

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) ウイルス肝炎を含む代謝関連肝がんの病態解明及び治療法の開発等に関する研究

(英語) Research on pathogenesis and therapy development of metabolism-associated liver cancer including those associated with viral hepatitis

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科内科学専攻 教授 小池 和彦

所属 役職 氏名：(英語) Kazuhiko Koike, MD, PhD. Professor & Chairman  
Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

2) 分担研究 (日本語) NASH 診断と病態解析

開発課題名：(英語) Novel biomarkers for NASH diagnosis and NASH-related HCC and pathogenesis of NASH

研究開発分担者 (日本語) 大阪府済生会吹田医療福祉センター 名誉院長 岡上 武

所属 役職 氏名：(英語) Takeshi Okanoue, MD, PhD. Honorary Director, Saiseikai Suita Hospital,

3) 分担研究 (日本語) NAFLD の病態解明・代謝関連肝癌の実態解明

開発課題名：(英語) Investigation on clinicopathological status of nonalcoholic fatty liver Disease and metabolism-associated liver cancer including steatohepatic hepatocellular carcinoma

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学 消化器内科 教授 橋本悦子

所属 役職 氏名：(英語) Etsuko Hashimoto, MD, PhD. Professor, Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University,

4)分 担 研 究 (日本語) 代謝関連肝癌の実態・病態解明

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on status and pathogenesis of metabolism-associated liver cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍医学  
分野・教授・田中真二

所属 役職 氏名 : (英 語) Shinji Tanaka, MD, PhD. Professor, Department of Molecular Oncology,  
Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

5)分 担 研 究 (日本語) 糖尿病とその治療法が NASH・肝癌の発症・進展に与える影響の研究

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on the effects of diabetes and its treatment on the development of  
NASH and hepatic carcinoma

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 客員研究員 植木浩二郎

所属 役職 氏名 : (英 語) Kohjiro Ueki, MD PhD. Researcher, Department of Diabetes and Metabolic  
Diseases, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

6)分 担 研 究 (日本語) B 型関連肝癌と代謝因子

開 発 課 題 名 : (英 語) Metabolic factors associated with hepatocellular carcinoma incidences  
among patients with chronic hepatitis B

研究開発分担者 (日本語) 虎の門病院 肝臓内科 医員 保坂哲也

所属 役職 氏名 : (英 語) Tetsuya Hosaka, MD, PhD, Staff clinician, Toranomom Hospital,  
Department of Hepatology,

7)分 担 研 究 (日本語) 臓器相関が代謝関連肝がんにおよぼす影響

開 発 課 題 名 : (英 語) The impact of organ interaction on metabolism-associated liver cancer

研究開発分担者 (日本語) 学校法人久留米大学 医学部 内科学講座消化器内科部門 講師 川口 巧

所属 役職 氏名 : (英 語) Takumi Kawaguchi, MD. Ph. D. Assistant Professor.  
Division of Gastroenterology, Department of Medicine,  
Kurume University School of Medicine

8)分 担 研 究 (日本語) C 型肝炎関連肝癌と代謝因子

開 発 課 題 名 : (英 語) HCV-related hepatocellular carcinoma and metabolic disorder

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野 教授 松浦善治

所属 役職 氏名 : (英 語) Yoshiharu Matsuura , DVM, PhD. Professor  
Department of Molecular Virology, Research Institute for Microbial  
Diseases, Osaka University

9)分 担 研 究 (日本語) C型肝炎関連肝癌と代謝因子に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) HCV-related hepatocellular carcinoma and metabolic disorder

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 神戸大学大学院医学研究科附属感染症センター 感染制御学  
分野 教授 勝二 郁夫

所属 役職 氏名 : (英 語) Ikuo Shoji, MD, PhD. Professor  
Division of Infectious Disease Control, Center for Infectious Disease,  
Kobe University Graduate School of Medicine

10)分 担 研 究 (日本語) 中等量アルコール摂取量指標及び肝-筋肉-脂質糖代謝異常関連指標の獲得

開 発 課 題 名 : (英 語) Acquisition of index reflecting liver damage caused by moderate alcohol  
intake and lipid-glucose metabolism abnormality index through  
liver-muscle organ network rupture.

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病因病理学専攻 教授 森屋恭爾

所属 役職 氏名 : (英 語) Moriya Kyoji, MD, PhD. Professor  
Department of Infection Control and Prevention, Graduate school of  
Medicine, The university of Tokyo.

11)分 担 研 究 (日本語) 代謝関連肝癌の実態・病態解明、非B非C型肝炎と代謝因子に関する研究

開 発 課 題 名 : (英 語) A study of the actual condition and mechanism of metabolism-related  
hepatocellular carcinoma and relationship between non-B non-C  
hepatocellular carcinoma and metabolic factors

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院消化器内科 特任講師 建石良介

所属 役職 氏名 : (英 語) Ryosuke Tateishi, Lecturer, Department of Gastroenterology,  
The University of Tokyo Hospital

12)分 担 研 究 (日本語) 肝炎ウイルス感染からの代謝関連肝がんの病態解明

開 発 課 題 名 : (英 語) Research on pathogenesis of metabolism-associated liver cancer induced  
by hepatitis virus infection

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 医学部 ウイルス・寄生虫学講座  
教授 鈴木 哲朗

所属 役職 氏名 : (英 語) Tetsuro Suzuki, PhD. Professor  
Department of Virology and parasitology,  
Hamamatsu University School of Medicine

13)分 担 研 究 (日本語) 非B非C肝細胞癌におけるアデノ随伴ウイルスの関与とその病態解明

開発課題名：（英語）Involvement of Adeno-associated virus type 2 in non-B non-C hepatocellular carcinoma in Japan

研究開発分担者（日本語）東京大学医学部附属病院消化器内科 助教 中川 勇人

所属 役職 氏名：（英語）Hayato Nakagawa, MD, PhD. Assistant Professor

Department of Gastroenterology, The University of Tokyo Hospital

14)分 担 研 究（日本語）ウイルスキャプチャー・次世代シーケンス解析

開発課題名：（英語）Virus capture sequencing using NGS

研究開発分担者（日本語）国立大学法人東京大学先端科学技術研究センター

ゲノムサイエンス分野 特任研究員 辰野 健二

所属 役職 氏名：（英語）Kenji Tatsuno, Project Researcher

Genome Science Div. RCAST, the University of Tokyo

## II. 成果の概要（総括研究報告）

代謝関連肝がんについて、これまでの成果を基に検討を発展させた。①C型肝発癌（SVR後を含む）・再発における代謝関連因子の重要性が確立された。②非B非C型肝癌の病態において、代謝関連因子が大きな比重をもつことが明らかにされた。③核酸アナログ治療中のB型肝炎発癌例における代謝因子の重要性が確認された。④糖尿病患者に発生した肝癌の病態解明が進行中である。⑤日本でのNBNC-HCC44検体を解析したところ、1症例においてCCNA2遺伝子へのAAV2遺伝子の挿入が確認された。

On the basis of our previous studies on metabolism-associated liver cancer (MALC), following results were obtained. ①The significance of metabolic factors is established in the development and recurrence of HCC in hepatitis C patients including those achieved SVR. ②The significance of metabolic factors is established in the development non-B, non-C HCC in Japan. ③The significance of metabolic factors is established in the development hepatitis B-associated HCC on nucleotide analogue treatment. ④The study is in progress on HCC development of HCC in diabetic patients. ⑤Analysis of 44 cases of NBNC-HCC specimens so far confirmed the insertion of the AAV2 gene into the CCNA2 gene in one case.

## 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 7件、国際誌 27件）

1. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Koike K. Mortality and hemorrhagic complications associated with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients on hemodialysis for end-stage renal disease: a nationwide survey. J Gastroenterol Hepatol 2017 Mar 7. doi: 10.1111/jgh.13780. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28266772.
2. Sekiba K, Yamagami M, Otsuka M, Suzuki T, Kishikawa T, Ishibashi R, Ohno M, Sato M, Koike K. Transcriptional activation of the MICA gene with an engineered CRISPR-Cas9

- system. *Biochem Biophys Res Commun* 2017 Mar 18. pii:S0006-291X(17)30542-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.03.076. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28322797.
3. Minami T, Tateishi R, Nakagomi R, Fujiwara N, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Shiina S, Koike K. The impact of direct-acting antivirals on early tumor recurrence after radiofrequency ablation in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016 Aug 11. pii: S0168-8278(16)30419-6. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.043. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27524465.
  4. Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A protein of hepatitis C virus interferes with toll-like receptor signaling and suppresses the interferon response in mouse liver. *PLoS One* 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi:10.1371/journal.pone.0170461. PubMed PMID: 28107512.
  5. 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* 2016 May 26. doi:10.1038/jhg.2016.53. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 27225852.
  6. 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* 2017 Mar;47(3):E35-E43. doi: 10.1111/hepr.12719. Epub 2016 May 6. PubMed PMID: 27062144.
  7. Koike K. The multifaceted features of HCV infection beyond the liver. In: *Hepatitis C virus II, Infection and Disease*. Ed. by Miyamura T, Lemon SM, Walker CM, Wakita T. Springer Japan 2016, p57-78.
  8. Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep* 2016 Jul 12;6:29532. doi: 10.1038/srep29532. PubMed PMID: 27403724.
  9. Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Higher LPA2 and LPA6 mRNA levels in hepatocellular carcinoma are associated with poorer differentiation, microvascular invasion and earlier recurrence with higher serum autotaxin levels. *PLoS One*. 2016 Sep 1;11(9):e0161825. doi: 10.1371/journal.pone.0161825. eCollection 2016. PubMed PMID: 27583415.
  10. Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Shibahara J, Fukayama M, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2016;51(8):808-818. doi: 10.1007/s00535-015-1148-y. PubMed PMID: 26601667.
  11. Uchino K, Tateishi R, Fujiwara N, Minami T, Sato M, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Kondo Y, Yoshida H, Moriya K, Shiina S, Omata M, Koike K. Impact of serum ferritin level on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2016;46(4):259-268. doi: 10.1111/hepr.12517. PubMed PMID: 25788045.
  12. Aizawa S, Okamoto T, Sugiyama Y, Kouwaki T, Ito A, Suzuki T, Ono C, Fukuhara T, Yamamoto M, Okochi M, Hiraga N, Imamura M, Chayama K, Suzuki R, Shoji I, Moriishi K, Moriya K, Koike K, Matsuura Y. TRC8-dependent degradation of hepatitis C virus immature

- core protein regulates viral propagation and pathogenesis. *Nat Commun* 2016 May 4;7:11379. doi: 10.1038/ncomms11379. PubMed PMID: 27142248.
13. 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 Mar 16;6:23237. doi: 10.1038/srep23237. PubMed PMID: 26979389.
  14. Yoshimura K, Okanoue T, Ebise H, Iwasaki T, Mizuno M, Shima T, Ichihara J, Yamazaki K. Identification of novel noninvasive markers for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by data mining. *Hepatology*. 2016; 63:462-73.
  15. Mizuno M, Shima T, Oya H, Mitsumoto Y, Mizuno C, Isoda S, Kuramoto M, Taniguchi M, Noda M, Sakai K, Koyama N, Okanoue T. Classification of patients with nonalcoholic fatty liver disease using rapid immunoassay of serum type IV collagen compared with that using liver histology and other fibrosis markers. *Hepato Res*. 2016
  16. Seki K, Shima T, Oya H, Mitsumoto Y, Mizono M, Okanoue T. Assessment of transient elastography in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepato Res* 2016 Oct 18. doi: 10. 1111/hepr.12829
  17. Sakamoto M, Tsujikawa H, Effendi K, Ojima H, Harada K, Zen Y, Kondo F, Nakano M, Kage M, Sumida Y, Hashimoto E, Yomada G, Okanoue T, Koike K. Pathological findings of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int* 2017; 67: 1-7.
  18. 岡上 武。NASH 診断は肝生検をしないでどのように行うべきか？－未来への展望・提言。NAFLD/NASH-病態に基づいた診断、治療戦略。 *Current Therapy* 2016; 34:43-7.
  19. 島 俊英、岡上 武。NAFLD/NASH,肝発癌における遺伝学的素因。NAFLD/NASH-病態に基づいた診断、治療戦略。 *Current Therapy* 2016; 34:60-5.
  20. 岡上 武、光本保英、水野雅之、島 俊英。肝生検を代替しうる新規 NASH 診断マーカーの同定。 *肝胆膵* 2017; 74: 79-86.
  21. 岡上 武。ここまでわかった NAFLD/NASH の疾患感受性遺伝子。 *肝胆膵* 2017; 74:271-8.
  22. 谷合麻紀子、橋本悦子 NAFLD/NASH の疫学・予後 カレントセラピー 2016 ; 34(7): 626 -631
  23. 谷合麻紀子、橋本悦子 アルコールと肝臓 医学と薬学 2016 ; 73(8): 969 -976
  24. 谷合麻紀子、橋本悦子 NAFLD/NASH の病態・診断 日本医事新報 2017 ; 4849 : 34 -42
  25. Akahoshi K, Tanaka S, Mogushi K, Shimada S, Matsumura S, Akiyama Y, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Tanabe M. Expression of connective tissue growth factor in the livers of non-viral hepatocellular carcinoma patients with metabolic risk factors. *Journal of Gastroenterology*. 2016, 51, 910-22.
  26. Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamuta M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T: Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nat Commun* 2016;7:12977.
  27. Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, Ueki K, Nakayama T: Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig* 2017.

28. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, Ueno T, Koga H, George J, Shiba N, Torimura T. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017, 66, 142-152.
29. Kawaguchi T, Ueno T, Nogata Y, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. Wheat-bran autolytic peptides containing a branched-chain amino acid attenuate non-alcoholic steatohepatitis via the suppression of oxidative stress and the upregulation of AMPK/ACC in high-fat diet-fed mice. *Int J Mol Med.* 2017, 39, 407-414.
30. Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Goto E, Matsuse H, Saito H, Hirota K, Taira R, Matsushita Y, Imanaga M, Nagamatsu A, Shirono T, Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Kuromatsu R, Miura H, Shiba N, Torimura T. Effects of in-hospital exercise on liver function, physical ability, and muscle mass during treatment of hepatoma in patients with chronic liver disease. *Hepatol Res.* 2017, 47, E22-E34.
31. Kawaguchi Y, Taoka M, Takekiyo T, Uekita T, Shoji I, Hachiya N, and Ichimura T. TRIM32-Cytoplasmic-Body formation is an ATP-consuming process stimulated by HSP70 in cells. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0169436.
32. Chen M, Gan X, Yoshino K, Kitagawa M, Shoji I, Deng L, and Hotta H. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with lysine methyltransferase SET and MYND domain-containing 3 and induces activator protein 1 activation. *Microbiology and Immunology*, 2016, 60: 407-417.
33. Ogishi M, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Sci Rep.* 2016 Jul 12;6:29532
34. Fujimoto A, Furuta M, Totoki Y, Tsunoda T, Kato M, Shiraishi Y, Tanaka H, Taniguchi H, Kawakami Y, Ueno M, Gotoh K, Ariizumi S, Wardell CP, Hayami S, Nakamura T, Aikata H, Arihiro K, Boroevich KA, Abe T, Nakano K, Maejima K, Sasaki-Oku A, Ohsawa A, Shibuya T, Nakamura H, Hama N, Hosoda F, Arai Y, Ohashi S, Urushidate T, Nagae G, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Ojima H, Hiraoka N, Okusaka T, Kubo M, Marubashi S, Yamada T, Hirano S, Yamamoto M, Ohdan H, Shimada K, Ishikawa O, Yamaue H, Chayama K, Miyano S, Aburatani H, Shibata T, Nakagawa H. Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer. *Nat Genet.* 2016 May;48(5):500-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Hepatitis C virus core protein interacts with Bnip3 and suppresses its dimerization and binding with LC3, Poster, Tsutsumi T, Kado A, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kanegae Y, Saito I, Matsuura Y, Koike K, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (HCV 2016),2016/10/13, Kyoto, Japan
2. In vivo knock-down of bile salt export pump exacerbates the homeostasis of the cholesterol and bile acid metabolism in mouse NAFLD model, Poster, Okushin K, Tsutsumi T, Enooku K, Fujinaga H, Kado A, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2016/11/13, Boston, MA, USA

3. Special remarks: Importance of biomarkers and genetic background in clinical practice of NASH、口頭、岡上武、The 6<sup>th</sup>International Forum – NASH. 第103回日本消化器病学会総会、2017/4/20、東京
4. NASHの診断とStage同定のための新規バイオマーカー、口頭、岡上武、第52回日本肝臓学会総会、ワークショップ5. NASH・NAFLD研究の新展開。2016/5/19、千葉市
5. 教育講演、話題の肝障害“NASH”-臨床と研究の進歩、口頭、岡上武、第27回日本老年学会北陸地方会、教育講演、2016/10/29、金沢
6. Cause-specific mortality of Japanese patients with type 2 diabetes mellitus- nationwide study. Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Nakamura N, Notsumata K, Nakatou T, Sakai K, Okanoue T. poster. 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2016/11/13, Boston, USA
7. Steatohepatic hepatocellular carcinomaに関する病理組織学的検討、口頭、児玉和久、谷合麻紀子、橋本悦子 日本消化器病学会総会、2016/4/21、東京
8. 非アルコール性脂肪性肝疾患を基盤とした肝細胞癌に関する病理組織学的検討、口頭、谷合麻紀子、徳重克年、橋本悦子 日本肝臓学会総会、2016/5/20、千葉
9. 非アルコール性脂肪性肝疾患における糖代謝、ポスター、谷合麻紀子、橋本悦子、山本国子、五十嵐悠一、児玉和久、小木曾智美、鳥居信之、徳重克年肝臓と糖尿病・代謝研究会 2016/7/16、金沢
10. 高度肥満合併非アルコール性脂肪性肝疾患の病態、口頭、五十嵐悠一、谷合麻紀子、橋本悦子 日本肝臓学会大会、2016/11/5、神戸
11. NAFLD/NASHの肝細胞癌合併に関与する遺伝的バックグラウンドの検討、口頭、谷合麻紀子、徳重克年、橋本悦子 日本肝臓学会東部会、2016/12/7、東京
12. Clinicopathological Characteristics of Steatohepatic Hepatocellular Carcinoma, Poster, Makiko Taniai, Etsuko Hashimoto, Mutsuki Kobayashi, Yuuichi Ikarashi, Kazuhisa Kodama, Tomomi Kogiso, Nobuyuki Torii, Katsutoshi Tokushige 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease . 2016/11/13, Boston, USA
13. がん分子サブタイプと臨床情報に基づく個別化治療戦略、口頭/基調講演・パネルディスカッション、田中真二、第52回日本肝臓学会、2016/7/1、東京
14. 糖尿病合併非アルコール性脂肪性肝炎における血糖とインスリンによる肝細胞癌発症機序の解明、口演、添田光太郎、戸田郷太郎、笹子敬洋、門脇孝、植木浩二郎、第59回日本糖尿病学会年次学術集会、2016/5/20、京都
15. インターロイキン27の腸内細菌叢を介した糖尿病発症抑制機序の解明と治療への応用、口演、諏訪内浩紹、荒川直子、澤田知伸、岡崎由希子、笹子敬洋、小林正稔、吉田裕樹、植木浩二郎、門脇孝、第59回日本糖尿病学会年次学術集会、2016/5/20、京都
16. 小胞体ストレスに対する応答不全が糖尿病合併脂肪性肝炎の進展において果たす役割、口演、笹子敬洋、榎奥健一郎、窪田直人、小池和彦、門脇孝、植木浩二郎、第37回日本肥満学会、2016/10/7、東京
17. マクロファージはAktを介して腸内細菌叢に反応し代謝恒常性を維持する、若手研究奨励賞、戸田郷太郎、笹子敬洋、亀井望、添田光太郎、諏訪内浩紹、坂田道教、小林正稔、岡崎由希子、鈴木亮、松本佐保姫、眞鍋一郎、戸邊一之、Morris J. Birnbaum、門脇孝、植木浩二郎、第30回日本



糖尿病肥満動物学会、2017/2/10、大宮

18. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与中の肝発癌におけるHBウイルス蛋白の影響, 口頭, 保坂 哲也, 鈴木 文孝, 熊田 博光, 第102回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 東京
19. DPP4 Inhibitor Suppresses Steatohepatitis and HCC Progression with Glucose Re-Programming in a Mouse Model of NASH, 口頭, Kawaguchi T, Torimura T. The International Liver Congress, 2016/4/15, Barcelona.
20. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor suppressed tumor progression with inhibition of pentose-phosphate pathway through Nrf nuclear expression in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma, 口頭, Kawaguchi T, Taniguchi E, Oriishi T, Torimura T. Asian Pacific Digestive Week 2016, 2016/11/3, Kobe, Japan.
21. DPP4 Inhibitor Suppressed Warburg-Dickens Pathway and HCC Progression in a Mouse Model of NASH: A Metabolomic Analysis, Poster, Kawaguchi T, Taniguchi E, Koga H, Torimura T. The Liver Meeting 2016, 2016/11/13, Boston, USA.
22. Wheat Bran Autolytic Peptide, Containing a Branchedchain Amino Acid, Improves Nonalcoholic Steatohepatitis with Upregulation of AMPK/ACC/GSK3 $\beta$  Signaling Pathway in Highfat Dietfed Mice, Poster, Kawaguchi T, Ueno T, Nogata Y, Hayakawa M, Koga H, Torimura T. The Liver Meeting 2016, 2016/11/13, Boston, USA. .
23. DPP4 阻害剤が NASH モデルマウスの肝臓におよぼす影響, 口頭, 川口巧, 谷口英太郎, 鳥村拓司. 第52回 日本肝臓学会総会, 2016/5/20, 国内.
24. DPP4 阻害剤が NASH 関連肝がんマウスモデルにおよぼす影響, 口頭, 川口巧, 鳥村拓司. 第3回 肝臓と糖尿病・代謝研究会, 2016/7/16, 国内.
25. 肝疾患における糖尿病の病態と薬物療法の検討, 口頭, 川口巧, 鳥村拓司. 第48回日本臨床分子形態学会・学術集会, 2016/9/23, 国内.
26. 非B非C肝がんの発症・予後とアルブミンの関連: Random Forest 分析, 口頭, 川口巧, 小野正文, 鳥村拓司. Japan Digestive Disease Week 2016, 2016/11/3, 国内.
27. HCV 感染による非定型的な脂質化はオートファジーの誘導を抑制する, ポスター, 森 寛行, 福原 崇介, 小野慎子, 田村友和, 山本聡美, 上村健太郎, 岡本 徹, 和田真実, 野田健司, 吉森 保, 松浦 善治, 第13回ウイルス学キャンプ in 湯河原, 2016/8/30-31, 湯河原.
28. Non-canonical LC3 lipidation induced by hepatitis C virus inhibits autophagic flux, 口頭, Hiroyuki Mori, Takasuke Fukuhara, Chikako Ono, Tomokazu Tamura, Satomi Yamamoto, Kentaro Uemura, Toru Okamoto, Masami Wada, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori, and Yoshiharu Matsuura, 23<sup>rd</sup> International Symposium of Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/11-15, Kyoto, Japan
29. Non-canonical LC3 lipidation induced by HCV inhibits autophagic flux, 口頭, Hiroyuki Mori, Takasuke Fukuhara, Chikako Ono, Tomokazu Tamura, Satomi Yamamoto, Kentaro Uemura, Toru Okamoto, Masami Wada, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori, and Yoshiharu Matsuura, 第64回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23-25, 札幌
30. HCV 感染細胞におけるオートファジーの役割, 森 寛行, 福原崇介, 小野慎子, 田村友和, 上村健太郎, 岡本 徹, 和田真実, 野田健司, 吉森 保, 松浦善治, 第5回肝炎ウイルス研修会, 2017/2/23-24, 東京
31. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein, ポスター, Matsui C,

Minami N, Deng L, Shoji I, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌.

32. Annexins participate in the HCV RNA replication, Poster, 阿部隆之, 勝二郁夫, 松浦善治, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, Japan.
33. Molecular mechanism of HCV-induced lysosomal degradation of HNF-1 $\alpha$  protein. Poster, Matsui C, Minami N, Deng L, and Shoji I. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, Japan.
34. Upregulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. Poster, The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/12, Kyoto, Japan.
35. Up-regulation of MAPK phosphatase 3 is involved in HCV-induced dephosphorylation of FoxO1. Deng L, Chen M, Shoji I, Hotta H. 口頭, The 11th Japan-China International Conference of Virology, 2016/7/1, 観音寺.
36. Two different roles of ISG15 in HCV infection. Minami N, Tutik Wahyuni Sri, Matsui C, Deng L, Shoji I. ポスター, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/23, 札幌.
37. Delineation of autoantibody repertoire through differential proteogenomics in HCV-induced cryoglobulinemia, Poster, Yotsuyanagi H, Ogishi M, Moriya K, Koike K, Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2016, 2016/11/5, Kobe, Japan
38. 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
39. 本邦で増加する非 B 非 C 型肝癌の背景. シンポジウム, 建石良介. 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7, 東京
40. 我が国における B 型・C 型肝癌の変化. 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
41. PLA2G4C is Involved in HCV induced lipid droplet accumulation, 口頭, Ito M, Fukasawa M, Kohara M, Suzuki T, 23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, Japan.
42. Critical Role of the Basic Residue Clusters within Domain- I of HCV Core in Interaction with Viral Genome and Particles assembly, ポスター, Shi G, Matsuda M, Suzuki R, Wakita T, Suzuki T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, Japan.
43. Critical role of CREBH activation induced in HCV-infected cells in enhancing profibrogenic responses in nearby hepatic stellate cells, ポスター, Chida T, Ito M, Nakashima K, Suzuki T, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2016/10/13, Kyoto, Japan.
44. C 型肝炎ウイルス感染による脂肪滴蓄積への PLA2G4C の関与について, 口頭, 伊藤昌彦, 深澤 征義, 小原道法, 鈴木哲朗, 第 64 回日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/24, 札幌.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 肝臓に良い暮らし ～食事・お酒・運動～ 谷合麻紀子 (総合司会 ; 橋本悦子) 市民公開講座

2016/10/16, 東京

2. 生活習慣病としての脂肪肝 ～その予防と対策～ 橋本悦子 市民公開講座 2016/1/22, 東京
3. メタボ・糖尿病と肝がん, 川口巧, 久留米大学先端癌治療研究センター市民公開講座, 2016/8/20, 久留米.
4. 脂肪肝, 川口巧, 福岡県肝疾患相談支援センター 第3回市民公開講座, 2016/9/24, 福岡.
5. C型肝炎ウイルスの基礎研究, 勝二郁夫, 神戸大学の研究最前線, 2016/7/12, 神戸.

(4) 特許出願

1. 特願 2015-081175 号 肝疾患の病態を判別する方法、出願人：大日本住友製薬株式会社、社会福祉恩師財団大阪府済生会吹田病院
2. 特願 2015-178402 号 肝癌の検査方法、出願人：エーザイ・アール・アンド・ディー・マネイジメント株式会社、宮崎 徹、社会福祉恩師財団大阪府済生会吹田病院
3. 特願 2017-042460 号 肝静脈波形の定量化を用いた肝線維化評価法、出願人：国立大学法人東京大学