

課題番号 : 26指112  
研究課題名 : 宿主因子と糖鎖抗原を用いた糖代謝異常を伴う肝病態促進マーカーの確立  
主任研究者名 : 是永匡紹  
分担研究者名 : 柳内 秀勝 伊藤 清  
キーワード : 2型糖尿病、肝がん、肝硬変、SNPs、宿主因子

研究成果1 (糖尿病関連 SNPs と肝病態促進との関係) :

倫理委員会に承認済みである「糖代謝異常に伴う肝疾患増悪因子に関与する宿主因子と糖関連マーカーの解析(206)」「肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化に関する研究(1122)」に沿い研究代表者及び、全国肝炎拠点病院のネットワークを行かした協力者研究協力者より本研究について書面と口頭で説明し、「糖代謝異常に伴った肝病態進行例」より、文書による同意取得後、通常の診療に必要な採血を行う際に genomic DNA 抽出用の血液と糖鎖抗原測定用の血液を採取する。国府台病院糖尿病内科とも連携をはかり、「糖代謝異常を長期間伴いながら肝線維化・肝発癌進展を認めない症例」の sample 収集を行った。集められた sample を、DigTga2 assay や Taqman assay により糖尿病関連 SNPs や肝疾患関連 SNPs を測定した。非発癌 330 例と発癌 59 例の比較検討では、肝病態促進 SNP である PNPLA3 と糖尿病関連 SNP である JAZA1 遺伝子が独立して肝発癌に関与することがわかり、投稿し報告した(Ueyama M, Nishida N, Korenaga M et al., J Gastroenterol 2016)。これらの SNPs は C 型慢性肝疾患には影響を及ぼさないこと、また、今後増加することが予想される非肝炎ウイルス患者の高リスク群の絞り込みに有用であり、医療費削減や簡易診断法の確立に有用だと思われる、更なる症例を集め validation で、さらに prospective に観察中である。

研究成果2 (新規糖鎖線維化マーカーM2BPGi と HCV 排除後肝発癌) :

M2BPGi は C 型慢性肝疾患高度肝線維化の絞り込みに有用に留まらず、長期経過観察によって槓子発癌の独立因子となることを報告したしてきた (Yamasaki K, Tateyama K, Korenaga M et al., Hepatology 2014)。そこで、IFN 治療により C 型肝炎ウイルスを排除後におこる発癌(SVR 後発癌)予測に M2BPGi が使用可能かどうか検討したところ治療終了後 5 年以内の発癌には治療効果判定時の M2BPGi > 2 COI が独立因子として抽出され報告した (Sasaki R, Yamasaki K, Korenaga M et al., PLoS One 2015)。

研究成果3 (新規糖鎖線維化マーカーM2BPGi と非アルコール性脂肪性肝炎) :

M2BPGi は C 型慢性肝疾患に有用な marker であることが確認されたが、今後増加するであろう非肝炎ウイルス肝硬変・肝がんにも有用であるか否かは不明である。そこで研究協力者より非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)と診断された組織を約 500 例集約し、3 人の病理医に blind で診断を行い、診断が合致した症例で M2BPGi 値と比較すると C 型肝炎ウイルス同様に高度線維化症例の絞り込みに有用であることを明らかにし報告した (Abe M, Miyake T, Korenaga M et al, J Gastroenterol 2015)。一方で高線維化の cut off value は C 型慢性肝疾患が > 3 COI に対し、NASH は > 1.48COI と半分の値となり、発癌症例の 30%には M2BPGi 値 1 未満の症例が含まれ新規 Marker も必要と考えられた。

研究成果4 (超音波機器を用いた FibroScan XL probe の慢性肝疾患症例への有用性)

M2BPGi は採血を伴うため、真の非侵襲的肝線維化診断法は FibroScan などの超音波装置を用いた方法である。一方で FibroScan も高度肥満症例では汎用プローブ(M probe)診断能力が低下するため、深部測定用のプローブ(XL probe)が欧州では使用されているが、高度肥満例の少ない本邦では明らかではない。そこで prospectively に当センター通院中の慢性肝疾患 664 例に M/XL probe、更にシメーンズ超音波機器に付属する肝硬度測定(VTQ)を同時に測定したところ、皮膚—肝表面距離が 17.5mm 以上では XL probe の有用性が高く、M probe/VTQ で肝線維化進展例と診断されながら肝生検と乖離を認めた症例では、XL probe では非線維化進展と診断されており、XL probe を使用することで、肝硬度が正確に予測され不必要な肝生検が減少すると考えられた (Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M et al., J Gastroenterol 2016)

研究成果5 (IFN free の抗 HCV 治療後発癌予測マーカーの開発) :

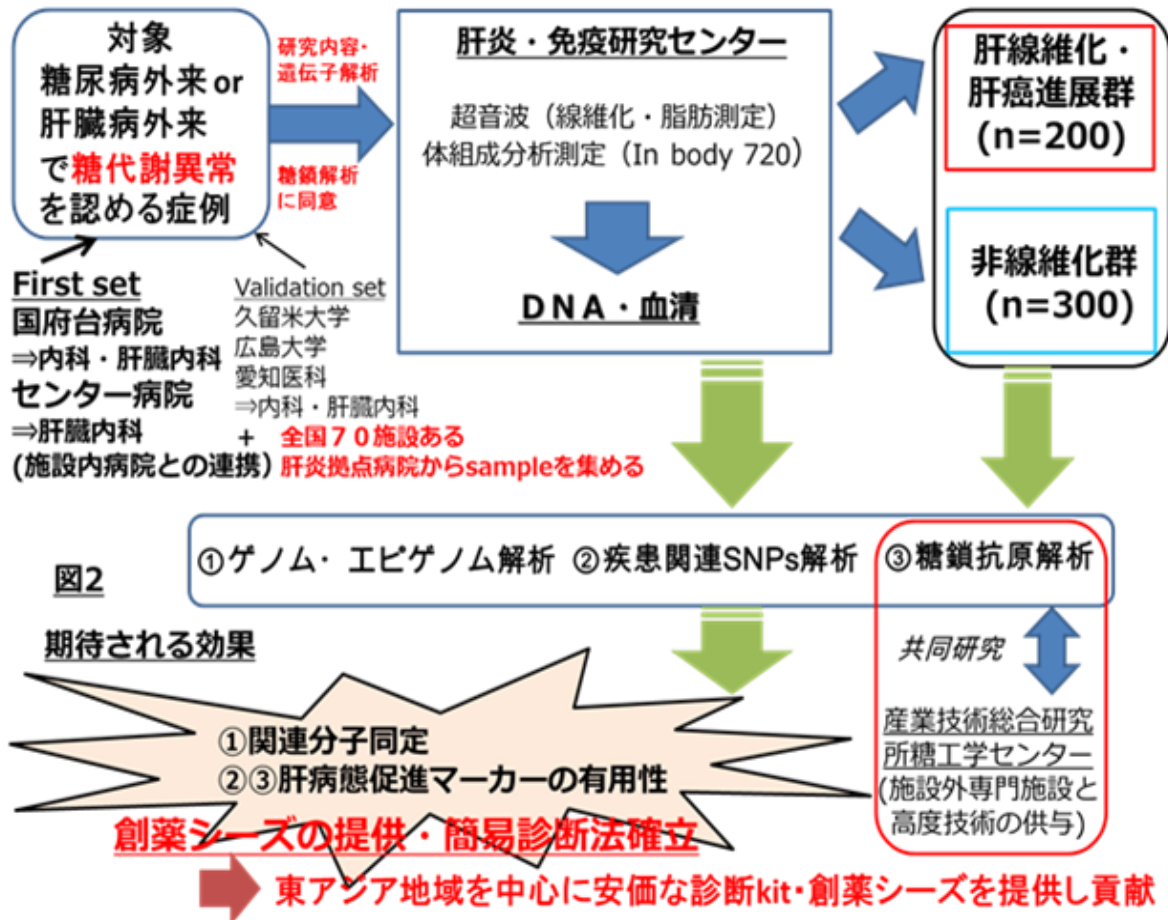
IFN を用いない抗 HCV 治療薬(DAAs)の開発により、ウイルス排除率は95%以上となった一方で、HCV 排除後発癌は散見される。DAA 治療終了後1年内の発癌症例を検討したところ M2BPGi は治療中に低下を示すが、単独で発癌を予測することは困難であることが明らかになった。そのため M2BPGi 高値で発癌する症例、非発癌症例の sample を用いて、更なる新規マーカー探索を行い、発癌例では XXXX の発現が少ないことがわかり解析中である。

図1: 宿主因子と糖鎖抗原を用いた糖代謝異常を伴う肝病態促進マーカーの確立



**目的: 糖代謝異常に伴う肝線維化進行・発癌症例の特徴を、従来の臨床情報のみならず、宿主因子・糖鎖構造解析の違いから解析する**

- 糖代謝異常と肝発癌のクロストークを以下から解析—
- ・臨床情報 (肝機能値、HbA1c、FBS、Cペプチド、酸化ストレスマーカー、身長、体重、体脂肪率、飲酒歴、喫煙歴、治療薬別)
- ・宿主因子 (digtag2 assayによる疾患関連遺伝子/次世代シーケンサー解析)
- ・糖鎖抗原 (レクチンを用いた糖鎖構造解析で得られた 新規マーカーによる解析)



Subject No. : 26SHI112

Title : Association between host factor and hepatocellular carcinoma in non-viral patients with type 2 diabetes

Researchers : Masaaki Korenaga Hidekatsu Yanai, Kiyooki Ito

Key word : Type 2 diabetes, Hepatocellular carcinoma, Liver cirrhosis, single-nucleotide polymorphisms, host factor

**Background & Aims:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is an established independent risk factor for hepatocellular carcinoma (HCC). T2DM is associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a major cause of non-HBV and non-HCV-related HCC; nevertheless, it has been difficult to identify those patients with T2DM who have a high risk of developing HCC. The aim of this study was to identify genetic determinants that predispose T2DM patients to HCC by genotyping T2DM and NASH susceptibility loci.

**Methods:** We recruited 389 patients with T2DM who satisfied the following criteria: negative for HBs-Ag and anti-HCV Ab, alcohol intake < 60g/day, and history of T2DM >10 years.

These patients were divided into two groups, T2DM patients with HCC (DM-HCC, n = 59) or those without HCC (DM-non-HCC, n = 330). We genotyped the single nucleotide

polymorphism (SNP) rs738409 in *PNPLA3* and 50 other SNPs reportedly associated with T2DM, and compared them between the DM-HCC and DM-non-HCC groups with regard to allele frequencies at each SNP. Additionally, each of those 51 SNPs were genotyped for 536 patients infected with hepatitis C virus (HCV) including 99 patients with HCC (HCV-HCC) and 437 without HCC (HCV-non-HCC), and compared between the HCV-HCC and

HCV-non-HCC groups with regard to allele frequencies at each SNP. **Results:** The SNP rs738409 located in *PNPLA3* was the greatest risk factor associated with HCC in non-viral hepatitis patients with T2DM. The frequency of the *PNPLA3* G allele was significantly higher among DM-HCC individuals than DM-non-HCC individuals (OR 2.53,  $p = 1.05 \times 10^{-5}$ ). Among individuals homozygous for the *PNPLA3* G allele (n = 115), the frequency of the *JAZF1* rs864745 G allele was significantly higher among DM-HCC individuals than DM-non-HCC individuals (OR 3.44,  $p = 0.0002$ ). The influence of *PNPLA3* and *JAZF1* was independent of age, sex, and body mass index after multivariable logistic regression analysis.

There were no differences in the allele frequencies of *PNPLA3* and *JAZF1* between the HCV-HCC and HCV-non-HCC groups. **Conclusions:** The *PNPLA3* rs738409 was

determined to be associated with HCC development in non-viral hepatitis patients with T2DM. Additionally, the *JAZF1* rs864745 was identified as a risk factor for HCC among T2DM patients with the GG genotype at *PNPLA3* rs738409.

Title : 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

Researchers : Masaaki Korenaga Hidekatsu Yanai, Kiyooki Ito

Key word : FibroScan XLprobe VTQ

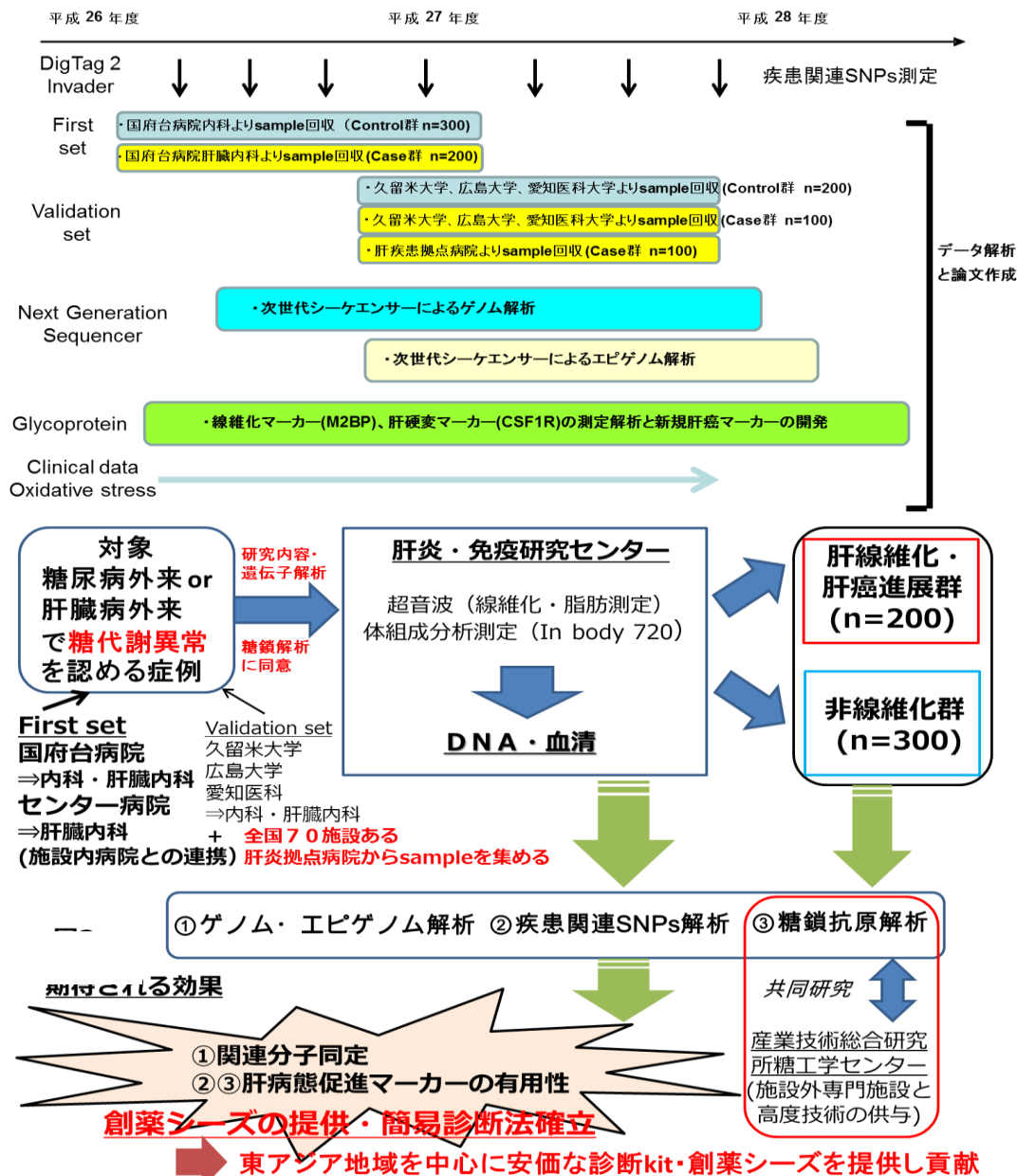
Background and Aim: The FibroScan XL probe was specifically designed for obese patients. However, there is no data regarding its use in Japanese individuals, who tend to be less obese than Caucasians. This study evaluates the diagnostic performance of the XL probe, the FibroScan M probe, and the virtual touch quantification (VTQ) method in Japanese patients with chronic liver disease.

Methods: A total of 664 consecutive patients with chronic liver disease who underwent ultrasonography were prospectively enrolled from June through October 2014. The cause of liver disease was hepatitis C virus (HCV, n = 179), hepatitis B virus (HBV, n = 79), fatty liver (n = 264), or non-HBV non-HCV hepatitis (n = 132). Liver stiffness was measured by VTQ, the M probe, and the XL probe on the same day. Liver stiffness measurement (LSM) failure was defined as zero valid shots; unreliable examination was defined as <10 valid shots, an interquartile range (IQR)/LSM  $\geq 30\%$ , or a success rate <60%. LSM failure or unreliable examination was deemed “inadequate.” Seventeen patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) who showed discordance in LSM value between M and XL probe underwent liver biopsy, which was used to confirm diagnostic accuracy.

Results: There were no significant differences in inadequate LSM rates between the three methods. In multivariate analysis, skin capsule distance (SCD) had the strongest association with inadequate LSM rates by VTQ or the M probe (odds ratio [OR] 1.28, p < 0.0001 and OR 1.20, p < 0.0001, respectively). Inadequate LSM by the XL probe correlated with only age (OR 1.03, p = 0.0003). For patients with SCD <17.5 mm, there were significantly lower inadequate LSM rates using VTQ and the M probe as compared to the XL probe (6.9%, 13.7 %, 23.5%, VTQ vs XL p < 0.00001, M vs XL p = 0.0021). However, in those with SCD  $\geq 22.5$  mm, the reliability of LSM by VTQ or the M probe was affected. Among the 206 patients with a SCD  $\geq 17.5$  mm who had adequate exams using both the M and XL probes, median liver stiffness was lower using the latter (7.6 kPa vs 6.2 kPa, p < 0.00001). Biopsy samples showed that reduced LSM values by the XL probe had greater diagnostic accuracy than those of the M probe. The number of patients with adequate LSM by VTQ or the M probe (78% or 77%, respectively) increased with additional use of the XL probe (94% or 91%, respectively).

Conclusion: SCD affects the diagnostic performance of elastography; in patients with greater SCD, the XL probe optimizes LSM values that are overestimated by the M probe. Our findings indicate that in Japanese patients with SCD  $\geq 17.5$ mm, the XL probe may be more useful than VTQ or the M probe.

# 研究の遂行状況



## 1. 2型糖尿病症例のgenome収集

倫理委員会で承認済みである「糖代謝異常に伴う肝疾患増悪因子に關与する宿主因子と糖関連マーカーの解析(206)」 「肝疾患病態指標血清マーカーの開発と迅速、簡便かつ安価な測定法の実用化に関する研究(1122)」に沿い、国府台病院総合内科・広島大学・久留米大学を中心とした研究協力施設から肝炎ウイルス非感染者の2型糖尿病症例genomeを334例収集した。

## 2. 疾患関連SNPsの解析

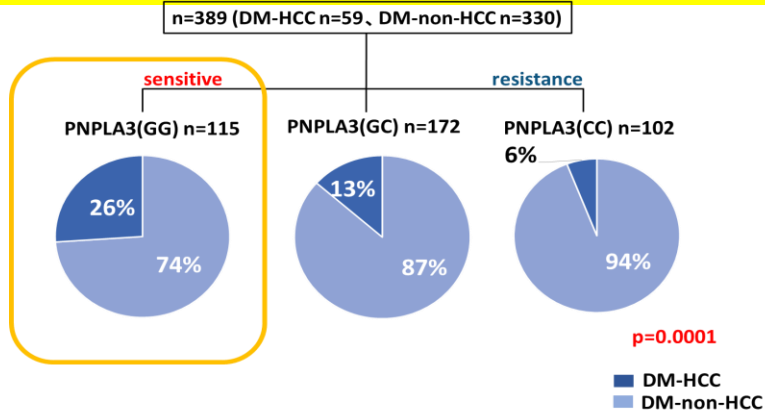
詳細な臨床情報より、肝線維化肝癌群100例と非線維化進展群146例、また肝癌群50例と非線維化進展群146例間で肝疾患関連・糖尿病関連SNPs (33SNPs) を用いて危険対立遺伝子頻度解析を行うとともに、BMI、インスリン分泌能、治療薬との相関を解析した。

## 3. 糖鎖抗原マーカーの解析

産業技術総合研究所糖工学センターと共同研究を行い、肝病態進行により変化する糖蛋白の糖鎖構造を解析し、少量の血清から肝線維化マーカーとして使用できる糖鎖抗原マーカー(WFA+-M2BP)を開発し、肝炎ウイルス非感染者での肝線維化進展例が絞り込み可能か、また発癌予測に有効かどうかを明らかにし、新規マーカー開発に着手した。

# 平成27年度成果1. PNPLA3/JAZF1遺伝子は2型糖尿病合併肝がん発症に關与する

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



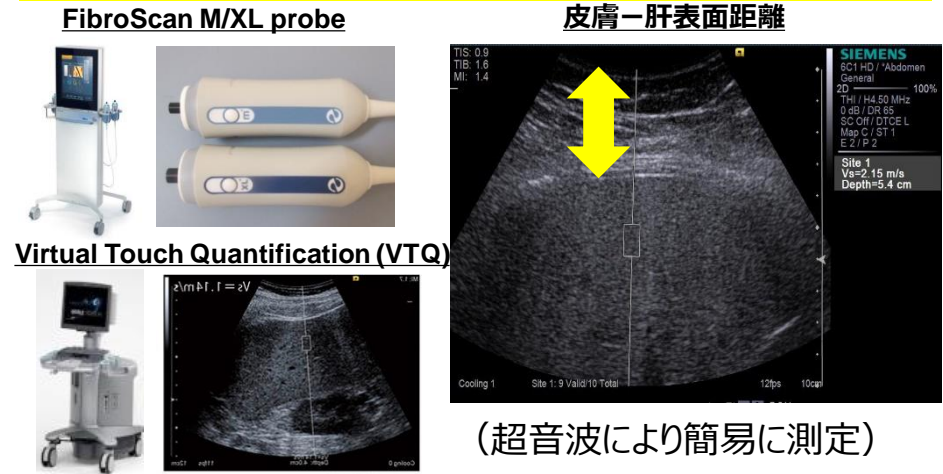
PNPLA3:GG群では、2型糖尿病関連SNPsであるJAZF1が肝発がんに關与していた

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

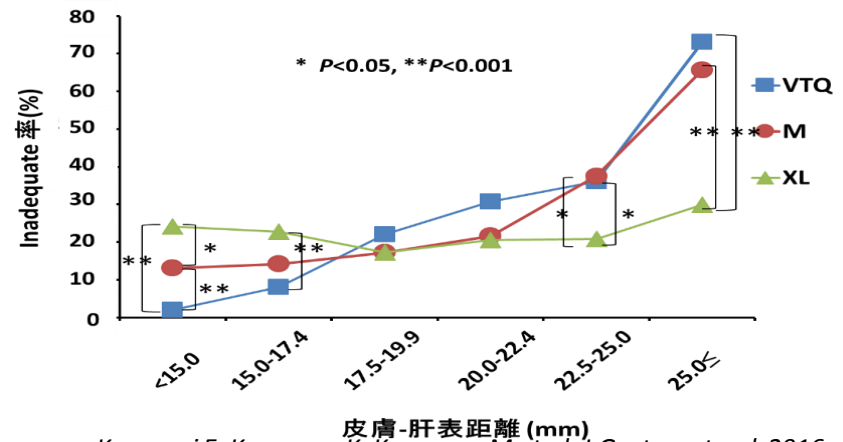
Ueyama M, Nishida N, Korenaga M et al, J Gastroenterol 2016

# 平成27年度成果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プローベ・VTQの本邦における有用性は不明



皮膚-肝表面距離別に、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!



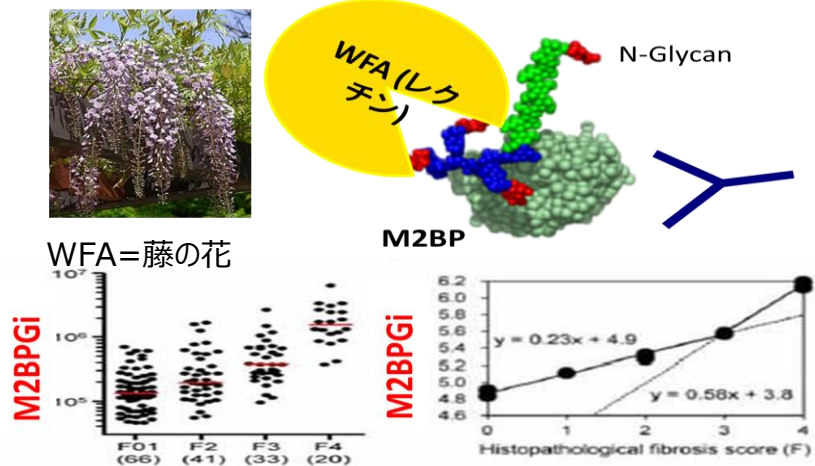
Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M et al, J Gastroenterol 2016



# 平成27年度成果3:新規糖鎖抗原マーカーM2BPGiの有効性

## 成果3-1:M2BPGiは新規糖鎖抗原

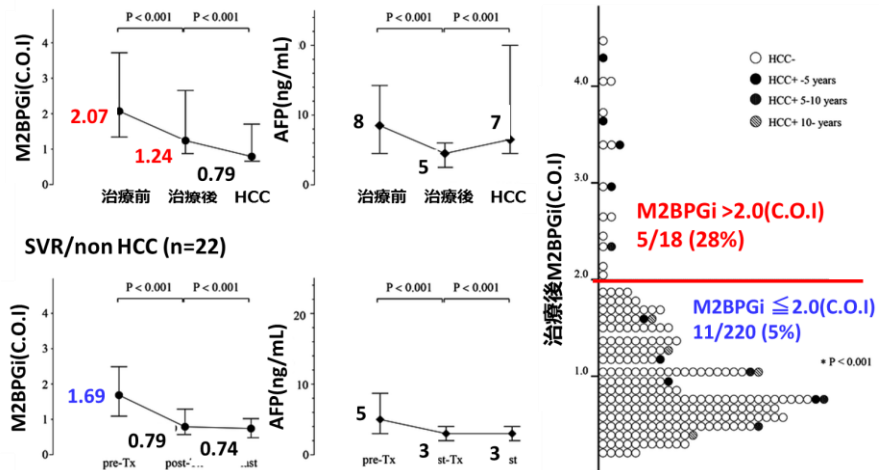
肝線維化マーカーとして2014年12月に保険収載(10ul/17分)



Kuno A, Mizokami M et al. Scientific Reports 2013

## 成果3-3: M2BPGiはHCV排除後の発癌にも有効

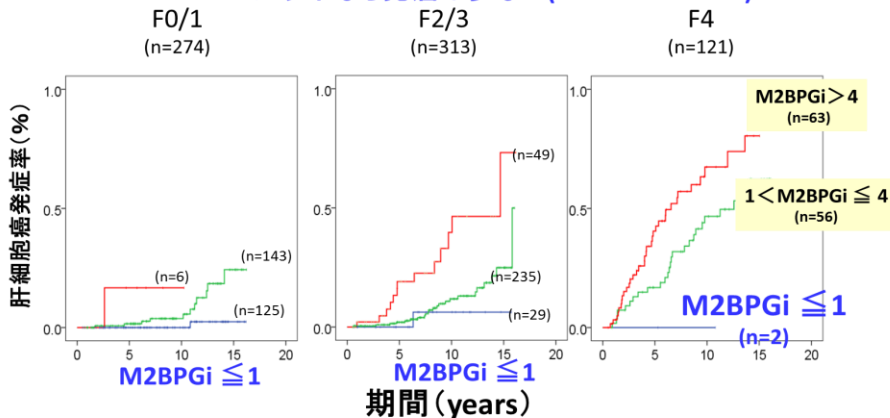
SVR/HCC (n=16)



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

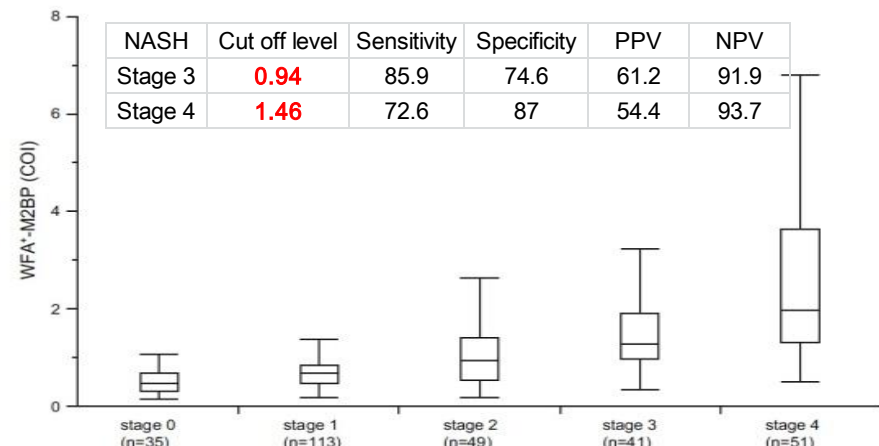
## 成果3-2:M2BPGiは肝線維化マーカーのみならず、HCV関連発癌予測としても有効

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

## 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 : 26指112  
研究課題名 : 環境因子からみた糖尿病関連肝硬変・肝癌促進要因の解析研究  
主任研究者名 : 是永匡紹  
分担研究者名 : 柳内秀勝

キーワード : インスリン、肥満、肝発がん

研究成果 : インスリン使用は肝線維化・肝発がんに関与すると報告されるが、登録例の約20%がインスリン使用であった。その多くが、長期間インスリン使用継続しているにも関わらず、肝病態は進行していなかった。そこで内因性インスリン分泌を表し、その値がインスリン使用に影響されないC-peptideを測定したところ肝癌群が非肝癌群より有意に高く、内因性インスリン分泌能が肝発癌に関与すると考えられた。更に、インスリンを使用している患者のみに限って解析を行っても同様であり、インスリン使用者で肝発癌をした症例では内因性インスリン分泌能が比較的保たれている症例が多いと考えられた。本検討よりインスリン使用をしても、すでに内因性インスリン分泌が低下している症例(=適正使用されている)では肝発癌への影響は少ないと考えられた。



課題番号 : 26指112  
研究課題名 : NASH患者における肝病態促進マーカーの有用性に関する研究  
主任研究者名 : 是永 匡紹  
分担研究者名 : 伊藤 清顕

キーワード : NASH、肝硬変、肝発がん

研究成果 : 本邦でも2~3000万人と言われる脂肪肝のなかの20%が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)と推定されるも、その死因は心血管障害が多いとさる。多くのNASH患者さんのなかから肝疾患病態を簡便な方法で囲い込み、follow upすることは医療経費を軽減することにつながる。我々は研究代表者とともに、2型糖尿病合併肝発癌にPNPLA3/JAZF1が関与することを報告してきたが、欧米と異なり、NASHのなかでも2型糖尿病を合併せず発癌する症例も存在する。そのためNASH症例のなかで2型糖尿病合併例と非合併例で肝硬変・肝がん症例を30例ずつ集約した。宿主因子やM2BPGiの有効性を解析・検討する

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：26指112

研究課題名：宿主因子と糖鎖抗原を用いた糖代謝異常を伴う肝病態促進マーカーの確立

主任研究者名：是永 匡紹

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus.	Ueyama M, Nishida N, <b>Korenaga M</b> , 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.	J Gastroenterol	51(4):370-9	2016
Appropriate use of virtual touch quantification and FibroScan® M and XL probes according to the skin capsular distance.	Kumagai E, Korenaga K, <b>Korenaga M</b> , 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
Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection.	Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, <b>Korenaga M</b> , Mizokami M, Narimatsu H	Liver Int.	36(2):293-301	2016
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.	Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, <b>Korenaga M</b> , Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H.	PLoS One	10(6):e0129053	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, <b>Korenaga M</b> , Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group	J Gastroenterol Hepatol	134(3):279-89	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, <b>Korenaga M</b> , Mizokami M, Narimatsu H, Taketomi A; Hepatitis Glyco-biomarker Study Group.	J Gastroenterol	50(11):1134-44	2015
Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.	Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, <b>Korenaga M</b> , Kanto T, Mizokami M; prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database.	BMC Public Health	15:566	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, <b>Korenaga M</b> , Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.	J Gastroenterol	50(10):1069-77	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, <b>Korenaga M</b> , 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
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

研究発表及び特許取得報告について

Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, <b>Korenaga M</b> , 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.	Lancet Infect Dis	15(6):645-53	2015
Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice.	<b>Korenaga M</b> , Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K.	Liver Int	35(4):1303-14	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, <b>Korenaga M</b> , Hiasa Y, <b>Mizokami M</b> , Narimatsu	J Gastroenterol	50(7):776-84	2015
Association of serum IFN- $\lambda$ 3 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, <b>Korenaga M</b> , Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T	J Gastroenterol	50(8):894-902.	2015
Association of serum IFN- $\lambda$ 3 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, <b>Korenaga M</b> , Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T	J Gastroenterol	50(8):894-902.	2015
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> , Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y.	J Gastroenterol	50(1):76-84	2015
Prevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010.	Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, <b>Korenaga M</b> , Hino K, Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Yamada G, Kariyama K, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K	Acta Med Okayama	68(4):243-7	2014
Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, <b>Korenaga M</b> , Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H.	Hepatology	60(5):1563-70	2014
Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- $\alpha$ and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	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, <b>Ito K</b> , Koike K, Mizokami M.	J Gastroenterol Hepatol	29(12):1996-2005	2014
New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.	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, <b>Korenaga M</b> , Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M.	PLoS One.	10;9(2):e86449	2014

研究発表及び特許取得報告について

High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70.	Mukaide M, Sugiyama M, <b>Korenaga M</b> , Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	J Virol Methods	207:169-77	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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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)	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 溝上 雅史	臨床麻酔	39(10):1421-6	2015
DAAsの作用機序	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 是永圭子, 溝上 雅史	Medical Practice	32(3): 505-11	2015
【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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 溝上 雅史	肝胆膵	69(3):365-72	2014
【C型肝炎のすべて】(第1章)HCV研究の最先端 HCV遺伝子型と病態	<b>是永匡紹</b> , 溝上 雅史	臨床消化器内科	29(7):814-20	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
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, <b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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	<b>是永匡紹</b> , 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肝臓の困り込み	上山三鈴, <b>是永匡紹</b> , 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

成因別特徴を考慮した治療戦略の展望 非B非C型肝臓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, <b>是永匡紹</b> , 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
FibroScan XL probeのNASHスクリーニングにおける有用性	是永圭子, <b>是永匡紹</b> , 溝上雅史,	第51回 日本肝臓学会総会	熊本	2015.05.21-22
DAAs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, <b>是永匡紹</b> , 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 DAAs使用前のNS5A薬剤耐性変異株測定意義	<b>是永匡紹</b> , 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型糖尿病合併肝臓を囲い込めるか?	上山三鈴, <b>是永匡紹</b> , 溝上雅史,	第100回 日本消化器病学会総会	仙台	2015.04.23-25
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比較	<b>是永匡紹</b> 、是永圭子、杉山真也、久野敦、成松 久、溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
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 溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
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 溝上雅史	第50回 日本肝臓総会	東京	2014.5.29-30
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, 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 溝上雅史	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26
高齢・非線維化進展C型慢性肝疾患をcontrolとした遺伝子多型測定と発癌予測	<b>是永匡紹</b> 、杉山 真也、西田 奈央、 青木孝彦、由雄 祥代、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	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26
Fibroscan XL probeは、肥満例の肝線維化進展例を抽出可能か?	是永圭子, <b>是永匡紹</b> , 今村雅俊, 溝上雅史	JDDW2014(第18回日本肝臓学会大会第101回日本消化器病総会)	神戸	2014.10.23-26
慢性肝疾患における糖鎖抗原マーカーの有効性 ~非侵襲的肝硬度測定法の比較~	<b>是永匡紹</b> 、是永圭子、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会東部会	東京	2014年11月27日-28日
病態関連SNPsを用いた2型糖尿病合併肝病態進展群の囲い込み	上山三鈴, <b>是永匡紹</b> 、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会東部会	東京	2014年11月27日-28日
肥満例におけるFibroScan M・XL probe併用の有用性~VTQとの比較~	是永圭子、熊谷恵里菜、 <b>是永匡紹</b> 、上山三鈴、青木孝彦、山極洋子、村田一素、今村雅俊、考藤達哉、正木尚彦、溝上雅史	第40回 日本肝臓学会東部会	東京	2014年11月27日-28日
2型糖尿病合併非アルコール性脂肪性肝疾患の肝線維化評価における問題点	熊谷恵里奈・ <b>是永匡紹</b> ・是永圭子・ 上山三鈴・青木孝彦・由雄祥代 山極洋子・今村雅俊・村田一素・考藤達哉・正木尚彦・渡辺純2・溝上雅史	第40回 日本肝臓学会東部会	東京	2014年11月27日-28日
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	Erina Kumagai, Keiko Korenaga, <b>Masaaki Korenaga</b> , Misuzu Ueyama, Yoshihiko Aoki, Yoko Yamagiwa, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Tatsuya Kanto, Naohiko Masaki, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami	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

Distribution of pre-existing NS5A/NS5B resistance associated variants in genotype 1b patients with hepatitis C virus and response to direct acting antivirals	Takeshi Watabe, <b>Masaaki Korenaga</b> , Masaya Sugiyama, Erina Kumagai, Misuzu Ueyama, Yoshihiko Aoki, Yoko Yamagiwa, Keiko Korenaga, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Tatsuya Kanto, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
PNPLA3 and JAZF1 variants influence hepatocellular carcinoma development in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes patients	Misuzu Ueyama, <b>Masaaki Korenaga</b> , Nao Nishida, Keiko Korenaga, Erina Kumagai, Masaya Sugiyama, Yoshihiko Aoki, Masatoshi Imamura, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Takumi Kawaguchi, Takuji Torimura, Hideyuki Hyogo, Hiroshi Aikata, Kiyooki Ito, Yoshio Sumida, Tatsuya Kanto, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
Usefulness of mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) for advanced fibrosis and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease	Erina Kumagai, <b>Masaaki Korenaga</b> , Keiko Korenaga, Misuzu Ueyama, Masatoshi Imamura, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Tatsuya Kanto, Sumio Watanabe, Masashi Mizokami	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2015	San Francisco	2015.11.13-17
ASSOCIATION OF LIVER DISEASES-RELATED SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS ON DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN JAPANESE PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS	<b>Korenaga M</b> , Nishida M, Sugiyama M, Takeda Y, Aoki Y, Yoshio Y, Ymagiwa Y, Korenaga K, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
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	<b>Korenaga M</b> , Sugiyama M, Takeda Y, Aoki Y, Yoshio Y, Ymagiwa Y, Korenaga K, Nishida M, Imamura M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
HIGH-THROUGHPUT AND ULTRASENSITIVE NEXT-GENERATION PCR ASSAY FOR THE QUANTIFICATION OF THE HEPATITIS C VIRUS MUTATION AT CORE AMINO ACID 70	Mukaide, M., Sugiyama M, <b>Korenaga M</b> , Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
A NOVEL GENETIC MAKER TO IMPROVE THE PREDICTION OF HCV SPONTANEOUS CLEARANCE: POLYMORPHISMS CONSISTING OF (TA) <sub>n</sub> DINUCLEOTIDE REPEAT NEAR IL28B GENE	Sugiyama M, Hiramane S, Frusyo N, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, <b>Korenaga M</b> , Murata K, Masaki N, Hayashi J, Mizokami M	49th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	London	2014.04.09-13
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, 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	<b>Korenaga M</b> , 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
Association between Type 2 Diabetes Genetic Susceptibility Loci and Hepatocellular Carcinoma in Patients with Type 2 Diabetes as Determined by Fibroscan.	<b>Korenaga M</b> , 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

研究発表及び特許取得報告について

00% 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, <b>Korenaga M</b> , 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.	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, <b>Korenaga M</b> , 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
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, <b>Korenaga M</b> , Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H.	American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2014	Boston	2014.11.07-11
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, <b>Korenaga M</b> , 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
Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA+-M2BP), a glyco-marker, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis patients:	<b>Korenaga M</b> , Mizokami M	The 11th JSH Single Topic Conference	Hiroshima	2014.11.20-21

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
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
該当なし				

※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。