

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 肝炎等克服実用化研究事業 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) C型肝炎の新たな治療関連因子及び治癒後の病態進展・改善に関連する宿主因子等の同定を目指したゲノムワイド研究

(英語) Genome-wide research for identification of host factors associated with liver disease progression or improvement after hepatitis C virus eradication.

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 田中 靖人

所属 役職 氏名：(英語) Yasuhito Tanaka, Professor, Graduate School of Medical Sciences, Public University Corporation Nagoya City University

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) ヒト SNPs を用いたゲノムワイド関連研究

開発課題名：(英語) Genome-wide association study using human SNPs.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授 徳永 勝士

所属 役職 氏名：(英語) Katsushi Tokunaga, Professor, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

分担研究 (日本語) 肝線維化進行、発癌関連因子の検討

開発課題名：(英語) Analysis of factors associated with fibrosis progression and hepatocarcinogenesis.

研究開発分担者 (日本語) 武蔵野赤十字病院 消化器科部長 黒崎 雅之

所属 役職 氏名：(英語) Masayuki Kurosaki, Director Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital

分担研究 (日本語) IFN- λ 誘導 Lect2 の機能解析及び自然免疫応答の解明

開 発 課 題 名 : (英 語) Functional analysis of IFN- λ induced Lect2 for innate immunity.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人金沢大学医薬保健研究域保健学系 教授 本多 政夫

所属 役職 氏名: (英 語) Masao Honda, Professor, Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

分 担 研 究 (日本語) メタボローム解析による肝発癌関連因子の検討

開 発 課 題 名 : (英 語) Metabolome analysis for hepatocarcinogenesis related factors.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器・移植外科学 教授 島田 光生

所属 役職 氏名: (英 語) Mitsuo Shimada, Professor and Chairman, Department of Surgery, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

分 担 研 究 (日本語) HCV 感染及び治癒後の経時的な調節 RNA 変動とその意義

開 発 課 題 名 : (英 語) Chronological changes in the levels of regulatory RNAs before and after the eradication of HCV.

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 難治性疾患研究部 部長 小森 敦正

所属 役職 氏名: (英 語) Atsumasa Komori, Director and Division Chief, Department of Treatment for Intractable Disease, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

分 担 研 究 (日本語) HCV 感染と NASH 病態進展の違い

開 発 課 題 名 : (英 語) The difference of pathogenesis between HCV and NASH.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学 教授 中島 淳

所属 役職 氏名: (英 語) Atsushi Nakajima, Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

分 担 研 究 (日本語) ゲノムワイド DNA メチル化解析及び miRNA・遺伝子発現統合解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Genome-wide integration analyses of DNA methylation, miRNA and gene expression.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 TR 治験センター 准教授 野島 正寛

所属 役職 氏名: (英 語) Masanori Nojima, Associate Professor, Center for Translational Research, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

分 担 研 究 （日本語）次世代シーケンサーを用いた SVR 後発癌患者・非 B 非 C 肝癌患者における mRNA・microRNA 発現機能解析

開 発 課 題 名：（英 語）Genome-wide analysis of microRNA and messenger RNA expression in hepatocellular carcinoma without HBV/HCV infection using next generation sequencing.

研究開発分担者 （日本語）東北大学病院消化器内科 助教 小暮 高之

所属 役職 氏名：（英 語）Takayuki Kogure, Assistant Professor, Gastroenterology, Tohoku University Hospital

分 担 研 究 （日本語）SVR 後肝発癌に関連する miRNA・遺伝子発現解析

開 発 課 題 名：（英 語）Expression analysis of microRNAs in hepatocellular carcinoma after sustained virologic response.

研究開発分担者 （日本語）国立研究開発法人国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 外来研究員 内藤 寛

所属 役職 氏名：（英 語）Yutaka Naito, Research fellow, National Cancer Center Research Institute, Division of Molecular and Cellular Medicine

分 担 研 究 （日本語）C 型肝炎の治療効果・自然経過に関連する宿主要因の解析

開 発 課 題 名：（英 語）Analysis of host factors that affect treatment outcome in anti-HCV therapy and natural course after eradication of HCV.

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人北海道大学大学院医学研究科・消化器内科分野 特任助教 須田 剛生

所属 役職 氏名：（英 語）Goki Suda, Assistant Professor, Department of Gastroenterology and Hepatology/Graduate School of Medicine, Hokkaido University

分 担 研 究 （日本語）次世代シーケンスデータの解析とアノテーション

開 発 課 題 名：（英 語）Analysis and annotation of data from next generation sequencer.

研究開発分担者 （日本語）大学共同利用機関法人情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 生命情報研究センター 准教授 池尾 一穂

所属 役職 氏名：（英 語）Kazuho Ikeo, Associate Professor, Research Organization of Information and Systems, National Institute of Genetics, Center for Information Biology

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. 検体及び付帯情報の収集: これまでに全国 69 施設から約 7,000 検体の肝疾患患者からのゲノム DNA、血清（血漿、PBMC）及び付帯情報を収集した。肝組織（凍結、パラフィン）及び付帯情報の収集：HCV 関連肝癌・非癌部組織。HCV ステージ別の肝組織、NAFLD/NASH 組織もオミックス解析に活用した。

2. ゲノムワイド関連解析(GWAS)及び機能解析: 住民/病院コホートを対象とした C 型肝炎病態進展に関わる宿主因子の探索: (a) 肝発癌に関連する遺伝要因の同定: 年齢あるいは感染期間など背景を揃えた複数の住民コホートを対象として、GWAS により発癌に関連する遺伝要因を同定した。現在、台湾の住民コホートで検証中。(b) IFN 治療に伴う抑うつ (Matsunami K et al. PLoS ONE 2016)、扁平苔癬 (Nagao Y et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017) に関連した SNP をそれぞれ同定した。(c) **IFN 著効後の肝発癌 (SVR-HCC) に関連する遺伝要因を同定 (Matsuura K et al. Gastroenterology 2017)**: IFN 治療により HCV を排除した患者 (n=942) を対象とした GWAS により、SVR-HCC に関連する SNP rs17047200 を同定した (OR=2.37, $P=2.66 \times 10^{-8}$) (PCT/JP2017/13525: 田中・徳永)。この SNP は TLL1 遺伝子のイントロンに存在し、スプライシングバリエーションと関連していた。多変量解析の結果、この SNP は独立した SVR-HCC の危険因子であり、既報の危険因子を組み合わせることで肝線維化進展の有無別の発癌予測モデルを構築した。TLL1 は、①星細胞の活性化あるいは肝線維化進展に伴って強く誘導された。②コリン欠乏ラット (NASH 発癌モデル) において線維化進展と共に発現上昇した。③ヒト肝組織においても同様の傾向であり、線維化関連遺伝子の 1 つであることがわかった。(d) GWAS に基づく変異情報と遺伝子発現情報、文献情報などを用いた統合解析を行い、HCV 除去後肝癌の原因遺伝子の推定及び作用機構の推定モデルの作成を行った (池尾)。(e) DAA 治療後の肝線維化改善あるいは肝発癌と IL28B, PNPLA3, TLL1 SNPs などとの関連性について検討を開始した (黒崎)。(f) Lect2 による肝細胞の RIG-I 活性化には HGF の受容体 MET への結合が関与している可能性が示唆された (本多)。(g) 難治性腹水患者におけるトルバプタン治療効果に関与する複数の SNPs を GWAS により同定。Validation のための検体収集を継続。

3. エピゲノム解析を含むオミックス解析: (a) **癌部および非癌部肝組織を用いた包括的解析による肝発癌の宿主要因の同定**: ①網羅的 DNA メチル化情報を統合しウイルス感染の有無によるメチロームの相違、NAFLD や肥満など癌以外の肝疾患と癌症例背景肝のメチロームの相違を解析した (野島)。②DNA methylation マイクロアレイ (450 BeadChip) により癌部高メチル化遺伝子 TBX15 を同定し、肝細胞癌・癌部低発現が予後不良であることを証明した (島田)。③CHC 全症例間で肝前駆細胞関連遺伝子 (*EpCAM* 及び *Sox9*) と発現量が相関する“HCV 感染肝リモデリング関連遺伝子群”を抽出した (小森)。④線維化軽度 NAFLD と線維化高度 NAFLD において RNA シークエンスを行った結果、PAPLN、LBH、DPYSL3、JAG1 の遺伝子が線維化高度 NAFLD において発現上昇し、ミトコンドリアに関連する遺伝子が線維化高度 NAFLD において発現低下していることを報告した (中島)。(b) **肝癌に関連する血清バイオマーカーの同定**: ①HBV 肝癌、HCV 肝癌、NBNC 肝癌の血清・末梢血単核球細胞に共通して発現変動を認める microRNA を複数同定 (小暮)。②SVR 後肝発癌に関連する血清中 miRNA を 13 種類同定 (内藤)。③DAAs 治療後、肝線維化改善に関連する血清中の microRNA を複数同定 (須田)。④肝細胞癌肝切除術前・術後の血清網羅的 metabolome 解析により、肝切除術後有意に減少したトリプシン・ロイシン・バリンを発癌バイオマーカー候補として同定 (島田)。(c) **Microbiome 解析**: 腸内細菌叢に由来する C 型肝炎増悪因子を明らかにした。(d) 発癌母地としての **非癌部肝組織あるいは末梢血単核球 (PBMC) でのオミックス解析**: 病態進展に伴う miRNA を同定。さらに、約 20 年前の C 型慢性肝炎患者の凍結肝組織 (発癌した例 vs. 非発癌例) を用いた miRNA 解析を実施した。同時に、背景肝における HCV ゲノムの多様性を次世代シークエンスにて解析した (田中)。

1. Collection of specimen and clinical information: We collected genomic DNA from approximately 7,000 specimens of liver disease patients (mainly hepatitis C), along with serum (plasma, peripheral

blood mononuclear leukocyte (PBMC)) and clinical information so far from 69 facilities of the whole Japan. Additionally, we collected liver tissues (freeze, paraffin) including liver cancer and non-cancer tissues according to fibrosis stage, as well as liver tissues from NAFLD/NASH patients for Omics analyses.

2. Genome-wide association study (GWAS) and a functional analysis: The search of the host factor about HCV-related disease progression in population-based or hospital-based cohorts. (a) The identification of the genetic factor associated with liver carcinogenesis: In age-adjusted population-based cohort with similar HCV infection period, we identified genetic factors associated with hepatocellular carcinoma (HCC) by GWAS. Candidate single nucleotide polymorphisms (SNPs) are confirmed in an independent Taiwanese population-based cohort. (b) We identified candidate SNPs associated with interferon-induced depression (Matsunami K et al. PLoS ONE 2016), and HCV-related lichen planus (Nagao Y et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2017). (c) **GWAS identified *TLL1* variant associated with development of HCC after eradication of HCV infection (Matsuura K et al. Gastroenterology 2017):** We found a strong association between the SNP rs17047200, located within the intron of the toll-like receptor 1 gene (*TLL1*) on chromosome 4, and development of HCC; there was a genome-wide level of significance when the results of the GWAS and replication study were combined (odds ratio, 2.37; $P=2.66 \times 10^{-8}$) (PCT/JP2017/13525). Multivariate analysis showed rs17047200 AT/TT to be an independent risk factor for HCC (hazard ratio, 1.78; $P=.008$), along with male sex, older age, lower level of albumin, advanced stage of hepatic fibrosis, presence of diabetes, and higher post-treatment level of α -fetoprotein. Combining the rs17047200 genotype with other factors, we developed prediction models for HCC development in patients with mild or advanced hepatic fibrosis. Levels of *TLL1* mRNA in human hepatic stellate cells increased with activation. Levels of *TLL1* mRNA increased in liver tissues of rodents with hepatic fibrogenesis, compared with controls. Levels of *TLL1* mRNA increased in liver tissues of patients with progression of fibrosis. Gene expression levels of *TLL1* short variants, including isoform 2, were higher in patients with rs17047200 AT/TT. (d) Based on GWAS data, we conducted integrated analysis of gene expression profiles to identify the causal genes of target diseases also proposed the model of molecular mechanism. (e) The study is now ongoing to analyze genetic factors such as IL28B, PNPLA3 and *TLL1* SNP related to the decrease of liver stiffness and HCC development after HCV eradication by direct acting anti-virals (DAAs) therapy. (f) We evaluated how Lect2 activated RIG-I in hepatocytes, and found the binding of Lect2 to MET, well known receptor of HGF, might be involved in RIG-I activation. (g) The study is now ongoing to analyze genetic factors associated with the response of Tolvaptan, diuretic drug for decompensated liver cirrhosis. Samples for validation study are collected.

3. Omics analysis including the epigenetic analysis: (a) **Identification of the host factors associated with liver carcinogenesis by the comprehensive analysis using the liver cancer and non-cancer tissues:** a-1) Integrating comprehensive DNA methylation data cross-sectionally across different research, we are exploring differences in methylomes (genomic-wide methylation status) with/without the virus infection, between liver diseases other than cancer (such as NAFLD and obesity) and background liver in cancer cases. a-2) Genome-wide DNA methylation profiling indicates that hypermethylation and reduced expression of *TBX15* in tumor tissue represents a

potential biomarker for predicting tumor progression and poor survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). a-3) By the use of hepatic gene expression data set, the liver remodeling genes, that are co-expressed with *EpCAM* or *SOX9* during HCV infection, were identified. a-4) Of 1,777 genes differentially expressed between mild and advanced NAFLD, 4 hub genes (PAPLN, LBH, DPYSL3, and JAG1) overexpressed in advanced NAFLD. The genes related with mitochondrial function were downregulated in advanced NAFLD. (b) **Identification of serum biomarkers associated with liver carcinogenesis**: b-1) Several microRNAs in serum or PBMCs were identified to show up- or down-regulated in the three groups (HBV-, HCV-, NBNC-HCC). b-2) A comparison of expression profiles showed 13 miRNAs whose expression changes were statistically significant in patients with SVR-HCC comparing with patients who did not develop HCC after SVR. b-3) Several miRNAs were expressed only in the serum of patients with improvement of liver fibrosis after DAAs therapy. b-4) Three essential amino acids, such as trypsin, leucine and valine, were identified as the candidate of carcinogenic biomarkers, because those 3 serum amino acids were decreased after hepatic resection compared to before hepatic resection. (c) **Omics analysis in non-cancer tissue or PBMC**: Identification of miRNAs associated with disease progression. Using frozen liver tissues of CHC patients (cancer-causing samples vs. non-cancer approximately 20 years later), we carried out miRNA analysis and HCV genome analysis by next-generated sequencing.

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 6件、国際誌 36件)

1. Yasui Y, Abe T, Kurosaki M, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Nakakuki N, Takada H, Tamaki N, Suzuki S, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Hashiguchi A, Sakamoto M, Izumi N. Elastin Fiber Accumulation in Liver Correlates with the Development of Hepatocellular Carcinoma. PLoS One. 2016, 11, e0154558.
2. Nojima M, Matsui T, Tamori A, Kubo S, Shirabe K, Kimura K, Shimada M, Utsunomiya T, Kondo Y, Iio E, Naito Y, Ochiya T, Tanaka Y. Global, cancer-specific microRNA cluster hypomethylation was functionally associated with the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma. Mol Cancer. 2016, 15(1), 31.
3. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. Molecular Mechanism Underlying the Suppression of CPB2 Expression Caused by Persistent Hepatitis C Virus RNA Replication. Acta Med Okayama. 2016, 70(2), 75-88.
4. Iwahashi S, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Takasu C, Saito Y, Yamada S. Epithelial-mesenchymal transition-related genes are linked to aggressive local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. Cancer Lett. 2016, 375(1), 47-50.
5. Yamashita T, Horii R, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2016, 16(1), 338.

6. 結束貴臣, 今城健人, 本多靖, 小川祐二, 米田正人, 中島淳. microRNA-27b の臓器間連関からみた肥満・NAFLD 形成メカニズム. 消化と吸収. 2016, 38(2), 107-12.
7. Terashima T, Yamashita T, Takata N, Nakagawa H, Toyama T, Arai K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. *Hepatol Res*. 2016, 46(7), 650-6.
8. 本多靖, 米田正人, 中島淳. 特集 腸内細菌の臨床応用の可能性 腸内細菌と各種疾患 - 肝疾患. 週間日本医事新報. 2016, 4807, 39-47.
9. 中島淳. エディトリアル. 特集 NAFLD/NASH - 病態に基づいた診断、治療戦略 -. *Current Therapy*. 2016, 34(7), 7.
10. 米田正人, 今城健人, 齊藤聡, 中島淳. NAFLD/NASH の非侵襲的診断法 - エラストグラフィ -. *Current Therapy*. 2016, 34(7), 36-42.
11. 留野渉, 本多靖, 結束貴臣, 小川祐二, 今城健人, 藤田浩司, 米田正人, 齊藤聡, 中島淳. NAFLD/NASH の治験薬の開発状況. *Current Therapy*. 2016, 34(7), 72-7.
12. 留野渉, 川村充力, 藤田浩司, 今城健人, 馬渡弘典, 米田正人, 藤川博敏, 中島淳, 齊藤聡. HELLIP 症候群に合併した肝梗塞の 1 例. *肝臓*. 2016, 57(7), 334-44.
13. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*. 2016, 51(7), 741-7.
14. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep*. 2016, 6, 30939.
15. Tsunematsu S, Suda G,* Yamasaki K, Kimura M, Takaaki I, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Sakamoto N (*Corresponding author). Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des-gamma-carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016, in press.
16. Kawaguchi K, Honda M, Yamashita T, Okada H, Shirasaki T, Nishikawa M, Nio K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Jagged1 DNA Copy Number Variation Is Associated with Poor Outcome in Liver Cancer. *Am J Pathol*. 2016, 186(8), 2055-67.
17. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improved hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci*. 2016, 107(9), 1263-9.
18. Hashimoto S, Yatsushashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum

Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS One*. 2016, 11(9), e0163644.

19. Totani H, Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki N, Hagiwara S, Kinoshita S, Iio E, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S. The value of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictive marker for hepatitis C virus-related complications after systemic chemotherapy. *Int J Hematol*. 2016, 104(3), 384-91.
20. Matsuura K, De Giorgi V, Schechterly C, Wang RY, Farci P, Tanaka Y, Alter HJ. Circulating let-7 levels in plasma and extracellular vesicles correlate with hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2016, 64(3), 732-45.
21. Honda Y, Yoneda M, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Imajo K, Mawatari H, Fujita K, Hyogo H, Ueno T, Chayama K, Saito S, Nakajima A, Hotta K. The characteristics of non-obese NAFLD: Effect of genetic and environmental factors. *Hepato Res*, 2016, 46(10), 1011-8.
22. Tsukuda Y, Suda G*, Tsunematsu S, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Sho T, Maehara O, Shimazaki T, Kimura M, Morikawa K, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Sakamoto N (*Corresponding author). Anti-adipogenic and antiviral effects of l-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2016, in press.
23. Matsunami K, Nishida N, Kaneko N, Ikeo K, Toyo-Oka L, Takeuchi H, Matsuura K, Tamori A, Nomura H, Yoshiji H, Imamura M, Masaki N, Hayakawa T, Ide T, Shimada N, Ikeda F, Hino K, Nishiguchi S, Okuse C, Nojiri S, Sawamoto K, Tokunaga K, Joh T, Tanaka Y. Genome-Wide Association Study Identifies ZNF354C Variants Associated with Depression from Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One*. 2016, 11(10), e0164418.
24. Sugimoto K, Kim SK, Kim SR, Kobayashi M, Kato A, Morimoto E, Imoto S, Kim CW, Tanaka Y, Kudo M, Yano Y, Hayashi Y. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin Treatment for Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 2. *Dig Dis*. 2016, 34(6), 627-31.
25. Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, Kudo M, Terashita K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Yoshida J, Meguro T, Kimura M, Ito J, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Safety and efficacy of daclatasvir and asunaprevir in hepatitis C virus infected patients with renal impairment. *Hepato Res*. 2016, in press.
26. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. *J Clin Transl Hepatol*. 2016, 4(4), 320-7.
27. Nagao Y, Nishida N, Toyo-Oka L, Kawaguchi A, Amoroso A, Carrozzo M, Sata M, Mizokami M, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017, in press.
28. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. *Nucleic Acids Res*. 2017, in press.
29. Inoue T, Hmwe SS, Shimada N, Kato K, Ide T, Torimura T, Kumada T, Toyoda H, Tsubota A,

- Takaguchi K, Wakita T, Tanaka Y. Clinical Significance of Two Real-Time PCR Assays for Chronic Hepatitis C Patients Receiving Protease Inhibitor-Based Therapy. *PLoS One*. 2017, 12(1), e0170667.
30. Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol*. 2017, 52(1), 94-103.
 31. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y; Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-wide Association Study Identifies *TLL1* Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2017, in press.
 32. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa-Nagata N, Campbell JS, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, Sakai Y, Yamashita T, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget*. 2017, in press.
 33. Koizumi Y, Ohashi H, Nakajima S, Tanaka Y, Wakita T, Perelson AS, Iwami S, Watashi K. Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017, 114(8), 1922-7.
 34. Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Abe H, Asano T, Yoshizawa K, Okubo T, Chuganji Y, Aizawa Y, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K. Daclatasvir and asunaprevir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with chronic kidney disease. *Hepatol Res*. 2017, in press.
 35. Murakawa M, Asahina Y, Kawai-Kitahata F, Nakagawa M, Nitta S, Otani S, Nagata H, Kaneko S, Asano Y, Tsunoda T, Miyoshi M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka Y, Iijima S, Tsuchiya K, Izumi N, Tohda S, Watanabe M. Hepatic IFNL4 expression is associated with non-response to interferon-based therapy through the regulation of basal interferon-stimulated gene expression in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2016, in press.
 36. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y, Honda M, Tanaka M, Kato S, Matsuyama N, Yoshioka Y, Iwayama K, Tokuyama K, Akazawa N, Maeda S, Takekoshi K, Matsugo S, Noguchi N, Kaneko S, Takamura T. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med*. 2017, in press.

37. Davaadorj M, Saito Y, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Takasu C, Yamada S, Hiroki T, Yoshikawa M, Shimada M. Loss of Secreted Frizzled-Related Protein-1 expression is associated with poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017, 43(2), 344-50.
38. Naito Y, Yoshioka Y, Yamamoto Y, Ochiya T. How cancer cells dictate their microenvironment: present roles of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*. 2017, 74(4), 697-713.
39. Saito Y, Morine Y, Shimada M. Mechanism of impairment on liver regeneration in elderly patients: Role of hepatic stellate cell function. *Hepato Res*. 2017, in press.
40. Suda G, Ogawa K, Yamamoto Y, Katagiri M, Furuya K, Kumagai K, Konno J, Kimura M, Kawagishi N, Ohara M, Umemura M, Ito J, Izumi T, Nakai M, Sho T, Natsuzaka M, Morikawa K, Tsubota A, Shimada N, Iio E, Tanaka Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. *J Gastroenterol*. 2017, in press.
41. Iio E, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Eguchi Y, Atsukawa M, Tsubota A, Abe H, Kato K, Kusakabe A, Miyaki T, Matsuura K, Matsunami K, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Clinical Evaluation of Sofosbuvir/Ledipasvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1 with and without Prior Daclatasvir/Asunaprevir Therapy. *Hepato Res*. 2017, in press.
42. Yoshikawa M, Morine Y, Ikemoto T, Imura S, Higashijima J, Iwahashi S, Saito YU, Takasu C, Yamada S, Ishikawa D, Teraoku H, Takata A, Yoshimoto T, Shimada M. Elevated Preoperative Serum CEA Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Through the Epithelial-Mesenchymal Transition. *Anticancer Res*. 2017, 37(3), 1169-75.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease than transient elastography, Oral, Imajo K, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Nakajima A, The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/15, 国外.
2. Efficacy of glutathione for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: an open-label, multicenter, prospective study, Poster, Kessoku T, Sumida Y, Imajo K, Honda Y, Ogawa Y, Yoneda M, Ono M, Egushi Y, Nakajima A, Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD), The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/15, 国外.
3. The characteristics of non-obese non-alcoholic fatty liver disease: effect of genetic and environmental factors, Poster, Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Saito S, Nakajima A, The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/15, 国外.
4. The discrepancy between transcriptome and phenotype of non-alcoholic fatty liver disease:

- could its phenotype cross over to that of autoimmune hepatitis?, Poster, Komori A, Nagata K, Kugiyama Y, Bekki S, Uchida S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Abiru S, Yatsushashi H. The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/15, 国外.
5. Characteristics of fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A connection between endotoxin and NAFLD, Oral, Kessoku T, Imajo K, Honda Y, Ogawa Y, Kato T, Endo H, Wada K, Nakajima A, The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/16, 国外.
 6. Saturated fatty acid, palmitate, induced liver inflammation and fibrosis in vivo, Poster, Ogawa Y, Honda Y, Kessoku T, Tomeno W, Kato S, Imajo K, Mawatari H, Hujita K, Saito S, Nakajima A, The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/16, 国外.
 7. Efficacy of Daclatasvir/Asunaprevir for patients with chronic hepatitis C 1b complicated with renal insufficiency, Poster, Atsukawa M, Shimada N, Tsubota A, Abe H, Okubo T, Nakagawa A, Arai T, Itokawa N, Kondo C, Tanaka Y, Aizawa Y, Iwakiri K, The International Liver Congress 2016 (ILC) for the 51st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016/4/16, 国外.
 8. 非アルコール性脂肪肝炎の線維化進展に寄与する腸内細菌叢の検討, ワークショップ, 結束貴臣, 今城健人, 中島淳, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内.
 9. Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法の C 型肝炎合併透析患者に対する治療効果と安全性の検討, シンポジウム, 須田剛生, 工藤峰生, 坂本直哉, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/22, 国内.
 10. MRI を用いた非アルコール性脂肪肝炎の非侵襲的画像診断, ワークショップ, 今城健人, 斉藤聡, 中島淳, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/23, 国内.
 11. Genotype2 の C 型慢性肝疾患に対する SOF/RBV 併用療法の AFP, M2BPGi を含めた早期治療効果の検討, 口頭, 島田紀朋, 厚川正則, 田中靖人, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/23, 国内.
 12. C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療効果及び肝発癌の検討, パネルディスカッション, 飯尾悦子, 島田紀朋, 田中靖人, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19, 国内.
 13. 非 B 非 C 肝臓におけるクラスターマイクロ RNA のグローバルな癌特異的低メチル化と発現プロファイルへの影響, ポスター, 野島正寛, 松居剛志, 田守昭博, 久保正二, 調憲, 木村康一, 島田光生, 宇都宮徹, 近藤泰輝, 落谷孝宏, 田中靖人, 第 10 回日本エピジェネティクス研究会年会, 2016/5/19, 国内.
 14. SVR 発癌・治療最適化を考慮した DAA 併用療法前後の DAA 耐性ウイルス・発癌リスクマーカー変化の検討, シンポジウム, 須田剛生, 永坂敦, 坂本直哉, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内.

15. NAFLDにおける肝炎症表現型の多様性:非定型症例のトランスクリプトーム解析を通じて, 口頭, 小森敦正, 長田和義, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元悟, 佐伯哲, 長岡進矢, 山崎一美, 阿比留正剛, 伊東正博, 八橋弘, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内.
16. Host genetic factors in disease progression of chronic hepatitis C, Plenary Session, Tanaka Y, 2016 APASL Single Topic Conference on Hepatitis C, 2016/6/11, 国外.
17. C型肝炎は本当に克服できるのか?B型肝炎の再興は?, 教育講演(口頭), 田中靖人, 日本消化器病学会東海支部第 124 回例会 第 35 回教育講演会, 2016/6/18, 国内.
18. C型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療効果及びSVR後発癌例の検討, シンポジウム, 飯尾悦子, 野尻俊輔, 田中靖人, 日本消化器病学会東海支部第 124 回例会 第 35 回教育講演会, 2016/6/18, 国内.
19. ウイルス性肝炎の最新情報と今後の展開, 教育講演(口頭), 田中靖人, 日本内科学会東海支部主催 第 65 回生涯教育講演会, 2016/6/26, 国内.
20. 肝線維化マーカー M2BPGi 値の長期経過が追えた HCV 関連肝癌の 1 例, ポスター, 山崎一美, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元悟, 佐伯哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 八橋弘, 第 52 回日本肝癌研究会, 2016/7/1, 国内.
21. ウイルス性肝炎は今~C型肝炎の克服とB型肝炎の再興, 特別講演(口頭), 田中靖人, 第 33 回日本小児肝臓研究会, 2016/7/3, 国内.
22. ヒト非ウイルス性肝障害における肝内微少免疫環境;トランスクリプトームを用いた個別化解析, 口頭, 小森敦正, 林康平, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元悟, 佐伯哲, 長岡進矢, 山崎一美, 阿比留正剛, 伊東正博, 八橋弘, 第 23 回肝細胞研究会, 2016/7/8, 国内.
23. 腸管透過性を介した非アルコール性脂肪肝炎の病態進展における腸内細菌叢とエンドトキシンの関連性の検討, シンポジウム, 結束貴臣, 今城健人, 本多靖, 加藤孝征, 小川祐二, 留野渉, 嶋川真木, 田中良紀, 及川洋祐, 大野裕史, 白田春樹, 日暮琢磨, 遠藤宏樹, 米田正人, 斉藤聡, 和田孝一郎, 中島淳, 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 2016/7/14, 国内.
24. Analysis of dynamic change in serum low density lipoprotein cholesterol level during hepatitis C interferon-free treatment, Poster, Hashimoto S, Hayashi K, Kugiyama Y, Bekki S, Uchida S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Yatsushashi H, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国内.
25. Serum ADAMTS 13 antigen level is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with hepatitis C virus, Poster, Yamasaki K, Ikeda H, Bekki S, Kugiyama Y, Uchida S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Yatsushashi H, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, 国内.
26. Efficacy and safety of IFN-free direct acting antivirals therapy for patients with renal impairment, Oral, Suda G, Tsunematsu S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, 国内.
27. C型慢性肝炎治療前後の肝硬度改善に寄与する因子についての検討, パネルディスカッション, 留野渉, 中島淳, 斉藤聡, JDDW2016(第 20 回日本肝臓学会大会), 2016/11/3, 国内.
28. 血清 ALT, 血清 CK18 及び MRI の組み合わせにより NAFLD activity score を非侵襲的に診断する, ワークショップ, 今城健人, 斉藤聡, 中島淳, JDDW2016(第 20 回日本肝臓学会大会), 2016/11/3,

国内.

29. 治療困難症例を含めた慢性C型肝炎に対する治療戦略の検討, パネルディスカッション, 須田剛生, 山本義也, 坂本直哉, JDDW2016(第20回日本肝臓学会大会), 2016/11/3, 国内.
30. microRNA-27b を介した腸管由来のエンドトキシンと非アルコール性脂肪肝炎の関係性の in vivo 検討, ワークショップ, 結束貴臣, 今城健人, 中島淳, JDDW2016(第20回日本肝臓学会大会), 2016/11/3, 国内.
31. C型慢性肝疾患に対するLDV/SOF療法における血中LDL-Cholesterol値の変化に関する検討, ポスター, 橋元悟, 長田和義, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 佐伯哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 山崎一美, 小森敦正, 八橋 弘, JDDW2016(第20回日本肝臓学会大会), 2016/11/4, 国内.
32. Association between Liver stiffness measurement and serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein among Japanese patients with hepatitis B, C and NAFLD/NASH, Poster, Uchida S, Yamasaki K, Hayashi K, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Yatsushashi H, AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/12, 国外.
33. A liver-derived secretory protein, LECT2, enhances the innate immune response and suppresses HCV replication, Poster, Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Murai K, Misu H, Takamura T, Murakami S, Kaneko S, AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/13, 国外.
34. 非ウイルス性肝癌症例における肝硬度および肝内鉄沈着に関する検討, ワークショップ, 小川祐二, 今城健人, 中島淳, 第41回日本肝臓学会東部会, 2016/12/8, 国内.
35. 新規選択的PPAR α モジュレーター(SPPARM α) K-877の脂質・エネルギー代謝調節によるNASH病態改善作用, ワークショップ, 本多靖, 米田正人, 中島淳, 第41回日本肝臓学会東部会, 2016/12/9, 国内.
36. Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, Oral, Tokunaga K, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, 2016/12/15, 国外.
37. Suda G, Tsukuda Y, Ogawa K, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Sakamoto N, Poster, L-carnitin suppress hepatitis C virus assembly through anti-adpogenic effect, APASL (Asian Pacific Association for The Study of the Liver) 2017, 2017/2/18, 国外.
38. 徳永勝土, 口頭, 感染症とヒトの遺伝要因-肝炎と結核を例として, 国立感染症研究所学友会共催 シンポジウム「感染症とゲノム解析」, 2017/3/17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 神奈川県川崎市立長沢中学校の生徒を招いて、講義を行い、遺伝子解析の実習や教室見学を実施した, 徳永勝土, 2016/8/6, 国内.
2. なるほど!肝炎~肝がんにならないために~, 吉岡健太郎, 田中靖人, 石上雅敏, 中日健康フェア2016, 2016/9/4, 国内.
3. 知って得する肝炎の最新治療~ワクチンから治療まで, 田中靖人, 名古屋市立大学病院 平成28年度 第1回 肝臓病教室, 2016/10/26, 国内.

(4) 特許出願

1. 特願 2016-093483 号
2. PCT/JP2017/13525