

令和 2 年 4 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09446

研究課題名(和文) 肝炎ウイルス非存在下肝発癌に関連する新規遺伝的要因による肝発癌リスク評価法の開発

研究課題名(英文) Identification of novel genetic factors and genetic risk assessment models for non-viral HCC

研究代表者

三木 大樹(Daiki, Miki)

広島大学・医系科学研究科(医)・講師

研究者番号：10584592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：現在、増加傾向にある肝炎ウイルス非存在下における肝癌について、関連する遺伝的要因を探索した。C型肝炎ウイルス排除(SVR)後の肝発癌について、報告のあったTLL1遺伝子多型との関連を検討したものの、有意な関連は確認できなかった。一方、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の発症に関連することが知られているPNPLA3遺伝子多型について解析した結果、発症のみならず、その後の肝発癌に対してさらに強い効果を持って関連することが明らかとなった。また、これまでに報告の無かったFABP1遺伝子多型が同様の効果を持つことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、肝炎ウイルス非存在下における肝癌が増加傾向であるが、そのリスク因子は十分に解明されていない。より効率的なスクリーニングを行うためにも、リスク因子のさらなる解明が急務である。遺伝的要因について解析を行った本研究の結果、これまでの報告とは異なる結果や、これまでに報告の無かった結果が得られた。これらの結果については、さらなる検証が必要ではあるものの、今後、肝発癌リスクの予測に役立つことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recently, it was reported that a single nucleotide polymorphism (SNP) rs17047200 located within the intron of TLL1 gene was associated with development of hepatocellular carcinoma (HCC) after eradication of hepatitis C virus (HCV). As a result of our study, we observed protective tendencies of rs17047200 T allele for the risk of HCC development in SVR patients as well as chronic HCV patients and chronic HBV patients. We also observed a similar tendency for the risk of fibrosis severity in SVR patients. The SNP in PLPNA3 is the most famous genetic factor which confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Our findings revealed that SNPs of PNPLA3 and neighbor genes were associated not only to NAFLD/NASH susceptibility, but also to HCC development with stronger effects than those for NAFLD/NASH susceptibility. In addition, a novel candidate SNP which causes T94A substitution in FABP1 might affect NASH/NAFLD-related HCC.

研究分野：肝臓学、ゲノム医科学

キーワード：SNP 肝癌 NASH NAFLD SVR HCV

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

わが国における肝細胞癌（以下、肝癌）の最大の原因はC型肝炎ウイルス（HCV）であるが、direct acting antivirals（DAA）の登場により、HCVの完全排除がほぼ現実のものとなっている。しかし、それが将来的な肝発癌をどれほど抑制し得るのかについては十分に分かっておらず、今後、大幅に増加するであろうHCV排除例における一番の懸念事項が肝発癌である。これまでのIFN治療の経験から、高齢や肝線維化、男性などがウイルス完全排除（SVR）後の肝発癌リスク因子であり、肝脂肪化や糖尿病、飲酒といった因子も報告されている。現時点ではDAA治療によるHCV排除後の肝発癌リスク因子も同様であるのかは明らかになっていないが、実際に治療対象となる患者の多くは高齢であり、肝線維化進行例や肝癌治療後の症例も多い。

一方で、わが国における糖尿病罹患人口および肥満人口の増加とともに、非ウイルス性の脂肪肝炎が増加しており、国内に100~200万人存在するとも言われている。非アルコール性脂肪肝（NAFLD）のうち、肝炎・肝線維化が進行していくのは一部だけであるが、わが国における非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の長期的な予後は依然として明らかでない。また、糖尿病患者では各種の癌が合併しやすいことがこれまでの疫学研究でも明らかとなっており、わが国の糖尿病患者の死因の第4位が肝がんであり、肝硬変症もあわせると、8人に1人が肝疾患で死亡していることになるが、将来の肝癌発症予測に有用なリスク因子は明らかになっていない。

2. 研究の目的

これまで申請者は、ヒトゲノム上に存在する多様性の代表である一塩基多型（SNP）の研究に携わり、主にC型慢性肝炎について、易罹患性、肝癌への進展、薬剤応答（効果・副作用）などに関連するSNPを報告してきた。これまでの経験から、肝疾患の易罹患性に関わる遺伝子多型には、遺伝子多型間の相互作用やHCVなど他の環境因子との相互作用が、環境・病態依存的に変化して存在していることが推察された。よって、HCV排除後には、HCVのゲノタイプやコア70番アミノ酸置換といったウイルス側の要因、さらには慢性肝炎の活動性といった動的な因子、上述のような相互作用も除かれるため、ヒトが生まれながら持ち一生変わることのないSNPの発癌への関連性は、HCV慢性感染時よりも鮮明になってくる可能性があるかと推測された。一方、NASHに関しては*PNPLA3*遺伝子多型が易罹患性や疾患の進展にも関連しているという報告があるが、今後の増加が見込まれる肝発癌の予測に有用な因子は明らかになっていない。以上のような経緯を踏まえ、肝炎ウイルス非存在下における肝発癌に関連する宿主遺伝的要因を明らかにした上で、その他のリスク因子も組み込んだリスク評価法を開発することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

ゲノムワイドなSNP情報のある7,000を超える慢性肝炎例を含め、研究協力施設である広島大学病院、虎の門病院、札幌厚生病院を中心に収集された30,000を超える種々の肝疾患症例のゲノムサンプルを活用し、さらにはゲノム情報を含む公開された統合データベースなどを有効利用して、研究を進めた。まず、臨床検体と付随した臨床情報の収集・選定を行った後に、解析対象とする疾患の表現型と宿主遺伝的要因との関連解析を行い、肝発癌リスクの評価を行った。

4. 研究成果

(1) NAFLD/NASH

① NAFLD/NASH の易罹患性に関わることが過去のゲノムワイド関連解析 (GWAS) により国内外から報告されている *PNPLA3* とその周辺遺伝子座位、アミノ酸置換を伴う *TM6SF2* および *GCKR* 遺伝子多型に加え、その機能から病態への関与が疑われる *FABP1* の遺伝子多型について検討した。NAFLD/NASH 患者 548 名、健常人コントロール 704 名について解析を行った結果、易罹患性に関連するとして発見された遺伝子多型の一部は、NAFLD/NASH の発症のみならず、その後の肝発癌に対して、さらに強い効果を持って関連する可能性が示唆された。これらの内容に関連して、2018 年 9 月の第 77 回日本癌学会学術総会および 2019 年 2 月の 11th AACR-JCA Joint Conference で学会発表を行った。

・「日本人における非アルコール性脂肪性肝疾患・非アルコール性脂肪肝炎関連肝細胞癌の発症に関連する宿主遺伝的要因」 三木大樹、柘植雅貴、山内理海、相方浩、茶山一彰、第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年 09 月 28 日、日本癌学会、大阪

・「Multiple genetic factors affecting nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma in the Japanese population」 Daiki Miki, Yuichi Hiyama, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Hiroshi Aikata, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama, 11th AACR-JCA Joint Conference, 2019 年 02 月 10 日、米国癌学会 (AACR)、日本癌学会 (JCA), Hawaii, USA

② *PNPLA3* や *TM6SF2* といった既知の遺伝子多型に加え、2019 年の初めに海外のグループから肝脂肪化との関連が新たに報告された *FNDC5* 遺伝子多型を含め、767 症例と対照群 (健常人 1819 名) について解析を行った。その結果、既知の 2 つの遺伝子多型が NASH/NAFLD 易罹患性と有意に関連することが確認できた一方で、*FNDC5* については関連が確認できなかった。さらに、肝臓の組織学的な評価が得られている 439 例について検討したところ、前 2 者については NASH/NAFLD のリスクアレルを有する方が肝内の脂肪化も高度となる傾向が見られた。*FNDC5* については、有意差は無いものの、既報のリスクアレルはむしろ逆向きの効果を示していた。*PNPLA3* と *TM6SF2* は互いに独立して肝脂肪化と関連しており、両者のリスクアレル数の合計は有意に肝脂肪化の程度と相関していた ($P=0.0148$)。*FNDC5* については、報告されたリスクアレル頻度がわが国では海外に比べて格段に低いことが (アフリカ系 54% > ヨーロッパ系 41% > 日本人 22%)、今回の結果に影響した可能性が残った。このことについて、2019 年 11 月の The Liver Meeting 2019 で学会発表を行った。

・「ASSOCIATION OF FNDC5, PNPLA3 AND TM6SF2 POLYMORPHISMS WITH HEPATIC STEATOSIS IN NAFLD PATIENTS」 Daiki Miki, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Hiromi Abe-Chayama, Hatsue Fujino, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Tomokazu Kawaoka, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Nelson Hayes, Grace Naswa Makokha, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama, The Liver Meeting 2019, 2019 年 11 月 10 日, American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA

(2) SVR、HCV

① 本計画の立案後程なくして、2017年初めにはIFNによるSVR後の肝発癌リスクに関連する *TLL1* 遺伝子多型がわが国のGWASで同定された。しかし、この遺伝子多型については、欧米の研究では肝発癌ではなく肝線維化に関連していること、しかもそのリスクアレルがわが国の先行研究のものとは逆向きであることが報告されている。これが遺伝的背景の人種差によるものなのか、SVRとなる以前に存在していたHCVのゲノタイプの違いによるものなのか、あるいはそれ以外なのか、わが国の異なるグループによる検討が待たれていた。そこで、1908例のC型慢性肝炎症例（うち発癌した症例554例）と2627例のB型慢性肝炎症例（うち発癌した症例631例）について検討を行った。その結果、C型およびB型肝炎からの肝発癌に対して、既報のリスクアレル（T）がむしろプロテクティブに働いていることが示唆された。さらに、肝生検情報のあるSVR症例845例（うちSVR後一年以上経過後に発癌した症例28例）について検討したところ、ここでも有意差はないもののTアレルのプロテクティブな効果が示唆された（オッズ比0.58、95%信頼区間0.21~1.63）（表1）。また、SVR症例を発癌の有無で層別化した上で、肝線維化との検討も行ったところ、癌の有無にかかわらず、Tアレルの頻度は線維化進展例でより低い傾向が認められた（表2）。この結果については、2018年11月のThe Liver Meeting 2018で学会発表を行った。

(表1)

SNP	Allele [1/2]	Gene	Case			Control			T allele freq.				
			[1/1]	[1/2]	[2/2]	[1/1]	[1/2]	[2/2]	Case	Control	OR	(95%CI)	P trend
rs17047200	A/T	<i>TLL1</i>	24	4	0	638	168	11	0.071	0.116	0.58	(0.21-1.63)	0.300

(表2)

SNP	Allele [1/2]	Case (F1-2)			Case (F3,4)			Control (F0-2)			Control (F3,4)			T allele freq.		T allele freq.	
		[1/1]	[1/2]	[2/2]	[1/1]	[1/2]	[2/2]	[1/1]	[1/2]	[2/2]	[1/1]	[1/2]	[2/2]	Case (F0-2)	Case (F3,4)	Control (F0-2)	Control (F3,4)
rs17047200	A/T	14	3	0	10	1	0	522	138	9	116	30	2	0.088	>0.045	0.117	>0.115

・「Association of *TLL1* Polymorphism with Development of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication and Fibrosis Severity」 [Daiki Miki](#), Tomokazu Kawaoka, Yuko Nagaoki, Nelson Hayes, Atsushi Ono, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Hiromi Abe-Chayama, Hidenori Ochi, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama, The Liver Meeting 2018, 2018年11月10日, American Association for the Study of Liver Diseases, San Francisco, USA

② HCV排除後の新規発癌についても、ウイルス存在時のHCVゲノタイプやコアアミノ酸置換の影響が残るという報告が見られるが、2019年4月、多人種を解析したGWASにより、以前に我々も報告している *IFNL4* および *HLA-DQ* に加え、*GPR158* の遺伝子多型がHCVの持続完成/自然排除に関連することが報告された。これら最新の知見を踏まえ、C型慢性肝炎2239例および対照群（健常人1666名）からなる大規模集団を用いて検討を行った。*IFNL4* と *HLA-DQB1* については、C型慢性肝炎易罹患性との有意な関連が確認された（オッズ比はそれぞれ1.38と1.24、P値はいずれも 10^{-6} オーダー）ものの、*GPR158* について

は、有意差が見られなかった ($P=0.390$ 、オッズ比 1.05[95%CI: 0.94-1.17])。GPR158 の SNP のアレル頻度は、日本人と他人種では全く逆であった (G アレル: 日本人 79% >> ヨーロッパ系 27% > アフリカ系 23%)。続いて、HCV genotype による層別解析を行ったところ、いずれの SNP においても Genotype2 に比して、Genotype1 におけるオッズ比が大きくなっており (*IFNL4*: 1.21 < 1.46、*HLA-DQB1*: 1.08 < 1.30、*GPR158*: 0.95 < 1.09)、*GPR158* についてはその効果が HCV genotype によって逆転する可能性も示唆された (表 3)。このことについて、2019 年 11 月の The Liver Meeting 2019 で学会発表を行った。

(表 3)

Gene (SNP)	Group	Risk allele freq.	Comparison with healthy			
			<i>P trend</i>	OR	(95%CI)	<i>P hetero</i>
<i>IFNL4</i> (rs368234815)	HCV Geno1 (n=1700)	0.140	3.60E-07	1.46	(1.26-1.69)	0.168
	HCV Geno2 (n=501)	0.119	0.091	1.21	(0.97-1.51)	
	healthy (n=1666)	0.100				
<i>DQB1*03</i> (rs1130380)	HCV Geno1 (n=1700)	0.685	5.05E-07	1.30	(1.18-1.44)	0.036
	HCV Geno2 (n=501)	0.643	0.342	1.08	(0.93-1.25)	
	healthy (n=1666)	0.626				
<i>GPR158</i> (rs1591250)	HCV Geno1 (n=1700)	0.798	0.160	1.09	(0.97-1.22)	0.187
	HCV Geno2 (n=501)	0.774	0.519	0.95	(0.80-1.12)	
	healthy (n=1666)	0.784				

・「DIFFERENTIAL EFFECTS OF HOST GENETIC FACTORS ON HCV PERSISTENCE ACCORDING TO HCV GENOTYPES」[Daiki Miki](#), Tomokazu Kawaoka, Nelson Hayes, Hiromi Abe-Chayama, Hatsue Fujino, Grace Naswa Makokha, Atsushi Ono, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama, The Liver Meeting 2019, 2019 年 11 月 10 日, American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA

(3) まとめと今後の課題

NASH/NAFLD に代表されるウイルス非存在下、あるいはウイルス消失後の新規発癌には、様々な要因が関与する。宿主の遺伝的要因の効果は、一つ一つの遺伝子多型をとってみれば決して大きくはないものの、生後から肝発癌に至るまでの長い年月のどこかで、病態形成・進展に一定の影響を与えることは間違いない。しかし、その影響を明らかにするためには、大規模な集団かつ長期間の観察が必要であるし、また、人種間の異同も考慮しなければならない。今回明らかになったこれらの結果を踏まえ、今後はより詳細な病態解明やリスク予測を目指して、肝炎ウイルス非存在下の肝発癌に関する研究を進めたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Teraoka Y, Uchida T, Imamura M, Osawa M, Tsuge M, Abe-Chayama H, Hayes CN, Makokha GN, Aikata H, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	4. 巻 500
2. 論文標題 Prevalence of NS5A resistance associated variants in NS5A inhibitor treatment failures and an effective treatment for NS5A-P32 deleted hepatitis C virus in humanized mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 152-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.04.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Teraoka Y, Uchida T, Imamura M, Hiraga N, Osawa M, Kan H, Saito Y, Tsuge M, Abe-Chayama H, Hayes CN, Makokha GN, Aikata H, Miki D, Ochi H, Ishida Y, Tateno C, Chayama K.	4. 巻 99
2. 論文標題 Limitations of daclatasvir/asunaprevir plus beclabuvir treatment in cases of NS5A inhibitor treatment failure.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gen Virol.	6. 最初と最後の頁 1058-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001091.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakamura Y, Hatooka M, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Miki D, Ochi H, Katamura Y, Arataki K, Moriya T, Ito H, Tsuji K, Kohno H, Waki K, Tamura T, Nakamura T, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	4. 巻 90
2. 論文標題 Advanced liver fibrosis effects on the response to sofosbuvir-based antiviral therapies for chronic hepatitis C.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 1834-1840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25267.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osawa M, Imamura M, Teraoka Y, Uchida T, Morio K, Fujino H, Nakahara T, Ono A, Murakami E, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	4. 巻 54
2. 論文標題 Real-world efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C patient with previous direct-acting antiviral therapy failures.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 291-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1520-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaoki Y, Imamura M, Nishida Y, Daijo K, Teraoka Y, Honda F, Nakamura Y, Morio K, Fujino H, Nakahara T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Kawakami Y, Miki D, Hiyama Y, Ochi H, Chayama K, Aikata H.	4. 巻 91
2. 論文標題 The impact of interferon-free direct-acting antivirals on clinical outcome after curative treatment for hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: Comparison with interferon-based therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 650-658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25352.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Tanaka J, Chayama K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HepatoI Commun.	6. 最初と最後の頁 348-355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1309.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaoki Y, Imamura M, Aikata H, Daijo K, Teraoka Y, Honda F, Nakamura Y, Hatooka M, Morio R, Morio K, Kan H, Fujino H, Kobayashi T, Masaki K, Ono A, Nakahara T, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Kawakami Y, Hayes CN, Miki D, Ochi H, Chayama K.	4. 巻 12
2. 論文標題 The risks of hepatocellular carcinoma development after HCV eradication are similar between patients treated with peg-interferon plus ribavirin and direct-acting antiviral therapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0182710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0182710.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiraga N, Hayes CN, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Ochi H, Abe-Chayama H, Furusho H, Shintani T, Kurihara H, Miyauchi M, Takata T, Arihiro K, Chayama K.	4. 巻 53
2. 論文標題 Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 269-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1368-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda K, Ono A, Aikata H, Kawaoka T, Nelson Hayes C, Teraoka Y, Daijo K, Nakamura-Inagaki Y, Morio K, Fujino H, Kan H, Uchida T, Masaki K, Kobayashi T, Nakahara T, Makokha GN, Zhang Y, Nagaoki Y, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Abe-Chayama H, Kawakami Y, Ochi H, Chayama K.	4. 巻 53
2. 論文標題 Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 107-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1348-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daijo K, Nakahara T, Inagaki Y, Nanba M, Nishida Y, Uchikawa S, Kodama K, Oya K, Morio K, Fujino H, Ono A, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Hayes CN, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Chayama K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk factors for histological progression of non-alcoholic steatohepatitis analyzed from repeated biopsy cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyayama Y, Lee H, Song H, Abe-Chayama H, Miki D, Imamura M, Chayama K, Hijikata M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparative study on the replication of HCV1b genome between wild-type and cell culture-adaptive mutant in regard to sensitivities against anti-HCV drugs.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujino H, Tanaka M, Imamura M, Morio K, Ono A, Nakahara T, Murakami E, Kawaoka T, Takahashi S, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Chayama K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Pruritus in patients with chronic liver disease and serum autotaxin levels in patients with primary biliary cholangitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-1092-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Y, Imamura M, Uchida T, Osawa M, Teraoka Y, Fujino H, Nakahara T, Ono A, Murakami E, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Serikawa M, Aikata H, Abe-Chayama H, Hayes CN, Chayama K.	4. 巻 92
2. 論文標題 Ribavirin induces hepatitis C virus genome mutations in chronic hepatitis patients who failed to respond to prior daclatasvir plus asunaprevir therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 210-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25602	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osawa M, Uchida T, Imamura M, Teraoka Y, Fujino H, Nakahara T, Ono A, Murakami E, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Hiramatsu A, Abe-Chayama H, Hayes CN, Makokha GN, Aikata H, Ishida Y, Tateno C, Miyayama Y, Hijikata M, Chayama K.	4. 巻 100
2. 論文標題 Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir treatment for genotype 1b hepatitis C virus drug resistance-associated variants in humanized mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gen Virol.	6. 最初と最後の頁 1123-1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jgv.0.001268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsushima K, Tsuge M, Hiraga N, Uchida T, Murakami E, Makokha GN, Kurihara M, Nomura M, Hiyama Y, Fujino H, Ono A, Nakahara T, Yamauchi M, Abe-Chayama H, Kawaoka T, Miki D, Imamura M, Aikata H, Hayes CN, Chayama K.	4. 巻 54
2. 論文標題 Comparison of intracellular responses between HBV genotype A and C infection in human hepatocyte chimeric mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 650-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01558-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 三木大樹、柘植雅貴、山内理海、相方浩、茶山一彰
2. 発表標題 日本人における非アルコール性脂肪性肝疾患・非アルコール性脂肪肝炎関連肝細胞癌の発症に関連する宿主遺伝的要因
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名	Yuji Teraoka, Takuro Uchida, Michio Imamura, Mitutaka Osawa, Tomokazu Kawaoka, Masataka Tsuge, Hiromi Abe-Chayama, Nelson Hayes, Grace Naswa Makokha, Hiroshi Aikata, Daiki Miki, Hidenori Ochi, Yuji Ishida, Chise Tateno, Kazuaki Chayama
2 . 発表標題	Prevalence of NS5A Resistance Associated Variants in NS5A Inhibitor Treatment Failures and an Effective Treatment for NS5A-P32 Deleted Hepatitis C Virus in Humanized Mice
3 . 学会等名	The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1 . 発表者名	Daiki Miki, Tomokazu Kawaoka, Yuko Nagaoki, Nelson Hayes, Atsushi Ono, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Hiromi Abe-Chayama, Hidenori Ochi, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama
2 . 発表標題	Association of TLL1 Polymorphism with Development of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis C Virus Eradication and Fibrosis Severity
3 . 学会等名	The Liver Meeting 2018 (国際学会)
4 . 発表年	2018年

1 . 発表者名	Daiki Miki, Yuichi Hiyama, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Hiroshi Aikata, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama
2 . 発表標題	Multiple genetic factors affecting nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma in the Japanese population
3 . 学会等名	11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (国際学会)
4 . 発表年	2019年

1 . 発表者名	Daiki Miki, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Hiromi Abe-Chayama, Hatsue Fujino, Atsushi Ono, Masami Yamauchi, Tomokazu Kawaoka, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Nelson Hayes, Grace Naswa Makokha, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama
2 . 発表標題	ASSOCIATION OF FNDC5, PNPLA3 AND TM6SF2 POLYMORPHISMS WITH HEPATIC STEATOSIS IN NAFLD PATIENTS
3 . 学会等名	The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4 . 発表年	2019年

1. 発表者名 Daiki Miki, Tomokazu Kawaoka, Nelson Hayes, Hiromi Abe-Chayama, Hatsue Fujino, Grace Naswa Makokha, Atsushi Ono, Takashi Nakahara, Eisuke Murakami, Masami Yamauchi, Masataka Tsuge, Akira Hiramatsu, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Tatsuhiko Tsunoda, Kazuaki Chayama
2. 発表標題 DIFFERENTIAL EFFECTS OF HOST GENETIC FACTORS ON HCV PERSISTENCE ACCORDING TO HCV GENOTYPES
3. 学会等名 The Liver Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考