

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 B型肝炎創薬実用化等研究事業
(英語) Program on the Innovative Development and the Application of
New Drugs for Hepatitis B
- 研究開発課題名：(日本語) B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発
(英語) Functional Analysis of Innate Immunity in Hepatitis B virus-Induced
Hepatocellular Carcinoma and Development of Suppression Method by
Controlling Innate Immunity
- 研究開発担当者 (日本語) 医科学研究所 准教授 加藤 直也
所属 役職 氏名：(英語) Institute of Medical Science, Associate Professor, Naoya Kato
- 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型肝炎発症に関わる宿主因子の探索
開発課題名：(英語) Identification of Host Genetic Factors Related with
HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma
- 研究開発分担者 (日本語) 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, Professor, Koichi Matsuda
- 分担研究 (日本語) HBV 感染細胞における MICA 蛋白発現量の調節と分泌制御法の開発
開発課題名：(英語) Development of The Methods to Regulate MICA Protein Expression Levels
and Its Shedding in HBV-Infected Cells
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 小池 和彦
所属 役職 氏名：(英語) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine,
Professor, Kazuhiko Koike
- 分担研究 (日本語) 肝発癌における自然免疫関与の解析
開発課題名：(英語) Hepatocarcinogenesis and Innate Immunity

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) Graduate School of Medicine, Chiba University, Associate Professor,
Tatsuo Kanda

分担研究 (日本語) B型肝炎由来肝細胞癌を対象とした新規免疫併用療法の前臨床的検証
開発課題名: (英語) Pre-clinical Evaluation of New Immunotherapeutic Strategy for
HBV-derived HCC

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 特任准教授 地主 将久
所属 役職 氏名: (英語) Advanced Medical Research Institute, Keio University School of
Medicine, Project Associate Professor, Masahisa Jinushi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

抗腫瘍自然免疫リガンド MICA 発現を反映するルシフェラーゼレポーター細胞を樹立し、米国食品医薬局承認薬ライブラリを用いたスクリーニングを行い、MICA 発現誘導薬剤を同定した。最も強力な活性が認められたポリノスタットはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤で、肝癌細胞選択的に MICA 発現を増強した。共培養系では、ポリノスタット処理後肝癌細胞への MICA を介した NK 細胞傷害性亢進が確認された。さらに膜結合型 MICA 切断酵素阻害剤の併用は肝癌細胞にて可溶性 MICA レベルを抑制し、膜結合型 MICA レベルと NK 細胞傷害性を一層亢進した。またマウスモデルでは、ポリノスタット投与による NK 細胞抗腫瘍効果増強が NKG2D 経路を介することが示された。また、ソラフェニブは肝癌細胞における MICA 切断酵素である ADAM9 の発現低下をもたらし、膜結合型 MICA レベルを上昇させるが、ソラフェニブ類縁体であるレゴラフェニブは複数の肝癌細胞株においてソラフェニブよりも低濃度で同様の効果を発揮した。また、MICA の発現定量系を確立し、種々の肝癌細胞株における MICA 動態の把握を試みた結果、MICA の SNP のアレルと mRNA の発現量との間に関連性を認めた。転写活性は MICA のプロモーター上の SNP によって 4~5 倍異なり、この転写活性の相違は 2 つの SNP によって生じていることが判明、この 2 つの SNP が MICA の発現量を規定する責任 SNP であると考えられた。

B 型肝炎由来培養細胞中の HBV-DNA 組込み部位より発現する HBx のノックダウンにより、細胞増殖・浸潤能の低下を認め、さらにヌードマウスの皮下に生着できなくなった。マイクロアレイを用いた網羅的な発現解析を行ったところ、小胞体ストレスに関連するシグナル系が変動していることが判明した。また、MICA と同じ NKG2D ファミリーに属する ULBP1 の発現変化が認められたことより、HBV は ULBP1 を介した自然免疫システムに対する回避機構を有している可能性が示唆された。

小分子核酸による MICA 蛋白の発現量制御法を見いだした。MICA 蛋白の肝細胞での発現を microRNA25-93-106b のアンチセンス核酸を導入することによって増やすことが可能となった。また、小分子核酸の肝細胞特異的デリバリー法を開発した。HBV の envelop を用いた bio-nanoparticle に核酸を封入することによって、肝細胞特異的に小分子核酸をデリバリーすることが可能となった。HBV 感染による肝細胞内 microRNA 発現量変化を検討し、初代ヒト肝細胞 HBV 感染系において、検証した計 2000 種類の microRNA のうち MICA 蛋白制御に関わる microRNA93 の発現が HBV 感染・複製に伴って有意に減少することを見出した。また、MICA の shedding の状況を簡便にスクリーニ

ングできる系を開発した。MICA の N 端に小分子ルシフェラーゼである nano-luc を連結することによって、細胞内・外の MICA 蛋白量をルシフェラーゼの発光によるレポーターに置き換え簡便なスクリーニング系が構築できた。

HBe 抗原が自然免疫シグナルに関わる RIPK2 と相互作用し、IL6 産生を抑制することを明らかにした。RIPK2 は PAI-1 および vimentin 等 NF- κ B 依存性分子を介して EMT に関与している可能性を明らかにした。HBV は肝星細胞アポトーシスを抑制し、肝線維化進展に関与することを見出した。B 型肝炎患者では血清 miR-122 レベルが肝線維化進展例や高度炎症例で低下することを同定した。また HBV/HBx と TNF は協同的に NF- κ B 活性化を誘導すると共に、肝細胞内における代謝関連遺伝子および ER ストレス関連遺伝子の発現を増強することを明らかにした。ヒト肝細胞キメラマウスから分離された初代新鮮肝細胞では少なくとも 90 日間の HBV 感染状態の観察が可能であったが、MICA は HBV 感染とともに発現が増強し、HBs 抗原の排除前から発現の減弱がみられた。

癌細胞由来 IL-17 による腫瘍組織へのマクロファージの浸潤促進、EMT 活性、および免疫チェックポイント分子の down-regulation に伴う免疫抑制機構を明らかにした。また IL-17 阻害剤と抗 PD-1 抗体との相乗的な効果を明らかにした。これらは B 型肝炎における発癌制御における免疫チェックポイント阻害剤と腫瘍マクロファージ制御の新たな治療制御法の可能性をしめす所見である。

英文

Using a newly established luciferase reporter cell system of an anti-tumor immunity ligand MICA promoter activity, screening of a FDA-approved drug library was performed. The top hit vorinostat (VOR), an HDAC inhibitor, selectively upregulated MICA expression in hepatocellular carcinoma (HCC) cells. In coculture, NK cell-mediated cytotoxicity was boosted toward VOR-treated HCC cells with MICA expression induced. An inhibitor of membrane-bound MICA (mMICA) sheddase suppressed soluble MICA (sMICA) level, further enhancing mMICA level and NK cell-mediated cytotoxicity. VOR also boosted anti-HCC activity of NK cells via NKG2D *in vivo*. Meanwhile, the only anti-HCC agent sorafenib (SOR) was reported to decrease the expression level of ADAM9, a MICA sheddase in HCC cells, upregulating mMICA level. Indeed, regorafenib (REG), an analog of SOR, exerted the effects at lower concentrations than of SOR. To identify responsible SNPs for MICA induction, we constructed MICA promoter-reporter plasmids using the sequence from HLE cells (G allele of rs2596542) or Huh7 cells (A allele), and compared the transcriptional activity between them. The promoter sequence with G allele exhibited 4-5 folds higher transcriptional activity than that with A allele. We found two functional SNPs in the promoter region of MICA altered transcriptional activity.

In knock-down (KD) cells against HBx translated from HBV integrant in HBV-related HCC cell line (Hep3B cells), the cell proliferation and invasion ability was significantly reduced. KD cells could not develop any visible tumor in nude mice when injected subcutaneously. We further examined the expression change of genes in KD cells using microarray, and found that the up-regulated genes in KD cells were enriched in ER stress response. In addition, the expression of ULBP1 was upregulated in KD cells, suggesting that HBV has ability to escape from innate immune response via ULBP1.

MICA protein levels could be enhanced by antisense nucleic acids against microRNA25-93-106b.

In addition, small nucleic acids included in bionanocapsules made by HBV envelop could target specifically to hepatocytes. Moreover, the changes of expression levels of miRNAs in HBV-replicating human primary hepatocytes were identified. Among them, miR93, involved in MICA regulation, was included. To develop screening methods about MICA shedding, nano-luciferase was fused to the N terminal of MICA and its construct was stably expressed in cells.

HBeAg inhibited expression of RIPK2 and interacted with RIPK2. HBeAg also suppressed IL6 production. RIPK2 might play a role in hepatic cell migration because KD of RIPK2 down-regulated NF- κ B-dependent PAI-1 and vimentin gene expressions. HBV inhibited the activation of c-Jun in human hepatic stellate cells, contributing to the attenuation of apoptosis and resulting in hepatic fibrosis. HBV also up-regulated several ER stress genes associated with cell growth and fibrosis. Cooperative effects of HBV and TNF which enhanced the activation of NF- κ B as well as upregulated the expression of metabolic pathway-associated genes were observed in human hepatocytes. A lower serum miR-122 level is a useful biomarker of advanced liver fibrosis in HBV-infected patients. In human hepatocytes derived from human-mouse chimeric mouse liver, MICA expression increased after HBV infection and decreased before HBsAg loss at day 90 after HBV infection.

We clarified new mechanisms by which tumor-derived IL-17 contributes to tumor invasion, EMT and down-regulation of various immune checkpoint molecules. The combination of anti-IL-17 and anti-PD-1 antibody dramatically suppressed HCC tumorigenicity in mouse models. These findings shed light on the possibility on new therapeutic strategy to combine immune checkpoint blockade and therapies targeting tumor-associated macrophages for HBV-derived hepatocarcinogenesis.

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 1件、国際誌 48件）

国内誌

1. 神田達郎, 高橋幸治. B型肝硬変. 肝胆膵. 2016, 73(6), 907-914.

国際誌

1. Goto K, Annan D, Morita T, Li W, Muroyama R, Matsubara Y, Ito S, Nakagawa R, Tanoue Y, Jinushi M, Kato N. Novel chemoimmunotherapeutic strategy for hepatocellular carcinoma based on a genome-wide association study. Sci Rep. 2016, 6: 38407.
2. Goto K, Kato N, Chung RT. Anti-hepatocellular carcinoma properties of the anti-alcoholism drug disulfiram discovered to enzymatically inhibit the AMPK-related kinase SNARK in vitro. Oncotarget. 2016, 7(46):74987-99.
3. Y. Shiwa, T. Hachiya, R. Furukawa, H. Ohmomo, K. Ono, H. Kudo, J. Hata, A. Hozawa, M. Iwasaki, K. Matsuda, N. Minegishi, M. Satoh, K. Tanno, T. Yamaji, K. Wakai, J. Hitomi, Y. Kiyohara, M. Kubo, H. Tanaka, S. Tsugane, M. Yamamoto, K. Sobue, A. Shimizu,

- Adjustment of Cell-Type Composition Minimizes Systematic Bias in Blood DNA Methylation Profiles Derived by DNA Collection Protocols, *PloS one*. 2016, 11, e0147519.
4. J. Mori, C. Tanikawa, Y. Funauichi, P.H. Lo, Y. Nakamura, K. Matsuda, Cystatin C as a p53-inducible apoptotic mediator which regulates Cathepsin L activity, *Cancer Sci*. 2016.
 5. S.K. Low, K. Fukunaga, A. Takahashi, K. Matsuda, F. Hongo, H. Nakanishi, H. Kitamura, T. Inoue, Y. Kato, Y. Tomita, S. Fukasawa, T. Tanaka, K. Nishimura, H. Uemura, I. Hara, M. Fujisawa, H. Matsuyama, K. Hashine, K. Tatsugami, H. Enokida, M. Kubo, T. Miki, T. Mushiroda, Association Study of a Functional Variant on ABCG2 Gene with Sunitinib-Induced Severe Adverse Drug Reaction, *PloS one*. 2016, 11, e0148177.
 6. T. Koguchi, C. Tanikawa, J. Mori, Y. Kojima, K. Matsuda, Regulation of myo-inositol biosynthesis by p53-ISYNA1 pathway, *Int J Oncol*. 2016, 48, 2415-2424.
 7. C. Zeng, K. Matsuda, W.H. Jia, J. Chang, S.S. Kweon, Y.B. Xiang, A. Shin, S.H. Jee, D.H. Kim, B. Zhang, Q. Cai, X. Guo, J. Long, N. Wang, R. Courtney, Z.Z. Pan, C. Wu, A. Takahashi, M.H. Shin, K. Matsuo, F. Matsuda, Y.T. Gao, J.H. Oh, S. Kim, K.J. Jung, Y.O. Ahn, Z. Ren, H.L. Li, J. Wu, J. Shi, W. Wen, G. Yang, B. Li, B.T. Ji, Genetics, C. Epidemiology of Colorectal Cancer, H. Brenner, R.E. Schoen, S. Kury, S. Colorectal Transdisciplinary, S.B. Gruber, F.R. Schumacher, S.L. Stenzel, R. Colon Cancer Family, G. Casey, J.L. Hopper, M.A. Jenkins, H.R. Kim, J.Y. Jeong, J.W. Park, K. Tajima, S.H. Cho, M. Kubo, X.O. Shu, D. Lin, Y.X. Zeng, W. Zheng, Identification of Susceptibility Loci and Genes for Colorectal Cancer Risk, *Gastroenterology*. 2016, 150, 1633-1645.
 8. A. Mahajan, A.R. Rodan, T.H. Le, K.J. Gaulton, J. Haessler, A.M. Stilp, Y. Kamatani, G. Zhu, T. Sofer, S. Puri, J.N. Schellinger, P.L. Chu, S. Cechova, N. van Zuydam, S. Consortium, P. BioBank Japan, J. Arnlov, M.F. Flessner, V. Giedraitis, A.C. Heath, M. Kubo, A. Larsson, C.M. Lindgren, P.A. Madden, G.W. Montgomery, G.J. Papanicolaou, A.P. Reiner, J. Sundstrom, T.A. Thornton, L. Lind, E. Ingelsson, J. Cai, N.G. Martin, C. Kooperberg, K. Matsuda, J.B. Whitfield, Y. Okada, C.C. Laurie, A.P. Morris, N. Franceschini, Trans-ethnic Fine Mapping Highlights Kidney-Function Genes Linked to Salt Sensitivity, *American journal of human genetics*. 2016, 99, 636-646.
 9. Y. Okada, A. Suzuki, K. Ikari, C. Terao, Y. Kochi, K. Ohmura, K. Higasa, M. Akiyama, K. Ashikawa, M. Kanai, J. Hirata, N. Suita, Y.Y. Teo, H. Xu, S.C. Bae, A. Takahashi, Y. Momozawa, K. Matsuda, S. Momohara, A. Taniguchi, R. Yamada, T. Mimori, M. Kubo, M.A. Brown, S. Raychaudhuri, F. Matsuda, H. Yamanaka, Y. Kamatani, K. Yamamoto, Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis, *American journal of human genetics*. 2016, 99, 366-374.
 10. M.R. Han, J. Long, J.Y. Choi, S.K. Low, S.S. Kweon, Y. Zheng, Q. Cai, J. Shi, X. Guo, K. Matsuo, M. Iwasaki, C.Y. Shen, M.K. Kim, W. Wen, B. Li, A. Takahashi, M.H. Shin, Y.B. Xiang, H. Ito, Y. Kasuga, D.Y. Noh, K. Matsuda, M.H. Park, Y.T. Gao, H. Iwata, S. Tsugane, S.K. Park, M. Kubo, X.O. Shu, D. Kang, W. Zheng, Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci, *Hum Mol Genet*. 2016.
 11. C.D. Middlebrooks, A.R. Banday, K. Matsuda, K.I. Udquim, O.O. Onabajo, A. Paquin, J.D.

- Figueroa, B. Zhu, S. Koutros, M. Kubo, T. Shuin, N.D. Freedman, M. Kogevinas, N. Malats, S.J. Chanock, M. Garcia-Closas, D.T. Silverman, N. Rothman, L. Prokunina-Olsson, Association of germline variants in the APOBEC3 region with cancer risk and enrichment with APOBEC-signature mutations in tumors, *Nat Genet.* 2016, 48, 1330-1338.
12. J. Hata, A. Nagai, M. Hirata, Y. Kamatani, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, K. Muto, K. Matsuda, M. Kubo, Y. Nakamura, G. Biobank Japan Cooperative Hospital, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, Collaborator, Risk prediction models for mortality in patients with cardiovascular disease: The BioBank Japan project, *J Epidemiol.* 2016.
 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.* 2016,6, 23237.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Goto K, Annan DA, Morita T, Li W, Muroyama R, Matsubara Y, Ito S, Nakagawa R, Tanoue Y, Jinushi M, Kato N. Novel chemoimmunotherapeutic strategy for hepatocellular carcinoma based on a genome-wide association study. *Sci Rep.* 2016, 6:38407. doi: 10.1038/srep38407.
 19. Xu Z, Shioda S, Jinushi M, Kawakami Y, Ohtaki H, Wang S, Zhao X, Liu Y, Zhou D, Guo Y. Role of the autonomic nervous system in the tumor micro-environment and its therapeutic potential. *Curr Pharm Des.* 2016, Oct 25.
 20. Horlad H, Ohnishi K, Ma C, Fujiwara Y, Niino D, Ohshima K, Jinushi M, Matsuoka M, Takeya M, Komohara Y. TIM-3 expression in lymphoma cells predicts chemoresistance in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncol Lett.* 2016, 12:1519-1524.
 21. Kokubu Y, Tabu K, Muramatsu N, Wang W, Murota Y, Nobuhisa I, Jinushi M, Taga T. Induction of protumoral CD11c(high) macrophages by glioma cancer stem cells through GM-CSF. *Genes Cells.* 2016, 21:241-51. doi: 10.1111/gtc.12333.
 22. Goto K, Kato N. Histone deacetylase inhibitor for the treatment of hepatocellular carcinoma: chemoimmunotherapeutic perspective and prospects. *J Hepatol.* 2017,

23. F.J. van Rooij, R. Qayyum, A.V. Smith, Y. Zhou, S. Trompet, T. Tanaka, M.F. Keller, L.C. Chang, H. Schmidt, M.L. Yang, M.H. Chen, J. Hayes, A.D. Johnson, L.R. Yanek, C. Mueller, L. Lange, J.S. Floyd, M. Ghanbari, A.B. Zonderman, J.W. Jukema, A. Hofman, C.M. van Duijn, K.C. Desch, Y. Saba, A.B. Ozel, B.M. Snively, J.Y. Wu, R. Schmidt, M. Fornage, R.J. Klein, C.S. Fox, K. Matsuda, N. Kamatani, P.S. Wild, D.J. Stott, I. Ford, P.E. Slagboom, J. Yang, A.Y. Chu, A.J. Lambert, A.G. Uitterlinden, O.H. Franco, E. Hofer, D. Ginsburg, B. Hu, B. Keating, U.M. Schick, J.A. Brody, J.Z. Li, Z. Chen, T. Zeller, J.M. Guralnik, D.I. Chasman, L.L. Peters, M. Kubo, D.M. Becker, J. Li, G. Eiriksdottir, J.I. Rotter, D. Levy, V. Grossmann, K.V. Patel, C.H. Chen, P. BioBank Japan, P.M. Ridker, H. Tang, L.J. Launer, K.M. Rice, R. Li-Gao, L. Ferrucci, M.K. Evans, A. Choudhuri, E. Trompouki, B.J. Abraham, S. Yang, A. Takahashi, Y. Kamatani, C. Kooperberg, T.B. Harris, S.H. Jee, J. Coresh, F.J. Tsai, D.L. Longo, Y.T. Chen, J.F. Felix, Q. Yang, B.M. Psaty, E. Boerwinkle, L.C. Becker, D.O. Mook-Kanamori, J.G. Wilson, V. Gudnason, C.J. O'Donnell, A. Dehghan, L.A. Cupples, M.A. Nalls, A.P. Morris, Y. Okada, A.P. Reiner, L.I. Zon, S.K. Ganesh, Genome-wide Trans-ethnic Meta-analysis Identifies Seven Genetic Loci Influencing Erythrocyte Traits and a Role for RBPMS in Erythropoiesis, *American journal of human genetics*. 2017, 100, 51-63.
24. S. Hirabayashi, K. Ohki, K. Nakabayashi, H. Ichikawa, Y. Momozawa, K. Okamura, A. Yaguchi, K. Terada, Y. Saito, A. Yoshimi, H. Ogata-Kawata, H. Sakamoto, M. Kato, J. Fujimura, M. Hino, A. Kinoshita, H. Kakuda, H. Kurosawa, K. Kato, R. Kajiwara, K. Moriwaki, T. Morimoto, K. Nakamura, Y. Noguchi, T. Osumi, K. Sakashita, J. Takita, Y. Yuza, K. Matsuda, T. Yoshida, K. Matsumoto, K. Hata, M. Kubo, Y. Matsubara, T. Fukushima, K. Koh, A. Manabe, A. Ohara, N. Kiyokawa, G. Tokyo Children's Cancer Study, ZNF384-related fusion genes define a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with a characteristic immunotype, *Haematologica*. 2017, 102, 118-129.
25. 13. M. Ikeda, A. Takahashi, Y. Kamatani, Y. Okahisa, H. Kunugi, N. Mori, T. Sasaki, T. Ohmori, Y. Okamoto, H. Kawasaki, S. Shimodera, T. Kato, H. Yoneda, R. Yoshimura, M. Iyo, K. Matsuda, M. Akiyama, K. Ashikawa, K. Kashiwase, K. Tokunaga, K. Kondo, T. Saito, A. Shimasaki, K. Kawase, T. Kitajima, K. Matsuo, M. Itokawa, T. Someya, T. Inada, R. Hashimoto, T. Inoue, K. Akiyama, H. Tanii, H. Arai, S. Kanba, N. Ozaki, I. Kusumi, T. Yoshikawa, M. Kubo, N. Iwata, A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder, *Mol Psychiatry*. 2017.
26. T. Hachiya, Y. Kamatani, A. Takahashi, J. Hata, R. Furukawa, Y. Shiwa, T. Yamaji, M. Hara, K. Tanno, H. Ohmomo, K. Ono, N. Takashima, K. Matsuda, K. Wakai, N. Sawada, M. Iwasaki, K. Yamagishi, T. Ago, T. Ninomiya, A. Fukushima, A. Hozawa, N. Minegishi, M. Satoh, R. Endo, M. Sasaki, K. Sakata, S. Kobayashi, K. Ogasawara, M. Nakamura, J. Hitomi, Y. Kita, K. Tanaka, H. Iso, T. Kitazono, M. Kubo, H. Tanaka, S. Tsugane, Y. Kiyohara, M. Yamamoto, K. Sobue, A. Shimizu, Genetic Predisposition to Ischemic Stroke: A

- Polygenic Risk Score, *Stroke*. 2017, 48, 253-258.
27. J. Lin, S. Chung, K. Ueda, K. Matsuda, Y. Nakamura, J.H. Park, GALNT6 Stabilizes GRP78 Protein by O-glycosylation and Enhances its Activity to Suppress Apoptosis Under Stress Condition, *Neoplasia*. 2017, 19, 43-53.
 28. J. Mori, C. Tanikawa, N. Ohnishi, Y. Funauchi, O. Toyoshima, K. Ueda, K. Matsuda, EPSIN 3, a novel p53 target, regulates the apoptotic pathway and gastric carcinogenesis, *Neoplasia*. 2017, 19, 185-195.
 29. E. Okada, S. Ukawa, K. Nakamura, M. Hirata, A. Nagai, K. Matsuda, T. Ninomiya, Y. Kiyohara, K. Muto, Y. Kamatani, Z. Yamagata, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Demographic and lifestyle factors and survival among patients with esophageal and gastric cancer: The Biobank Japan Project, *J Epidemiol*. 2017.
 30. H. Yokomichi, A. Nagai, M. Hirata, Y. Kiyohara, K. Muto, T. Ninomiya, K. Matsuda, Y. Kamatani, A. Tamakoshi, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Z. Yamagata, Serum glucose, cholesterol and blood pressure levels in Japanese type 1 and 2 diabetic patients: BioBank Japan, *J Epidemiol*. 2017.
 31. M. Hirata, Y. Kamatani, A. Nagai, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Cross-sectional analysis of BioBank Japan clinical data: A large cohort of 200,000 patients with 47 common diseases, *J Epidemiol*. 2017.
 32. M. Hirata, A. Nagai, Y. Kamatani, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, Y. Kiyohara, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases, *J Epidemiol*. 2017, 11.
 33. M. Hirata, A. Nagai, Y. Kamatani, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, Y. Kiyohara, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases, *J Epidemiol*. 2017.
 34. M. Hirata, A. Nagai, Y. Kamatani, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, M. Kubo, K. Muto, Y. Kiyohara, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, K. Matsuda, Overview of BioBank Japan follow-up data in 32 diseases, *J Epidemiol*. 2017.
 35. A. Nagai, M. Hirata, Y. Kamatani, K. Muto, K. Matsuda, Y. Kiyohara, T. Ninomiya, A. Tamakoshi, Z. Yamagata, T. Mushiroda, Y. Murakami, K. Yuji, Y. Furukawa, H. Zembutsu, T. Tanaka, Y. Ohnishi, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, M. Kubo, Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile, *J Epidemiol*. 2017.
 36. K. Nakamura, E. Okada, S. Ukawa, M. Hirata, A. Nagai, Z. Yamagata, Y. Kiyohara, K. Muto, Y. Kamatani, T. Ninomiya, K. Matsuda, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Characteristics and prognosis of Japanese female breast cancer patients: The BioBank Japan project, *J Epidemiol*. 2017.

37. K. Nakamura, S. Ukawa, E. Okada, M. Hirata, A. Nagai, Z. Yamagata, T. Ninomiya, K. Muto, Y. Kiyohara, K. Matsuda, Y. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Characteristics and prognosis of Japanese male and female lung cancer patients: The BioBank Japan Project, *J Epidemiol.* 2017.
38. A. Tamakoshi, K. Nakamura, S. Ukawa, E. Okada, M. Hirata, A. Nagai, K. Matsuda, Y. Kamatani, K. Muto, Y. Kiyohara, Z. Yamagata, T. Ninomiya, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Characteristics and prognosis of Japanese colorectal cancer patients: The BioBank Japan Project, *J Epidemiol.* 2017.
39. S. Ukawa, K. Nakamura, E. Okada, M. Hirata, A. Nagai, Z. Yamagata, K. Muto, K. Matsuda, T. Ninomiya, Y. Kiyohara, Y. Kamatani, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Clinical and histopathological characteristics of patients with prostate cancer in the BioBank Japan project, *J Epidemiol.* 2017.
40. S. Ukawa, E. Okada, K. Nakamura, M. Hirata, A. Nagai, K. Matsuda, Z. Yamagata, Y. Kamatani, T. Ninomiya, Y. Kiyohara, K. Muto, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, A. Tamakoshi, Characteristics of patients with liver cancer in the BioBank Japan project, *J Epidemiol.* 2017.
41. H. Yokomichi, A. Nagai, M. Hirata, Y. Kiyohara, K. Muto, T. Ninomiya, K. Matsuda, Y. Kamatani, A. Tamakoshi, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Z. Yamagata, Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes: BioBank Japan cohort, *J Epidemiol.* 2017.
42. H. Yokomichi, A. Nagai, M. Hirata, A. Tamakoshi, Y. Kiyohara, Y. Kamatani, K. Muto, T. Ninomiya, K. Matsuda, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Z. Yamagata, Statin use and all-cause and cancer mortality: BioBank Japan cohort, *J Epidemiol.* 2017.
43. H. Yokomichi, H. Noda, A. Nagai, M. Hirata, A. Tamakoshi, Y. Kamatani, Y. Kiyohara, K. Matsuda, K. Muto, T. Ninomiya, M. Kubo, Y. Nakamura, G. BioBank Japan Cooperative Hospital, Z. Yamagata, Cholesterol levels of Japanese dyslipidaemic patients with various comorbidities: BioBank Japan, *J Epidemiol.* 2017.
44. 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.
45. 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, Apr 29, 486(2), 521-525.
46. 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. 2017, 28 March.
47. 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, 21 Mar, 12(3), e0174153.

48. 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HBV-DNA 組込み由来の Fusion HBx による肝発癌メカニズムとそれに基づく肝発癌抑止戦略, 口頭, 室山良介, 後藤覚, 加藤直也, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内.
2. Not wild HBx but fusion HBx translated from HBV integrant dysregulates ER stress response and may contribute to hepatocarcinogenesis, ポスター, Ryosuke Muroyama, Kaku Goto, Yasuo Matsubara, Ryo Nakagawa, Jun Arai, Sayuri Morimoto, Yoshimi Kaise, Sayaka Ito, Naoya Kato, 2016 International HBV Meeting, 2016/9/23, 国外
3. HBV-DNA 組込み由来の Fusion HBx による肝発癌メカニズムとそれに基づく肝発癌抑止戦略, 口頭, 室山良介, 後藤覚, 加藤直也, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内
4. Not wild HBx but fusion HBx translated from HBV integrant dysregulates ER stress response and may contribute to hepatocarcinogenesis, ポスター, Ryosuke Muroyama, Kaku Goto, Yasuo Matsubara, Ryo Nakagawa, Jun Arai, Sayuri Morimoto, Yoshimi Kaise, Sayaka Ito, Naoya Kato, 2016 International HBV Meeting, 2016/9/23, 国外
5. Novel strategy for HCC innate immunotherapy: MICA modulation and the metabolom, 口頭, Kaku Goto, Wenwen Li, Sayaka Ito, Jun Arai, Anthony Stephanou, Ryosuke Muroyama, Yasuo Matsubara, Ryo Nakagawa, Yasushi Tanoue, Sayuri Morimoto, Yoshimi Kaise, Lay A. Lim, Masahisa Jinushi, Naoya Kato, 186. The liver meeting 2016. Boston, MA. 2016/11/14, 国外
6. Immunotherapeutic effects and altered cell metabolism by the newly identified agent targeting the GWAS-discovered susceptibility gene for HCV-HCC, ポスター, Kaku Goto, Wenwen Li, Sayaka Ito, Jun Arai, Anthony Stephanou, Ryosuke Muroyama, Yasuo Matsubara, Ryo Nakagawa, Yasushi Tanoue, Sayuri Morimoto, Yoshimi Kaise, Lay Lim, Masahisa Jinushi, Naoya Kato, P-120. 23rd International symposium on hepatitis C virus and related viruses. Kyoto, Japan. 2016/10/10, 国内
7. GWAS 肝癌感受性遺伝子 MICA 発現制御の分子機構と抗肝癌戦略, 口頭, 後藤覚, 地主将久, 加藤直也, 第 52 回日本肝臓学会総会 WS1-8 千葉, 2016/5/19, 国内
8. 次世代 DNA シークエ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, 2016/10/20, 国内
9. 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, 2016/11/29, 国内
10. がんゲノム解析の現状と課題, 口演, 松田浩一, Prostate Cancer Symposium, 2017/1/19, 国内
11. Identification of disease susceptibility genes by genome wide association analyses, 口演, Koichi Matsuda, IARI シンポジウム, 2017/1/31, 国内

12. MicroRNA delivery by bionanoparticles: regulation of the liver cancer susceptibility gene MICA expression in hepatocytes, Poster, Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Takata A, Koike K, Annual Meeting for American Association for Cancer Research 2014, 国外
13. 自然免疫分子 MICA の制御による肝発癌抑止法の開発, 口演, 大塚基之, 大野元子, 小池和彦, 第 101 回 日本消化器病学会総会, 2015/4/25, 国内
14. Regulation of Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels through TLR-Associated Genes in Human Hepatocytes, 口頭, Yuki Haga, Tatsuo Kanda, Osamu Yokosuka, Oral Presentation in a workshop, American Society for Virology 35th Annual Meeting, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia, USA, 2016/6/21, 国外
15. Serum microRNA-122 as well as WFA(+)-M2BP is a good predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection, ポスター, Masato Nakamura, Tatsuo Kanda, Yuki Haga, Shingo Nakamoto, Shuang Wu, Osamu Yokosuka, 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, 国外
16. 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, 口頭, 中本晋吾, 神田達郎, 横須賀收, 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, 国内
17. 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, 口頭, 佐々木玲奈, 神田達郎, 横須賀收, 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, 国内
18. 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, 口頭, 中村昌人, 神田達郎, 横須賀收 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, 国内
19. 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, 口頭, 中村昌人, 神田達郎, 横須賀收, 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, 国内
20. 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, 口頭, 神田達郎, 姜霞, 横須賀收, 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, 国内
21. 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, 口頭, 芳賀祐規, 神田達郎, 横須賀收, 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, 国内
22. 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, 口頭, 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, 横須賀收, 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
23. 科学的・臨床的根拠に裏付けされた新たな複合的がん免疫療法を目指して, 地主 将久, 第 20 回

(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, 2017/3/22, 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. ウイルス性肝炎の治療について～C 型肝炎を中心に～, 神田達郎, 平成 28 年度千葉県肝炎治療コーディネーター及び肝炎診療従事者研修会 千葉市文化センター アートホール, 2016/11/24, 国内
6. C 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 第二講義室, 2016/12/10, 国内
7. 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
8. アカデミアと企業の連携: 企業からみた連携への課題, 地主 将久, 健康医療開発機構シリーズ 「がん免疫療法のタベ」 第 3 回 「今後の速やかな開発推進のために」, 2016/11/26, 国内

(4) 特許出願

該当なし