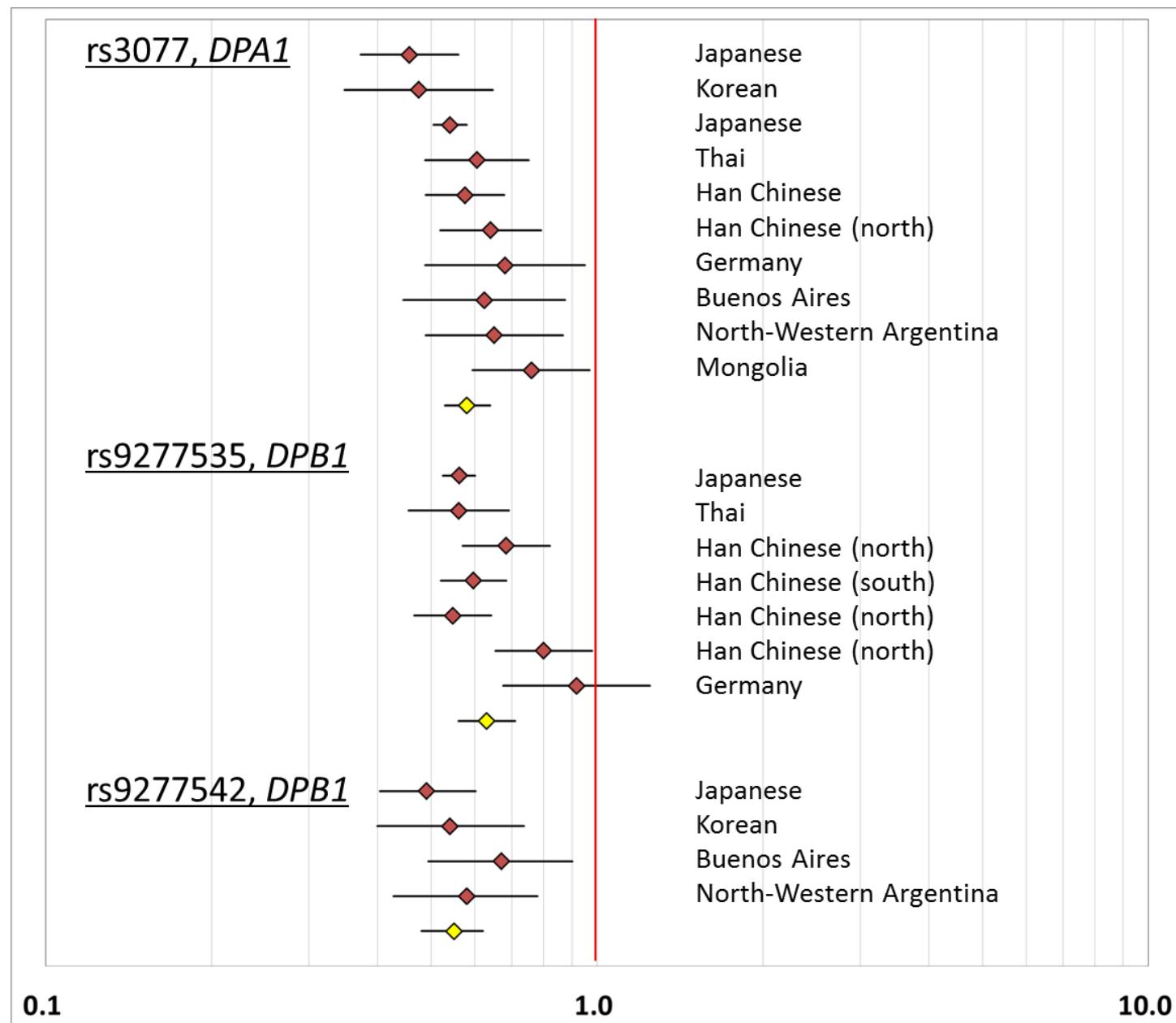


図2 HLA-DP遺伝子と慢性肝炎の関連についてのメタ解析結果

各SNPのメタ解析の結果、 $P=2.40 \times 10^{-32}$ 、 $OR=0.58$ (rs3077)、 $P=1.10 \times 10^{-14}$ 、 $OR=0.63$ (rs9277535)、 $P=2.71 \times 10^{-19}$ 、 $OR=0.55$ (rs9277542)となった。また、研究間の異質性(Heterogeneity)はそれぞれ、 $Phet=0.05$ (rs3077)、 $Phet=0.001$ (rs9277535)、 $Phet=0.41$ (rs9277542)であった。

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、西田 奈央

キーワード : 肝がん、FFPE サンプル、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、高速シーケンス、データベース 脂肪肝

研究成果 1 :

2型糖尿病を背景とする肝発がんに関連する遺伝的要因として、PNPLA3 遺伝子および JAZF1 遺伝子領域の SNP が有意な関連を示すことを明らかにした (Ueyama M, Nishida N, Korenaga M et al., *J Gastroenterol* 2016)。PNPLA3 遺伝子のリスクアレル (G) をホモで有する群において、JAZF1 のリスクアレル (G) を有する症例で肝発がんのリスクが約 6 倍となることを明らかとした。

研究成果 2 :

Academia Sinica (台湾、Prof. CJ Chen) との共同研究を開始し、長期観察可能な台湾人の HBV 関連肝癌患者群 400 例、B 型慢性肝炎患者群 400 例、台湾人健常群 400 例を対象として、肝臓の線維化ステージと関連が明らかとなっている血清中の M2BP 糖鎖修飾変異体(M2BPGi)の測定を実施し、現在論文投稿中である。また、非 B 非 C 関連発癌と M2BPGi との関係も解析中である (未発表データ)

研究成果 3 :

脂肪肝・鉄過剰モデルマウスを用いて、分岐鎖アミノ酸がミトコンドリア複合体 I 機能を改善させ、鉄代謝異常や酸化ストレスを軽減させ、肝発癌を抑制することを報告した (Korenaga M et al. *Liver Int.* 2015)。

研究成果 4 :

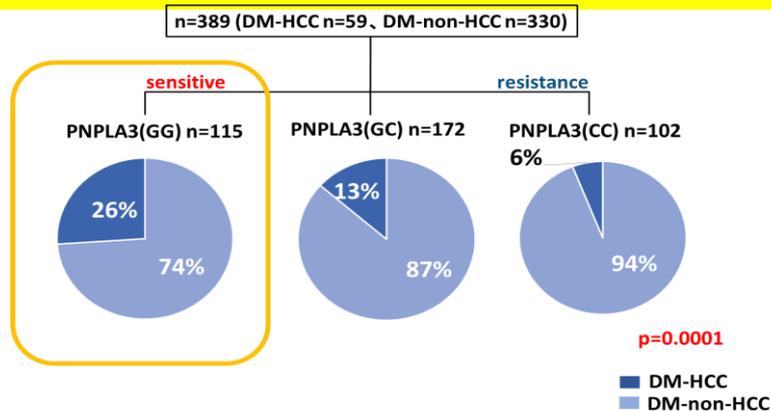
C57BL/6 マウス間でも脂肪肝を発生しやすいマウスや鉄負荷によって脂肪肝を増悪させるマウスが存在し、その原因にミトコンドリア複合体 IV 機能低下、なかでも Cox7a が関与していることが明らかになった。COX7a は骨格筋でメチレーション亢進に伴い、糖取り込み低下が誘導されとされるが、肝臓でもメチレーション亢進が確認され、現在論文投稿準備中である。

研究成果 5 :

非侵襲的肝線維化診断法である FibroScan XL probe の脂肪肝への有効性を本邦で初めて報告し (Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M et al., *J Gastroenterol* 2016)、M2BPGi との組み合わせの重要性を明らかにし、海外 (ウズベキスタン等) からの留学生の教育に貢献した。

結果1. PNPLA3/JAZF1遺伝子は2型糖尿病合併肝がん発症に関与する

PNPLA3(risk allele :G)が肝炎ウイルスに感染していない2型糖尿病関連肝発癌群に有意に多く存在した



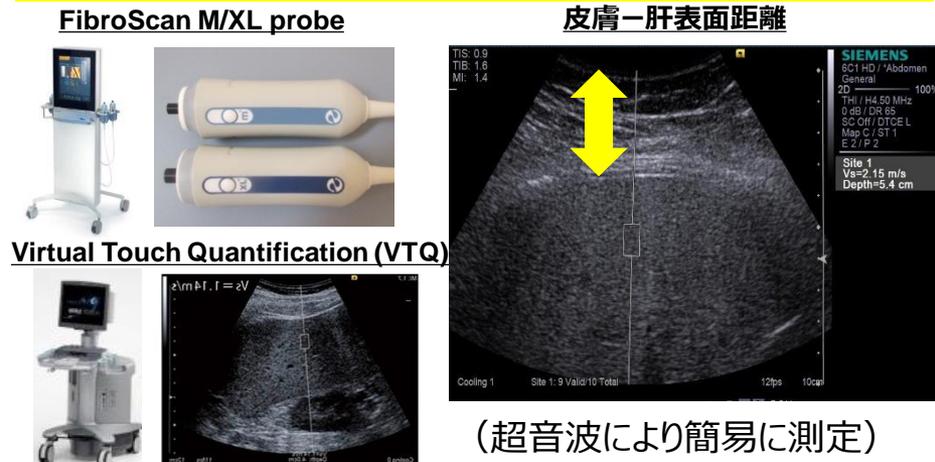
PNPLA3:GG群では、2型糖尿病関連SNPsであるJAZF1が肝発がんに関与していた

SNP No.	Gene	DM-HCC vs DM-non-HCC			
		DM-HCC n=30	DM-non-HCC n=85	unadjusted OR [95%CI]	p value
Allelic model					
rs864745	JAZF1 (G/A)	0.38/0.62	0.15/0.85	3.44[1.77-6.71]	0.0002
rs4523957	SRR (T/G)	0.9/0.1	0.72/0.28	3.44[1.39-8.53]	0.0053
Recessive model					
rs864745	JAZF1 (GG/nonGG)	0.23/0.77	0.01/0.99	25.6[2.99-218.5]	4.11E-05
rs4523957	SRR (TT/nonTT)	0.8/0.2	0.53/0.47	3.56[1.32-9.58]	0.0093

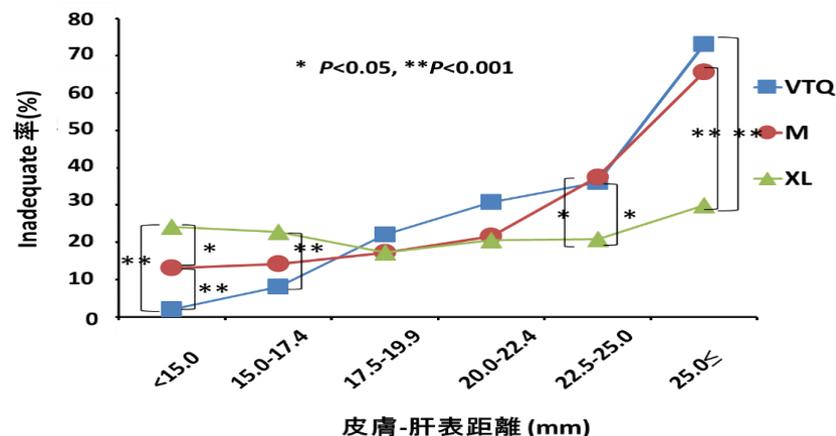
Ueyama M, Nishida N, Korenaga M et al, J Gastroenterol in press

結果2. 皮膚-肝表面距離別による非侵襲的肝硬度測定法の有用性

非侵襲的肝硬度測定法(エラストグラフィ)であるフィブロスキャンXLプローブ・VTQの本邦における有用性は不明



皮膚-肝表距離別に、エラストグラフィの機種を使い分けることが必要⇒完全coverすることは困難・別マーカーも必要!



Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M et al, J Gastroenterol in press

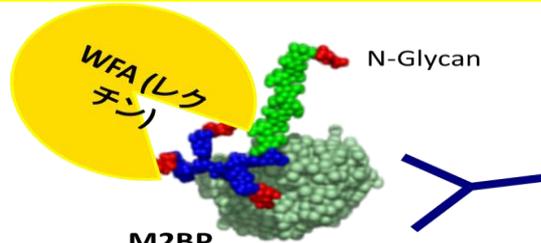


新規糖鎖抗原マーカーM2BPGiの有効性

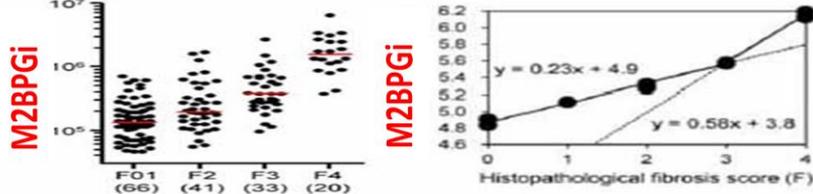
M2BPGiは産業総合科学研究所と共同開発/新規糖鎖抗原肝線維化マーカーとして2014年12月に保険収載(10ul/17分)



WFA=藤の花



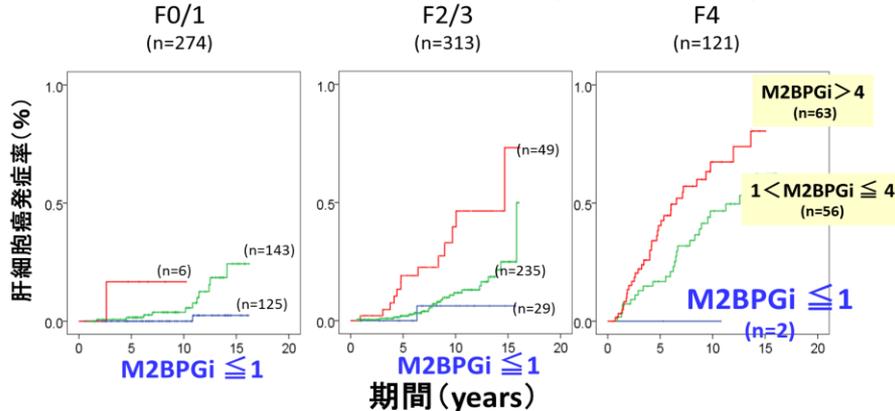
M2BP



Kuno A, Mizokami M et al. Scientific Reports 2013

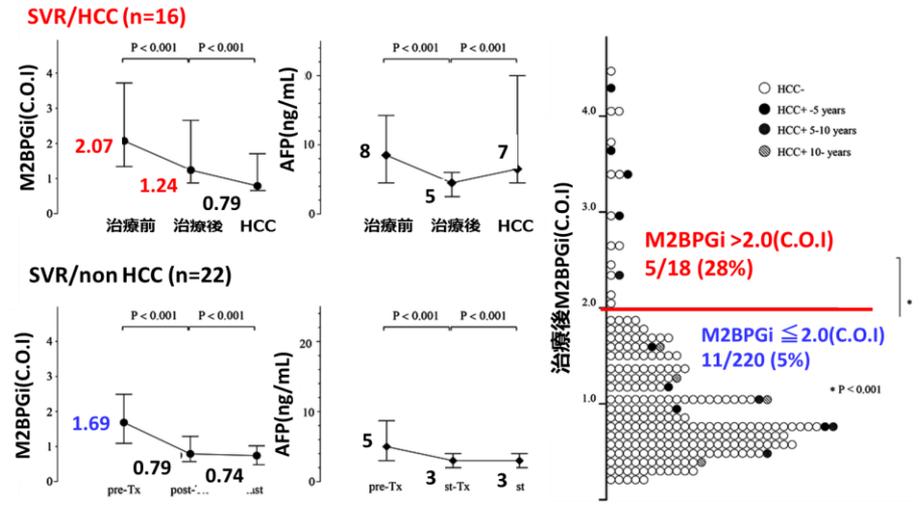
M2BPGiは肝線維化マーカーのみならず、HCV関連発癌予測としても有効

M2BPGiで1以下なら発癌は少ない(M2BPGi < 1 : 22%)



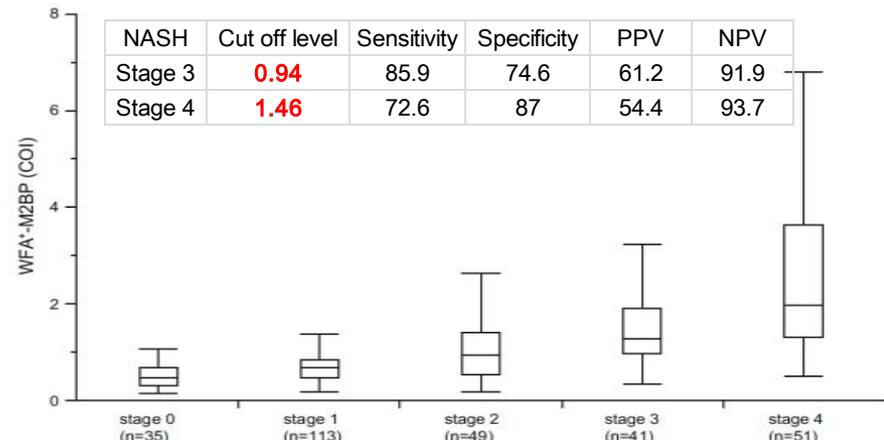
Yamasaki K, Korenaga M, Mizokami M et al. Hepatology 2014

M2BPGiはHCV排除後の発癌にも有効



Sasaki R, Korenaga M, Mizokami M et al. PLoS One. 2015

肝炎ウイルス非感染発癌の原因で、2型糖尿病を合併するNASHにおけるM2BPGi測定は、線維化進展例の抽出に有効



Abe M, Korenaga M, Mizokami M, et al J Gastroenterol 2015



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、西田 奈央

キーワード : 肝がん、FFPE サンプル、ゲノムワイド関連解析 (GWAS)、高速シーケンス、データベース

研究成果 1 :

Illumina HumanOmniExpress v1.1 によるゲノムワイド SNP タイピングを実施し、投入する DNA 量を 5 分の 1 にしても Call rate は 99.5%以上となるが、50 分の 1 にすると Call rate が 99%以下となることを明らかとした (表 1) (未発表データ)。

	Call rate	
	sample 1	sample 2
50 ng/ul	99.83%	99.59%
10 ng/ul	99.80%	99.66%
1 ng/ul	98.92%	98.92%
Ave.	99.52%	99.39%

表 1 OmniExpress v1.1 による SNP タイピング結果

研究成果 2 :

本研究において収集した日本人 HBV 患者症例および健常者の中から、合計 1,975 例を対象として Affymetrix 社の AXIOM ASI platform を用いてゲノムワイド SNP 解析を実施した。日本人 HBs 抗原陽性群 1,033 例と日本人健常群 942 例を対象とした GWAS を実施し、HLA class II 遺伝子領域が B 型慢性肝炎に関連することが再現された (図 1)。ゲノムワイド SNP データから HLA imputation 法による HLA 遺伝子型の推定を行い (Khor SS, Nishida N et al., *Pharmacogenomics J* 2015)、HLA class II 遺伝子と B 型慢性肝炎との関連を詳細に解析することで、特定の HLA-DR、DQ、DP ハプロタイプが B 型慢性肝炎に関連することを明らかとした。この結果、これまでに報告をした 5 つ疾患関連 DPB1 アリルのうち、DPB1*09:01 と DPB1*04:01 は、ハプロタイプを組む DRB1-DQB1 の方が第一義的な関連を示し、これらの 2 つの DPB1 アリルは DRB1-DQB1 との連鎖不平衡による二次的な関連であることを明らかとした。(Nishida N et al., *Scientific Reports* 2016)

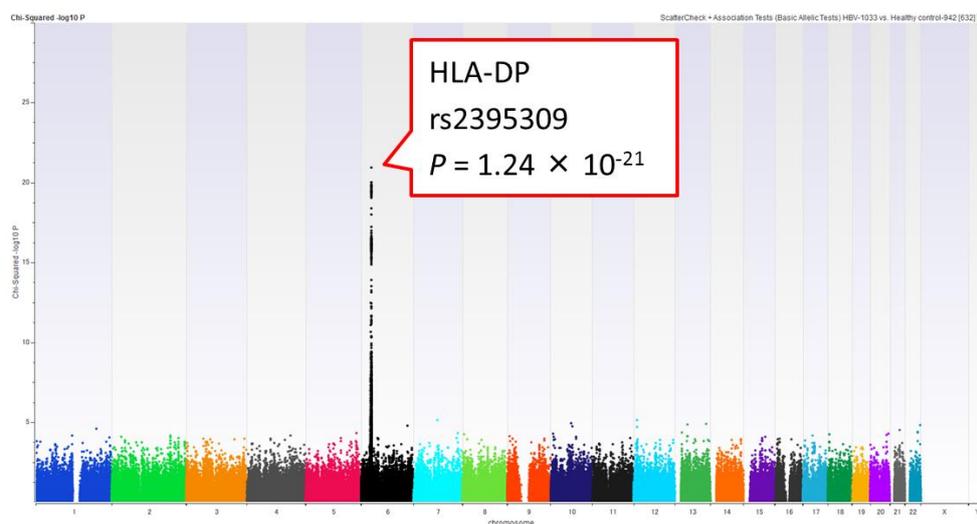


図 1 日本人 HBs 抗原陽性患者群 1,033 例と健常対照群 942 例を対象とした GWAS 結果

研究成果 3 :

HBs 抗原陽性群の中で、肝発がんを有する HBV 患者群 463 例と肝発がんのない患者群 510 例を対象とした GWAS を実施し、ゲノムワイド有意水準に達さないものの肝発がんとの弱い関連を示す遺伝子領域が複数検出されることを明らかとした（投稿論文、準備中）（図 2）。

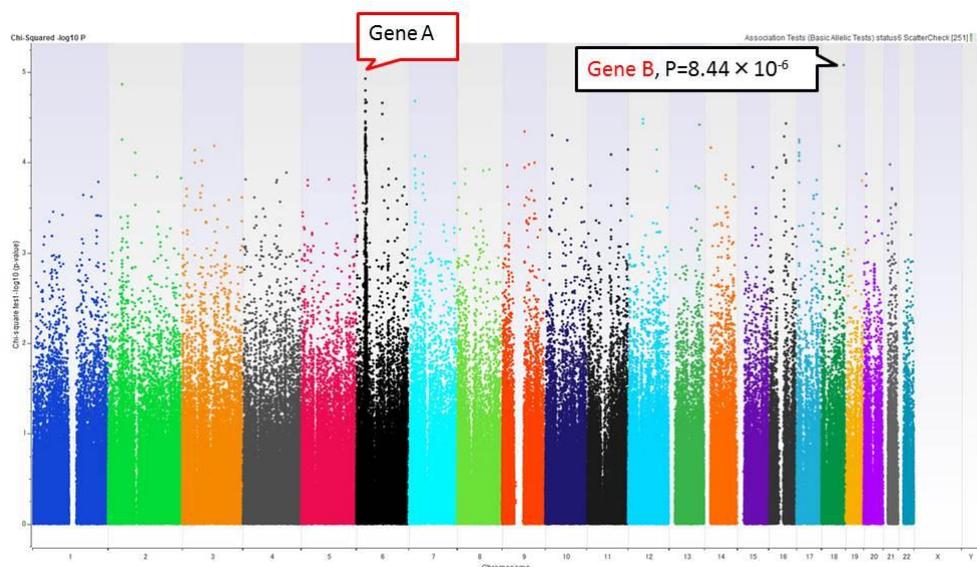


図 2 肝発がん患者 463 例と慢性肝炎患者 510 例を対象とした GWAS 結果

研究成果 4 :

日本人 HBs 抗原陽性患者 1,357 例と日本人健常対照群 1,225 例を対象として HLA-DPB1 タイピングを実施し、DPB1 遺伝子型と慢性肝炎の関連解析を行った結果、1. 感受性 DPB1 アリルまたは抵抗性 DPB1 アリルを 1 つ有する症例よりも 2 つ有する症例で関連が相加的に強くなること、2. 感受性もしくは抵抗性 DPB1 アリルをヘテロで有する症例はホモで有する症例よりも強い関連を示すこと、3. DPB1*05:01（感受性）と抵抗性 DPB1 アリル（DPB1*02:01、DPB1*04:01、DPB1*04:02）のいずれかをヘテロで有する症例では、B 型慢性肝炎に対して抵抗性の関連（抵抗性 DPB1 アリルの優性効果）を示すこと、を明らかにした（Nishida N et al., *Tissue Antigens* 2015）。

研究成果 5 :

日本人 1,291 名、韓国人 586 名、香港人 661 名、タイ人 629 名の合計 3,167 名を対象とした HLA-DPA1/-DPB1 タイピングを実施し、B 型肝炎患者群と健常対照群の比較から B 型肝炎慢性化に対する進行性アリル 2 種（DPB1*05:01、*09:01）と抵抗性アリル 3 種（DPB1*02:01、*04:01、*04:02）を同定した（Nishida N et al., *PLoS One* 2014, Nishida N et al., *J Clin Transl Hepatol* 2013）。

研究成果 6 :

2 型糖尿病を背景とする肝発がんに関連する遺伝要因として、PNPLA3 遺伝子および JAZF1 遺伝子領域の SNP が有意な関連を示すことを明らかにした（Ueyama M, Nishida N et al., *J Gastroenterol* 2016）。PNPLA3 遺伝子のリスクアリル（G）をホモで有する群において、JAZF1 のリスクアリル（G）を有する症例で肝発がんのリスクが約 6 倍となることを明らかとした。

H27年度成果

本研究において収集した日本人HBV患者症例および健常者の中から、合計1,975例を対象としてAffymetrix社のAXIOM ASI platformを用いてゲノムワイドSNP解析を実施した。日本人HBs抗原陽性群1,033例と日本人健常群942例を対象としたGWASを実施し、HLA class II遺伝子領域がB型慢性肝炎に関連することが再現された(図1)。ゲノムワイドSNPデータからHLA imputation法によるHLA遺伝子型の推定を行い(Khor SS, Nishida N et al., Pharmacogenomics J 2015)、HLA class II遺伝子とB型慢性肝炎との関連を詳細に解析することで、特定のHLA-DR、DQ、DPハプロタイプがB型慢性肝炎に関連することを明らかとした。この結果、これまでに報告をした5つ疾患関連DPB1アレルのうち、DPB1*09:01とDPB1*04:01は、ハプロタイプを組むDRB1-DQB1の方が第一義的な関連を示し、これらの2つのDPB1アレルはDRB1-DQB1との連鎖不平衡による二次的な関連であることを明らかとした(図2) (Nishida N et al., Scientific Reports 2016)。

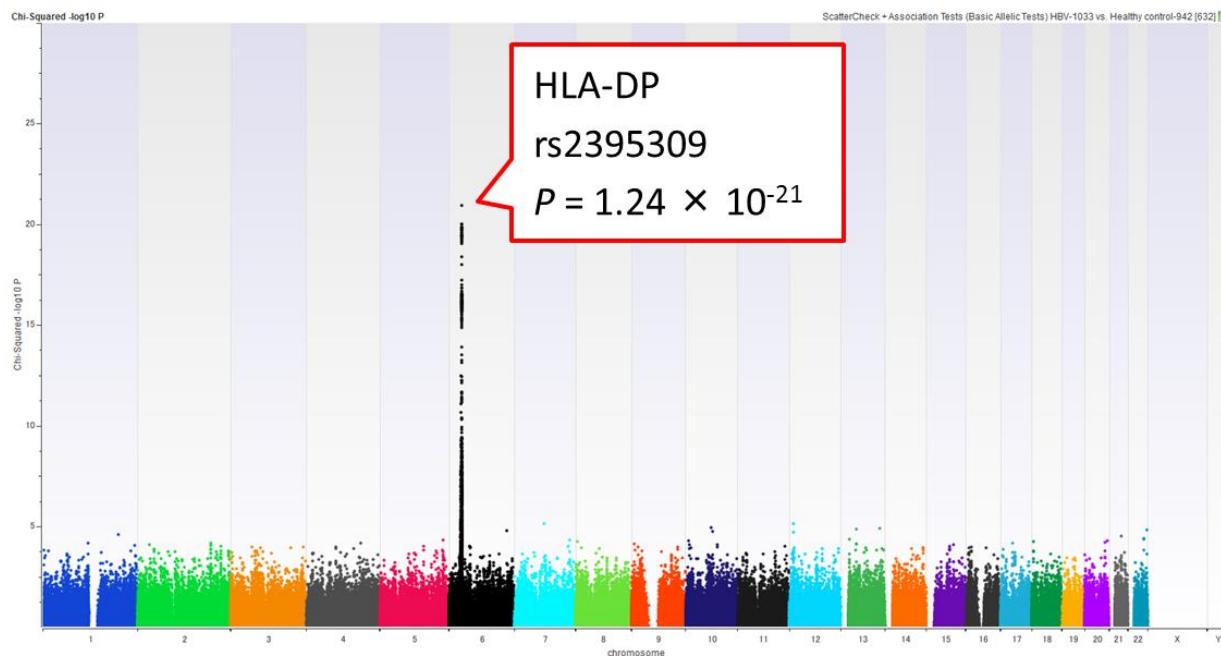


図1 日本人HBs抗原陽性患者群1,033例と健常対照群942例を対象としたGWAS結果

図2 HLA class IIハプロタイプと慢性肝炎との関連

Haplotype frequency		P value	OR	DRB1-DQB1-DPB1 haplotype
HBV patients	Healthy controls			
1.0%	1.9%	1.56×10^{-2}	0.52	0406 0302 0201
4.5%	5.2%	0.235	0.85	0901 0303 0201
1.4%	2.4%	2.43×10^{-2}	0.60	0405 0401 0201
1.6%	2.0%	0.219	0.76	0803 0601 0201
1.4%	1.3%	0.776	1.07	1502 0601 0201
2.4%	3.3%	7.50×10^{-2}	0.72	1501 0602 0201
1.9%	4.1%	2.73×10^{-5}	0.44	1302 0604 0401
0.9%	1.3%	0.203	0.69	0405 0401 0402
2.0%	4.2%	5.99×10^{-5}	0.47	0101 0501 0402
Haplotype frequency		P value	OR	DRB1-DQB1-DPB1 haplotype
HBV patients	Healthy controls			
1.0%	1.3%	0.376	0.78	1101 0301 0501
1.7%	1.3%	0.232	1.32	1201 0301 0501
1.6%	1.6%	0.891	0.97	0802 0302 0501
11.6%	7.7%	1.76×10^{-6}	1.57	0901 0303 0501
8.6%	7.6%	0.193	1.15	0405 0401 0501
6.3%	3.5%	2.24×10^{-6}	1.84	0803 0601 0501
3.4%	2.4%	4.98×10^{-2}	1.39	1501 0602 0501
14.7%	8.3%	1.13×10^{-13}	1.91	1502 0601 0901

H27年度成果

HBs抗原陽性群の中で、肝発がんを有するHBV患者群463例と肝発がんのない患者群510例を対象としたGWASを実施し、ゲノムワイド有意水準に達さないものの肝発がんとの弱い関連を示す遺伝子領域が複数検出されることを明らかとした(投稿論文、準備中)(図3)。

日本人HBs抗原陽性患者1,357例と日本人健常対照群1,225例を対象としてHLA-DPB1タイピングを実施し、DPB1遺伝子型と慢性肝炎の関連解析を行った結果、1. 感受性DPB1アレルまたは抵抗性DPB1アレルを1つ有する症例よりも2つ有する症例で関連が相加的に強くなること(図4)、2. 感受性もしくは抵抗性DPB1アレルをヘテロで有する症例はホモで有する症例よりも強い関連を示すこと、3. DPB1*05:01(感受性)と抵抗性DPB1アレル(DPB1*02:01、DPB1*04:01、DPB1*04:02)のいずれかをヘテロで有する症例では、B型慢性肝炎に対して抵抗性の関連(抵抗性DPB1アレルの優性効果)を示すこと、を明らかにした(Nishida N et al., Tissue Antigens 2015)。

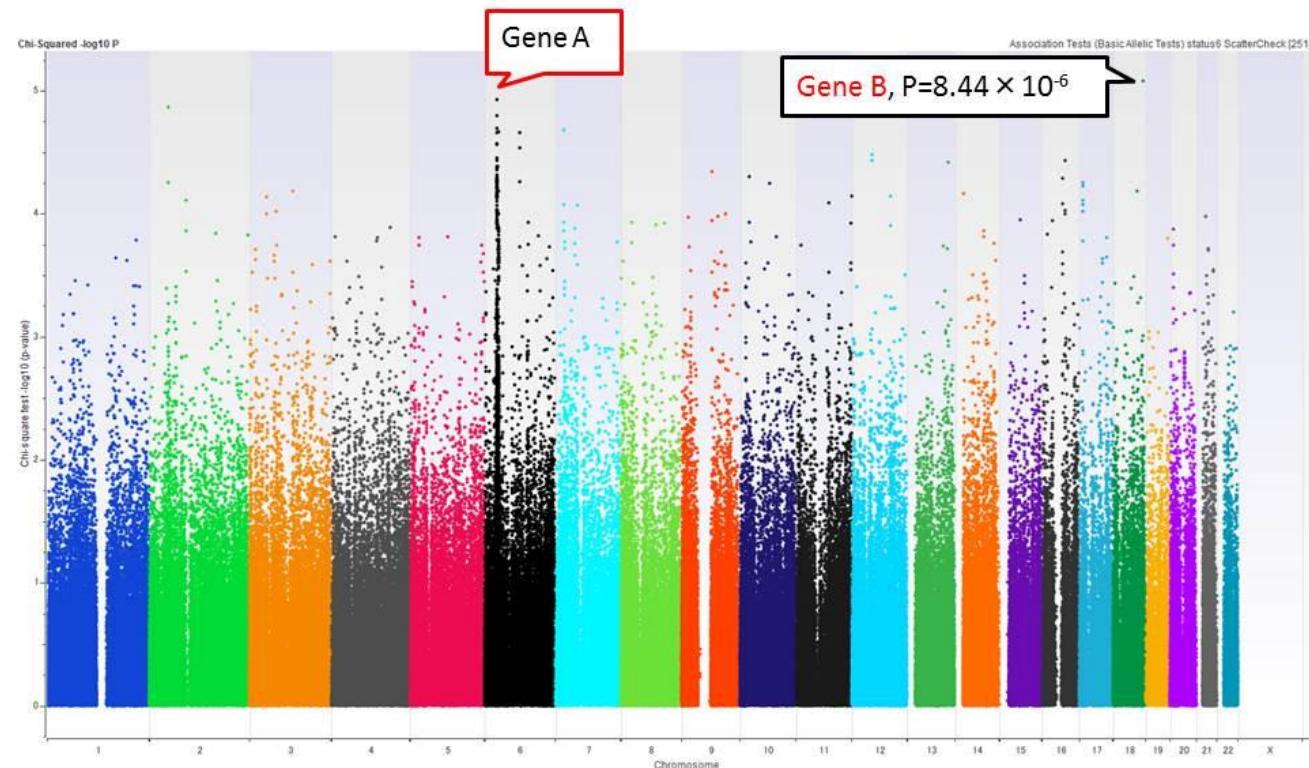


図3 肝発癌患者463例と慢性肝炎患者510例を対象としたGWAS結果

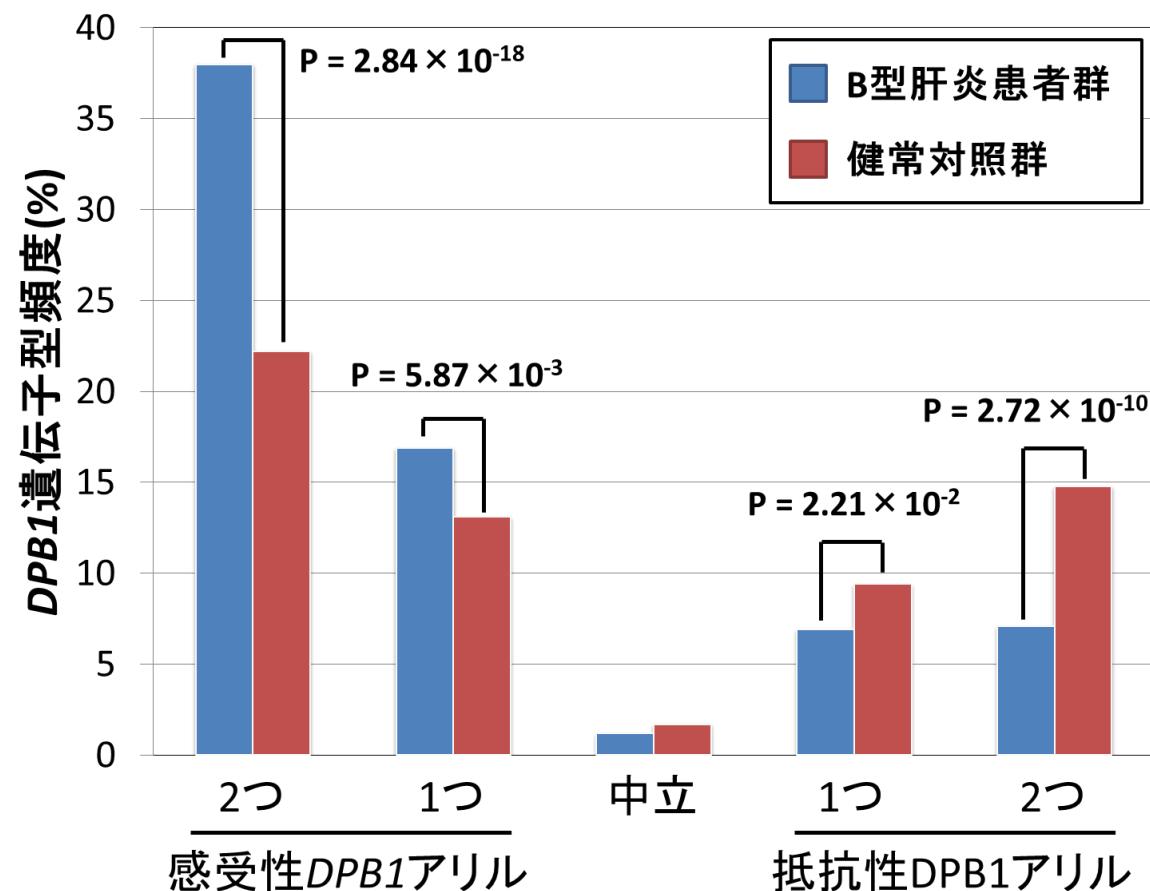


図4 感受性または抵抗性DPB1アレル保有数と慢性肝炎との関連

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
Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.	Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M.	Sci Rep	6:24767	2016
Recurrence and prognosis of patients emergently hospitalized for acute esophageal variceal bleeding: A long-term cohort study.	Cho H, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Mikami S, Yokoi C, Kobayakawa M, Mizokami M , Yanase M, Akiyama J, Uemura N.	Hepatol Res	in press	2016
Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center.	Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M.	Hepatol Res	in press	2016
Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations.	Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, Maddrey WC, Mizokami M , Seto WK, Zoulim F, Lai CL.	J Clin Gastroenterol	50(4):286-94	2016
Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies.	Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M.	J Gastroenterol	in press	2016
Hepatocyte Factor JMJD5 Regulates Hepatitis B Virus Replication through Interaction with HBx.	Kouwaki T, Okamoto T, Ito A, Sugiyama Y, Yamashita K, Suzuki T, Kusakabe S, Hirano J, Fukuhara T, Yamashita A, Saito K, Okuzaki D, Watashi K, Sugiyama M, Yoshio S, Standley DM, Kanto T, Mizokami M , Moriishi K, Matsuura Y	J Virol.	90(7):3530-42	2016

研究発表及び特許取得報告について

Hepatitis B and C Virus Infection and Risk of Pancreatic Cancer: A Population-Based Cohort Study (JPHC Study Cohort II).	Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Sasazuki S; JPHC Study Group, Saito E, Tanaka Y, Mizokami M , Tsugane S; JPHC Study Group.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	25(3):555-7	2016
Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older.	Saab S, Park SH, Mizokami M , Omata M, Mangia A, Eggleton E, Zhu Y, Knox SJ, Pang P, Subramanian M, Kowdley K, Afdhal NH.	Hepatology	63(4):1112-9	2016
The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly.	Dansako H, Ueda Y, Okumura N, Satoh S, Sugiyama M, Mizokami M , Ikeda M, Kato N.	FEBS J	283(1):144-56	2016
Appropriate use of virtual touch quantification and FibroScan® M and XL probes according to the skin capsular distance.	Kumagai E, Korenaga K, <u>Korenaga M</u> , Imamura M, Ueyama M, Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Kanto T, Mizokami M , Watanabe S.	J Gastroenterol	51(5):496-505	2016
Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B.	Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M , Kanto T.	Hepatology	63(1):83-94	2016
Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage.	Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S, Sakurai T, Shimbo T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M , Fujimoto K, Uemura N.	World J Gastroenterol	21(37):10697-703	2015
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, Yatsushashi 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, Mizokami M ; Japanese AHB and CHB Study Group	J Gastroenterol Hepatol	134(3):279-89	2015
Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan.	Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M , Sugiyama M, Wakita T.	Vaccine	33(45):6037-42	2015

研究発表及び特許取得報告について

<p>The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus.</p>	<p>Ueyama M, <u>Nishida N</u>, <u>Korenaga M</u>, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Watada H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>51(4):370-9</p>	<p>2016</p>
<p>Molecular dissection of HBV evasion from restriction factor tetherin: A new perspective for antiviral cell therapy.</p>	<p>Miyakawa K, Matsunaga S, Watashi K, Sugiyama M, Kimura H, Yamamoto N, Mizokami M, Wakita T, Ryo A.</p>	<p>Oncotarget.</p>	<p>6(26):21840-52</p>	<p>2015</p>
<p>Novel reporter system to monitor early stages of the hepatitis B virus life cycle.</p>	<p>Nishitsuji H, Ujino S, Shimizu Y, Harada K, Zhang J, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K.</p>	<p>Cancer Sci</p>	<p>106(11):1616-24</p>	<p>2015</p>
<p>Development of Pancreatic Cancer, Disease-specific Mortality, and All-Cause Mortality in Patients with Nonresected IPMNs: A Long-term Cohort Study.</p>	<p>Nagata N, Kawazoe A, Mishima S, Wada T, Shimbo T, Sekine K, Watanabe K, Imbe K, Kojima Y, Kumazawa K, Mihara F, Tokuhara M, Edamoto Y, Igari T, Yanase M, Mizokami M, Akiyama J, Uemura N.</p>	<p>Radiology</p>	<p>278(1):125-34</p>	<p>2016</p>
<p>Hepatitis B and C virus infection and risk of lymphoid malignancies: A population-based cohort study (JPHC Study).</p>	<p>Abe SK, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Shimazu T, Yamaji T, Sasazuki S, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S; JPHC Study Group.</p>	<p>Cancer Epidemiol</p>	<p>39(4):562-</p>	<p>2015</p>
<p>Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection.</p>	<p>Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H.</p>	<p>Liver Int.</p>	<p>36(2):293-301</p>	<p>2016</p>
<p>HIV-1 infection, but not syphilis or HBV infection, is a strong risk factor for anorectal condyloma in Asian population: a prospective colonoscopy screening study.</p>	<p>Nishijima T, Nagata N, Watanabe K, Sekine K, Tanaka S, Kishida Y, Aoki T, Hamada Y, Yazaki H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Igari T, Akiyama J, Mizokami M, Fujimoto K, Uemura N, Oka S.</p>	<p>Int J Infect Dis</p>	<p>37:70-6</p>	<p>2015</p>
<p>Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.</p>	<p>Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, <u>Korenaga M</u>, Kanto T, Mizokami M; prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database.</p>	<p>BMC Public Health</p>	<p>15:566</p>	<p>2015</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.</p>	<p>Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, <u>Korenaga M</u>, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi H.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>10(6):e0129053</p>	<p>2015</p>
<p>Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study.</p>	<p>Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R.</p>	<p>Clin Infect Dis</p>	<p>61(5):719-29</p>	<p>2015</p>
<p>Combined identifying granuloma and biopsy culture is useful for diagnosing intestinal tuberculosis.</p>	<p>Sekine K, Nagata N, Shindo T, Morino E, Shimbo T, Akiyama J, Mizokami M, Uemura N.</p>	<p>Int J Colorectal Dis</p>	<p>30(7):939-45</p>	<p>2015</p>
<p>Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.</p>	<p>Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, <u>Korenaga M</u>, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.</p>	<p>Lancet Infect Dis</p>	<p>15(6):645-53</p>	<p>2015</p>
<p>Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis.</p>	<p>Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, Marcellin P, Welzel TM, Hyland R, Ding X, Yang J, Knox S, Pang P, Dvory-Sobol H, Subramanian GM, Symonds W, McHutchison JG, Mangia A, Gane E, Mizokami M, Pol S, Afdhal N.</p>	<p>Hepatology</p>	<p>62(1):79-86</p>	<p>2015</p>

研究発表及び特許取得報告について

Negative regulation of hepatitis B virus replication by forkhead box protein A in human hepatoma cells.	Okumura N, Ikeda M, Satoh S, Dansako H, Sugiyama M, Mizokami M , Kato N	FEBS Lett	589(10):1112-8	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, Korenaga M , Mizokami M , Narimatsu H, Taketomi A; Hepatitis Glyco-biomarker Study Group.	J Gastroenterol	50(11):1134-44	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, Mizokami M , Ueda R, Iida S.	Hepatol Res	45(13):1363-7	2015
A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.	Hiramine 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, Mizokami M .	J Gastroenterol	50(10):1069-77	2015
Abdominal Fat Accumulation, as Measured by Computed Tomography, Increases the Risk of Ischemic Colitis: A Retrospective Case-Control Study.	Aoki T, Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Noda M, Uemura N.	Dig Dis Sci	60(7):2104-11	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, Mizokami M , Uemura N.	World J Gastroenterol	21(4):1292-8	2015
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, Mizokami M	Hepatol Res	45(12):1220-7	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, Mizokami M	Hepatol Res	45(12):1163-9	2015

研究発表及び特許取得報告について

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, Mizokami M , Narimatsu H, Izumi N	Hepatol Res	45(10):E82-8	2015
Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease.	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, Mizokami M , Narimatsu H	J Gastroenterol	50(7):776-84	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, Mizokami M , 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.	<u>Korenaga M</u> , Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K.	Liver Int	35(4):1303-14	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, Mizokami M , Li J, Tong S, Wakita T.	J Biol Chem	290(9):5673-84	2015
Plasma isoflavones and risk of primary liver cancer in Japanese women and men with hepatitis virus infection: a nested case-control study.	Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Tanaka Y, Yamaji T, Iwasaki M, Shimazu T, Sasazuki S, Mizokami M , Tsugane S; , for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev	24(3):532-7.	2014
Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsuhashi 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, Mizokami M , Kanto T	J Gastroenterol	50(8):894-902	2014

研究発表及び特許取得報告について

Natural history of outpatient-onset ischemic colitis compared with other lower gastrointestinal bleeding: a long-term cohort study.	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.	Int J Colorectal Dis	30(2):243-9	2015
Visceral Abdominal Obesity Measured by Computed Tomography is Associated With Increased Risk of Colonic Diverticulosis.	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, Mizokami M , Uemura N.	J Clin Gastroenterol	49(10):816-22	2014
Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study.	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, Mizokami M , Uemura N.	J Gastroenterol Hepatol	30(2):292-8	2015
Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease.	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, Mizokami M , Narimatsu	J Gastroenterol	49(10):816-22	2014
Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M , Masaki N	Hepatol Res	45(8):829-386	2014
Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	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, Mizokami M .	J Viral Hepat	21(11):762-8	2014
Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy.	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.	Gastrointest Endosc	80(6):1124-31	2014

研究発表及び特許取得報告について

<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, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi 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, <u>Korenaga M</u>, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.</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, Mizokami M, Uemura N.</p>	<p>Clin Gastroenterol Hepatol</p>	<p>13(3):488-494.e1</p>	<p>2015</p>
<p>Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon-α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.</p>	<p>Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamura M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M.</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, Mizokami M, 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, Mizokami M, 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, Mizokami M, Uemura N.</p>	<p>Int J Cancer</p>	<p>135(10):2273-81</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>The interaction of a single-nucleotide polymorphism with age on response to interferon-α and ribavirin therapy in female patients with hepatitis C infection.</p>	<p>Nishino J, Sugiyama M, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, 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, Mizokami M, Takeuchi M, Maehara Y.</p>	<p>Transpl Int</p>	<p>27(8):767-74</p>	<p>2014</p>
<p>A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis.</p>	<p>Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Narimatsu H, <u>Korenaga M</u>, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>50(1):76-84</p>	<p>2015</p>
<p>Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP).</p>	<p>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, Kusuhara H, Mizokami M, Wakita T.</p>	<p>Hepatology.</p>	<p>59(5):1726-37</p>	<p>2014</p>
<p>Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection after rituximab-containing chemotherapy.</p>	<p>Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R</p>	<p>Hepatology</p>	<p>60(2):765-6</p>	<p>2014</p>
<p>IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.</p>	<p>Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>24;9(3):e93011</p>	<p>2014</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.</p>	<p>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.</p>	<p>PLoS One.</p>	<p>10;9(2):e86449</p>	<p>2014</p>
<p>Is antiviral prophylaxis necessary to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with HBV-resolved infection receiving rituximab-containing chemotherapy?</p>	<p>Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.</p>	<p>J Clin Oncol.</p>	<p>31(35):4480</p>	<p>2013</p>
<p>In vitro replication competence of a hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behaviour regarding its parental genotypes.</p>	<p>Trinks J, Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Benetucci J, Giménez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubiña JR</p>	<p>J Gen Virol.</p>	<p>94(Pt 12):2724-8</p>	<p>2013</p>
<p>Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults.</p>	<p>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; Japanese AHB Study Group.</p>	<p>Hepatology.</p>	<p>59(1):89-97</p>	<p>2014</p>
<p>Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter and precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia.</p>	<p>Khan A, Al Balwi MA, Tanaka Y, Hajeer A, Sanai FM, Al Abdulkarim I, Al Ayyar L, Badri M, Saudi D, Tamimi W, Mizokami M, Al Knawy B.</p>	<p>Int J Cancer</p>	<p>133(12):2864-71</p>	<p>2013</p>
<p>High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B.</p>	<p>Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K.</p>	<p>Clin Infect Dis.</p>	<p>57(7):935-42</p>	<p>2013</p>

研究発表及び特許取得報告について

Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M , Ueda R, Utsunomiya A	Hepatol Res.	44(3):354-7	2014
【B型肝炎-根絶に向けて】B型肝炎の検査と予後予測 HBV遺伝子型と病型・予後	是永匡紹 , 杉山 真也, 溝上 雅史	臨床消化器内科	31(3):295-300	2016
C型肝炎-最新の抗ウイルス療法と今後の課題】DAAを用いた治療の適応と実際 どの患者にどの治療を行うのか ソホスビル/リバビリン併用療法、ソホスビル/レジパスビル配合剤	是永匡紹 , 溝上 雅史	消化器の臨床	18(6):582-9	2016
新ウイルス性肝炎学-最新の基礎・臨床研究情報-】C型肝炎 検査・診断 肝線維化マーカーを用いた線維化評価 新規肝線維化マーカーM2BPGiの有効性	是永匡紹 , 是永圭子, 溝上 雅史	日本臨床	73(9):230-7	2015
【C型肝炎新規治療と薬剤耐性】ポリメラーゼ阻害薬ソホスビルを用いた抗HCV療法の効果と薬剤耐性変異	是永匡紹 , 溝上 雅史	医学のあゆみ	255'12/13):1181-	2015
薬の知識 IFN free経口抗C型肝炎ウイルス(HCV)薬レジパスビル/ソホスビル配合剤(ハーボニー)	是永匡紹 , 溝上 雅史	臨床消化器内科	30(12):1579-85	2015
肝炎ウイルス治療の最新情報	是永匡紹 , 溝上 雅史	臨床麻酔	39(10):1421-6	2015
DAAsの作用機序	是永匡紹 , 溝上 雅史	Medicament News	2189.8-9	2015
【C型慢性肝炎治療のパラダイムシフト-治療から治癒へ-】 Genotype1型に対する新規配合剤 Sofosbuvir+Ledipasvir 作用機序	是永匡紹 , 溝上 雅史	肝胆膵	71(4):689-95	2015
【C型慢性肝炎治療のパラダイムシフト-治療から治癒へ-】 Genotype1型に対する新規配合剤 Sofosbuvir+Ledipasvir 臨床効果	是永匡紹 , 溝上 雅史	肝胆膵	71(4):675-9	2015
【肝疾患の病態と糖鎖科学の意義】 新規肝線維化マーカーとしてのM2BPGiの有効性と肝硬度測定との比較	是永匡紹 , 久野 敦, 成松 久, 溝上 雅史	肝胆膵	70:21-6	2015
【最新のウイルス肝炎の実地日常診療 経口抗ウイルス薬をどう使っていくか】より有効でより安全な経口抗ウイルス薬の使いかたと治療成績 日常における生活指導のポイントと実際 C型慢性肝炎に対する鉄制限食の意義	是永匡紹 , 是永圭子, 溝上 雅史	Medical Practice	32(3): 505-11	2015

研究発表及び特許取得報告について

【ウイルス肝炎の薬物治療 変わりゆく治療戦略】 ウイルス肝炎に対する代替・補助療法 B型肝炎ウイルスに対するワクチンの現状と課題	是永匡紹, 溝上 雅史	Medicina	52(2):353-7	2015
【NAFLD/NASH;肝発癌に至る病態と対策】 診断 糖鎖マーカーを利用したNASH診断の試み	是永匡紹, 溝上 雅史	肝胆膵	69(3):365-72	2014
【C型肝炎のすべて】(第I章)HCV研究の最先端 HCV遺伝子型と病態	是永匡紹, 溝上 雅史	臨床消化器内科	29(7):814-20	2014
高密度マイクロアレイによるゲノムワイド関連解析(GWAS)の実際	西田奈央, 徳永勝士, 溝上雅史	肝胆膵	67(1): 7-14	2013

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
日本人B型慢性肝炎に対するHLA-DPB1遺伝子型の影響	西田奈央, 大橋順, 杉山真也, 土浦貴代, 石井真由美, 山本健, 笹月健彦, 徳永勝士, 溝上雅史	日本人類遺伝学会 第60回大会	東京	2015.10.14-17
日本人におけるB型慢性肝炎とHLA-DPB1の関連	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	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
日本人B型慢性肝炎とHLA-DPB1遺伝子型の関連	西田奈央, 大橋順, 杉山真也, 土浦貴代, 石井真由美, 山本健, 笹月健彦, 徳永勝士, 溝上雅史	日本組織適合性学会 第24回大会	水戸	2015.9.10-12
日本人におけるB型慢性肝炎とHLA-DPB1遺伝子型の関連	西田奈央, 大橋順, 杉山真也, 土浦貴代, 石井真由美, 山本健, 笹月健彦, 徳永勝士, 溝上雅史	第38回日本分子生物学会年	神戸	2015.12.01-04
肝疾患の診断・治療に伴う侵襲はどこまで減らせるか 肝エラストグラフィは血液線維化マーカーを凌駕し得るか +A91A83:A92A83:A93A8A83:A91	是永圭子, 是永匡紹, 溝上雅史,	JDDW2016(第24回日本消化器病学会週間)	東京	2015.10.08-11
HCV薬剤耐性変異株測定の問題点	是永 匡紹, 渡部 武, 上山 三鈴, 熊谷 恵理奈, 杉山 真也, 由雄 祥代, 青木 孝彦, 山極 洋子, 是永 圭子, 今村 雅俊, 村田 一素, 考藤 達哉, 正木 尚彦, 溝上 雅史	JDDW2016(第24回日本消化器病学会週間)	東京	2015.10.08-11
Ledipasvir/Sofosbuvir投与はHCV発癌リスク因子を抑制する	是永匡紹, 考藤達哉, 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
態関連SNPsと内因性インスリン分泌能を指標とした2型糖尿病合併非B非C肝癌の囲い込み	上山三鈴, 是永匡紹, 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
成因別特徴を考慮した治療戦略の展望 非B非C型肝炎スクリーニングとしてのFibroScanとM2BPGIによる非侵襲的線維化診断	熊谷恵里奈, 是永匡紹, 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22

研究発表及び特許取得報告について

FibroScan XL probeのNASHスクリーニングにおける有用性	是永圭子, 是永匡紹, 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
DAA療法に対する薬剤耐性変異検出系の構築	渡部武, 杉山 真也, 向出 雅一, 是永 匡紹, 溝上 雅史	第100回 日本消化器病学会総会	仙台	2015.04.23-25
C型肝炎撲滅を目指して IFN free DAA使用前のNS5A薬剤耐性変異株測定意義	是永匡紹, 渡部武, 溝上雅史,	第100回 日本消化器病学会総会	仙台	2015.04.23-25
NAFLD/NASHの病態解明と治療の新展開 病態関連SNPsは2型糖尿病合併肝癌を囲い込めるか?	上山三鈴, 是永匡紹, 溝上雅史,	第100回 日本消化器病学会総会	仙台	2015.04.23-25
Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese	<u>Nao Nishida</u> , Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Takayo Tsuchiura, Ken Yamamoto, Keisuke Hino, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Hiroshi Yatsuhashi, Kazuhiko Koike, Osamu Yokosuka, Eiji Tanaka, Akinobu Taketomi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Naoya Sakamoto, Yuichiro Eguchi, Tatsuya Kanto, Takehiko Sasazuki, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
Asian Patients with Genotype 1 HCV Infection Achieve 99% Sustained Virologic Response with 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir Single Tablet Regimen: Integrated analysis of Phase 3 Multicenter Studies	Masashi Mizokami , Wan-Long Chuang, Kwang-Hyub Han, Young-Suk Lim, Jenny C. Yang, Shampa De-Oertel, Bing Gao, Hongmei Mo, Phillip S. Pang, Steven J. Knox, John G. McHutchison, Masao Omata, Jia-Horng Kao	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
Asian Patients with Chronic Genotype 2 HCV Infection Achieve 98% Sustained Virologic Response Following 12 Week administration of Sofosbuvir in Combination with Ribavirin: Integrated analysis of Phase 3 Multicenter Studies	Masao Omata, Young-Suk Lim, Wan-Long Chuang, Jia-Horng Kao, Bing Gao, Shampa De-Oertel, Jenny C. Yang, Hongmei Mo, Diana M. Brainard, Steven J. Knox, John G. McHutchison, Masashi Mizokami , Kwang-Hyub Han	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17

研究発表及び特許取得報告について

<p>Association of skin capsular distance with accuracy of liver stiffness measurements of the FibroScan XL probe—comparison with virtual touch quantification and the FibroScan M probe</p>	<p>Erina Kumagai, Keiko Korenaga, <u>Masaaki Korenaga</u>, Misuzu Ueyama, Yoshihiko Aoki, Yoko Yamagiwa, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Tatsuya Kanto, Naohiko Masaki, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Association between severe rash and HLA polymorphism in telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in a multi-centric study in Japan</p>	<p>Yoko Yamagiwa, Naohiko Masaki, <u>Nao Nishida</u>, Minae Kawashima, Seik-Soon Khor, Hiroko Miyadera, Masaya Sugiyama, <u>Masaaki Korenaga</u>, Kazumoto Murata, Tatsuya Kanto, Yasuhito Tanaka, Kazuhiko Koike, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Impact of toll-like receptor 4 signaling on liver fibrosis in uPA/SCID mice with human hepatocytes persistently infected with hepatitis B virus</p>	<p>Masaya Sugiyama, Tatsuya Kanto, <u>Masaaki Korenaga</u>, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Distribution of pre-existing NS5A/NS5B resistance associated variants in genotype 1b patients with hepatitis C virus and response to direct acting antivirals</p>	<p>Takeshi Watabe, <u>Masaaki Korenaga</u>, Masaya Sugiyama, Erina Kumagai, Misuzu Ueyama, Yoshihiko Aoki, Yoko Yamagiwa, Keiko Korenaga, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Tatsuya Kanto, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>PNPLA3 and JAZF1 variants influence hepatocellular carcinoma development in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes patients</p>	<p>Misuzu Ueyama, <u>Masaaki Korenaga</u>, <u>Nao Nishida</u>, Keiko Korenaga, Erina Kumagai, Masaya Sugiyama, Yoshihiko Aoki, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Hideyuki Hyogo, Hiroshi Aikata, Kiyoaki Ito, Yoshio Sumida, Tatsuya Kanto, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>

研究発表及び特許取得報告について

<p>Usefulness of mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) for advanced fibrosis and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease</p>	<p>Erina Kumagai, <u>Masaaki Korenaga</u>, Keiko Korenaga, Misuzu Ueyama, Masatoshi Imamura, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Tatsuya Kanto, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Early elevation in serum IFN-λ3 is responsible for progressive liver failure caused by acute infection of Hepatitis E virus genotype 4</p>	<p>Jong-Hon Kang, Kazumoto Murata, Yoshiyasu Karino, Takeshi Matsui, Itaru Ozeki, Kazuaki Takahashi, Masahiro Arai, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>IFN-λ3 induction by nucleotide, not nucleoside, analogs and its clinical significance in HBV patients</p>	<p>Kazumoto Murata, Akihiro Matsumoto, Taisuke Inoue, Minoru Sakamoto, Masaya Sugiyama, Nobuyuki Enomoto, Eiji Tanaka, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Indoleamine-2, 3-dioxygenase as the intrinsic anti-HBV effector that leads to durable immune responses in patients with acute hepatitis B: A comparative analysis with the sequence in hepatic flare</p>	<p>Sachiyo Yoshio, Masaya Sugiyama, Hiroataka Shoji, Yohei Mano, Yoshihiko Aoki, Toru Okamoto, Yoshiharu Matsuura, Masashi Mizokami, Tatsuya Kanto</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>High-throughput and ultrasensitive assay for the quantification of HBV precore and basal core promoter mutants and their clinical significance</p>	<p>Motokazu Mukaide, Kazumoto Murata, Masaya Sugiyama, Masashi Mizokami</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>
<p>Nationwide Prospective Survey in Japan to Clarify the Incidence of Viral Reactivation in Patients with Prior HBV Infection Receiving Immunosuppressive Agents</p>	<p>Masamitsu Nakao, Nobuaki Nakayama, Yoshihito Uchida, Masashi Mizokami, Satoshi Mochida</p>	<p>American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015</p>	<p>San Francisco</p>	<p>2015.11.13-17</p>

研究発表及び特許取得報告について

A novel glyco-biomarker, Wisteria floribunda agglutinin Macrophage Colony-Stimulating Factor Receptor can predict carcinogenesis and survival of liver cirrhosis with hepatitis C virus	Etsuko Iio, Makoto Ocho, Akira Togayachi, Masanori Nojima, Atsushi Kuno, Masashi Mizokami , Hiroshi Yatsunami, Tatsuya Ide, Shunsuke Nojiri, Hisashi Narimatsu, Yasuhito Tanaka	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
Pro-angiogenic Tie2-expressing monocytes/TEMs as a biomarker of the response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma	Hirofumi Shoji, Sachiyo Yoshio, Yohei Mano, Masaya Sugiyama, Yoshihiko Aoki, Norio Itokawa, Masanori Atsukawa, Yosuke Osawa, Kiminori Kimura, Akinobu Taketomi, Masashi Mizokami , Tatsuya Kanto	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
Variants in PNPLA3 and JAZF1 are associated with susceptibility to HCC development in T2DM patients without viral hepatitis	M. Ueyama, <u>M. Korenaga</u> , <u>M. Mizokami</u>	JDDW2016: International Session	Tokyo	2015.10.08-11
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, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Reducing Polymorphisms Consisting of (TA) _n Dinucleotide Repeat Near IL28B Gene Interact with the Deviation of IL28B SNPs and Affect the Effectiveness of PegIFN/RBV, but not PegIFN/RBV/TVR.	<u>Korenaga M</u> , Sugiyama M, Aoki Y, Korenaga K, Yamagiwa Y, Imamura M, Nishida N, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M .	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
COX 7 alpha 2 Inhibition in Mitochondrial Complex IV Induces Hepatic Oxidative Stress and Iron Metabolic Disorder in C57BL/6N Mouse	<u>Korenaga M</u> , Tsuji M, Kondo M, Kumagai E, Ueyama M, Korenaga K, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M .	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

Association between Type 2 Diabetes Genetic Susceptibility Loci and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Type 2 Diabetes as Determined by Fibroscan.	<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, Mizokami M	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
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.	Mizokami M , 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, Yatsunami 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.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Tendency to Develop Acute Hepatitis B and its Outcome in HIV Coinfection: Comparison with HBV Infection Alone.	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, Mizokami M .	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
遺伝子多型と疾患感受性—肝疾患を中心に—	溝上雅史 、西田奈央	第63回日本感染症学会 東日本地方会 総会学術集会	東京	2014年10月29日-31日
The relationship of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein and hepatocellular carcinoma developed after sustained virological response against hepatitis C virus.	Sasaki R, Yamasaki K, Mine A, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Kuno A, <u>Korenaga M</u> , Mizokami M , Narimatsu H, Yatsunami H.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
Association between (TA)n dinucleotide repeat near IL28B gene and HCV spontaneous clearance in Japanese and African American.	Sugiyama M, Hiramane S, Furusyo N, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, <u>Korenaga M</u> , 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, Masashi Mizokami	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.	是永匡紹, 西田奈央, 溝上雅史	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

研究発表及び特許取得報告について

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、溝上雅史	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, 是永匡紹, 竹田努, 青木孝彦, 山極洋子, 村田一素, 考藤達哉, 今村雅俊, 溝上雅史, 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.	是永匡紹, 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, 溝上雅史	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	是永匡紹, 是永圭子, 杉山真也, 久野敦, 成松久, 溝上雅史.	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
肝内脂肪蓄積に関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	是永匡紹, 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, 溝上雅史.	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関わる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, 溝上雅史	第50回 日本肝臓学会総会	東京	2014年5月29日-30日
IL28B遺伝子によるC型肝炎の治療効果予測と、第二の関連遺伝子の探索	西田奈央、徳永勝士、溝上雅史	第17回日本肝臓学会大会	品川	2013年10月9日-12日
B型肝炎慢性化および病態進展に関わる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, 澤井裕美, 馬渡頼子, 杉山真也, 川嶋実苗, 大橋順, 田中靖人, 徳永勝士, 溝上雅史	日本人類遺伝学会第58回大会	仙台	2013年11月20日-23日
C型慢性肝炎の治療効果に関連する第二遺伝要因の探索	西田奈央, 田中靖人, 杉山真也, 馬渡頼子, 石井真由美, 徳永勝士, 溝上雅史	第49回 日本肝臓学会総会	新宿	2013年6月6日-7日

研究発表及び特許取得報告について

Trans-ethnic analyses of HLA-DPA1, DPB1 haplotypes to be associated with hepatitis B virus infection	Nao Nishida, Hiromi Sawai, Kouichi Kashiwase, Mutsuhiko Minami, Masaya Sugiyama, Wai-Kay Seto, Man-Fung Yuen, Yong Poovorawan, Sang Hoon Ahn, Kwang-Hyub Han, Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Masayuki Kurosaki, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, Jong-Hon Kang, Shuhei Hige, Tatsuya Ide, Kazuhide Yamamoto, Isao Sakaida, Yoshikazu Murawaki, Yoshito Itoh, Akihiro Tamori, Etsuro Orito, Yoichi Hiasa, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Eiji Mita, Kazuyuki Suzuki, Keisuke Hino, Eiji Tanaka, Satoshi Mochida, Masaaki Watanabe, Yuichiro Eguchi, Masaaki Korenaga, Yoriko Mawatari, Minae Kawashima, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2013	Washington DC	2013年11月1日-5日
Understanding of IL28B gene associated with treatment response for HCV patients	Nao Nishida, Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Yoriko Mawatari, Mayumi Ishii, Chieko Haga, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami	61th Annual ASHG Meeting	Boston	2013年10月22日-26日
アジア人集団におけるB型肝炎患者を対象としたHLA-DP遺伝子の横断的解析	西田奈央、澤井裕美、馬渡頼子、杉山真也、川嶋実苗、大橋順、田中靖人、徳永勝士、 溝上雅史	第36回日本分子生物学会年	神戸	2013年12月3日-6日

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

番組名	タイトル	出演者名	放送局	年月
医進薬新 夢のメディ神殿2016	感染症(C型肝炎、HIV)と新薬	是永匡紹, 溝上雅史	BS日テレ	2016.1.24

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
B型肝炎の慢性化の素因の検出方法	PCT/JP2014/072649	徳永勝士、澤井裕美、 溝上雅史 、西田奈央	2014年8月28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。