

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) ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発

(英語) Identification of genes associated with hepatitis B virus-related diseases by genome-wide analyses

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 教授 徳永勝士

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

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) 癌化の遺伝要因

開発課題名：(英語) Identification of host genetic factors related with HBV-related cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 松田 浩一

所属 役職 氏名：(英語) Graduate school of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Professor Koichi Matsuda

分担研究 (日本語) HLA 多型解析

開発課題名：(英語) HLA association analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 上級研究員 西田奈央

所属 役職 氏名：(英語) National Research and Development Agency, National Center for Global Health and Medicine, Senior Fellow Nishida Nao

分担研究 (日本語) ゲノムワイドインピュテーションによる GWAS

開発課題名：(英語) Genome-wide imputed data based GWAS

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 助教 澤井裕美
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Assistant Professor
Hiromi Sawai

分 担 研 究 (日本語) HBV の持続感染等
開 発 課 題 名: (英語) Chronic infection of hepatitis B virus

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 千葉大学大学院医学研究院 講師 神田 達郎
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology and Nephrology, Chiba University,
Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tatsuo Kanda

分 担 研 究 (日本語) 繊維化進展等
開 発 課 題 名: (英語) Genetic factor for fibrosis progression in hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 日本赤十字社 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) Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross
Hospital, Director, Masayuki Kurosaki

分 担 研 究 (日本語) 癌化等の機能解析
開 発 課 題 名: (英語) Functional analysis of genetic variation on hepatocarcinogenesis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 金沢大学大学院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) Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and
Health Sciences Professor Masao HONDA

分 担 研 究 (日本語) 薬剤応答性等(PEG-IFN・核酸アナログ)
開 発 課 題 名: (英語) Drug responsiveness (PEG-IFN・nucleos(t)ide analogue)

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 臨床研究センター長 八橋 弘
所属 役職 氏名: (英語) National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center, Director
General, Clinical Research Center, Hiroshi Yatsushashi

分 担 研 究 (日本語) 薬剤応答性
開 発 課 題 名: (英語) drug responsiveness

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 信州大学医学部附属病院 教授 松本 晶博
所属 役職 氏名: (英語) Clinical center for viral hepatitis Sinshu University Hospital, Professor,
Akihiro Matsumoto

分 担 研 究 （日本語）ワクチン応答性等（成人・小児）

開 発 課 題 名：（英 語）Genome-wide association study on single nucleotide polymorphism regarding responsiveness to hepatitis B vaccine

研究開発分担者 （日本語）学校法人 川崎医科大学 教授 日野 啓輔

所属 役職 氏名：（英 語）Department of Hepatology and Gastroenterology, Kawasaki Medical School, Professor, Keisuke Hino

分 担 研 究 （日本語）ワクチン応答性等（小児）

開 発 課 題 名：（英 語）Genetic factors of the response to hepatitis B vaccination

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人 筑波大学人間総合科学研究科医学医療系 客員教授 須磨 崎 亮

所属 役職 氏名：（英 語）University of Tsukuba, Faculty of medicine, visiting professor, Ryo Sumazaki

分 担 研 究 （日本語）再活性化等

開 発 課 題 名：（英 語）Human genome analysis project to identify risk factors of HBV reactivation following rituximab plus steroids containing chemotherapy

研究開発分担者 （日本語）公立大学法人 名古屋市立大学大学院医学研究科 講師 楠本 茂

所属 役職 氏名：（英 語）Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Assistant Professor, Shigeru Kusumoto

分 担 研 究 （日本語）劇症化等

開 発 課 題 名：（英 語）Host factors involved in the development of acute liver failure including fulminant hepatitis caused by HBV infection

研究開発分担者 （日本語）学校法人 埼玉医科大学 教授 持田 智

所属 役職 氏名：（英 語）Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Professor & Chairman, Satoshi Mochida

分 担 研 究 （日本語）家族内感染等（北海道）

開 発 課 題 名：（英 語）Search of host factors for family infection of hepatitis B in Hokkaido

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 助教 小川 浩司

所属 役職 氏名：（英 語）Department of gastroenterology and hepatology, Hokkaido University Hospital, Assistant Professor, Koji Ogawa

分 担 研 究 （日本語）家族内感染等（本州）

開 発 課 題 名：（英 語）Intrafamilial spreading of HBV infection (Mainland Japan)

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人 東京大学医学部附属病院 教授 小池 和彦
所属 役職 氏名：（英 語）Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor Kazuhiko Koike

分 担 研 究 （日本語）大規模検体収集
開 発 課 題 名：（英 語）Large-scale collection of resected liver tissue and blood samples

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 教授 武富 紹信
所属 役職 氏名：（英 語）Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Professor & Chairman Akinobu Taketomi

分 担 研 究 （日本語）HLA 等機能解析
開 発 課 題 名：（英 語）Functional study of HLA

研究開発分担者 （日本語）独立行政法人 国立国際医療研究センター・ゲノム医科学プロジェクト
上級研究員 宮寺 浩子
所属 役職 氏名：（英 語）National Research and Development Agency , National Center for Global Health and Medicine, Genome Medical Science Project, Senior Fellow, Miyadera, Hiroko

分 担 研 究 （日本語）HLA 等機能解析
開 発 課 題 名：（英 語）Functional analyses of HLA and related molecules

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人 北海道大学大学院薬学研究院 教授 前仲 勝実
所属 役職 氏名：（英 語）Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Professor, Katsumi Maenaka

II. 成果の概要（総括研究報告）

平成 26－28 の 3 年間で、研究分担者を含む国内の研究協力 24 施設から HBV 患者群および健常対照群の合計 3,128 例を収集し、そのうちの 3,035 例に対する臨床情報（詳細版）の収集が完了した。西田奈央博士（国立国際医療研究センター）、澤井裕美博士（東京大学医学系研究科）らと共に、日本人において B 型肝炎慢性化に対する抵抗性の関連を示す *HLA-DPB1*02:01*、**04:01*、**04:02*、および進行性の関連を示す *HLA-DPB1*05:01*、**09:01* の関連はより確かになることを確認した。日本人において肝発癌に対して抵抗性の関連を示す *HLA-DPB1*02:01* の関連はより確かになることを確認した。*HLA-DPB1* の個別 Genotype での関連解析の結果、上記（2）の抵抗性 *DPB1* アリルをヘテロで有する症例（0201/0401）は抵抗性 *DPB1* アリルをホモで有する症例（0201/0201）よりも有意な抵抗性の関連を示すことを明らかにした。*HLA-DPB1* の個別 Genotype での関連解析の結果、上記（2）の進行性 *DPB1* アリルをヘテロで有する症例（0501/0901）は抵抗性 *DPB1* アリルをホモで有する症例（0501/0501）よりも有意な抵抗性の関連を示すことを明らかにした。*HLA-DP* 遺伝子領域（約 60Kb）を高速シーケンサー（Illumina MiSeq）により塩基配列決定するためのライブラリー調整用プライマーのデザイン、実験条件の検討を行った。HBV 患者群 1,357 例および健常対照群 1,225 例を対象として *HLA-DPB1* タイピングを実施し、*DPB1* 遺伝子型と B 型慢性肝炎との関連解析を実施した。HBV 患者群および健常対照群の合計 1,975 例のゲノムワイド SNP タイピングデータを用いて、*HLA* imputation 解析により 6 座位の *HLA* アリルを推定し、B 型慢性肝炎に関連する *HLA* アリルおよびハプロタイプを決定した。HB ワクチン接種症例（n=1,193）を対象とした GWAS を実施し、*HLA class II* 遺伝子がワクチン不応に関連することを見出した。HB ワクチン接種症例を対象としたゲノムワイド SNP タイピングデータを用いて *HLA* imputation 解析を実施し、ワクチン不応に関連する *HLA* アリルおよびハプロタイプを明らかにした。HBV 陽性肝癌患者群 473 検体をケース群、無症候キャリア及び慢性肝炎患者群 516 検体をコントロール群として GWAS を実施し、癌化に関連する新規の遺伝要因を同定した。また GWAS 検体を *HLA* imputation を実施し、特定のアリルが癌化に関連する事を見出した。松田浩一教授（東京大学大学院新領域創成科学研究科）らは、慢性 B 型肝炎として 1092 例、HBV 陽性肝がんとして 184 例を用いた全ゲノム関連解析を行い、HBV 陽性肝がんの感受性候補領域として 10q25.3(OR 0.419, P=8.7x10⁻⁷)を同定した。

黒崎雅之部長（武蔵野赤十字病院消化器科）らは、B 型慢性肝炎において、*MERTK*(rs4374383) AA は線維化進行例で高頻度であり、NASH、C 型肝炎の線維化進行と関連する *PNPLA3* は B 型肝炎では関連がなかったことを示した。本多政夫教授（金沢大学大学院医薬保健研究域保健学系）らは、B 型慢性肝炎（CH-B）、B 型肝炎（HCC-B）、C 型慢性肝炎（CH-C）、C 型肝炎（HCC-C）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の非癌部及び癌部（NASH-HCC）の遺伝子発現を解析した。癌細胞内の腫瘍浸潤リンパ球の動態と肝癌の再発、予後と密接に関連していることが明らかとなった。その中で *CD3* 発現と逆相関する候補遺伝子を同定した。免疫チェックポイント阻害剤と併用できる有効な分子標的を同定するため、*C57BL/6* マウス由来新規マウス肝癌由来培養細胞（*MHCF5*）を樹立した。候補遺伝子をノックアウトした細胞はコントロール細胞と比べ *C57BL/6* マウスでの腫瘍形成の縮小が認められた。腫瘍内には著明な免疫細胞の浸潤が認められた。同定した候補遺伝子は腫瘍免疫を制御する働きを有し、免疫療法の治療ターゲットになると考えられた。八橋弘センター長（国立病院機構長崎医療センター）らは、B 型慢性肝炎患者長期観察例の肝発癌に関わる因子の臨床的検討をおこなった。B 型慢性肝炎患者長期観察例の肝発癌に関わる因子は初診時の①AFP ≥ 10 ng/ml、②血小板 < 15 万、③M2BPGi ≥ 1.0 COIであることを明らかにした。PEG-IFN 治療反応性を規定する因子の判定法を検討した。治療後 2 年以内に、①HBs 抗原が陰性化したか否か、②HBs 抗原量が 2

logIU/ml 以上の低下例か否か、で対象例を群別する判定法が妥当と考えられた。松本晶博教授（信州大学医学部付属病院）らは田中栄司教授（信州大学医学部内科学第二教室）のグループとともに、慢性 B 型肝炎 95 例に対し、核酸アナログから PegIFN へ切替で中止する、シーケンシャル治療を行い、臨床効果と IL28B の SNP については有意な関係は見られなかったが、切替時に HBs 抗原量が 1000 log IU/ml 以上の症例ではアデホビル投与により血清中の IFN λ 3 が上昇した症例において高率に臨床的著効例が見られることを見いだした。日野啓輔教授（川崎医科大学）らと共に、研究協力機関である川崎医科大学、名古屋市立大学医学部、千葉大学医学部、佐賀大学医学部、国立感染症センター国府台病院、筑波大学医学部、広島大学医学部(大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学)において、事前採血で HBs 抗体陰性を確認され HB ワクチン接種を受けた者を対象に、HB ワクチン応答例および不応例を抽出して、GWAS 用血液および血清を採取した。また、須磨崎亮教授（筑波大学人間総合科学研究科医学医療系）らは、B 型肝炎ワクチン初回接種後の大学生を対象に、HBs 抗体価を測定し、ワクチン反応性を評価した。同時に GWAS 検討用の DNA 検体を抽出し、計 602 検体を提供した。ワクチン無・低反応者を対象に追加接種を行い、その反応性を検討した。最終的には、合計 1359 検体に対して GWAS および HBs 抗体等の採血が実施された。楠本茂講師（名古屋市立大学大学院医学研究科）らは、治療前 HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫に対する、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法後の HBV 再活性化を確認した症例を対象とし、一遺伝子多型 (SNPs) やシーケンス解析によるゲノムワイドなヒト遺伝子解析を用いて、宿主側の HBV 再活性化リスク因子の同定を目的とし、検体収集を実施した。登録症例数は、目標 200 例中 152 例 (76%) うち 0802 登録例：90 例、0802 非登録例：62 例。澤井裕美博士、西田奈央博士らと共に GWAS を実施した。

神田達郎講師（千葉大学大学院医学研究院）らは、HBV 感染者、とくに持続感染者を中心に検体および臨床データを収集し、検体のゲノム DNA の抽出を行った。小川浩司博士（北海道大学大学院医学研究科）らは、北海道における家族内感染症例の血液サンプルおよび臨床情報の集積を開始した。北海道大学通院中の HBV 感染者の家族歴を聴取し、家族内集積感染を中心に 54 症例の血液サンプルおよび臨床情報を集積した。小池和彦教授（東京大学医学部付属病院）らは、B 型肝炎関連肝癌 (B-HCC) と家族歴との関連を明らかにするため、当科から網羅的遺伝子解析に検体と臨床情報を提供した B-HCC 症例 (平均年齢 60.3 歳) のうち、肝癌の家族歴のある 18 例 (平均 58.7 歳) を調査したところ、若干低年齢で発癌する可能性があるものの、進行度や再発の頻度、予後などに一定の特徴は見られなかった。核酸アナログ製剤の積極的導入により発癌リスクが相殺されている可能性が考えられた。武富紹信教授（北海道大学大学院医学研究科）らは、B 型肝細胞癌を含むヒト肝切除症例の癌部、非癌部組織、血液、臨床情報を収集した。対照となる非 B 非 C 型肝癌、大腸癌肝転移症例も含まれる。2016 年度は肝切除総数 95 例、うち、HCC は 56 例、大腸癌肝転移は 20 例、B 型肝細胞癌は 19 例であった。本年度の症例を追加した結果、肝切除組織、血液、臨床情報の集積症例数は 1512 例、肝細胞癌 987 例、B 型肝細胞癌は 416 例となり、本課題のニーズに十分応え得る規模となった。

宮寺浩子博士（国立国際医療研究センター）らは、HLA が提示する B 型肝炎表面抗原 (HBs)、コア抗原 (HBc) 領域を同定するため、組換え HLA タンパク質と合成ペプチドとの相互作用解析および、HLA 安定発現株を用いたアッセイ系を構築した。これらの測定系を用いて、日本人集団において主要な HLA-DP アリル 6 種類と、HBs, HBc 抗原に由来するペプチドとの相互作用を測定もしくは推定した。その結果、特定の HLA-DP アリル産物が提示する領域を HBs, HBc 抗原中に複数箇所同定した。前仲勝実教授（北海道大学大学院薬学研究院）らは、同定された新規の候補遺伝子について、大腸菌発現系を用いた組換え蛋白質を封入体として得た。得られた封入体の巻き戻し効率の改善を目指して条件検討を進めた。一方、組換え蛋白質は示差走査型蛍光定量

法 (DSF)による変性温度が測定可能であることを確認した。今後 DSF による低分子化合物スクリーニングに進める。

A total of 3,128 samples (genomic DNA, serum) extracted from HBV patients and healthy individuals were collected from 24 hospitals and institutes throughout Japan. Among them, detailed clinical information was corrected from a total of 3,035 individuals. Associations of DPB1*02:01, *04:01 and *04:02 with protection against chronic hepatitis B infection, and associations of DPB1*05:01 and *09:01 with susceptibility to CHB infection, showed more convincing. Association of DPB1*02:01 with protection against HCC progression showed more convincing in the Japanese population. Protective alleles showed an additive effect on protection from CHB infection. Effects of susceptibility alleles were additive for risk of CHB infection. We designed PCR primers for NGS library preparation to amplify HLA-DP (60Kb) region. HLA-DPB1 genotyping was carried out using a total of 2,582 samples including 1,357 HBV patients and 1,225 healthy individuals. HLA alleles for six HLA loci were imputed using a total of 1,975 genome wide SNP typing data. Associations of HLA alleles and haplotypes with chronic hepatitis B infection were then identified. Genome-wide association study using 1,193 individuals who were vaccinated with HB vaccine identified the association of HLA class II SNPs with response to HB vaccination. HLA alleles for six HLA loci were imputed using a total of 1,193 genome wide SNP typing data. HLA association tests identified the association of HLA class II alleles and haplotypes with response to HB vaccination. We have performed a GWAS using 473 Japanese HBV-positive HCC patients and 516 HBV carriers including chronic hepatitis and asymptomatic carrier individuals to identify new host genetic factors associated with HBV-derived HCC in Japanese and other East Asian populations. We also performed two-field HLA genotype imputation for six HLA loci using GWAS SNP typing data to investigate the association of HLA alleles. GWAS using 184 HBV-induced HCC and 1092 non-HCC CHB patients identified a novel HCC risk locus at 10q25.3(OR 0.419,P=8.7x10⁻⁷).

MERTK(rs4374383) AA genotype was associated with advanced fibrosis in chronic hepatitis B. PNPLA3 genotype was not associated with fibrosis in chronic hepatitis B. We performed gene expression analysis in the liver tissues of CH-B, HCC-B, CH-C, HCC-C, NASH and NASH-HCC. We found the degree of the tumor infiltrating lymphocytes (TILs) was strongly associated with progression free survival. Among analyzed genes that were negatively correlated with the expression of CD3, we found a candidate gene that potentially inhibited the infiltration of TILs to tumor tissues. To examine the functional role of the candidate gene with respect to the combination of immune checkpoint antibody, we established a new HCC cell line derived from C57BL6 (named MHCF5). The candidate gene knockout-MHCF5 developed smaller tumor than control MHCF5 and more of the TILs were observed in tumor of the candidate gene knockout-MHCF5. Therefore, the candidate genes might be involved in the regulation of tumor immunity and could be a target of immune therapy for HCC. We clinically investigated factors associated with liver carcinogenesis in the chronic hepatitis B patients with long-term observation. We clarified that the factors are ①AFP $\geq$ 10 ng/ml,②platelet <150,000 and ③M2BPGi $\geq$ 1.0 COI. at the initial examination. We also examined the determination method of

factors that regulate PEG-IFN treatment responsiveness. As a result, within 2 years after treatment, it was considered appropriate to judge whether the subjects were divided into two groups according to the definitions by ①whether or not the HBs antigen was negative, and ② whether or not the decline of HBs antigen was more than 2 log IU/ml. The SNP of IL28B was not related with clinical response of NUC/Peg-IFN sequential therapy. ADV use before starting Peg-IFN administration which may induced IFN λ 3 in serum could be the important factor to predict responses to NUC/Peg-IFN sequential therapy in patients with HBsAg equal more than 1000 IU/ml at start of Peg-IFN. To perform genome-wide association study (GWAS) on single nucleotide polymorphism (SNIP) regarding the responsiveness to hepatitis B vaccine, we collected a total of 1359 sera samples of individuals who had undergone hepatitis B vaccination one month after 3rd vaccination in Kawasaki Medical School Hospital, Nagoya City University Hospital, Chiba University Hospital, Saga University Hospital, Kohnodai Hospital, Tsukuba University Hospital and Hiroshima University Hospital. These sera were also examined for anti-HBs. We recruited 602 university students who received the hepatitis B initial vaccinations and evaluated the vaccine responses by examination of anti-hepatitis B surface antibody titers 1-2 month after the final dose. DNA was extracted from whole blood and purified for genome-wide association study. We also assessed the response to the booster dose in participants whose anti-HBs titers were lower than 100 mIU/mL. The purpose of this project is to identify host risk factors associated with HBV reactivation using genetic analysis among lymphoma patients with resolved HBV infection who received rituximab plus steroids combination chemotherapy. One hundred fifty-two patients were enrolled in this project. Genome-wide association study is now ongoing in Tokyo University and National Center for Global Health and Medicine.

Blood samples and laboratory data from chronic HBV-infected individuals and HBV vaccine were collected. We started collecting blood samples and clinical information of infection cases in families in Hokkaido. We heard the family history of HBV-infected persons in Hokkaido University hospital, collected blood samples and clinical information of 54 cases, mainly in family intensive infection. We studied 18 patients (average 58.7 y.o.) with persistent hepatitis B virus (HBV) infection who had HCC and a history of familial occurrence of HCC, among those (average 60.3 y.o.) whose DNA samples were supplied to the comprehensive genetic analyses in this study group. These patients showed a tendency of developing HCC earlier than other HBV-associated HCC patients, but there was no significant difference in the progress, recurrence and prognosis of HCC. We assumed that the introduction of good nucleotide analogue therapy during follow-up periods may have offset the HCC risk in those patients.

We established assay systems to measure HLA-peptide interactions between HLA-DP and HBs and HBc antigens. We then identified several regions in HBs and HBc antigens that can be presented by certain *HLA-DP* allele products in allele-specific manner. A novel candidate protein identified to be related with chronic Hepatitis B was able to be expressed in *E. coli* as inclusion bodies and refolded into active forms. We successfully revealed that the melting temperature of this protein could be measured by differential scanning fluorimetry (DSF) technique. Based on this DSF technique, we will perform the DSF screening using chemical library of low-molecular-weight compounds to identify candidates which can regulate the signaling.

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 19件、国際誌 47件)

1. Trinks J, Nishida N, Hulaniuk ML, Caputo M, Tsuchiura T, Marciano S, Haddad L, Blejer J, Bartoli S, Ameigeiras B, Frías SE, Vistarini C, Heinrich F, Remondegui C, Ceballos S, Echenique G, Charre Samman M, D'Amico C, Rojas A, Martínez A, Ridruejo E, Fernández RJ, Burgos Pratz L, Salamone H, Nuñez F, Galdame O, Gadano A, Corach D, Sugiyama M, Flichman D, Tokunaga K, Mizokami M. Role of HLA-DP and HLA-DQ on the clearance of hepatitis B virus and the risk of chronic infection in a multiethnic population. *Liver Int.* 2017, in press
2. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26(3):650-659
3. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M. Induction of IFN-λ3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. *Gut.* 2016, in press
4. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016, 6:24767
5. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Watada H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol.* 2016, 51(4):370-9
6. Haga Y, Kanda T, Nakamoto S, Nakamura M, Sasaki R, Wu S, Yokosuka O. Interferon induces interleukin 8 and bone marrow stromal cell antigen 2 expression, inhibiting the production of

- hepatitis B virus surface antigen from human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. Available online 28 March 2017.
7. Haga Y, Kanda T, Nakamura M, Nakamoto S, Sasaki R, Takahashi K, Wu S, Yokosuka O. Overexpression of c-Jun contributes to sorafenib resistance in human hepatoma cell lines. *PLoS One*. 2017 Mar 21;12(3):e0174153.
 8. Sasaki R, Kanda T, Ohtsuka M, Yasui S, Haga Y, Nakamura M, Yokoyama M, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Maruyama H, Miyazaki M, Yokosuka O. Successful Management of Graft Reinfection of HCV Genotype 2 in Living Donor Liver Transplantation from a Hepatitis B Core Antibody-Positive Donor with Sofosbuvir and Ribavirin. *Case Rep Gastroenterol*. 2016 Jul 20;10(2):366-372
 9. Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Nakamura M, Sasaki R, Haga Y, Shirasawa H, Yokosuka O. Cooperative effects of hepatitis B virus and TNF may play important roles in the activation of metabolic pathways through the activation of NF- κ B. *Int J Mol Med*. 2016 Aug;38(2):475-81
 10. 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, Yatsushashi 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*. 2017 Jan;52(1):113-122.
 11. Tawada A, Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. Prevention of hepatitis B virus-associated liver diseases by antiviral therapy. *Hepatol Int*. 2016 Jul;10(4):574-93.
 12. 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(4):199-208.
 13. Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis*. 2016, 213(7), 1096-106. doi: 10.1093/infdis/jiv572.
 14. 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. doi: 10.1186/s12885-016-2380-4.
 15. Takashima S, Usui S, Kurokawa K, Kitano T, Kato T, Murai H, Furusho H, Oda H, Maruyama M, Nagata Y, Usuda K, Kubota K, Takeshita Y, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Takamura M. Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events. *Open Heart*. 2016, 3(1), e000400. doi: 10.1136/openhrt-2016-000400.
 16. 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. doi: 10.1111/hepr.12601.
 17. 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. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.04.011.
18. 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. doi: 10.1111/cas.12992.
19. Kawaguchi K, Honda M, Kaneko S. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *Transl Cancer Res* 2016, 5(S2), S216-S220. doi なし
20. 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 [Epub ahead of print], doi: 10.18632/oncotarget.15304.
21. Nomura Y, Yamashita T, Oishi N, Nio K, Hayashi T, Yoshida M, Hayashi T, Hashiba T, Asahina Y, Okada H, Sunagozaka H, Takatori H, Honda M, Kaneko S. De Novo Emergence of Mesenchymal Stem-Like CD105+ Cancer Cells by Cytotoxic Agents in Human Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol.* 2017 Apr;10(2):184-189. doi: 10.1016/j.tranon.2017.01.005. Epub 2017 Feb 6.
22. Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
23. Matsumoto A, Imaizumi M, Tanaka Y, Nishiguchi S, Yatsuhashi H, Ishida T, Moriyama K, Aoyagi K, Tanaka E. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface antigen, including that complexed with hepatitis B surface antibody. *J Gastroenterol.* 2017;52:376-384.
24. Tamada, T. Korenaga, M. Yamamoto, A. Higaki, A. Kanki, A. Nishina, S. Hino, K. Ito, K. Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Hepatol Res* 2016 doi: 10.1111/hepr.12742.
25. Keisuke Hino, Masaru Harada. Metal metabolism and liver. In: Hiromasa Ohira, ed. *The liver in systemic diseases.* Tokyo, Springer, 2016:123-146.
26. Sakai A, Noguchi E, Fukushima T, Tagawa M, Iwabuchi A, Kita M, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y, Sumazaki R. Identification of amino acids in antigen-binding site of class II HLA proteins independently associated with hepatitis B vaccine response. *Vaccine* 35 (2017) 703-710
27. Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H,

- Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016; 51 (10): 999-1010.
28. Mochida S, Nakayama N, Ido A, Takikawa Y, Yokosuka O, Sakaida I, Moriwaki H, Genda T, Takikawa H. Revised criteria for classification of the etiologies of acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan in 2015. *Hepatol Res* 2016; 46 (5): 369-371.
 29. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, Ichida T, Tsubouchi H. Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2014; 44: 365-367.
 30. 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. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des-γ-carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Jul 16. doi: 10.1111/hepr.12775. [Epub ahead of print]
 31. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs α-interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol*. 2017 Feb;89(2):267-275
 32. 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, Natsuizaka 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 Mar 18. doi: 10.1007/s00535-017-1328-z. [Epub ahead of print]
 33. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsui H, Yoshida H, Fushimi K, Koike K. The ADOPT-LC Score: A Novel Predictive Index of In-hospital Mortality of Cirrhotic Patients Following Surgical Procedures Based on a National Survey. *Hepatol Res*. 2016 Apr 7. doi: 10.1111/hepr.12719. [Epub ahead of print]
 34. 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.
 35. Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Yamagami M, Ohno M, Takata A, Shibata C, Ishibashi R, Koike K. MicroRNAs and liver disease *J Hum Genet*. 2017; 62(1):75-870.
 36. Taketomi A. Development and future directions of antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):205.
 37. Taketomi A. Clinical trials of antiangiogenic therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):213-8.
 38. Fukai M, Kobayashi N, Ishikawa T, Wakayama K, Shimada S, Umemoto K, Ohtani S, Fujiyoshi M, Yamashita K, Shimamura T, Taketomi A. 14-3-3ζ-mediated stimulation of oxidative phosphorylation exacerbates oxidative damage under hypothermic oxygenated conditions in human renal tubular cells (HK-2). *Transplant Proc*. 2016 May;48(4):1288-91.

39. Shoji H, Yoshio S, Mano Y, Kumagai E, Sugiyama M, Korenaga M, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aikata H, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Nozaki Y, Kawaguchi T, Torimura T, Abe M, Hiasa Y, Fukai M, Kamiyama T, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci Rep*. 2016 Jul 1;6:28814.
40. 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. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des-γ-carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2016 Jul 16.
41. Orimo T, Kamiyama T, Yokoo H, Wakayama K, Shimada S, Tsuruga Y, Kamachi H, Taketomi A. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus, including cases with obstructive jaundice. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2627-34.
42. Yokoo H, Miyata H, Konno H, Taketomi A, Kakisaka T, Hirahara N, Wakabayashi G, Gotoh M, Mori M. Models predicting the risks of six life-threatening morbidities and bile leakage in 14,970 hepatectomy patients registered in the National Clinical Database of Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(49):e5466.
43. Shimada S, Wakayama K, Fukai M, Shimamura T, Ishikawa T, Fukumori D, Shibata M, Yamashita K, Kimura T, Todo S, Ohsawa I, Taketomi A. Hydrogen gas ameliorates hepatic reperfusion injury after prolonged cold preservation in isolated perfused rat liver. *Artif Organs*. 2016 Dec;40(12):1128-1136.
44. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, Taketomi A, Takahara T, Wakabayashi G, Nakanishi C, Kawagishi N, Kenjo A, Gotoh M, Toyoki Y, Hakamada K, Ohtsuka M, Akamatsu N, Kokudo N, Takeda K, Endo I, Takamura H, Okajima H, Wada H, Kubo S, Kuramitsu K, Ku Y, Ishiyama K, Ohdan H, Ito E, Maehara Y, Honda M, Inomata Y, Furukawa H, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T; LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Jan;24(1):49-57
45. Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Shimada S, Einama T, Kamachi H, Taketomi A. Huge hepatocellular carcinoma greater than 10 cm in diameter worsens prognosis by causing distant recurrence after curative resection. *J Surg Oncol*. 2017 Feb 13.
46. Shimada S, Kamiyama T, Yokoo H, Orimo T, Wakayama K, Einama T, Kakisaka T, Kamachi H, Taketomi A. Clinicopathological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma with Microscopic Portal Venous Invasion and the Role of Anatomical Liver Resection in These Cases. *World J Surg*. 2017 Mar 7. [Epub ahead of print]
47. Ueta M*, Sawai H* (equal contribution), Shingaki R, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Yoon K-C, Kim MK, Seo KY, Joo C-K, Nagasaki M, Kinoshita S, and Tokunaga K. Genome-wide association study using the ethnicity-specific Japonica array: Identification of new susceptibility loci for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular

- complications. J. Hum. Genet. 62(4): 485-489, 2017.
48. B 型肝炎硬変. 神田達郎, 高橋幸治. 肝胆膵 73(6):907-914, 2016
 49. 酒井愛子, 須磨崎亮 「特集 TVF B 型肝炎小児領域 定期接種化に向けて」 BMSA ジャーナル 28 巻 1 号 p32-34, 2016
 50. 酒井愛子, 田川学, 須磨崎亮 <特集関連情報> 「B 型肝炎ワクチン定期接種開始前の日本における小児の B 型肝炎ウイルス感染疫学」 病原微生物検出情報 Vol.37 No.8,p152-153, 2016
 51. 酒井愛子, 須磨崎亮 「国内の小児における B 型肝炎ウイルス感染症の疫学」小児科 第 57 巻 第 9 号 p1085-1091, 2016
 52. 酒井愛子 須磨崎亮 TOPICS 「定期接種化される B 型肝炎ワクチン」 検査と技術 vol.44 no.13 p1226-8, 2016
 53. 持田 智. 我が国における急性肝不全の実態. 日本内科学会雑誌 2016: 105: 1463-1471.
 54. 持田 智. B 型肝炎ウイルスの再活性化: 現況と対策. 日本内科学会雑誌 2015: 104: 2020-2024.
 55. 持田 智. 急性肝不全: わが国における課題. 肝臓 2015:56: 453-460.
 56. 持田 智. 急性肝不全: 概念、診断基準とわが国における実態. 日本消化器病学会雑誌 2015:112: 813-821.
 57. 持田 智. B 型肝炎の最新知見: B 型肝炎再活性化の現状と対策. 最新医学 2015: 70: 1784-1789.
 58. 持田 智. B 型肝炎: B 型劇症肝炎は増えているのか? 肝・胆・膵 2015: 71: 1135-1140.
 59. 持田 智. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度: 急性肝不全. 内科 2015: 115: 965-967.
 60. 持田 智. 病態からみたくすりの副作用: 肝炎ウイルスの再活性化. 医学のあゆみ 2014: 251: 813-818.
 61. 持田 智. B 型肝炎再活性化 (de novo 肝炎) の病態と対策. 医学と薬学 2014: 71: 1197-1202.
 62. 持田 智, 滝川 康裕, 中山 伸朗, 桶谷 真, 内木 隆文, 山岸 由幸, 藤原 慶一, 市田 隆文, 坪内 博仁. 急性肝不全の成因分類. 肝臓 2014; 55: 132-135.
 63. 持田 智. B 型肝炎の最新知見と治療最前線: 必ず知っておきたい HBV の再活性化 de novo B 型肝炎の知識. 内科 2014; 113: 699-702.
 64. 中山伸朗, 持田 智. 劇症肝炎と de novo 肝炎. Annual Review 消化器 2014; 2014: 123-133.
 65. 持田 智. 急性肝不全の現状. 医学のあゆみ 2014: 248: 801-803.
 66. 若山 顕治, 神山 俊哉, 武富 紹信. 【進行肝細胞癌に対する治療戦略(集学的治療を含めて)】 外科的治療 巨大肝細胞癌に対する外科治療(解説/特集) 外科 (0016-593X)79 巻 2 号 Page141-144(2017.02)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 次世代DNAシーケンスによるがんの個別化医療の可能性,口演,松田浩一、がん治療学会、平成 28 年 10 月 20 日,国内
2. ゲノム解析による疾患発症メカニズムの解明と個別化医療,松田浩一、岩手医科大学腫瘍センター講演会、平成 28 年 11 月 29 日,国内

3. がんゲノム解析の現状と課題,口演,松田浩一、Prostate Cancer Symposium、平成 29 年 1 月 19 日,国内
4. Identification of disease susceptibility genes by genome wide association analyses, 口演, Koichi Matsuda, IARI シンポジウム,平成 29 年 1 月 31 日,国内
5. HBV 関連疾患と HLA の関連, 口頭, 西田奈央、杉山真也、澤井裕美、考藤達哉、徳永勝土、溝上雅史, 第 52 回 日本肝臓学会総会, 2016.5.19-20, 国内
6. 肝疾患研究におけるゲノム解析, 口頭, 西田奈央, 2016 年度 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 研究会, 2016.6.29, 国内
7. 自己免疫性肝疾患の遺伝的背景, 口頭, 西田奈央, School of AutoImmune Liver Disease, 2017.1.7-8, 国内
8. Effects of HLA-DPB1 genotypes on HBV-related diseases in Japanese population, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Takayo Tsuchiura, Mayumi Ishii, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami, 第 13 回国際人類遺伝学会, 2016.4.3-7, 国内
9. Associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Masashi Mizokami, Nao Nishida, Katsushi Tokunaga, 2016 International HBV Meeting, 2016.9.21-24, 国外
10. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in Japanese individuals, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Seik-Soon Khor, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami, 66th Annual ASHG Meeting, 2016.10.18-22, 国外
11. Comprehensive understanding of associations between HLA class II genes and chronic hepatitis B infection in the Japanese population, ポスター, Nao Nishida, Jun Ohashi, Masaya Sugiyama, Hiromi Sawai, Keisuke Hino, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Hiroshi Yatsushashi, Osamu Yokosuka, Kazuhiko Koike, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Masaaki Korenaga, Jong-Hon Kang, Eiji Tanaka, Akinobu Taketomi, Yuichiro Eguchi, Naoya Sakamoto, Kazuhide Yamamoto, Akihiro Tamori, Isao Sakaida, Shuhei Hige, Yoshito Itoh, Satoshi Mochida, Eiji Mita, Yasuhiro Takikawa, Tatsuya Ide, Yoichi Hiasa, Minoru Nakamura, Hiroh Saji, Takehiko Sasazuki, Tatsuya Kanto, Katsushi Tokunaga, and Masashi Mizokami, American Association for the study of Liver Diseases The Liver Meeting 2016, 2016.11.11-15, 国外
12. 日本人における B 型肝炎関連疾患と HLA 遺伝子の関連, ポスター, 西田奈央、澤井裕美、大橋順、Seik-Soon Khor、杉山真也、土浦貴代、石井真由美、徳永勝土、溝上雅史, 第 39 回日本分子生物学会, 2016.11.30-12.2, 国内
13. Yuki Haga, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka. Regulation of Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels through TLR-Associated Genes in Human Hepatocytes. Oral Presentation in a workshop, American Society for Virology 35th Annual Meeting, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia, USA, 2016.6.21. 口頭, 国外
14. Masato Nakamura, Tatsuo Kanda, Yuki Haga, Shingo Nakamoto, Shuang Wu, Osamu Yokosuka. Serum microRNA-122 as well as WFA(+)-M2BP is a good predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. The Liver Meeting 2016. The 67th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, Boston, MA, USA, 2016.11.14. ポスター, 国外

15. エピジェネティック修飾による B 型肝炎ウイルス増殖制御に関する検討 中本晋吾, 神田達郎, 横須賀収 第 102 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 4 B 型肝炎ウイルス排除に向けて～創薬への新知見～ 京王プラザホテル 5 階 コンコード C, 東京都新宿区 2016.4.21. 口頭, 国内
16. 肝細胞アポトーシス誘導による B 型肝炎ウイルスによる肝線維化阻止を目指して 佐々木玲奈, 神田達郎, 横須賀収 第 102 回日本消化器病学会総会 シンポジウム 4 B 型肝炎治療の現状と未来 京王プラザホテル 5 階 コンコード C, 東京都新宿区 2016.4.22. 口頭, 国内
17. ヒト肝星細胞における炎症性サイトカイン産生に対する microRNA-122, PACT および PKR の重要性に関する検討 中村昌人, 神田達郎, 横須賀収 第 102 回日本消化器病学会総会 ワークショップ 2 臨床応用を見据えた肝再生医学・線維化研究の新展開 京王プラザホテル 4 階 扇, 東京都新宿区 2016.4.22. 口頭, 国内
18. ヒト肝星細胞における LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生に対する microRNA-122, PACT/PKR シグナルの重要性に関する検討 中村昌人, 神田達郎, 横須賀収 第 52 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 4 肝線維化の分子機構 第 7 会場 (東京ベイ幕張ホール 2 階 No.6), 千葉市美浜区幕張, 2016.5.19. 口頭, 国内
19. 肝発癌・進展におけるアンドロゲンレセプターによる ER ストレスの増強作用 神田達郎, 姜霞, 横須賀収 第 52 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 2 核内レセプターからみた肝疾患 第 6 会場 (東京ベイ幕張ホール 2 階 No.1,2), 千葉市美浜区幕張, 2016.5.19. 口頭, 国内
20. HBs 抗原産生と Toll-like receptor を含む自然免疫関連遺伝子に関する検討 芳賀祐規, 神田達郎, 横須賀収 第 52 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 6 B 型肝炎治療の進歩 第 2 会場 (ホテルニューオータニ幕張 2 階 鶴舞), 千葉市美浜区幕張, 2016.5.20. 口頭, 国内
21. B 型肝炎ウイルスにおけるエピジェネティック転写制御機構の検討 中本晋吾, 神田達郎, 佐々木玲奈, 呉霜, Nan New Win, 芳賀祐規, 中村昌人, 横須賀収, 白澤浩. 第 52 回日本肝臓学会総会 第 9 会場 (東京ベイ幕張ホール 2 階 No.10), 千葉市美浜区幕張, 2016.5.19. 口頭, 国内
22. Expression of MicroRNA in Hepatitis B and C, 口頭, Honda M, Shirasaki T, Okada H, Kaneko S, the 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016), International Convention Center Pamir, 2016/2/22, 国外.
23. Dendritic cell functions and characteristic gene expression profiles in hepatitis B virus-infected patients, ポスター, Yonejima A, Mizukoshi E, Inada Y, Kida A, Kaji K, Yamada K, Tamai T, Kumagai M, Nakagawa H, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Honda M, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/11, 国外.
24. Prediction of hepatitis B virus-related liver cancer incidence and recurrence after anticancer therapy by hybrid evaluation of serum WFA(+)-M2BP and hepatitis B core-related antigen, ポスター, Kawaguchi K, Honda M, Terashima T, Shimakami T, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/14, 国外.
25. MicroRNA-29 suppressed HBV replication through regulating the interaction between Hepatitis B virus X protein and histone demethylase KDM5B, ポスター, Oishi N, Wang X, Honda M, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/11, 国外.
26. Identification of novel CD8+ T-cell epitopes in HLA-A24-positive patients with hepatitis B virus, ポスター, Kaji K, Mizukoshi E, Yamamiya D, Fushimi K, Tamai T, Nakagawa H,

- Kitahara M, Iida N, Honda M, Kaneko S, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center, 2016/11/14, 国外.
27. NUC/ Peg-IFN シーケンシャル治療における HBsAg 量急速低下と関連する因子の検討、口頭、松本晶博、西口修平、田中榮司、第 102 回日本消化器病学会総会、国内
28. 核酸アナログ/Peg-IFN シークエンシャル療法における IFN λ 3 と HBs 抗原量の低下、口頭、松本晶博、西口修平、田中榮司、第 52 回日本肝臓学会総会、国内
29. Factors associated with response to NUC/Peg-IFN sequential therapy at 48 weeks after cessation of Peg-IFN、口頭、松本晶博、西口修平、田中榮司、JDDW2016、国内
30. 肝細胞癌治療標的としての CD26(DPP4) の意義 口演 仁科惣治, 山内明, 小山展子, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 第 113 回日本内科学会総会 (東京国際フォーラム) 2016/04/16 国内
31. NASH 肝発癌抑制機構としての mitophagy 誘導 口演 原裕一, 仁科惣治, 日野啓輔 第 102 回日本消化器病学会総会 (東京京王プラザホテル) 2016/04/21 国内
32. 鉄キレートは C 型肝炎ウイルスによる mitophagy の抑制を回復させる 口演 原裕一, 仁科惣治, 日野啓輔 第 52 回日本肝臓学会総会 (千葉幕張メッセ) 2016/05/20 国内
33. 肝細胞癌進展抑制における DPP4 阻害薬の分子学的機序 口演 仁科惣治, 山内明, 富山恭行, 吉岡奈穂子, 原裕一, 日野啓輔 JDDW2016 (神戸ポートピアホテル) 2016/11/04 国内
34. Iron chelator suppresses hepatocarcinogenesis through mitophagy induction in STAM mice. ポスター Yuichi Hara, Kyo Sasaki, Soji Nishina, Keisuke Hino Annual Meeting of AASLD (Boston) 2016/11/13 国外
35. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor enhances natural killer cell chemotaxis, improving tumor immunity against hepatocellular carcinoma. ポスター Sohji Nishina, Akira Yamauchi, Yuichi Hara, Kyo Sasaki, Keisuke Hino Annual Meeting of AASLD (Boston) 2016/11/13 国外
36. B 型肝炎ワクチン反応性に関連する Class II HLA 抗原結合領域のアミノ酸の同定 口頭発表、酒井愛子、鈴木寿人、福島紘子、今川和生、岩淵敦、田川学、福島敬、佐々木美香、須磨崎亮、日本小児栄養消化器肝臓学会 (つくば)、2016 年 9 月 18 日、国内
37. Class II HLA 分子は B 型肝炎ワクチン反応性の個人差とどのように関連するか? 口頭発表、酒井愛子、野口恵美子、北将樹、鈴木寿人、田川学、今川和生、福島紘子、岩淵敦、滝川康裕、須磨崎亮、日本小児感染症学会 (岡山)、2016 年 11 月 20 日、国内
38. Mochida S, Nakayama N, Nakao M. Acute Liver Failure and Late-Onset Hepatic Failure in Japan. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of Liver. 2016 Feb, Tokyo (口演)
39. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与中の HBs 抗原の長期経過. ポスター. 小川浩司 梅村真知子 出水孝章 伊藤淳 佐藤史幸 常松聖司 中井正人 荘拓也 須田剛生 森川賢一 坂本直哉. 第 52 回日本肝臓学会総会. 2016 年 5 月 19 日. 国内
40. 初発肝細胞癌の成因別検討. 口頭. 小川浩司 梅村真知子 出水孝章 伊藤淳 佐藤史幸 常松聖司 中井正人 荘拓也 須田剛生 森川賢一 坂本直哉. 第 52 回日本肝臓学会. 2016 年 7 月 2 日. 国内
41. HIV/HBV 重複感染症例に対する TDF/FTC の治療効果. 口頭. 小川浩司 大原正嗣 川岸直樹 梅村真知子 出水孝章 伊藤淳 中井正人 荘拓也 須田剛生 森川賢一 遠藤知之 坂本直哉. 第 119 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2016 年 9 月 3 日. 国内

42. 核酸アナログ製剤による HBs 抗原の低下作用. ポスター, 小川浩司 大原正嗣 川岸直樹 梅村真知子 出水孝章 伊藤淳 中井正人 荘拓也 須田剛生 森川賢一 坂本直哉. 第 20 回日本肝臓学会大会. 2016 年 11 月 3 日. 国内
43. 肝硬変患者に対するカルニチン製剤の有用性および初回投与量の検討. 口頭, 小川浩司 須田剛生 坂本直哉. 第 41 回日本肝臓学会東部会. 2016 年 12 月 8 日. 国内
44. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ症例における肝発癌因子の検討. 口頭, 小川浩司 川岸直樹 大原正嗣 出水孝章 梅村真知子 伊藤淳 中井正人 荘拓也 須田剛生 森川賢一 坂本直哉. 第 120 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2017 年 3 月 5 日. 国内
45. 肝炎ウイルス制御下時代の肝癌診療 ウイルス肝炎合併肝癌における肝炎ウイルス制御状況について. パネルディスカッション, 建石良介, 南達也, 小池和彦. 第 24 回日本消化器関連学会週間(JDDW) 2016/11/3, 神戸
46. 我が国における B 型・C 型肝炎の変化. ワークショップ, 建石良介, 藤原直人, 小池和彦. 第 51 回日本肝臓学会総会 2015/5/21 (熊本)
47. Akinobu Taketomi, Yousuke Tsuruga, Shingo Shimada, Kenji Wakayama, Tatsuya Orimo, Tatsuhiko Kakisaka, Hideki Yokoo, Hirofumi Kamachi, Toshiya Kamiyama. “Operative planning for major hepatectomy to prevent liver failure.” The 28th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery July 2nd, 2016. Osaka, Japan.
48. Akinobu Taketomi. “Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan.” 7th Japanese-Mongolian International Joint Symposium on Surgical Treatment of Digestive Tract Cancers. August 27th, 2016. Ulaanbaatar, Mongolia.
49. Akinobu Taketomi. “Current surgical treatment for hepatocellular carcinoma in Japan.” 4th International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO). September 22th, 2016. Xiamen, China.
50. Stability profiling of HLA class II protein for disease association studies, ポスター, 宮寺浩子, 大橋順, 徳永勝土, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/5, 国内
51. A large scale screening of HLA-class II-binding peptides from HBs and HBc peptide libraries, ポスター, 宮寺浩子, 岡部由紀, Cindy Chia-Jung Chen, 徳永勝土, 溝上雅史, The American Association of Immunologist (AAI) annual meeting, 2016/5/16, 国外
52. HLA-DP 提示 HBs、HBc 抗原領域の探索, 口頭, 宮寺浩子, 岡部由紀, Cindy Chia-Jung Chen, 徳永勝土, 溝上雅史, 第 52 回 日本肝臓学会総会, 2016/5/19, 国内
53. HLA class II protein stability and disease susceptibility, ポスター, 宮寺浩子, 大橋順, 徳永勝土, 16th International Congress of Immunology, 2016/8/26, 国外
54. HLA 結合ペプチドの大規模探索法の開発, ポスター, 宮寺浩子, 徳永勝土, 野口恵美子, 第 44 回 日本臨床免疫学会総会, 国内
55. HLA クラス II 提示 B 型肝炎ウイルス抗原領域の探索, 口頭, 宮寺浩子, 岡部由紀, Cindy Chia-Jung Chen, 徳永勝土, 溝上雅史, 第 25 回 日本組織適合性学会大会, 2016/10/24, 国内
56. Large scale analysis of HLA-peptide interactions, ポスター, 宮寺浩子, 岡部由紀, Cindy Chia-Jung Chen, 徳永勝土, 溝上雅史, 66th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 2016/10/19, 国外
57. Tokunaga K: Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, Taipei, Taiwan, 2016.12.15.
58. 徳永勝土: 個別化医療に向けたヒトゲノムバリエーションデータベース、トーゴの日 シン

ポジウム 2016 ～統合データベース、実りの時へ～、東京、2016.10.5.

59. Tokunaga K, Mahasirimongkol S, and Mizokami M: Genomic approaches to tuberculosis and hepatitis B virus related diseases, International Seminar: Global Strategy to Combat Emerging Infectious Diseases in Borderless Era 2016, Surabaya, Indonesia, 2016.8.8.
60. Tokunaga K, Sawai H, Nishida N, Miyadera H, Sugiyama M, and Mizokami M: Genomic approaches to hepatitis B virus related diseases, Concurrent Invited Session “Human Genomics in Infections Diseases”, The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, 2016.4.4.国内
61. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. ポスター, Hiromi Sawai, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Seik-Soon Khor, Masashi Mizokami and Katsushi Tokunaga. Kyoto International Conference Center, The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.4.5. 国内
62. Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. ポスター, Hiromi Sawai, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Seik-Soon Khor, Masashi Mizokami and Katsushi Tokunaga. Vancouver Convention Centre, 66th Annual ASHG Meeting, 2016.10.19, 国外
63. ゲノムワイド関連解析による B 型肝炎の癌化に関連する新規遺伝要因の同定、ポスター、馬場奈津美、澤井裕美、西田奈央、杉山真也、Seik-Soon Khor、溝上雅史、徳永勝士、北海道大学学術交流会館、第 25 回日本組織適合性学会、2016. 10. 23、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 全ゲノム関連解析による発がん関連遺伝子の探索,口演,松田浩一、オーダー医療の実現プログラム シンポジウム、平成 29 年 3 月 22 日,国内
2. 慢性肝炎の治療 – 肝がん、肝硬変にならない為に C 型肝炎 神田達郎 「世界」と「日本」の肝炎デー 平成 28 年度肝がん撲滅運動市民公開講座 千葉大学医学部附属病院 3F ガーネットホール (大講堂) 2016.7.30. 国内
3. B 型肝炎の最新の話 神田達郎 千葉大学医学部附属病院 肝臓病教室 (家族支援講座) 千葉大学医学部本館 1F 第一講義室 2016.8.27. 国内
4. 最新の肝炎治療について 神田達郎 平成 28 年度千葉県肝炎治療コーディネーター養成研修会 千葉市ビジネス総合支援センター 2016.10.8. 国内
5. よくわかる B 型肝炎について 神田達郎 肝炎健診に行こう!「知ってトクする」ちば肝炎フォーラム TKP ガーデンシティ千葉 4 階 コンチェルト 2017.3.26. 国内
6. B 型肝炎におけるワクチン接種とその課題、酒井愛子 シスメックス免疫セミナーin 千葉・茨城 2016、2016 年 11 月 26 日、国内
7. B 型肝炎ワクチン接種の意義と定期接種導入後の課題、酒井愛子、第 3 回 HISCL ユーザーカンファレンス in 首都圏、2017 年 2 月 4 日、国内

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 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 Basic and Clinical Research on Hepatitis

補助事業課題名 : (日本語) ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定
と新規診断法の開発
(英語) Identification of genes associated with hepatitis B virus-
related diseases by genome-wide analyses

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 副所長 脇田 隆字
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Infectious Diseases, Deputy Director-
General, Dr. Takaji Wakita

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

分担研究課題名 : (日本語) ウイルス因子の解析
(英語) Analysis of viral factors on HBV pathogenesis

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名 : (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

補助事業代表者：国立大学法人・東京大学大学院医学系研究科・徳永勝士 総括研究報告を参照。

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 0 件、国際誌 4 件）

1. Sakurai F, Mitani S, Yamamoto T, Takayama K, Tachibana M, Watashi K, Wakita T, Iijima S, Tanaka Y, Mizuguchi H. Human induced-pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells as an in vitro model of human hepatitis B virus infection. Sci Rep. 2017 Apr 4;7:45698.
2. Yao WL, Ikeda S, Tsukamoto Y, Shindo K, Otakaki Y, Qin M, Iwasawa Y, Takeuchi F, Kaname Y, Chou YC, Chang C, Watashi K, Wakita T, Noda T, Kato H, Fujita T. Establishment of a human hepatocellular cell line capable of maintaining long-term replication of hepatitis B virus. Int Immunol. 2017 Mar 11. doi:10.1093/intimm/dxx012. [Epub ahead of print]
3. Kinoshita W, Ogura N, Watashi K, Wakita T. Host factor PRPF31 is involved in cccDNA production in HBV-replicating cells. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Jan 22;482(4):638-644.
4. Kaneko S, Kakinuma S, Asahina Y, Kamiya A, Miyoshi M, Tsunoda T, Nitta S, Asano Y, Nagata H, Otani S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Itsui Y, Nakagawa M, Azuma S, Nakauchi H, Nishitsuji H, Ujino S, Shimotohno K, Iwamoto M, Watashi K, Wakita T, Watanabe M. Human induced pluripotent stem cell-derived hepatic cell lines as a new model for host interaction with hepatitis B virus. Sci Rep. 2016 Jul 8;6:29358

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi, Takaji Wakita, Makoto Hijikata. **Development of novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes**. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌コンベンションセンター、(2016. 10.23-25) 口頭発表 国内
2. 赤堀祐一、加藤博己、藤田尚志、森石恒司、渡士幸一、脇田隆字、土方 誠、立体培養した HBV 受容体 hNTCP 発現不死化ヒト肝細胞による新たな HBV 培養系を用いた抗 HBV 薬評価系の構築、第 26 回抗ウイルス療学会、名古屋市立大学 (2016. 5.13-15) 口頭発表 国内
3. Yuichi Akahori, Hiroki Kato, Takashi Fujita, Kohji Moriishi, Koichi Watashi, Takaji Wakita, Makoto Hijikata. The cell line derived from immortalized human hepatocytes was highly susceptible to blood-borne hepatitis B virus in the three-dimensional culture condition. 2016 International HBV Meeting The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses (Seoul, Korea), Sep21-24, 2016 ポスター 国外

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- (4) 特許出願