

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) 肝炎等克服緊急対策研究事業

(英語) Program for and Clinical Research on Hepatititis

研究開発課題名：(日本語) 慢性肝炎・肝硬変・肝がんの遺伝子やバイオマーカーを含めた病態解明と各病態で求められる診療指針の開発と普及のための研究

(英語) Establishment for treatment strategy and expansion including molecular analysis and biomarker research in the patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma

研究開発担当者 (日本語) 武蔵野赤十字病院 院長 泉 並木

所属 役職 氏名：(英語) President of Musashino Red Cross Hospital, Namiki Izumi MD, PhD.

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型肝炎に対するHBs抗原陰性化を目指した診療指針の開発

開発課題名：(英語) Development of treatment strategy for clearance of HBs antigen in chronic hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 旭川赤十字病院 消化器科内科部長 長谷部 千登美

所属 役職 氏名：(英語) Chitomi Hasebe, Director of Department of Gastroenterology Asahikawa Red Cross Hospital

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 of department of Gastroenterology and Hepatology Musashino Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座

所属 役職 氏名：教授 朝比奈 靖浩

(英語) Yasuhiro Asahina, M. D., Ph. D. Professor of Tokyo Medical and Dental University

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学 消化器内科 助教 荘 拓也

所属 役職 氏名：(英語) Takuya Sho, Assistant Professor of Faculty of Medicine and Graduate School

of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology,
Hokkaido University

分担研究 (日本語) 経口抗ウイルス薬 DAA 併用療法の診療指針、不成功例の薬剤耐性変異の実施把握と次に行う治療指針

開発課題名: (英語) Treatment strategy with direct acting anti-virals (DAA) for the patients with chronic hepatitis including evaluation of resistance associated substitutions in the patients who failed to respond to protease inhibitor and NS5A inhibitor combination

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 of department of Gastroenterology and Hepatology Musashino Red Cross Hospital

研究開発分担者: (日本語) 京都第一赤十字病院消化器内科 副部長 木村浩之

所属 役職 氏名: (英語) Hiroyuki Kimura, Vice manager of Division of Gastroenterology Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大阪労災病院 副院長 平松 直樹

所属 役職 氏名: (英語) Naoki Hiramatsu, Assistant Director of Osaka Rosai Hospital

研究開発分担者: (日本語) 山梨大学大学院総合研究部・医学部附属病院 准教授 坂本 穰

所属 役職 氏名: (英語) Minoru Sakamoto, Associate professor of Graduate school of medical and nursing science, University of yamanashi

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座

所属 役職 氏名: 教授 朝比奈 靖浩

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学 消化器内科 助教 荘 拓也

所属 役職 氏名: (英語) Takuya Sho, Assistant Professor of Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine Department of Gastroenterology and Hepatology, Hokkaido University

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター国府台病院

肝炎・免疫研究センター・研究センター長 考藤 達哉

所属 役職 氏名: (英語) Tatsuya Kanto, Director General of The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター 主任研究員 杉山 真也

所属 役職 氏名: (英語) Masaya Sugiyama, Senior Researcher of National Center for Global Health and Medicine

分担研究 (日本語) C型肝炎症例のSVR後の肝発癌リスクの解析と診療指針の開発および普及

開発課題名: (英語) Analysis of risk factors developing hepatocellular carcinoma (HCC) after achieving sustained virologic response (SVR) and surveillance strategy for early detection

of HCC

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 of department of Gastroenterology and Hepatology Musashino Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大阪労災病院 副院長 平松 直樹

所属 役職 氏名: (英語) Naoki Hiramatsu, Assistant Director of Osaka Rosai Hospital

研究開発分担者: (日本語) 山梨大学大学院総合研究部・医学部附属病院 准教授 坂本 穰

所属 役職 氏名: (英語) Minoru Sakamoto, Associate professor of Graduate school of medical and nursing science, University of yamanashi

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 肝臓病態制御学講座

所属 役職 氏名: 教授 朝比奈 靖浩

(英語) Yasuhiro Asahina, M. D., Ph. D. Professor of Tokyo Medical and Dental University

研究開発分担者 (日本語) 長野赤十字病院 副院長 和田 秀一

所属 役職 氏名: (英語) Shuichi Wada, Vice Director Nagano Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大阪赤十字病院 消化器内科部長 大崎 往夫

所属 役職 氏名: (英語) OSAKI Yuki, Chief of Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka Red Cross Hospital

分担研究 (日本語) 難治性腹水に対するトルバプタン投与の診療指針開発

開発課題名: (英語) Effective treatment with tolvaptan for tense ascites with cirrhosis

研究開発分担者 (日本語) 明治薬科大学 病態生理学 客員研究員 佐々木 成

所属 役職 氏名: (英語) Sasaki Sei, Visiting scholar of Meiji Pharmaceutical University

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 of department of Gastroenterology and Hepatology Musashino Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 旭川赤十字病院 消化器科内科部長 長谷部 千登美

所属 役職 氏名: (英語) Chitomi Hasebe, Director of Department of Gastroenterology Asahikawa

研究開発分担者: (日本語) 松山赤十字病院 副院長 上甲 康二

所属 役職 氏名: (英語) Kouji Joko, Director/Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Vice-Director/Matsuyama Red Cross Hospital, Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

分担研究 (日本語) Intermediate stage 肝癌に対する診療指針の開発

開発課題名: (英語) Treatment strategy for intermediate stage of HCC

研究開発分担者: (日本語) 松山赤十字病院 副院長 上甲 康二

所属 役職 氏名: (英語) Kouji Joko, Director/Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases,

Vice-Director/Mtasyama Red Cross Hospita、Center for
Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

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 of department of Gastroenterology and
Hepatology Musashino Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 長野赤十字病院 副院長 和田 秀一

所属 役職 氏名: (英語) Shuichi Wada, Vice Director Nagano Red Cross Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大阪赤十字病院 消化器内科部長 大崎 往夫

所属 役職 氏名: (英語) OSAKI Yuki, Chief of Department of Gastroenterology and
Hepatology, Osaka Red Cross Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- (1) B型慢性肝炎症例で肝発癌関連因子を全国赤十字病院で解析し、HBVDNAが多いことと核酸アナログ治療中の症例ではHBs抗原量高値と肝硬変であることが有意であった。ペグインターフェロンによるsequential療法を施行し、HBs抗原が1/10に減少したのが29%、1/100に減少したのが13%、HBs抗原が検出せなくなったのが7%であった。テノホビル内服では、HBs抗原の低下が得られたのは、HBe抗原陽性者であり、HBs抗原量が多いまたはHBVDNA量が高い症例であった。
- (2) ゲノタイプ1b型に対してインターフェロンフリー治療成績を集計し、ダクラタスビル(DCV) + アスナプレビル(ASV)ではSVR率は89.1%(484/543)であった。ゲノタイプ2型に対してソホスビル(SOF)とリバビリンによる12週間の治療が行われた646例を集計し、SVR率は97.4%であった。治療不成功の要因として肝硬変であることとインターフェロン治療で無効であったことがあげられた。ゲノタイプ1型に対してSOF/レジパスビル(LDV)による12週間の治療が行われた1,550例が集計され、SVR率は98.4%であった。不成功の要因として、Y93Hの耐性変異を有していた場合にSVR率が2.1%低下していた。ゲノタイプ1b型でY93Hを有する例を除外してオンビタスビル(OBV)/パリタプレビル(PTV)による12週間の治療が行われた144例では、全例SVRを獲得しており、治療前の薬剤耐性変異を調べて薬剤選択をすることの重要性が確認された。前治療のDCV/ASVで不成功となった症例が全国都道府県の肝疾患診療連携拠点病院と全国赤十字病院から846例が集計された。不成功後にはL31とY93のsignature変異が高頻度に出現しており、Y93HとL31Mの二重耐性になっているのが64%を占めていた。また、DAA治療歴がない場合にはみられないP32欠損やA92Kなど不成功特有の変異がそれぞれ18例、16例にみられた。これらのうち、295例でSOF/レジパスビル(LDV)による12週間の再治療が行われ、不成功率が36%であった。再治療不成功例は、治療数量5週目以降の再燃が17%を占めていた。肝硬変合併やインターフェロン治療歴は不成功とは関連しておらず、初回のDCV/ASV治療によるブレイクスルーと陰性化しないことが不成功に関与する因子であった。耐性変異のうち、L31、P32、A92、Y93の耐性変異が不成功と密接に関連しており、この4か所のうち変異数が多いほど再治療が不成功となっていた。したがって、再治療前にHCVの薬剤耐性変異を測定して、用いる薬剤を適切に選択することが重要な課題である。
- (3) SVR後の肝発癌関連因子を解析し、年齢60歳以上、男性、血小板低値またはF3-4の肝線維化進展とSVR時のAFP 5.2ng/ml以上が独立危険因子で、危険因子保有数別に肝発癌率が層別できた。
- (4) 腹水を有する肝硬変患者にトルバプタンを投与した場合、投与後の尿浸透圧の低下と尿中アクアポ

リン2 (AQP2)排泄の低下が密接に関連しており、投与4時間後に尿AQP2が検出感度未満に低下する例で1週間の体重減少効果が良かった。

(5) Intermediate stage 肝細胞癌に対して TACE を行なうと、腫瘍径と腫瘍個数を加えた up to 7 基準によって downstage や Child-Pugh B への進展の指標として有用であった。

・ 研究開発分担者による報告

研究開発代表者： 武蔵野赤十字病院 院長 泉並木、分担者 明治薬科大学 佐々木成

尿中 AQP2 測定用の ELISA キットの臨床使用に当たって、測定値の再現性向上のための尿の前処置法を開発し、その実験根拠も発表した。

・ 英文

(1) Risk factors for developing hepatocellular carcinoma (HCC) were analyzed in the patients with chronic hepatitis B, which revealed high plasma HBVDNA level was closely associated. In the patients treated by nucleoside analogue, HBs antigen level and advanced fibrosis were identified as risk factors for the development of HCC. In the patients in whom sequential treatment with peg-interferon, decrease of HBs antigen level was observed less than 10% in 29% of them, and HBs antigen loss was defined in 7% of them. In the patients treated by tenofovir, decrease of HBs antigen level was observed in HBe antigen positive group, as well as high HBs antigen and HBVDNA levels before treatment.

(2) The effects of direct acting anti-virals (DAAs) for the patients with hepatitis C infection was evaluated including a large number of the patients from nationwide Red Cross Hospital Group. Sustained virologic response (SVR) was achieved in 89.1% in 543 patients with genotype 1b treated by daclatasvir (DCV) and asunaprevir (ASV), and 10.9% of them failed to respond. In the 646 patients with genotype 2 infection, SVR rate was 97.4% treated by sofosbuvir (SOF) plus ribavirin for 12 weeks. Advanced fibrosis of the liver and previous non-response to interferon were associated with treatment failure. In the patients with genotype 1 infection, SVR was achieved in 98.4 % of them treated by SOF plus ledipasvir (LDV) for 12 weeks. Baseline Y93H mutation of NS5A region of HCV RNA was associated with treatment failure. Ombitasvir (OBV) and paritaprevir (PTV) with ritonavir combination treatment for genotype 1b was carried out in 144 patients after excluding the patients having baseline Y93H resistance-associated substitution (RAS), and 100 % SVR was achieved. Therefore, it is an important issue that appropriate DAA should be chosen after careful evaluation of RAS. RAS was analyzed by direct sequencing method in 846 patients who failed to previous DCV / ASV from each prefecture central care hospital for hepatitis and Red Cross hospitals. Signature mutation of Y93 and L31 was observed more frequently compared to baseline. Both RAS of Y93H and L31M was detected in 64% in the failure patients. P32 deletion and A92K substitution was detected in 18 and 16 patients, respectively which was rarely detected at baseline. SOF and LDV combination treatment for 12 weeks was carried out in 295 patients who failed to previous DCV / ASV, which revealed 36 % failure rate. Frequency of RAS including L31, P32, A92 and Y93 was associated with treatment failure.

(3) Risk factors for developing HCC even after achieving SVR by interferon-based regimen were

analyzed including 1,050 patients from all Japan Red Cross hospitals. Age older than 60 years, male gender, low platelet count and AFP higher than 5.2 ng /ml at achieving SVR were identified as independent risk factors. The patients were stratified into three groups into low, intermediate and high risk of developing HCC according to the number of risk factors.

- (4) In the patients with tense ascites due to liver cirrhosis, predictive factors for the response to tolvaptan were analyzed. Reduction of urinary aquaporin 2 (AQP2) was closely associated with decrease of urinary osmolality and body weight change during 1 week treatment.
- (5) For the patients with intermediate stage of HCC, up-to-seven criteria was identified to be useful for down staging after TACE and it indicated a risk factor for deterioration of liver function of Child-Pugh B.

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 2 件、国際誌 72 件)
 1. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: a Japanese nationwide survey. *Hepatology* 2017; Apr 24. Doi: 10. 1002/hep.29225.
 2. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, Hui AJ, Lim YS, Mehta R, Janssen HL, Acharya SK, Flaherty JF, Masetto B, Cathcart AL, Kim K, Gaggar A, Subramanian GM, McHutchison JG, Pan CQ, Brunetto M, Izumi N, Marcellin P. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 Nov; 1(3):196-206.
 3. Komiyama Y, Kurosaki M, Nakanishi H, Takahashi Y, Itakura J, Yasui Y, Tamaki N, Takada H, Higuchi M, Gotou T, Kubota Y, Takaura K, Hayashi T, Oh W, Okada M, Enomoto N, Izumi N. Prediction of diuretic response to tolvaptan by a simple, readily available spot urine Na/K ratio. *PLoS One*. 2017 Mar 31;12(3):e0174649. Doi: 10.1371/journal.pone.0174649. eCollection 2017.
 4. Tamaki N, Kuno A, Matsuda A, Tsujikawa H, Yamazaki K, Yasui Y, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Korenaga M, Mizokami M, Kurosaki M, Sakamoto M, Narimatsu H, Izumi N. Serum *Wisteria floribunda* agglutinin-positive sialylated mucin 1 as a marker of progenitor/biliary features in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017; Mar 21;7(1):244. Doi: 10.1038/s41598-017-00357-8.
 5. Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan. Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2017 Feb 21. Doi: 10/1007/s00535-017-1321-6.
 6. Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, Orito E, Joko K, Kojima Y, Kimura H, Uchida Y, Hasebe C, Asahina Y, Izumi N; Japanese Red Cross Hospital Liver Study Group. Hepatitis B surface antigen reduction by swiching from long-term nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon. *J Viral Hepat*. 2017 Feb 15. Doi: 10.1111/jvh.12691.
 7. 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;152:1383-1394.
8. 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 Dec 30. Doi: 10.1002/jmv.24763.
 9. Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res* 2016; 46:129-165.
 10. Itakura J, Kurosaki M, Hasebe C, Osaki Y, Joko K, Yagisawa H, Sakita S, Okushin H, Satou T, Hisai H, Abe T, Tsuji K, Tamada T, Kobashi H, Mitsuda A, Ide Y, Ogawa C, Tsuruta S, Takaguchi K, Murakawa M, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Complex pattern of resistance-associated substitutions of hepatitis C virus after daclatasvir/asunaprevir treatment failure. *PLoS One* 2016. Oct 24;11(10): e0165339. Doi: 10.1371/journal.pone.0165339.
 11. Yasui Y, Abe T, Kurosaki M, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Nakakuki N, Takada H, Tanaki N, Suzuki S, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Hashiguchi A, Sakamoto M, Izumi N. Elastin fiber accumulation in liver correlates with development of hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2016; Aug 15; 11(8)e0160133. Doi:10.1371/journal.pone.0160133..
 12. Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, Takahashi Y, Itakura J, Suzuki S, Yasui Y, Tamaki N, Nakakuki N, Takada H, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Takaura K, Hayashi T, Kuwabara K, Sasaki S, Izumi N. Urinary excretion of water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites. *J Gastroenterol* 2016;51:620-7.
 13. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Yasui Y, Higuchi M, Yoshida T, Komiyama Y, Takada K, Hayashi T, Kuwabara K, Nakakuki N, Takada H, Ueda M, Tamaki N, Suzuki S, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Novel pretreatment scoring incorporating C-reactive protein to predict overall survival in advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib treatment. *Liver Cancer* 2016; 5:257-268.
 14. Takada H, Tsuchiya K, Yasui Y, Nakakuki N, Tamaki N, Suzuki S, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N. Irregular vascular pattern by contrast-enhanced ultrasonography and high serum lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein level predict poor outcome after successful radiofrequency ablation in patients with early-stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5:3111-3120.
 15. Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominancy on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J Med Virol* 2017 89:99-105.
 16. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Kaneko S, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016;65:938-43.
 17. Joko K, Goto T, Watanabe H, Mitsuda A, Uchida Y, Hasebe C, Tsuruta S, Kimura H, Koike T, Akamatsu T, Mashiba T, Ochi H, Nakamura Y, Tsuchiya K, Kurosaki M, Izumi N. Effects of antiviral therapy for hepatitis C following treatment of hepatocellular carcinoma: survey findings of the Japanese Red Cross Liver Study Group. *Hepatol Res* 2016;46:251-8.
 18. Kudo M, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2016;5:190-7.
 19. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Yasui Y, Higuchi M, Yoshida T, Komiyama Y, Takaura K, Hayashi T, Kuwabara K, Nakakuki N, Takada H, Ueda M, Tamaki N, Suzuki S, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. Novel pretreatment scoring incorporating C-reactive

- protein to predict overall survival in advanced hepatocellular carcinoma with sorafenib treatment. *Liver Cancer* 2016; 5:257-268.
20. Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of locoregional treatment for hepatocellular carcinoma with advanced liver cirrhosis. *Liver Cancer* 2016;5:175-89.
 21. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsuhashi H, Ido A, Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N, Yokosuka O. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 2016 in press.
 22. Mizokami M, Dvory-Sobol H, Izumi N, Nishiguchi S, Doehle B, Svarovskaia ES, De-Oertel S, Knox S, Brainard DM, Miller MD, Mo H, Sakamoto N, Takehara T, Omata M. Resistance analysis of Japanese hepatitis C-infected patients receiving sofosbuvir or ledipasvir/sofosbuvir containing regimens in phase 3 studies. *J Viral Hepatit* 2016;23:780-8.
 23. Kudo M, Ikeda M, Takayama T, Numata K, Izumi N, Furuse J, Okusaka T, Kadoya M, Yamashita S, Ito Y, Kokudo N. Safety and efficacy of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice: a subgroup analysis of GIDEON. *J Gastroenterol* 2016;51:1150-60.
 24. Kudo M, Izumi N, Ichida T, Ku Y, Kokudo N, Sakamoto M, Takayama T, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res* 2016;46:372-90.
 25. Nakanishi H, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura J, Ueda K, Suzuki S, Yasui Y, Tamaki N, Nakakuki N, Takada H, Ueda M, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Izumi N. Pretreatment gastric lavage reduces postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms. *PLoS One* 2016 Feb 12;11(2):e0149235. Doi: 10.1371/journal.pone.0149235.
 26. Sakamoto Y, Kokudo N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Ku Y, Kudo M, Takayama T, Nakashima O; Liver Cancer Study Group of Japan. Proposal of a new staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: Analysis of surgical patients from a nationwide survey of the liver cancer study group of Japan. *Cancer* 2016;122:61-70.
 27. Nitta S, Asahina Y, Matsuda M, Yamada N, Sugiyama R, Masaki T, Suzuki R, Kato N, Watanabe M, Wakita T, Kato T. Effects of Resistance-Associated NS5A Mutations in Hepatitis C Virus on Viral Production and Susceptibility to Antiviral Reagents. *Sci Rep* 2016; 6: 34652.
 28. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Sugiyama M, Mizokami M, Shimotohno K, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell line as a new model for host interaction with hepatitis B virus. *Sci Rep* 2016; 6:29358.
 29. Taniguchi M, Tasaka-Fujita M, Nakagawa M, Watanabe T, Kawai-Kitahata F, Otani S, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Nitta S, Murakawa M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Mori K, Yagi S, Kakinuma S, Asahina Y, Watanabe M. Evaluation of Interferon Resistance in Newly Established Genotype 1b Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 5-11.
 30. Kawai-Kitahata F*, Asahina Y*, Tanaka S, Kakinuma S, Murakawa M, Nitta S, Watanabe T, Otani S, Taniguchi M, Goto F, Nagata H, Kaneko S, Tasaka-Fujita M, Nishimura-Sakurai Y, Azuma S, Itsui Y, Nakagawa M, Tanabe M, Takano S, Fukasawa M, Sakamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Watanabe M. Comprehensive analyses of mutations and hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma with clinicopathological features. *These authors contributed equally to this study. *J Gastroenterol* 2016; 51: 473-86. doi: 10.1007/s00535-015-1126-4.
 31. Azuma S, Asahina Y, Nishimura-Sakurai Y, Kakinuma S, Kaneko S, Nagata H, Goto F, Ootani S, Kawai-Kitahata F, Taniguchi M, Murakawa M, Watanabe T, Tasaka-Fujita M,

- Itsui Y, Nakagawa M, Watanabe M. Efficacy of additional radiofrequency ablation after transcatheter arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2016; 46: 312-9. doi: 10.1111/hepr.12566.
32. Asahina Y, Izumi N, Hiromitsu K, Kurosaki M, Koike K, Suzuki F, Takikawa H, Tanaka A, Tanaka E, Tanaka Y, Tsubouchi H, Hayashi N, Hiramatsu N, Yotsuyanagi H. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2016 update for genotype 1 and 2. *Hepatol Res* 2016; 46: 129-165.
33. Asahina Y and Watanabe M. Need for appropriate programs for prevention of hepatitis B infection: lessons from the latest nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 12-13.
34. Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. The impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol*. 2016 Oct;88(10):1776-84.
35. Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res*. 2016 Sep;46(10):1002-10.
36. Morishita N, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Iio S, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Yamada Y, Ito T, Inada M, Katayama K, Yabuuchi I, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Ultra-deep sequencing analysis of resistance-associated variants during retreatment with simeprevir-based triple therapy after failure of telaprevir-based triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* (in press)
37. S. Sasaki, Y. Saijo, Y. Ohmoto, F. Iwata, D. Koga, K. Katsuragi, Alkali treatment stabilizes fluctuations of urine AQP2 values measured by ELISA, *Clin Exp Nephrol*, 20, 450-5, 2016.
38. M. Nameta, Y. Saijo, Y. Ohmoto, K. Katsuragi, K. Yamamoto, T. Yamamoto, K. Ishibashi, S. Sasaki, Disruption of Membranes of Extracellular Vesicles Is Necessary for ELISA Determination of Urine AQP2: Proof of Disruption and Epitopes of AQP2 Antibodies, *Int J Mol Sci*, 17, E1634, 2016.
39. Yamagiwa Y, Asano M, Kawasaki Y, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Mizokami M, Masaki N. Pretreatment serum levels of interferon-gamma-inducible protein-10 are associated with virologic response to telaprevir-based therapy. *Cytokine*. 2016 Dec;88:29-36.
40. 大野彰久、眞柴寿枝、青野通子、丹下和洋、越智裕紀、武智俊治、横田智行、上甲康二：皮疹の増悪

を契機に診断しえた早期梅毒性肝炎の一例 肝臓 57(9):481-486, 2016.

41. 本村貴志、福島雄二、戸島剛男、横田智行、大城由美、西崎 隆：肝静脈根部の再発性転移性肝癌に対し全肝阻血（THVE）下に横隔膜・肝上部下大静脈合併肝右上区域切除術を施行した 1 例 手術 70(6):815-819, 2016.
42. Orito E, Hasebe C, Kurosaki M, Osaki Y, Joko K, Watanabe H, Kimura H, Nishijima N, Kusakabe A, Izumi N, Japanese Red Cross Liver Network. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis B virus patients during nucleoside/nucleotide analog therapy. *Hepatol Res* 2015;45:872-9.
43. Itakura J, Kurosaki M, Higuchi M, Takada H, Nakakuki N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N, Izumi N. Resistance-associated NS5A variants of hepatitis C virus are susceptible to interferon-based therapy. *PLoS One* 2015; Sep 14; 10(9):e0138060. Doi:10.1371/journal.pone.0138060.
44. Itakura J, Kurosaki M, Takada H, Nakakuki N, Matsuda S, Gondou K, Asano Y, Hattori N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N. Izumi N. Naturally occurring, resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants are linked to interleukin-28B genotype and are sensitive to interferon-based therapy. *Hepatol Res* 2015; 45:E115-21.
45. Tamaki N, Kurosaki M, Higuchi M, Takada H, Nakakuki N, Yasui Y, Suzuki S, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Ogawa S, Tanaka Y, Asahina Y, Izumi N. Genetic polymorphisms of IL28B and PNPLA3 are predictive for HCV related rapid fibrosis progression and identify patients who require urgent antiviral treatment with new regimens. *PLoS One* 2015; Sep 9; 10(9):e0137351. Doi: 10.1371/journal.pone.0137351.
46. Cheng AL, Kang YK, He AR, Lim HY, Ryoo BY, Hung CH, Sheen IS, Izumi N, Austin T, Wang Q, Greenberg J, Shiratori S, Beckman RA, Kudo M. Safety and efficacy of tigratuzumab plus sorafenib as first-line therapy in subjects with advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 randomized study. *J Hepatol* 2015; 63:896-904.
47. Lu L, An Y, Zou J, Gu L, Zhao Z, Zhang X, Li C, Kurihara C, Hokari R, Itakura J, Kurosaki M, Izumi N, Fu Y, Nakano T, Kato T, Negro F, Chen G. The evolutionary patterns of hepatitis C virus subtype 2a and 6a isolates linked to an outbreak in China in 2012. *Virology* 2015;485:431-8.
48. Shakado S, Sakisaka S, Chayama K, Okanoue T, Toyoda J, Izumi N, Matsumoto A, Takehara T, Ido A, Hiasa Y, Yoshioka K, Nomura H, Ueno Y, Seike M, Kumada H. Alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy-prothrombin at twenty-four weeks after interferon-based therapy predict hepatocellular carcinoma development. *World J Hepatol* 2015;7:2757-64.
49. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura H, Ide T, 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. 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, randomized, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:645-53.
50. Tanaka T, Kurosaki M, Lilly LB, Izumi N, Sherman M. Identifying candidates with favorable prognosis following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Data mining analysis. *J Surg Oncol* 2015; 112:72-9.
51. Kokudo N, Hasegawa K, Ahahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, Uemoto S, Kaneko S, Kawasaki S, Ku Y, Kudo M, Kubo S, Takayama T, Tateishi R, Fukuda T, Matsui O, Matsuyama Y, Murakami T, Arii S, Okazaki M, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015;Jan;45(2). Doi:10.1111/hepr.12464.

52. Tamaki N, Kurosaki M, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Mizokami M, Narimatsu H, Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2015; 45:E82-88.
53. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2015;50:894-902.
54. Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Gondo K, Asano Y, Hattori N, Tamaki N, Suzuki S, Yasui Y, Hosokawa T, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1540-3.
55. Tanaka T, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Tamura S, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kurosaki M, Izumi N, Kokudo N. Use of simeprevir following pre-emptive pegylated interferon/ribavirin treatment for recurrent hepatitis C in living donor liver transplant recipients: a 12-week pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22:144-50.
56. Takahashi Y, Kurosaki M, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Izumi N. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk of systemic complications. *Hepatology* 2015; 45:667-75.
57. Hayashi N, Mobashery N, Izumi N. Vaniprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase II study. *J Gastroenterol* 2015; 50:238-48.
58. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α 2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatology* 2015; 45:501-13
59. Takeda H, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuchiya K, Joko K, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N. Japanese Red Cross Liver Study Group. Proposal of Japan Red Cross score for sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;45:E130-40.
60. Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens* 2015;86:406-12.
61. Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata K, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohsaki Y, Kumada H; Peretinoin study group. Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol* 2015;50:667-74.
62. 林秀美, 澤田康司, 長谷部拓夢, 中嶋駿介, 阿部真美, 細木弥生, 大竹孝明, 藤井常志, 藤谷幹浩, 高後 裕, 長谷部千登美. 保存的治療にて救命し得たラミブジン誘発横紋筋融解症合併B型慢性肝炎急性増悪の一例. *肝臓* 2015 ; 56 : 341-347
63. 細木弥生, 林秀美, 澤田康司, 阿部真美, 藤井常志, 長谷部千登美. A型重症急性肝炎の経過中に溶血性貧血とサイトメガロウイルスの再活性化をきたした一例. *肝臓* 2015 ; 56 : 65-72
64. Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*; 2014; 120:229-37.
65. Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatology* 2014; 44:1047-55.
66. Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M,

- Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014; 49:1152-62.
67. Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2014; 44:720-7.
68. Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. *Hepatol Res* 2014; 44:319-26.
69. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M. Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 1160 Cases From a Nationwide Survey. *Ann Surg* 2014;
70. Izumi N. Efficacy of daclatasvir in hepatitis C virus. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014; 12:1025-31.
71. Nishikawa H, Osaki Y, Endo M, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N; Japanese Red Cross Liver Study Group. Comparison of standard-dose and half dose sorafenib therapy on clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in field practice: A propensity score matched analysis. *Int J Oncol* 2014;45:2295-302.
72. Nishikawa H, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Osaki Y, Izumi N; Japanese Red Cross Liver Study Group. Sorafenib therapy for BCLC stage B/C hepatocellular carcinoma; clinical outcome and safety in aged patients: a multicenter study in Japan. *J Cancer* 2014;7:499-509.
73. Kikuchi K, Akiba T, Nitta K, Masakane I, Ando R, Izumi N, Atsukawa M, Yamazaki C, Kato F, Hotta N, Tominaga Y, Orito E, Hora K, Nagasawa M, Kasahara H, Kawaguchi M, Kimura H, Ikebe N, Kawanishi H, Moriishi M, Shigemoto K, Harada T, Hirakata H, Watanabe H, Nosaki T, Tsubouchi H, Imawari M, Akizawa T. Multicenter study of pegylated interferon α -2a monotherapy for hepatitis C virus-related patients on hemodialysis: REACH study. *Ther Apher Dial* 2014;18:603-11.
74. Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M. Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J gastroenterol Hepatol* 2014;29:1996-2005.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Impact of resistance-associated substitutions (RASs) on the selection and the efficacy of interferon-free DAA therapies in genotype 1: interim analysis from large scale nation-wide study by Japanese Red Cross Liver Study Group** M Kurosaki, J Itakura, N Izumi AASLD 2016 HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 104A 口頭 国外
2. **Complex Pattern of Resistance-Associated Substitutions of Hepatitis C Virus after Treatment failure of Interferon-Free Daclatasvir plus Asunaprevir regimen** J Itakura, M Kurosaki, N Izumi AASLD 2016 HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 104A 口頭 国外
3. **Serum Wisteria Floribunda agglutinin-positive sialylated mucin 1 as a biomarker of hepatic progenitor cell/biliary features in hepatocellular carcinoma and of recurrence after curative therapy** N. Tamaki, A. Kuno, A. Matsuda, H. Tsujikawa, K. Yamazaki, Y. Yasui, M. Mizokami, M.

- Kurosaki, M. Sakamoto, H. Narimatsu, N. Izumi ILC 2017 Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | S617
ポスター 国外
4. **Serum hepatocyte growth factor (HGF) is a potential marker for baseline liver function and its early deterioration in patients treated with sorafenib** Y. Yasui, M. Kurosaki, K. Tsuchiya, W. Wang, M. Okada, Y. Kubota, T. Goto, Y. Komiyama, M. Higuchi, K. Takaura, T. Hayashi, H. Takada, N. Tamaki, H. Nakanishi, J. Itakura, N. Izumi ILC 2017 Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | S632 ポスター 国外
 5. **Direct acting antivirals did not increase early recurrences after curative treatment of HCV related hepatocellular carcinoma in comparison with IFN-based treatment** Y. Yasui, M. Kurosaki, W. Wang, M. Okada, Y. Kubota, T. Goto, Y. Komiyama, M. Higuchi, K. Takaura, T. Hayashi, H. Takada, N. Tamaki, K. Tsuchiya, H. Nakanishi, J. Itakura, N. Izumi ILC 2017 Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | S748 ポスター 国外
 6. Masaki N, Korenaga M, Yanase M, Nozaki Y, Mikami S, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Kanto T, Mizokami M. Effects of interferon-free treatment on serum cholesterol levels are different between the two sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients. AASLD The Liver Meeting 2016. Boston, USA. 2016.11.11-15. ポスター 国外
 7. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木. DCV/ASV 治療不成功の薬剤耐性変異、再治療の状況、および SOF/LDV による再治療の成績：全国多施設共同研究 第 103 回日本消化器病学会総会シンポジウム 7 口頭 2017.4.20. 東京
 8. 樋口麻友、黒崎雅之、泉並木. MR elastography による肝硬度測定とその臨床的有用性 第 103 回日本消化器病学会総会ワークショップ 12 口頭 2017.4.20 東京
 9. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 進行肝癌ソラフェニブ治療例の予後予測の検討 第 103 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 10 口頭 2017.4.20. 東京
 10. 板倉潤、黒崎雅之、泉並木. B 型肝炎治療薬の効果比較—エンテカビル先行投与テノホビル導入症例における検討— 第 103 回日本消化器病学会総会パネルディスカッション 8 口頭 2017.4.22. 東京
 11. **Pre-treatment and on-treatment predictors for the efficacy of tolvaptan in the treatment of refractory ascites due to cirrhosis** Y Komiyama, H Nakanishi, M Kurosaki M Okada, W Ou, M Higuchi, K Takaura, T Hayashi, H Takada, N Tamaki, Y Yasui, J Itakura, N Izumi AASLD 2016 HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 1031A ポスター 国外
 12. **The Usefulness of WFA–M2BP for predicting gastroesophageal varices and liver related events in HCV-related cirrhosis.** T Hayashi, N Tamaki, M Kurosaki, N Izumi AASLD 2016 HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 842A ポスター 国外
 13. Asahina Y. Recent progress in anti-HCV therapy and challenges toward HCC eradication. Academic Forum of Liver Disease in Northeast China and the Annual Convention for the Study of Liver Diseases in Jilin Province in 2016. Oct 29 2016, Changchun, China. 口頭. 国外
 14. Asahina Y. Hepatocarcinogenesis after hepatitis C viral eradication. The 10th APASL Single Topic Conference. June-8, 2016, Kaoshiung, Taiwan. 口頭. 国外
 15. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Sato A, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nakagawa M, Azuma S,

- Watanabe M. Genetically modified human induced pluripotent stem cell-derived hepatic progenitor-like cell lines as a model for interaction between hepatitis B virus and host cells. The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD The Liver Meeting 2016). November 11-15, 2016, Boston, USA. ポスター. 国外.
16. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Nitta S, Tsunoda T, Miyoshi M, Asano Y, Nagata H, Goto F, Otani S, Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma AS, Watanabe M. A model for interaction between HBV and host cells derived from human induced pluripotent stem cells. The 51th annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL The International Liver Congress 2016). April 2016, Barcelona, Spain. ポスター. 国外.
 17. 安井豊、黒崎雅之、泉並木. 肝内多発肝細胞癌における初回 TACE 後肝予備能低下に関する検討. 第 52 回日本肝臓学会総会シンポジウム 2. 口頭 2016.5.19.幕張
 18. 玉城信治、黒崎雅之、泉並木. C 型慢性肝炎 SVR 後発癌に寄与する因子および DAA 治療による発癌抑止の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会シンポジウム 3. 口頭 2016.5.20. 幕張.
 19. 黒崎雅之、板倉潤、泉並木.全国赤十字病院肝疾患ネットワーク ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法不成功例からみた DAA 治療の問題点 第 52 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 1 口頭 2015.5.19. 幕張.
 20. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝性浮腫・腹水合併肝硬変患者における tolvaptan の AQP2 抑制効果と体重減少効果の検討 第 52 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 2 口頭 2016.5.19.幕張.
 21. 樋口麻友、黒崎雅之、泉並木. MR elastography による肝硬度測定の有用性. 第 52 回日本肝臓学会総会パネルディスカッション 3 口頭 2016.5.20. 幕張.
 22. 泉並木、八橋弘、西口修平. A phase 3 study of tenofovir alafenamide (TAF) compared with tenofovir (TDF) in HBe antigen-negative chronic hepatitis B (CHB): week 48 results. 第 52 回日本肝臓学会総会ワークショップ 6 口頭 2016.5.20. 幕張.
 23. 板倉潤、黒崎雅之、泉並木. テノホビルによる HBs 抗原量の抑制効果と腎障害に関する検討. 第 52 回日本肝臓学会総会ワークショップ 6 口頭 2016.5.20. 幕張.
 24. 林倫留、玉城信治、黒崎雅之、樋口麻友、吉田翼、小宮山泰之、高浦健太、栞原小の実、高田ひとみ、中嶋奈津子、安井豊、鈴木祥子、中西裕之、板倉潤、高橋有香、泉並木. WFA+M2BP に関与する線維化以外の因子及び SVR 後の WFA+M2BP に関する検討 第 52 回日本肝臓学会総会 口頭 2016.5.19.幕張.
 25. 高浦健太、玉城信治、樋口麻友、吉田翼、小宮山泰之、栞原小の実、林倫留、中嶋奈津子、高田ひとみ、安井豊、鈴木祥子、土谷薫、板倉潤、中西裕之、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. 肝線維化診断における ELF score の有用性についての検討;特に既存の評価法との比較. 第 52 回日本肝臓学会総会 口頭 2016.5.20. 幕張.
 26. 小宮山泰之、中西裕之、吉田翼、樋口麻友、栞原小の実、高浦健太、林倫留、上田真子、高田ひとみ、中嶋奈津子、玉城信治、安井豊、鈴木祥子、板倉潤、黒崎雅之、泉並木. 肝性浮腫・腹水に対する tolvaptan 治療の効果予測および長期投与の安全性に関する検討 第 52 回日本肝臓学会総会 口頭 2016.5.20. 幕張.
 27. 肝細胞癌治療後の C 型肝炎症例に対する DAAs(Direct-acting Antiviral Agents)治療の早期治療効果, ポスター, 眞柴寿枝, 越智裕紀, 大野彰久, 青野通子, 丹下和洋, 武智俊治, 横田知行, 上甲康二, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 幕張 国内.

28. 永田 紘子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. ワークショップ 明日から役立つ肝臓病理 Viral Hepatitis ウイルス性肝炎の線維化診断における M2BPGi の意義とその機序における病理学的考察. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
29. 新田 沙由梨, 朝比奈 靖浩, 加藤 孝宣. パネルディスカッション C 型肝炎治療の問題点 NS5A 阻害剤耐性変異の HCV ライフサイクルへの影響と薬剤感受性の解析. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
30. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. シンポジウム C 型肝炎治療の新時代に向けて C 型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の効果と安全性の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
31. 金子 俊, 柿沼 晴, 朝比奈 靖浩. シンポジウム B 型肝炎研究の Up-To-Date ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた新たな HBV 感染培養系モデル. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
32. 朝比奈 靖浩. 特別企画 抗ウイルス療法による発癌抑制効果. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉, 2016 年 5 月. 口頭. 国内.
33. 北畑 富貴子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 肝臓の病態解明を見据えた新戦略 肝細胞癌の病態に関連する宿主ゲノム変異と B 型肝炎ウイルス X 蛋白の機能解析. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
34. 新田 沙由梨, 朝比奈 靖浩, 加藤 孝宣. ウイルス性肝炎研究の新戦略 HCV NS5A 阻害剤耐性変異株の特徴と薬剤感受性に関する検討. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
35. 金子 俊, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. B 型肝炎ウイルス排除にむけて 創薬への新知見 ヒト iPS 細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた創薬を目指した HBV 感染培養研究. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
36. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 新規技術を用いた肝疾患診療の未来 診断から治療へ C 型慢性肝炎に対する IFN-based/free 治療の比較と Mac2 Binding Protein(M2BP)Gi の有用性の検討. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
37. 村川 美也子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. C 型肝炎治療の新時代と将来への展望 C 型慢性肝炎治療後の発癌リスクを考慮した治療戦略. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月. 口頭. 国内.
38. 中西裕之, 黒崎雅之, 泉並木. C 型慢性肝疾患に伴う肝細胞癌根治的治療後の抗ウイルス療法の臨床的意義 JDDW 2016 統合プログラム 口頭 2016.11.5. 神戸
39. 赤羽武弘, 黒崎雅之, 泉並木, 全国赤十字病院肝疾患ネットワーク. Genotype 2 の慢性肝炎・肝硬変に対する Sofosbuvir+Ribavirin 療法の治療効果と安全性の検討 第 20 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 1. 口頭 2016.11.3. 神戸
40. 安井豊, 黒崎雅之, 泉並木. C 型肝炎抗ウイルス治療の肝細胞癌診療におけるインパクト 第 20 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 3 口頭 2016.11.3. 神戸
41. 玉城信治, 樋口麻友, 泉並木. MR エラストグラフィーによる肝細胞癌予測の有用性の検討 第 20 回日本肝臓学会大会ワークショップ 3 口頭 2016.11.3. 神戸
42. 長谷部千登美, 黒崎雅之, 泉並木. B 型慢性肝疾患に対するテノホビル治療における HBs 抗原量低下効果の検討 第 20 回日本肝臓学会大会ワークショップ 9 口頭 2016.11.4. 神戸
43. 林倫留, 黒崎雅之, 泉並木. テノホビル治療効果と腎障害の検討第 20 回日本肝臓学会大会ワークショップ 9 口頭 2016.11.4. 神戸
44. 小宮山泰之, 黒崎雅之, 泉並木. 肝性腹水に対する tolvaptan 治療の適応と至適タイミングに関する検討 第 20 回日本肝臓学会大会ワークショップ 15 口頭 2016.11.4. 神戸 国内

45. 肝細胞癌治療後のC型肝炎症例に対するDAAs(Direct-acting Antiviral Agents)治療 インターフェロン(IFN)併用と DAAs 単独の比較, ポスター, 眞柴寿枝, 青野通子, 丹下和洋, 越智裕紀, 武智俊治, 横田智行, 上甲康二, JDDW2016, 2016/11/3-6, 神戸 国内.
46. 新田 沙由梨, 加藤 孝宣, 朝比奈 靖浩. 特別企画 未来を担うエキスパートに学ぶC型慢性肝炎治療における薬剤耐性変異ウイルスに関する課題と対策. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
47. 村川 美也子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. パネルディスカッション B型肝炎 根治を目指してHBV関連肝疾患における核酸アナログ治療効果と肝発癌の関連. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
48. 中川 美奈, 村川 美也子, 朝比奈 靖浩. パネルディスカッション C型肝炎の残された問題点 C型慢性肝疾患に対するインターフェロンフリー治療の効果と安全性の検討. 第41回日本肝臓学会東部会, 東京, 2016年12月. 口頭. 国内.
49. 金子 俊, 柿沼 晴, 朝比奈 靖浩. ワークショップ B型肝炎治療のアップデート HBV排除にむけたヒトiPS細胞由来肝細胞系譜細胞を用いた培養系の開発. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
50. 永田 紘子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. ワークショップ 肝疾患バイオマーカーの新知見 C型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療後の発癌予測因子の検討. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
51. 北畑 富貴子, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. パネルディスカッション 肝炎ウイルス制御下時代の肝癌診療 宿主ゲノム変異の網羅的解析からみたウイルス制御下における発癌の検討. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
52. 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 渡辺 守. 統合プログラム C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療の意義の検討. 第20回日本肝臓学会大会, 神戸, 2016年11月. 口頭. 国内.
53. 玉城信治, 黒崎雅之, 泉並木. B型慢性肝炎に対するPEG-IFNを用いた治療の治療効果予測因子の検討 第51回日本肝臓学会総会シンポジウム2 口頭 2015.5.21. 熊本.
54. 黒崎雅之, 板倉潤, 泉並木, 全国赤十字病院肝疾患ネットワーク. 薬剤耐性、インターフェロン反応性に基づくC型肝炎治療戦略およびウイルス排除後の発がんリスク 第51回日本肝臓学会総会シンポジウム3 口頭 2015.5.22. 熊本.
55. 高田ひとみ, 土谷薫, 泉並木. Sonazoid 造影超音波およびEOB造影MRIによる肝癌治療法選択と治療介入時期の決定. 第51回日本肝臓学会総会パネルディスカッション1 口頭 2015.5.21. 熊本.
56. 鈴木祥子, 黒崎雅之, 泉並木. C型慢性肝炎 Simeprevir/Peginterferon/Ribavirin 3剤併用療法における難治要因の検討 第51回日本肝臓学会総会パネルディスカッション4 口頭 2015.5.22. 熊本.
57. 安井豊, 土谷薫, 泉並木. 画像・治療後経過から見た progressed HCC と early HCC の比較 第51回日本肝臓学会総会ワークショップ7 口頭 2015.5.22. 熊本.
58. 権藤興一, 中西裕之, 泉並木. 非B非C肝癌の特徴と予後改善のための方策. 第51回日本肝臓学会総会ワークショップ8 口頭 2015.5.22. 熊本.
59. 鈴木祥子, 上甲康二, 長谷部千登美, 赤羽武弘, 木村浩之, 大崎往夫, 加藤慶三, 渡辺洋, 折戸悦郎, 小島祐治, 中田良, 阿部毅彦, 盛田篤広, 内田靖, 小橋春彦, 小川力, 鶴田正太郎, 後藤享, 高木慎太郎, 佐藤隆, 古川隆二, 黒崎雅之, 泉並木, 全国赤十字病院肝疾患ネットワーク Real worldにおけるシメプレビル併用療法の現状: 全国多施設共同研究 第51回日本肝

臓学会総会 口頭 2015.5.21. 熊本.

60. 松田秀哉、黒崎雅之、樋口麻友、権藤興一、高田ひとみ、中岫奈津子、浅野侑、玉城信治、安井豊、鈴木祥子、細川貴範、土谷薫、中西裕之、板倉潤、高橋有香、泉並木. HBe 抗原陰性非活動性キャリアの自然経過での HBs 抗原量を含めた長期予後 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.21. 熊本.
61. 浅野侑、土谷薫、安井豊、樋口麻友、権藤興一、高田ひとみ、中岫奈津子、松田秀哉、玉城信治、鈴木祥子、細川貴範、中西裕之、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. C 型肝炎ウイルス陽性肝癌・初回治療ラジオ波焼灼術施行例における経年的変遷とウイルス陰性化(SVR)時期の臨床的インパクト 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.22. 熊本.
62. 土谷薫、中西裕之、安井豊、樋口麻友、権藤興一、高田ひとみ、中岫奈津子、松田秀哉、浅野侑、玉城信治、鈴木祥子、細川貴範、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. Conventional transcatheter arterial chemoembolization 不応または不能肝癌における集学的治療の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.21. 熊本.
63. 中岫奈津子、土谷薫、中西裕之、樋口麻友、権藤興一、高田ひとみ、松田秀哉、浅野侑、玉城信治、安井豊、鈴木祥子、細川貴範、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. 薬剤溶出性ビーズを用いた肝動脈化学塞栓療法(DEB-TACE)の初回治療効果判定時期および短期成績の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.22.熊本.
64. 板倉潤、黒崎雅之、大崎往夫、長谷部千登美、中田良、和田秀一、折戸悦郎、玉田尚、上甲康二、奥新浩晃、赤羽武弘、阿部毅彦、泉並木. DAAs 耐性 C 型肝炎ウイルス変異の地域性一多施設共同研究 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.22. 熊本.
65. 板倉潤、黒崎雅之、大崎往夫、長谷部千登美、中田良、和田秀一、折戸悦郎、玉田尚、上甲康二、奥新浩晃、先田信哉、加藤慶三、泉並木. DAAs 耐性 C 型肝炎ウイルス変異の全国調査と治療導入に与えるインパクト一多施設共同研究 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.22. 熊本
66. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝硬変患者における L-カルニチンのこむらがえりおよび脳機能改善効果の検討 第 51 回日本肝臓学会総会 口頭 2015.5.22. 熊本.
67. 細川貴範、樋口麻友、権藤興一、高田ひとみ、中岫奈津子、松田秀哉、浅野侑、服部伸洋、玉城信治、安井豊、鈴木祥子、中西裕之、土谷薫、板倉潤、黒崎雅之、泉並木. 尿中 AQP2 の dynamics と尿浸透圧の相関. 第 51 回日本肝臓学会総会 口述 2015.5.22. 熊本.
68. 中西裕之、樋口麻友、高田ひとみ、中岫奈津子、松田秀哉、権藤興一、浅野侑、玉城信治、安井豊、鈴木祥子、細川貴範、土谷薫、板倉潤、高橋有香、黒崎雅之、泉並木. 肝細胞癌 intermediate stage における亜分類と治療法の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会 ポスター 2015.5.21. 熊本.
69. 安井豊、黒崎雅之、泉並木. 遠隔転移を有する進行肝細胞癌に対する sorafenib 投与例の治療戦略 JDDW 統合プログラム 4 口頭 2015.10.9. 東京.
70. Y.Yasui, M.Kurosaki, N.Izumi. Molecular and imaging factors associated with prognosis after curative RFA. JDDW 2016. International Session Symposium 1. 2015. 10.8. Tokyo.
71. 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木. 全国赤十字病院肝疾患ネットワーク. DAA 併用療法の難治要因に基づく最適治療選択. 口頭 2015.10.8. 東京.
72. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 高齢者における TACE の意義. 第 19 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 13. 口頭 2015.10.9. 東京.

73. 玉城信治、黒崎雅之、泉並木. B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療および Sequential 療法の治療効果の比較 第19回日本肝臓学会大会ワークショップ1. 口頭 2015.10.8. 東京
74. 中西裕之、黒崎雅之、泉並木. 肝硬変に伴う門脈圧亢進による腹水における tolvaptan 内服の臨床的意義 第19回日本肝臓学会大会ワークショップ2. 口頭 2015.10.8. 東京
75. 板倉潤、黒崎雅之、泉並木. 自己免疫性肝疾患における線維化判別式の有用性 第19回日本肝臓学会大会ワークショップ14. 口頭 2015.10.10. 東京

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 泉並木. 肝発癌防止を目指すC型肝炎治療 JDDW 2016 教育講演. 2016 11.6. 神戸
2. 泉並木. C型肝炎の病態と診断・治療について 毎日新聞社主催（毎日ホール） 市民公開講座 2017.2.4 東京 国内
3. 泉並木. B型肝炎 NHKきょうの健康 2016 放映 国内
4. 泉並木. C型肝炎 NHKきょうの健康 2016 放映 国内
5. 泉並木. ウイルス性肝炎の検診・治療 毎日新聞 2017年3月18日号
6. 泉並木. 肝炎・肝硬変から肝癌までの最新治療 東京肝臓友の会講演会 2017年3月19日
- 7.

(4) 特許出願

特記事項なし。