

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 感染症実用化研究事業

肝炎等克服実用化事業 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for Basic and Clinical Research on Hepatitis

研究開発課題名：(日本語) B型肝炎ウイルスRNAと相互作用する宿主因子の網羅的同定とその制御による病態制御法開発

(英語) Identification of host factors interacting with HBV RNAs and the control of the pathogenesis by regulating the interactions

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属病院 消化器内科 特任講師 大塚基之

所属 役職 氏名：(英語) Motoyuki Otsuka, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) B型肝炎ウイルスRNAと相互作用する宿主因子の網羅的同定による肝炎・持続感染の制御法開発

開発課題名：(英語) Control of hepatitis and persistent infection by the comprehensive analysis of host factors interacting with the HBV derived RNAs.

研究開発分担者 (日本語) 東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科学・教授・幸谷 愛

所属 役職 氏名：(英語) Ai Kotani, Professor, Tokai University School of Medicine Department of Hematology and Oncology/Tokai University Institute of Medical Science Department of Hematological Malignancy

分担研究 (日本語) B型肝炎ウイルスRNAと相互作用する宿主因子の肝臓における臨床病理的解析

開発課題名：(英語) Clinicopathological analysis of novel factors related with HB virus RNA in hepatocellular carcinoma tissues.

研究開発分担者 (日本語) 獨協医科大学 第二外科・教授・青木 琢

所属 役職 氏名：(英語) Taku Aoki, Professor, Second Department of Surgery, Dokkyo Medical University

分 担 研 究 (日本語) B型肝炎ウイルスRNAと相互作用する宿主因子の網羅的同定による肝癌発生 の制御法開発

開 発 課 題 名 : (英 語) Development of novel therapeutic approach for hepatocellular carcinoma based on the comprehensive analysis of host factors interacting with the HBV derived RNAs.

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 消化器内科学・講師・千葉 哲博

所属 役職 氏名 : (英 語) Tetsuhiro Chiba, Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Chiba University

分 担 研 究 (日本語) B型肝炎ウイルスRNAと相互作用する宿主因子のバイオインフォマティクスによる候補因子の選定と機能推定支援

開 発 課 題 名 : (英 語) Bioinformatic analysis of various data for identification of host factors interacting with the HBV derived RNAs

研究開発分担者 (日本語) 札幌医科大学・訪問研究員・丸山玲緒

所属 役職 氏名 : (英 語) Reo Maruyama, Visiting researcher, Sapporo Medical University

II. 成果の概要(総括研究報告)

今年度はHBV-RNAと相互作用する宿主因子の同定のために、HBV由来のRNAをin vitro transcriptionで作製し、その3'端をビオチン化したものと肝細胞由来の細胞溶解蛋白液を混合したのち streptavidin beadsで沈降し、それを泳動分離し銀染色を行うことで、ウイルス由来のRNAと相互作用する可能性のある蛋白を網羅的に同定した。その結果、20の候補因子が挙げられた中でLRPPRC, DHX9, DNAPK, HELIC2, ILF3の5つの分子についてwestern blottingでも再現性を得ることが出来た。これらの分子をノックダウンした細胞ではHBVのreplicationに伴うpre-S領域の蛋白量が増減することが確認され、ウイルス複製と何らかの関連があることが示唆された。

いっぽう、in vitroでtranscriptionして合成したRNAをHBV複製肝細胞内にtransfectionし、そのRNAをpull-downして得られたRNAをhigh-throughput sequencingすることによって、ウイルスRNAと相互作用する宿主のRNAの網羅的同定を試みた。得られたhigh-throughput sequencingの結果はバイオインフォマティクスを駆使して、該当する宿主RNAを絞り込みつつある。

幸谷は、核酸アナログ投与下においてHBV由来蛋白は産生されるため、HBV感染肝細胞は免疫監視を免れないと考えられるが、実際にはHBV感染肝細胞が減じず、核酸アナログ中止後HBV肝炎が再燃する。そこで、核酸アナログが免疫寛容を積極的に誘導する可能性について検討し、核酸アナログによってHBV感染肝細胞に免疫チェックポイント因子PDL1の発現が上昇する事、それらから分泌されるエクソソームが単球に特異的に取り込まれる事を見出した。また、CRISPRを用いて、cccDNAそのものを標的としたcccDNA結合タンパク・RNA複合体精製を試み、精製産物にCas9が濃縮されていることを確認した。

青木らは、研究代表者の網羅的探索により、HBV RNAと関連して発現の変動がみられる複数の蛋白が同定された。その成果に基づき、標的蛋白の発現を、切除された肝細胞癌症例(HBsAg陽性肝細胞癌症例、HBcAbでHBVの既感染例と考えられる肝細胞癌症例、HBC, HCV感染のない肝細胞癌症例)の組織を用いて検討することとした。標的蛋白の細胞内存在部位も重要と考えられたため、免疫組織染色をまず開始

し、標的蛋白としてまず DNA-PKcs, TERT をピックアップし、実験を進行中である。

千葉は HBV mRNA と直接的に関連する複数の候補分子の一つである HuR/ELAVL1 遺伝子に着目した。この分子は肝細胞及び肝癌細胞において MAT2a 遺伝子の 3' UTR に結合し、mRNA の安定化・転写亢進を通して、脱分化や悪性化に関与することが報告されている。HuR/ELAVL1 および MAT2a はマウス肝臓由来の幹/前駆細胞において、分化細胞に比べて有意に高い発現が認められた。またこれらの細胞のコロニーアッセイでは、MAT2a 遺伝子のノックダウンにより、顕著なコロニーの増殖不良および分化異常がみとめられた。これらの所見は、HuR/ELAVL1 が肝幹・前駆細胞制御に極めて重要なことを示す。

丸山は、B型肝炎ウイルスが産生する各種 RNA(HBV-RNA)と結合する RNA を回収し、次世代シーケンサーにより網羅的に解析した(ChIRP-seq の変法：研究代表者が施行)。これらの実験により得られた配列データを統合的に解析し、HBV-RNA と相互作用する可能性のある RNA の候補リストを作成した。また結合が予測された miRNA に関しては、シード配列の有無等の各種パラメーターを用い、候補の絞り込みを行った。

This year, we tried to identify comprehensively host proteins which possibly bind with HBV-RNAs. 3' biotinylated RNAs, which were in vitro transcribed, were mixed with hepatic cell lysates. Then, biotinylated RNAs were precipitated by streptavidin beads. Interacting proteins were isolated and determined by mass-spectrometry. Of 20 identified proteins, LRPPRC, DHX9, DNAPK, HELIC2, ILF3 were confirmed to bind with HBV RNAs by western blotting. Because in cells with knockdown of these molecules, HBV replication was augmented or prevented, these molecules were suggested to be involved in viral replication. In addition, biotinylated viral RNAs were transfected into HBV-replicating cells and precipitated, and the products were subjected to high-throughput RNA sequencing. The obtained results were analyzed by bioinformatics approach and some host RNAs, including mRNAs and microRNAs, are on the way to be identified.

Under the treatment of nucleoside analogue (NA), viral antigens such as HBs remain produced. It should cause effective immunosurveillance, which attacks and eliminates HBV positive hepatocytes. However, in fact the majority of HBV positive hepatocytes escape from immunosurveillance after the treatment, which causes the relapse after its discontinuation. On the basis of this clinical observation, we examined whether the treatment by NA itself induces immunotolerance. It was found so far that NA treatment induces PDL1 upregulation in HBV positive hepatocyte and its secretion of immunomodulatory exosome which was specifically taken by monocytes.

Purification of the complex bound to cccDNA using CRISPR system is undergoing. So far, Cas9 was enriched in the purified product. Some potential host proteins related with HBV RNA were selected from the comprehensive analyses conducted by the chief investigator (Dr. Otsuka). We are focusing on the expression of these novel factors in the cancerous and noncancerous tissues of hepatocellular carcinoma. From our patient database, we selected hepatocellular carcinoma patients with (1) positive HBsAg, (2) positive HBcAb, and (3) negative both for HBV and HCV. We are progressing the immunohistochemical analyses of DNA-PKcs and TERT in these tissues.

LC-MS/MS (Liquid chromatography- mass spectrometry) analyses of HBV mRNA pull-down samples from HepG2 cells successfully identified candidate proteins interacting with HBV viral mRNA. Among them, HuR/Elav-like RNA binding protein 1(ELAVL1) has been reported to involved in de-differentiation and malignant transformation through the stabilization and accumulation of MAT2A mRNA. We showed the expression levels of HuR/ELAVL1 and Mat2a in hepatic stem/progenitor cells were significantly higher than those in differentiated cells. Additionally, HuR/ELAVL1-knockdown hepatic stem/progenitor cells showed not only impaired colony propagation but also

aberrant terminal differentiation. These findings indicate that HuR/ELAVL1 plays an important role in hepatic stem cell regulation.

RNA molecules associated with HBV derived RNAs were isolated and then sequenced on a next generation DNA sequencing system (modified ChIRP-seq method). We performed an integrated analysis of the data and generated a list of RNAs potentially interacting with the HBV derived RNAs. We also performed bioinformatic analysis to narrow down the list.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 件)

1. Takata A, Otsuka M, Ohno M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Koike K. Mutual antagonism between hepatitis B viral mRNA and host microRNA let-7. *Sci Rep*. 2016;6:23237
2. Kotani A. Roles of Epstein-Barr Virus Micro RNAs in Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies. *Chronic Inflammation Mechanisms and Regulation* 2016, p.235-45 (Springer Japan)
3. Kishikawa T, Otsuka M, Yoshikawa T, Ohno M, Yamamoto K, Yamamoto N, Kotani A, Koike K. Quantitation of circulating satellite RNAs in pancreatic cancer patients. *JCI insight*. 2016;1(8):e86646.
4. Yamamoto H, Lu J, Oba S, Kawamata T, Yoshimi A, Kurosaki N, Yokoyama K, Matsushita H, Kurokawa M, Tojo A, Ando K, Morishita K, Katagiri K, Kotani A*. miR-133 regulates Evf1 expression in AML cells as a potential therapeutic target. *Sci Rep*. 2016;6:19204.
5. Sato A, Yamakawa N, Kotani A Pathogenesis and novel therapy for EBV-related B-cell lymphoma. *Rinsho Ketsueki*. 2016;57(1):3-8.
6. Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy. *World J Hepatol* 2016; 8(9): 439-445.
7. Aoki T, Sakamoto Y, Kohno Y, Akamatsu N, Kaneko J, Sugawara Y, Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N. Hepatopancreaticoduodenectomy for biliary cancer: strategies for near-zero operative mortality and acceptable long-term outcome. *Ann Surg* 2016 Nov.1 [Epub ahead of print]
8. Aoki T, Matsushita H, Hoshikawa M, Hasegawa K, Kokudo N, Kakimi K. Adjuvant combination therapy with gemcitabine and autologous γδ T-cell transfer in patients with curatively resected pancreatic cancer. *Cytotherapy* 2017; 19(4): 473-485.
9. 青木 琢. ストレプトゾシンと神経内分泌腫瘍. 医学のあゆみ 2016/3/19; 256(12): 1236-1238.
10. 青木 琢, 窪田敬一. 特集/十二指腸乳頭部癌のすべて 2. 十二指腸乳頭部癌の胆道癌取扱い規約における位置づけと問題点. 外科 2016; 78(6): 575-581.
11. 青木 琢, 窪田敬一. 肝内胆管癌と肝門部胆管癌の差異を明らかにする 3. 肝内胆管癌と肝門部胆管癌の差異 術前画像診断と切除術式から. 日本消化器病学会雑誌 2016; 113(9): 1550-1556.
12. 青木 琢, 窪田敬一. 膵神経内分泌腫瘍の最新の話題 Reduction surgery の臨床的意義と適応. 胆と膵 2016; 37(10): 921-924.
13. 青木 琢, 窪田敬一. 特集/進行肝細胞癌に対する治療戦略(集学的治療を含めて) II. 外科的治療 (手術適応, 術前準備, 術式の詳細, 合併療法, 治療成績など) 3. 門脈腫瘍栓合併肝癌に対する外科治療. 外科 2017; 79(2): 145-149.
14. Tawada A, Chiba T, Saito T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Arai M, Kanda T, Shinozaki M, Goto N,

- Nagashima K, Yokosuka O. Utility of Prediction Scores for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Nucleos(t)ide Analogues. *Oncology*. 2016;90:199-208.
15. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Kanogawa N, Saito T, Motoyama T, Tawada A, Kanai F, Yokosuka O. Post-progression survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma resistant to sorafenib. *Invest New Drugs*. 2016;34:255-60.
 16. Koide S, Oshima M, Takubo K, Yamazaki S, Nitta E, Saraya A, Aoyama K, Kato Y, Miyagi S, Nakajima-Takagi Y, Chiba T, Matsui H, Arai F, Suzuki Y, Kimura H, Nakauchi H, Suda T, Shinkai Y, Iwama A. Setdb1 maintains hematopoietic stem and progenitor cells by restricting the ectopic activation of non-hematopoietic genes. *Blood*. 2016;128:638-649.
 17. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Inoue M, Wakamatsu T, Tawada A, Yokosuka O. Analysis of sorafenib outcome: focusing on the clinical course in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2016;11:e0161303.
 18. Ogasawara S, Chiba T, Motoyama T, Kanogawa N, Saito T, Shinozaki Y, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Kato H, Okabe S, Kanai F, Yoshikawa M, Yokosuka O. Prognostic significance of concurrent hypovascular and hypervascular nodules in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2016;11:e0163119.
 19. Inoue M, Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Tawada A, Yokosuka O. Presence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA enhanced MRI in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;32:908-15.
 20. Wakamatsu T, Ogasawara S, Chiba T, Inoue M, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Yokosuka O. Impact of radiofrequency Ablation-induced glisson's capsule-associated complications in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2017;12:e0170153.
 21. Chiba T, Yokoyama M, Zen Y, Oshima Y, Kusakabe Y, Noguchi Y, Yuki K, Koide S, Tara S, Saraya S, Aoyama K, Mimura N, Miyagi S, Otsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O, Iwama A. Histone lysine methyltransferase G9a is a novel epigenetic target for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8:21315-26.
 22. Rizq O, Mimura N, Oshima M, Saraya A, Koide S, Kato Y, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Wang C, Chiba T, Ma A, Jin J, Iseki T, Nakaseko C, Iwama A. Dual inhibition of EZH2 and EZH1 sensitizes PRC2-dependent tumors to proteasome inhibition. *Clin. Cancer Res*. 2017 in press.
 23. Kanda T, Yasui S, Nakamura M, Suzuki E, Arai M, Ooka Y, Ogasawara S, Chiba T, Saito T, Haga Y, Takahashi K, Sasaki R, Wu S, Nakamoto S, Tawada A, Maruyama H, Imazeki F, Kato N, Yokosuka O. Real-World Experiences with the Combination Treatment of Ledipasvir plus Sofosbuvir for 12 Weeks in HCV Genotype 1-Infected Japanese Patients: Achievement of a Sustained Virological Response in Previous Users of Peginterferon plus Ribavirin with HCV NS3/4A Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2017 18. pii: E906.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Arginine Depletion May Be a Therapeutic Option Against Aggressive Hepatocellular Carcinoma With Reduced Mir122 Levels、ポスター、Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Koike K. DDW2016 San Diego, 2016/5/23, 国外
2. EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to

- macrophages. (English oral Presentation)
Higuchi H, Yamakawa N, Ando K, Kotani A.
第 45 回日本免疫学会学術集会 2016.12.5～12.7 国内
3. A single miRNA can rescue B cell development under EBF1 deficiency . (Poster Presentation) Kotaki R, Ikawa T, Kometani K, Kurosaki T, Hozumi K, Kawamoto H, Kotani A.
 4. 第 45 回日本免疫学会学術集会 2016.12.5～12.7 国内 転写因子欠損化における miRNA による細胞運命制御 幸谷愛 (招待講演)
第 39 回日本分子生物学会年会 2016.11.30～12.2 国内
 5. EBV Establishes the Tumor Microenvironment by Exosome-mediated Delivery of miRNA to Macrophages (Invited Speaker)
Ai Kotani The 57th Autumn Meeting of the Korean Society of Hematology
2016.11.11～11.12 国外
 6. A single miRNAs rescue transcriptional factor deficiency in B cell lineage specification though TGF beta pathway. (招待講演)
Kotani A.
第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13～10.15 国内
 7. Analysis of the essential role of macrophages in EBV-related lymphoma using humanized mice. (口頭発表)
Higuchi H, Yamakawa N, Kotani A.
第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13～10.15 国内
 8. miR-133 regulates Evi1 expression in AML cells as a potential therapeutic target.(口頭発表)
Yukihiro N, Ogiya D, Yamamoto H, Kurokawa M ,Ando K, Morishita K, Kotani A.
第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13～10.15 国内
 9. A case of Hodgkin lymphoma complicated by bilateral anterior subcapsular cataracts. (ポスター発表)
Ogiya D, Kojima M, Ohmachi K, Ogawa Y, Kawada H, Ando K, Kotani A.
第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13～10.15 国内
 10. 三次元培養化におけるホジキンリンパ腫細胞の遊走(口演発表)
保科貴広, 幸谷愛, 北村俊雄
第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.13～10.15 国内
EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to macrophages (招待講演)
Ai Kotani
第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.6～10.8 国内
 11. A single miRNA rescues EBF1 deficiency in B cell development partly through TGF-β pathway.
Kotaki R, Miyazono K, Kotani A. (English Oral Presentation)
第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.6～10.8 国内
 12. Analysis of the Essential Role of Macrophages in the Inflammatory Niche of EBV-

- associated Lymphoma. (ポスター発表)
Higuchi H, Kotani A.
第 75 回日本癌学会学術総会 2016.10.6～10.8 国内
13. 転写因子欠損を補完する miRNA による造血運命決定機構と白血病の新しい理解 (招待講演)
幸谷 愛
第 89 回日本生化学会大会 2016.9.25～27 国内
14. EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to macrophages (招待講演)
Ai Kotani
第 8 回日本 RNAi 研究会 2016/8/31～9/2 国内
15. miR-195 は転写因子 EBF1 の欠損による B 細胞分化能の欠失を補完できる(口演発表)
上滝隆太郎, 幸谷愛
第 8 回日本 RNAi 研究会 2016/8/31～9/2 国内
16. エクソソームを介した EBV 由来 miRNA のマクロファージへの輸送が EBV 陽性リンパ腫を引き起こす (ポスター発表)
樋口廣士, 幸谷愛
第 8 回日本 RNAi 研究会 2016/8/31～9/2 国内
17. アポトーシス細胞における RNA 分解機構の解析(ポスター発表)
緒方洵, 幸谷愛
第 8 回日本 RNAi 研究会 2016/8/31～9/2 国内
18. EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to macrophages. (Poster Presentation)
Kotani A.
Keystone Symposia : Exosomes/Microvesicles: Novel Mechanisms of Cell-Cell Communication (E4)
2016/6/17～6/22 Keystone, 国外
19. EBV infected B cells deliver exosome essential to lymphoma development and maintenance.
Keystone Symposia : B Cells at the Intersection of Innate and Adaptive Immunity (E3)
(Poster Presentation)
Kotani A.
2016/5/29～6/2 Stockholm, Sweden. 国外
20. Functional and comprehensive investigation of microRNA targeting Notch receptors.
(ポスター発表)
Nasu R, Okuyama K, Ohgiya D, Hozumi K, Murata A, Ando K, Kotani A.
第 14 回幹細胞シンポジウム 2016/5/20～5/21 淡路市 国内
21. A single miRNA rescues EBF1 deficiency in B cell development though TGF- β pathway.
(ポスター発表)
Kotaki R, Kotani A.
第 14 回幹細胞シンポジウム 2016/5/20～5/21 淡路市 国内

22. EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to macrophages. (Invited Speaker)
Kotani A.
2nd Bio-iST Symposium 2016. 2016/5/14 Kuala Lumpur, Malaysia. 国外
23. Macrophage Depletion Induces the Elimination of EBV+ Cells In Vivo. (Poster Presentation)
Higuchi H, Kotani A.
The 7th JSH International Symposium 2016. 2016/5/13~5/14 Awaji. 国内
24. EBV establishes the tumor microenvironment by exosome-mediated delivery of miRNA to macrophages. (Poster Presentation)
Yamakawa N, Kotani A.
Cold Spring Harbor Laboratory : Gene Expression & Signaling in the Immune System.
2016/4/26~4/30 Cold Spring Harbor, USA. 国外
25. Aoki T, Shiraki T, Matsumoto T, Sakuraoka Y, Kosuge T, Iso Y, Kato M, Ishizuka M, Shimoda M, Kubota K. Survival outcomes of cytoreductive surgery for advanced hepatocellular carcinoma. 口演, 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), February 20-24, 2016, Tokyo (国内)
26. Aoki T, Kubota K. International Consensus 2 "International Consensus on PNET": Consensus on determinants of tumor resection of pancreatic neuroendocrine tumors. 口演, IAP & JPS & AOPA 2016 in Sendai, August 4-7, 2016, Sendai (国内).
27. Aoki T. Pancreas & Biliary-S2 New Era of pNET: Classification, Diagnosis, and management: Drug Therapy for pNET. 口演, APDW 2016, November 2-5, 2016, Kobe (国内).
28. 青木 琢. 肝癌 vs 胆道癌 取り扱い規約 相克から止揚へ: 肝癌. 口演, 第 116 回日本外科学会定期学術集会, 2016 年 4 月 14-16 日, 大阪(国内).
29. 青木 琢, 白木孝之, 窪田敬一. 肝内多発肝細胞癌に対する肝切除術の意義. 口演, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016 年 4 月 21-23 日, 東京(国内).
30. Aoki T, Iso Y, Matsumoto T, Shiraki T, Sakuraoka Y, Kosuge T, Kato M, Ishizuka M, Shimoda M, Kubota K. Clinical outcomes of perihilar bile duct cancer patients: assessment of hepatic ductal margin status. 口演, 第 28 回日本肝胆膵外科学会, 2016 年 6 月 2-4 日, 大阪(国内).
31. 青木 琢, 山岸秀嗣, 白木孝之, 田中元樹, 松本尊嗣, 櫻岡佑樹, 小菅崇之, 加藤正人, 窪田敬一. 肝内胆管癌肝門浸潤と肝門部領域胆管癌肝実質浸潤の識別. 口演, 第 52 回日本肝癌研究会, 2016 年 7 月 1-2 日, 東京(国内).
32. 青木 琢, 松本尊嗣, 櫻岡佑樹, 鈴木隆志, 田中元樹, 清水崇行, 朴 景華, 白木孝之, 小菅崇之, 森 昭三, 加藤正人, 山岸秀嗣, 窪田敬一. 膵癌術前化学療法の治療効果. 口演, 第 21 回日本外科病理学会, 2016 年 9 月 2-3 日, 大宮(国内).
33. 青木 琢, 松本尊嗣, 田中元樹, 清水崇行, 朴 景華, 白木孝之, 櫻岡佑樹, 小菅崇之, 加藤正人, 石塚 満, 窪田敬一. 胆道癌に対する術後補助化学療法の現状. 口演, 第 52 回日本胆道学会学術集会, 2016 年 9 月 29-30 日, 新横浜(国内).

34. 青木 琢, 松本尊嗣, 櫻岡佑樹, 白木孝之, 小菅崇之, 加藤正人, 石塚 満, 窪田敬一. 膵癌に対する、切除を企図した術前化学療法の効果. 口演, 第 54 回日本癌治療学会, 2016 年 10 月 20-22 日, 横浜(国内).
35. 青木 琢, 白木孝之, 松本尊嗣, 田中元樹, 櫻岡佑樹, 小菅崇之, 加藤正人, 石塚 満, 窪田敬一. 進行・難治肝細胞癌に対する一次治療としての肝切除の意義の検討. ポスター, 第 24 回日本消化器関連学会週間(JDDW 2016), 2016 年 11 月 3-6 日, 神戸(国内).
36. 青木 琢, 白木孝之, 松本尊嗣, 田中元樹, 朴 景華, 櫻岡佑樹, 小菅崇之, 加藤正人, 石塚 満, 窪田敬一. 肝門部領域胆管癌に対する左側肝切除術式: 術式決定のプロセスと胆道再建法. 口演, 第 78 回日本臨床外科学会総会, 2016 年 11 月 24-26 日, 東京(国内)
37. 肝細胞癌の臨床経過を考慮したソラフェニブの有効性の検討 (口頭発表) 小笠原定久, 千葉哲博
第 52 回日本肝臓学会総会 2016/5/19~5/20 国内
38. 肝細胞癌における EZH1 および EZH2 の解析 (ポスター発表) 日下部裕子, 千葉哲博
第 20 回日本肝臓学会大会 2016/11/3~11/4 国内
39. メタボリック肝細胞癌の臨床経過: 各背景肝疾患との予後の比較検討 (口頭発表) 井上将法, 千葉哲博 第 41 回日本肝臓学会東部会 2016/12/8~12/9 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし