

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) 肝疾患病態指標血清マーカーの開発と低侵襲かつ効率的に評価・予測する新規検査系の実用化

(英語) Development and medical application of glycobiomarkers for the efficient estimation and prediction of hepatic diseases

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門  
総括研究主幹 成松 久

所属 役職 氏名：(英語) Hisashi Narimatsu  
Principal Research Manager,  
Biotechnology Research Institute for Drug Discovery,  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST)

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) [1] 肝がん分子病態マーカー探索におけるがん組織解析による糖鎖変化の検証

開発課題名：(英語) Discovery of HCC-related glyco-alteration using the tissue glycan analysis system

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾大学医学部  
教授 坂元 享宇

所属 役職 氏名：(英語) Michiie Sakamoto  
Professor, School of Medicine, Keio University

分担研究 (日本語) [2] 肝がん分子病態マーカー探索におけるがんマーカー候補分子の同定と検証

開発課題名： (英 語) Identification and verification of HCC-related glycobiomarker candidates

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
研究グループ長 梶 裕之

所属 役職 氏名： (英 語) Hiroyuki Kaji  
Group Leader, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人 福島県立医科大学  
講師 伊藤 浩美

所属 役職 氏名： (英 語) Hiromi Ito  
Senior Lecturer, Department of Biochemistry,  
School of Medicine, Fukushima Medical University

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
主任研究員 梶谷内 晶

所属 役職 氏名： (英 語) Akira Togayachi,  
Senior Researcher, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

分担研究 (日本語) [3] 「微量迅速測定キットの構築・供給におけるキットの安定供給」および「微量迅速測定系の多施設多検体解析におけるマーカー測定」

開発課題名： (英 語) Construction and validation of the sensitive and rapid detection kit for HCC-related glycobiomarker candidates

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
主任研究員 梶谷内 晶

所属 役職 氏名： (英 語) Akira Togayachi,  
Senior Researcher, Biotechnology Research institute for Drug Discovery  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
主任研究員 佐藤 隆

所属 役職 氏名： (英 語) Takashi Sato  
Senior Researcher, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所  
上級主任研究員 久野 敦

所属 役職 氏名： (英 語) Atsushi Kuno

Chief Senior Researcher, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery  
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

分担研究 (日本語) [4] 「微量迅速測定系の多施設多検体解析における課題の提案・データ解析・臨床的意義の抽出」および「微量迅速測定系の多施設多検体解析におけるサンプルの集約・管理」

開発課題名： (英 語) Multicenter assay for validation of glycobiomarker candidates

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  
ゲノム医科学プロジェクト プロジェクト長 溝上 雅史

所属 役職 氏名： (英 語) Masashi Mizokami  
Director, Genome Medical Sciences Project,  
National Center for Global Health and Medicine.

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  
肝疾患研修室長 是永 匡紹

所属 役職 氏名： (英 語) Masaaki Korenaga  
Chief, The Research Center for Hepatitis and Immunology,  
National Center for Global Health and Medicine.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学  
教授 武富 紹信

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

研究開発分担者 (日本語) 北海道厚生農業協同組合連合会 札幌厚生病院  
副院長 髭 修平

所属 役職 氏名： (英 語) Shuhei Hige  
Vice President, Hokkaido P.W.F.A.C. Sapporo-Kosei General Hospital

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人山形大学医学部  
教授 上野 義之

所属 役職 氏名： (英 語) Yoshiyuki Ueno  
Professor, Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine,  
Yamagata University

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福島県立医科大学  
講師 伊藤 浩美

所属 役職 氏名： (英 語) Hiromi Ito  
Senior Lecturer, Department of Biochemistry,  
School of Medicine, Fukushima Medical University

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾大学医学部  
教授 坂元 享宇

所属 役職 氏名： (英 語) Michiie Sakamoto  
Professor, School of Medicine, Keio University

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾大学大学院  
教授 齋藤 英胤

所属 役職 氏名： (英 語) Hidetsugu Saito  
Professor, Faculty of Pharmacy, Keio University

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾大学大学院  
専任助教 松田 厚志

所属 役職 氏名： (英 語) Matsuda Atsushi  
Research associate, Department of Biochemistry,  
School of Medicine, Keio University

研究開発分担者 (日本語) 学校法人順天堂大学医学部  
准教授 池嶋 健一

所属 役職 氏名： (英 語) Kenichi Ikejima  
Associate Professor, Juntendo University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 日本赤十字社武蔵野赤十字病院  
院長 泉 並木

所属 役職 氏名： (英 語) Namiki Izumi  
President, Japanese Red Cross Musashino Hospital

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 肝疾患診療相談センター  
教授 松本 晶博

所属 役職 氏名： (英 語) Akihiro Matsumoto  
Professor, Division of Gastroenterology,  
Department of Internal Medicine, Shinshu University Hospital

研究開発分担者 (日本語) 大垣市民病院  
副院長 熊田 卓

所属 役職 氏名： (英 語) Takashi Kumada  
Executive Vice President, Ogaki Municipal Hospital

研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学

教授 米田 政志

所属 役職 氏名: (英 語) Masashi Yoneda

Professor, Department of Gastroenterology

School of Medicine, Aichi Medical University

研究開発分担者 (日本語) 愛知医科大学

准教授 伊藤 清顕

所属 役職 氏名: (英 語) Kiyoaki Ito, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Gastroenterology

School of Medicine, Aichi Medical University

研究開発分担者 (日本語) 学校法人川崎学園川崎医科大学

教授 日野 啓輔

所属 役職 氏名: (英 語) Keisuke Hino

Professor, Department of Hepatology and Pancreatology

Kawasaki Medical School

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人愛媛大学大学院

准教授 阿部 雅則

所属 役職 氏名: (英 語) Masanori Abe

Associate Professor, Department of Community Medicine

Graduate School of Medicine, Ehime University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

教授 調 憲

所属 役職 氏名: (英 語) Ken Shirabe

Professor, Graduate School of Medicine, Gunma University

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学医学研究院

准教授 吉住 朋晴

所属 役職 氏名: (英 語) Tomoharu Yoshizumi

Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences

Kyushu University

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) Hiroshi Yatsushashi

Director, Clinical Research Center,

Nagasaki Medical Center, National Hospital Organization

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本邦には約 300 万人の B・C 型ウイルス性肝炎患者が存在し、肝炎関連疾患で年間約 4 万人が死亡している。その主因となる肝がんは AFP、AFP-L3、PIVKA-II などといったバイオマーカーを利用した診断が一般的であるが、正診率は 7 割程度に留まり、かつ再発を予知できるマーカーはない。そのため、高価な CT、MRI、超音波機器に頼らざるを得ないのが現状である。AFP-L3 や我々が先行開発した肝線維化マーカー M2BPGi は糖鎖の質的变化を捕えたものであり、糖鎖変化に注目することで新規バイオマーカーの開発が期待できる。本課題では、肝炎から肝細胞がんが発生するまでの病態の進展や予後予測、治療効果を判定する一助となりうる新しい検査薬の実用化を目指し、①これまで肝線維化マーカー開発で実績がある独自の糖鎖バイオマーカー開発プラットフォームに更なる改良を加え、あらたな糖鎖バイオマーカーを探索し、検証する。②取得バイオマーカーの測定系を構築し、安定供給する。③構築した測定系で多施設多検体解析を行い、当該バイオマーカーの臨床的意義を明確にする。という 3 つの開発項目を設定し、研究開発を行った。

本年度は以下の 3 つのマーカーについて取り組んだ。肝細胞がんマーカーは、昨年度までに肝がんの特徴的な糖鎖変化を有する肝がんマーカー糖タンパク質有力候補として 10 分子が絞り込まれていた。これらについてさらなる検証を進め、2 分子まで絞り込み、AFP 陰性肝細胞がん患者血清での反応性が認められたため、班内での有効性検証試験を行うための簡易アッセイ系を構築した。現在検証試験を進行中である。代表者の過去の研究から見出されている 2 つのマーカーのうち、WFA<sup>+</sup>-MUC1 について、ウイルス性肝炎肝がん患者症例組織標本を対象に免疫染色を行ったところ、がん部で染色性を示すことが判明した。この臨床的有用性を検討するために、マニュアル簡易測定系を利用し、2 施設で収集された肝がん患者血清 225 検体の測定を先行的に行った。その臨床的意義について検討したところ、HCV 肝炎患者における肝がん再発予測などに有効であることが見出された。また、もう一つのマーカーである WFA<sup>+</sup>-CSF1R については、2 施設で収集された 1500 検体を対象に有効性検証試験を行い、発がん前の肝細胞がん予測や、生命予後の予測に有用であることが示唆された。

(英文)

In Japan, about 3 millions are patients with hepatitis B or C, and about 40 thousands die from diseases related to hepatitis each year. Hepatocarcinoma, the main cause of hepatitis-related death, is commonly diagnosed with biomarkers such as AFP, AFP-L3, and PIVKA-II. However, their diagnostic accuracy rates remain about 70%, and there is no biomarker that can predict the recurrence. Therefore, diagnosis largely relies on expensive equipment such as CT, MRI, and ultrasound imaging. M2BPGi is a liver fibrosis marker which we developed previously on the basis of the quantitative changes of glycans as same as AFP-L3. Glycan alterations are the key to develop novel biomarkers. In this project, to realize a new diagnostic agent for indicating the disease state along with progress of hepatocarcinoma from hepatitis, prediction of prognosis, and to evaluate therapeutic efficacy, we set three research and development objectives as follows: 1. Novel glycobiomarkers will be discovered and verified based on our unique glycobiomarker development platform that was applied in the fibrosis marker development and further modified and optimized. 2. Assay systems for the discovered glycobiomarkers will be established and stably provided. 3. Clinical significance of the developed biomarkers will be clarified by the multicenter largescale analysis using the established assay systems.

In FY2016, three markers were targeted as follows. As a hepatocellular carcinoma marker, 10 glycoproteins were selected as highly potential candidates that indicate hepatic cancer-specific glycan changes until FY2015.

These candidates were further verified and two indicated reactivity in the sera of AFP-negative patients with hepatocellular carcinoma, and thus simple assay systems were established. The efficacy validation study is ongoing within the group.

As for two candidates previously developed by the project leader, WFA<sup>+</sup>-MUC1 indicated reactivity on the cancer region in immunostaining of tissue specimens from patients with hepatocarcinoma related to viral hepatitis. Clinical utility of WFA<sup>+</sup>-MUC1 was analyzed preliminarily with a simple manual assay of 225 serum samples of hepatitis cancer patients from two clinical institutes. As a result, effectivity of WFA<sup>+</sup>-MUC1 in prediction of recurrence of hepatocarcinoma was confirmed in HCV patients. As for another candidate, WFA<sup>+</sup>-CSF1R was subjected to an effectivity validation study of 1500 samples collected in two facilities, and effectivity was suggested in prediction of hepatocellular carcinoma before manifestation and prediction of vital prognosis.

### 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 5 件、国際誌 14 件）

1. 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. Interleukin-34 as a fibroblast-derived marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Jul 1;6:28814.
2. Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, Shoji H, Sugiyama M, Korenaga M, Ishida T, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Hyogo H, Chayama K, Ohashi T, Ito K, Yoneda M, Kawaguchi T, Torimura T, Nozaki Y, Watanabe S, Mizokami M, Kanto T. Serum YKL-40 as a marker of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2016 Oct 14;6:35282. doi: 10.1038/srep35282.
3. 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.
4. Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yamada G, Okanoue T, Koike K. Pathological Findings of Nonalcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pathol Int*. 2017, 67, 1-7.
5. Yasui Y, Abe T, Kurosaki M, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Nakakuki N, Takada H, Tamaki N, Suzuki S, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Hashiguchi A, Sakamoto M, Izumi N. Elastin Fiber Accumulation in Liver Correlates with the Development of Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*. 2016, 11, e0154558.
6. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, Shibuya A, Seike M, Nagoshi S, Segawa M, Tsubouchi H, Moriwaki H, Kato A, Hashimoto E, Michitaka K, Murawaki T, Sugano K, Watanabe M, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for liver

- cirrhosis 2015. J Gastroenterol. 2016, 51(7): 629–50.
7. Tomita H, Ohkuma K, Masugi Y, Hosoe N, Hoshino K, Fuchimoto Y, Fujino A, Shimizu T, Kato M, Fujimura T, Ishihama H, Takahashi N, Tanami Y, Ebinuma H, Saito H, Sakamoto M, Nakano M, Kuroda T. Diagnosing native liver fibrosis and esophageal varices using liver and spleen stiffness measurements in biliary atresia: a pilot study. *Pediatr Radiol*. 2016, 46(10): 1409–1417.
  8. 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.
  9. 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 Apr 19;6:24767. doi: 10.1038/srep24767.
  10. Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K. Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2016: doi: 10.1111/hepr.12776.
  11. Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, Nakamura Y, Imai Y, Yukimoto A, Kumagi T, Takeshita E, Ikeda Y, Hiasa Y. Comparison between real-time elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res*. 2017 Jan 2. doi: 10.1111/hepr.12861. [Epub ahead of print]
  12. Utsunomiya H, Yamamoto Y, Takeshita E, Tokumoto Y, Tada F, Miyake T, Hirooka M, Abe M, Kumagi T, Matsuura B, Ikeda Y, Hiasa Y. Upregulated absorption of palmitic acids with changes of intestinal transporters in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Gastroenterol*. 2017 Jan 6. doi: 10.1007/s00535-016-1298-6. [Epub ahead of print]
  13. Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Horiike N, Tanaka Y, Tada F, Kisaka Y, Nakanishi S, Nonaka T, Yamauchi K, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y. Predictors of treatment efficacy and ALT non-normalization with sofosbuvir/ribavirin therapy for patients with hepatitis C virus genotype 2. *J Med Virol*. 2017 Feb 6. doi: 10.1002/jmv.24776. [Epub ahead of print]
  14. Bekki Y, Yoshizumi T, Shimoda S, Itoh S, Harimoto N, Ikegami T, Kuno A, Narimatsu H, Shirabe K, Maehara Y. Hepatic stellate cells secrete WFA<sup>+</sup>-M2BP; its role in biological interactions with Kupffer cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec 22. doi: 10.1111/jgh.13708. [Epub ahead of print]
  15. 是永匡紹, 是永圭子, 溝上雅史 新しい診断・薬の情報 慢性肝疾患における M2BPGi の有用性 肝臓クリニカルアップデート 2016, 2(1):85–94.



16. 是永匡紹, 溝上雅史 【臨床検査の最新情報】 生化学検査 肝線維化マーカー 新規肝線維化マーカーM2BPGiの有効性 臨牀と研究 2016, 93(8):1067-1073.
17. 是永匡紹, 溝上雅史 【臨床応用を見据えた肝線維化研究の新展開】 診断 M2BPGi 測定と肝線維化 肝・胆・膵. 2017, 74:55-63.
18. 中本伸宏、楮柏松、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典. 急性肝障害・肝線維化病態におけるCCR9/CCL25 の役割. 特集 I 免疫寛容と免疫抑制. 臨床免疫・アレルギー科 2016, 65(4): 304-309.
19. 八橋 弘. C型肝炎SVR後の肝発癌, C型肝炎SVR後の肝発癌高リスク群の設定—AFP値とM2BPGi値. 医学のあゆみ. 2016, 259(4):305-10.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Real world のレジパスビル・ソホスブビル、口頭, 是永匡紹、是永圭子、溝上雅史 第20回肝臓学会大会(JDDW2016), 2016/11/3, 国内.
2. Serum Levels of Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein as a Time-Dependent Predictor of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients. ポスター, Chia-Lin Chang, Mei-Hsuan Lee, Hui-Han Hu, Jessica Liu, Chin-Lan Jen, Chien-Yu Su, Sheng-Nan Lu, Li-Yu Wang, Masaaki Korenaga, Masashi Mizokami, Chien-Jen Chen, Hwai-I Yang AASLD2016(アメリカ肝臓病学会), 2016/11/12, 国外.
3. WFA+-M2BP as a predictor of hepatocellular carcinoma in individuals who were seronegative for both HBV surface antigen and anti-HCV antibody. ポスター, Hui-Han Hu, Chia-Lin Chang, Jessica Liu, Chin-Lan Jen, Wen-Sheng Luo, Yu-Ling Lin, Chien-Yu Su, Cheng-Ze Jiang, Mei-Hsuan Lee, Sheng-Nan Lu, Li-Yu Wang, Masaaki Korenaga, Masashi Mizokami, Chien-Jen Chen, Hwai-I Yang, AASLD2016(アメリカ肝臓病学会), 2016/11/11, 国外.
4. Efficacy and magnitude of resistance associated variants (RAVs) in Daclatasvir/Asunaprevir combination therapy. ポスター (top 10% of poster presentation), H Haga, T Saito, K Okumoto, T Katsumi, K Mizuno, T Nishina, Y Ueno. 26th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Shanghai, China, 2017/2/17, 国外.
5. SVR 時代の RFA 治療成績向上のための order-made strategy. ポスター、谷木信仁、中本伸宏、宇賀村文、志波俊輔、三宅麗、山口晃弘、楮柏松、海老沼浩利、齋藤英胤、金井隆典. 第20回日本肝臓学会大会 神戸/Vol157, Supple(2) A559, 2016/11/3, 国内.
6. DAA 治療前後の血清フェリチン変化からみたC型慢性肝炎における鉄代謝異常の臨床意義. ポスター、楮柏松、海老沼浩利、中本伸宏、齋藤英胤、金井隆典. 第20回日本肝臓学会大会 神戸/Vol157, Supple(2) A737, 2016/11/4, 国内.
7. Serum levels of 7S domain of type IV collagen Predict Survival in Patients of Acute Liver Failure: Implications for the Pathophysiological Roles of the Peri-sinusoidal Microenvironment. ポスター, Ugamura A, Chu P S, Ojiro K, Nakamoto N, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver

- Diseases (AASLD). Boston, USA. *Hepatology* 64(1suppl): 144A, 2016/11, 国外.
8. Decreased NKG2D on Natural Killer Cells After IFN-free DAAs Correlates to Early HCC Emergence in Chronic Hepatitis C. ポスター, Chu P S, Nakamoto N, Ugamura A, Ebinuma H, Saito H, Kanai T. 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Boston, USA. *Hepatology* 64(1suppl): 1478, 2016/11, 国外.
  9. 肝細胞癌進展抑制における DPP4 阻害薬の分子学的機序. 口頭, 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.
  10. 肝星細胞の新しいバイオマーカー WFA<sup>+</sup>-M2BP (M2BPGi) の肝臓外科における 意義と展望、口頭、調 憲、別城悠樹、戸島剛男、伊藤心二、池上 徹、吉住朋晴、溝上雅史、考藤達哉、間野洋平、久野 敦、成松 久、前原喜彦. 大阪国際会議場、第 116 回日本外科学会定期学術集会、2016/04/14, 国内.
  11. Association between Liver stiffness measurement and serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein among Japanese patients with hepatitis B, C and NAFLD/NASH, ポスター, Uchida S, Yamasaki K, Hayashi K, Kugiyama Y, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Yatsuhashi H. Poster Session II, AASLD The Liver Meeting 2016, 2016/11/11-15, 国外.
  12. 血中 Mac2 binding protein 糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は HCC 合併 C 型慢性肝炎患者の予後を予測する, シンポジウム, 戸次鎮宗, 阿比留正剛, 八橋 弘. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19-20, 国内.
  13. 肝線維化マーカー M2BPGi 値の長期経過が追えた HCV 関連肝癌の 1 例, ポスター, 山崎一美, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元 悟, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 八橋 弘. 第 52 回日本肝癌研究会, 2016/7/1, 国内.
  14. M2BPGi and Prevention of HCC in the patients with chronic HBV infection, Workshop, Yatsuhashi H. China-Japan Workshop for Hepatitis, 2016/10/22, 国外.
  15. HIV/HCV 重複感染者における線維化マーカーとしての Mac-2 binding protein (M2BPGi) 測定の意義, デジタルポスターセッション, 高槻光寿, 夏田孔史, 日高匡章, 曾山明彦, 足立智彦, 大野慎一郎, 原 貴信, 今村一步, 岡田怜美, 藤田文彦, 金高賢悟, 山崎一美, 八橋 弘, 江口 晋. 第 58 回日本消化器病学会大会, 2016/11/4, 国内.
  16. C 型肝炎患者の Fibroscan と M2BPGi の治療前後の推移についての検討, ワークショップ, 内田 信二郎, 山崎一美, 八橋 弘. 第 108 回日本消化器病学会九州支部例会, 2016/11/25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし