

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07777

研究課題名(和文) 非肝炎ウイルス性肝細胞癌におけるレトロトランスポゾン変化の解明

研究課題名(英文) LINE-1 methylation in nonhepatitis virus hepatocellular carcinoma

研究代表者

別府 透 (Beppu, Toru)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員

研究者番号：70301372

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：非肝炎ウイルス性背景肝のLINE-1メチル化は、B及びC型肝炎ウイルス感染症の値に比べて有意に高値であった。F0-3群とF4群の非癌部のLINE-1メチル化との関連を比較したところ両群間に有意差は認めなかった($p=0.47$)。以上のことから、背景肝のLINE-1メチル化レベルは、その背景疾患によって異なるが、繊維化の程度に影響を受けないことが示唆された。非癌部のLINE-1のcopy数について評価を行ったところ、背景肝のLINE-1のcopy数の検討においては、NBNCが最も低値でHBVが高値を示すことがわかり($p=0.02$)、背景肝の違いによりLINE-1の増幅が異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年増加傾向にある非肝炎ウイルスによるHCCの理解のために行った研究である。背景肝の炎症と癌の予後予測因子であるDNAメチル化のマーカーであるLINE-1のメチル化を評価した。本研究により、LINE-1のメチル化は肝繊維化によらず、背景疾患(B型肝炎、C型肝炎あるいは非肝炎ウイルス性)により異なることが示唆された。背景肝のLINE-1のcopy number数の検討においては、NBNCが最も低値でHBVが高値を示すことがわかり、背景肝の違いによりLINE-1の増幅が異なることが示唆された。症例を増やして検討することにより、LINE-1の肝炎における重要性を評価しうると考える。

研究成果の概要(英文)：LINE-1 methylation in the nonhepatitis viral background liver was significantly higher than that of hepatitis B infection (74.9 ± 2.6) and hepatitis B and C virus overlap infection cases (70.7 ± 6.9), suggesting an effect of hepatitis virus infection on DNA methylation. Based on the new Inuyama classification, fibrosis was classified as F0 to F4 and divided between two groups, F0-3 and F4. A comparison of the association with LINE-1 methylation in non-cancerous areas between the two groups showed no significant difference ($p = 0.47$). These results suggest that the level of LINE-1 methylation in the background liver varies according to its etiology, but is not affected by the degree of fibrosis. When we evaluated the number of LINE-1 copies in noncancerous areas using excisional frozen specimens, we also evaluated the number of LINE-1 copies in each background liver and found no statistically significant difference between the hepatitis virus and nonhepatitis virus groups ($p=0.29$).

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：非肝炎ウイルス性肝細胞癌 肝細胞癌 レトロトランスポゾン Amplification

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma: HCC)は本邦における肝癌の約 90%以上を占めており、肝炎ウイルス、アルコール、肥満、糖尿病などによる慢性炎症及び慢性炎症に起因する繊維化を経て発癌する。現在、革新的な肝炎ウイルス治療薬の開発により、肝炎ウイルスに起因する HCC の割合は徐々に減ってきている一方で、ライフスタイルの変化に伴い、生活習慣に起因する HCC の割合が増している(EI-Serag et al. *Gastroenterology* 2007, Baffy et al. *J Hepatol* 2012)。我が国においても同様の傾向があり、アルコール性肝炎や非アルコール性肝炎 (NASH) 等の非肝炎ウイルスに起因する HCC への対策が急務である。

近年のポストゲノム研究として、DNA 塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな変化が注目されている。エピジェネティックな研究により、発癌は癌遺伝子及び癌抑制遺伝子の異常だけでなく、DNA メチル化等のエピジェネティックな異常によっても起こることが明らかになってきており、癌の早期発見、治療、予防の標的として注目されてきた。癌において、メチル化の異常には大きく 2 つの概念があり、ひとつはゲノムワイドな低メチル化であり、染色体の不安定性に関連するとされている。もう一方は、部分的な高メチル化であり、がん抑制遺伝子プロモーター領域の高メチル化によってその発現が抑制され、癌化に関連するものと考えられている (Phillips T. *Nature Education* 2008)。レトロトランスポゾン DNA 内を copy and paste するように転移する DNA 配列で、中でも 37%と最も多くを占めているのが Long interspersed nuclear elements (LINE-1) であるが、LINE-1 の copy 数異常と HCC 進展の関連性は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、非肝炎ウイルス性HCCにおけるLINE-1のメチル化およびcopy数の状態、LINE-1の挿入箇所と発癌の関連について明らかにし、 予後改善のための革新的な治療ターゲットやバイオマーカーとして確立させ、増加傾向にある非肝炎ウイルス性HCCの予後改善に貢献することである。

3. 研究の方法

HCC に対して切除を施行した臨床サンプルを用いて、LINE-1 のメチル化および copy 数の評価、LINE-1 の挿入箇所の検討を行う。また、NASH 肝の凍結標本から抽出した DNA を、LINE-1 の構成部位である 5UTR、ORF1、ORF2 のプライマーを用いて real-time PCR を行うことにより、copy 数の変化を算出し、LINE-1 メチル化レベルとの関連について解析を行う。

4. 研究成果

2001年1月から2016年2月の間に熊本大学消化器外科において、HCCに対し肝切除を施行した231例を対象に、癌部、非癌部のLINE-1のメチル化を測定し、臨床病理学的所見及び予後との相関を評価した。計112例のHCCの癌部、非癌部ペアのLINE-1メチル化を測定したところ、癌部では非癌部に比べ有意にLINE-1のメチル化レベルが低値であった (癌部: 64.1 ± 1.4 、非癌部: 77.4 ± 1.3 、 $P < 0.0001$)。また、C型肝炎ウイルス感染症例 (63.7 ± 1.7 vs. 67.5 ± 1.7)、DCP ≥ 40 mAU/mL症例 (64.4 ± 1.1 vs. 68.7 ± 1.7) ではLINE-1メチル化レベルは有意に低値であった。さらに、LINE-1の低メチル化症例では無再発生存期間において有意に予後不良であったが

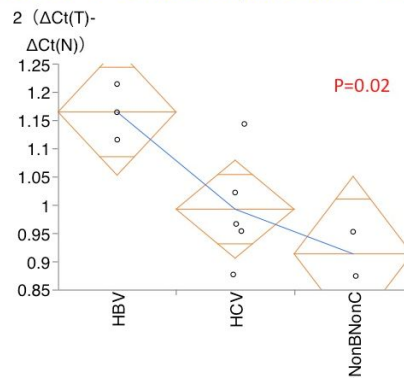
(HR: 1.73, Log-rank $p=0.008$) 全生存期間においては明らかな統計学的有意差 (HR: 1.38, Log-rank $p=0.246$) は認めず、LINE-1の低メチル化はHCCにおける無再発生存期間における独立予後不良因子 (HR:1.62, 95%CI: 1.06-2.58, $p=0.025$) であった。興味深いことに、非肝炎ウイルス背景肝 (78.5±2.5) における非癌部のLINE-1メチル化は、B型肝炎感染 (74.9±2.6) 及びB及びC型肝炎ウイルス重複感染症例 (70.7±6.9) の値に比べて有意に高値であることから、肝炎ウイルス感染によるDNAメチル化への影響が示唆された。

NBNC-HCCのLINE-1のメチル化レベルについては、癌部 (ANOVA, $p=0.38$) および非癌部 (ANOVA, $p=0.73$) とともにアルコール性、非アルコール性およびその他による肝炎間で統計学的有意差は認めなかった。新犬山分類により肝繊維化を評価し (F0-F4) F0-3群とF4群の2群に分けて非癌部のLINE-1メチル化との関連を比較したところ、全症例 ($n=112$) ($p=0.74$) およびNBNC-HCC ($n=28$) に限って検討しても両群間に統計学的有意差は認めなかった ($p=0.47$)。一方、癌部において同様の検討を行ったところ、全症例 ($n=224$) においてF4群で有意にLINE-1メチル化レベルは低値であった ($p=0.03$)。NBNC-HCC ($n=57$) においては両群間に有意差は認めなかった ($p=0.10$)。

次に、凍結標本を用いたサンプルを用いて検討することとした。非肝炎症例は少なく、切除サンプルに肝炎ウイルスを背景肝とした症例も含め検討することとした。症例数は11例で、男性8例 (72.3%)、B型肝炎3例 (27.3%) C型肝炎6例 (54.5%)、非肝炎性2例 (18.2%)、肝硬変F4が2例 (18.2%) であった。まず凍結切除標本の癌部、非癌部のLINE-1の増幅を検討した結果、癌部は58% [IQR:47-75]、非癌部は76% [IQR:75-78] と癌部において有意にLINE-1のメチル化が低値であった ($p=0.0009$)。参考までに、癌部のLINE-1メチル化を同じ症例におけるホルマリン固定サンプルと凍結切除標本で比べたところ、保存の違いによるLINE-1メチル化の差は認めなかった ($p=0.32$)。

次に、LINE-1の増幅についてORF2をプライマーとして、HERVHをinternal controlとして使い、癌部と非癌部のLINE-1のcopy数について評価を行ったところ、両群間で有意差を認めなかった ($p=0.70$)。癌部、非癌部のLINE-1メチル化とCopy数の関連につ

LINE-1メチル化とamplification (図1)



いては正の相関関係を認めた (癌部、 $r^2=0.418$, $p=0.044$) (非癌部、 $r^2=0.406$, $p=0.048$)。背景肝毎 (HCV, HBV, NBNC) のLINE-1のcopy数についても評価したところ、NBNCが最も低値でHBVが高値を示すことがわかり、背景間の違いによりLINE-1の増幅が異なることが示唆された ($p=0.02$) (図1)。本研究では動物実験モデルによる評価およびcopy数の増加と発癌遺伝子の関連に関する評価が行えておらず、今後の研究課題と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 SATO NOBUTAKA, YAMAMURA KENSUKE, ODA ERI, AKAHOSHI SHINICHI, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, YOSHII DAIKI, KOMOHARA YOSHIHIKO, BEPPU TORU	4. 巻 40
2. 論文標題 Cholangiolocarcinoma With Multiple Recurrences Successfully Treated With Repeated Liver Resection and Radiofrequency Ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 7147 ~ 7153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14745	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 Yamamoto M, Beppu T, et al.	4. 巻 28
2. 論文標題 Clinical practice guidelines for the management of liver metastases from extrahepatic primary cancers 2021	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.868	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 該当する
1. 著者名 Yamamura Kensuke, Beppu Toru, Sato Nobutaka, Oda Eri, Kinoshita Koichi, Yuki Hideaki, Motohara Toshihiko, Miyamoto Hideaki, Oda Tsutomu, Akahoshi Shinichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Huge hepatocellular carcinoma with extrahepatic collateral arteries successfully treated by multidisciplinary treatment including laparoscopic devascularization: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01286-2	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 Akahoshi Shinichi, Beppu Toru, Mori Yasuhisa, Kinoshita Koichi, Sato Nobutaka, Kikuchi Ken	4. 巻 9
2. 論文標題 Does laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases provide a true survival benefit compared with open liver resection?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatobiliary Surgery and Nutrition	6. 最初と最後の頁 657 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/hbsn.2020.01.01	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 YAMAMURA KENSUKE, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, ODA ERI, SATO NOBUTAKA, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, KAWAGUCHI HIDETOSHI, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Hepatocellular Carcinoma With Extensive Cancer-associated Thrombosis Successfully Treated With Liver Resection and Direct Oral Anticoagulant: A Case Report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6465 ~ 6471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14668	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 YAMAMURA KENSUKE, BEPPU TORU, SATO NOBUTAKA, KINOSHITA KOICHI, ODA ERI, YUKI HIDEAKI, MOTOHARA TOSHIHIKO, MIYAMOTO HIDEAKI, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Complete Removal of Adrenal Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Using Indocyanine Green Fluorescent Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5823 ~ 5828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14600	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 Sawada Y, Sahara K, Endo I, Sakamoto K, Honda G, Beppu T, Kotake K, Yamamoto M, Takahashi K, Hasegawa K, Itabashi M, Hashiguchi Y, Kotera Y, Kobayashi S, Yamaguchi T, Tabuchi K, Kobayashi H, Yamaguchi K, Morita S, Natsume S, Miyazaki M, Sugihara K	4. 巻 27
2. 論文標題 Long term outcome of liver resection for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease: A multi institutional Japanese study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 810 ~ 818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.810	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 Akahoshi Shinichi, Yamamura Kensuke, Sato Nobutaka, Oda Eri, Kinoshita Koichi, Yuki Hideaki, Motohara Toshihiko, Deguchi Akihiro, Komohara Yoshihiro, Beppu Toru	4. 巻 13
2. 論文標題 A hepatic sclerosed hemangioma with drastic changes in contrast-enhanced ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01194-5	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 Qin Jia, Higashi Takaaki, Nakagawa Shigeki, Fujiwara Naoto, Yamashita Yo-ichi, Beppu Toru, Baba Hideo, Kobayashi Masahiro, Kumada Hiromitsu, Gunasekaran Ganesh, Schiano Thomas D., Thung Swan N., Fiel Maria Isabel, Hoshida Yujin, Ward Stephen C.	4. 巻 44
2. 論文標題 Steatohepatic Variant of Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Both Alcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Steatohepatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1406 ~ 1412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001533	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 ODA ERI, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YAMAMURA KENSUKE, SATO NOBUTAKA, YUKI HIDEAKI, CHIYONAGA SUGURU, MOTOHARA TOSHIHIKO, KOMOHARA YOSHIHIKO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 34
2. 論文標題 Hepatic Xanthogranuloma that Originated from a Liver Cyst and Mimicked a Malignant Tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2067 ~ 2071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12009	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 Hayashi Hiromitsu, Yamashita Yo-ichi, Okabe Hirohisa, Imai Katsunori, Higashi Takaaki, Yamamura Kensuke, Chikamoto Akira, Beppu Toru, Takamori Hiroshi, Baba Hideo	4. 巻 15
2. 論文標題 Varied application of intercostal trans-diaphragmatic ports for laparoscopic hepatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0234919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234919	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 KAIDA TAKAYOSHI, BEPPU TORU, HAYASHI HIROMITSU, IMAI KATSUNORI, YAMAMURA KENSUKE, OKABE HIROHISA, MATSUMURA KAZUKI, YOSHII DAIKI, KOMOHARA YOSHIHIRO, AKAHOSHI SHINICHI, DOI KOICHI, YAMASHITA YO-ICHI, BABA HIDEO	4. 巻 40
2. 論文標題 Inflammatory Liver Tumor Caused by Fasciola hepatica Mimicking Intrahepatic Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2795 ~ 2800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14252	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 Yamashita Yo ichi, Aishima Shinichi, Nakao Yosuke, Yoshizumi Tomoharu, Nagano Hiroaki, Kuroki Tamotsu, Takami Yuko, Ide Takao, Ohta Masayuki, Takatsuki Mitsuhsa, Nanashima Atsushi, Ishii Fuminori, Kitahara Kenji, Iino Satoshi, Beppu Toru, Baba Hideo, Eguchi Susumu	4. 巻 50
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from the viewpoint of patient prognosis after hepatic resection: High rate of early recurrence and its predictors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 863 ~ 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13507	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 Sakamoto Katsunori, Honda Goro, Beppu Toru, Kotake Kenjiro, Yamamoto Masakazu, Takahashi Keiichi, Endo Itaru, Hasegawa Kiyoshi, Itabashi Michio, Hashiguchi Yojiro, Kotera Yoshihito, Kobayashi Shin, Yamaguchi Tatsuuro, Tabuchi Ken, Kobayashi Hirotohi, Yamaguchi Kensei, Morita Satoshi, Miyazaki Masaru, Sugihara Kenichi	4. 巻 27
2. 論文標題 Comprehensive data of 3525 patients newly diagnosed with colorectal liver metastasis between 2013 and 2014: 2nd report of a nationwide survey in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 555 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.738	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 Sato N, Beppu T, Kinoshita K, Yoshida Y, Akahoshi S, Yuki H, Motomura Y, Takano S.	4. 巻 46(13)
2. 論文標題 A Patient with Multiple Colorectal Liver Metastases for Whom Partial Splenic Embolization Contributed Extremely to Maintain Multidisciplinary Treatment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 2300-2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 SATO NOBUTAKA, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YUKI HIDEAKI, SUYAMA KOICHI, YURUKI HIDETO, MOTOHARA TOSHIHIKO, CHIYONAGA SUGURU, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 39
2. 論文標題 Partial Splenic Embolization for Lenvatinib Therapy-associated Thrombocytopenia Among Patients With Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6895 ~ 6901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13909	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 SATO NOBUTAKA, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, YUKI HIDEAKI, SUYAMA KOICHI, CHIYONAGA SUGURU, MOTOHARA TOSHIHIKO, KOMOHARA YOSHIHIKO, HARA AKIO, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 39
2. 論文標題 Conversion Hepatectomy for Huge Hepatocellular Carcinoma With Arterioportal Shunt After Chemoembolization and Lenvatinib Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5695 ~ 5701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13768	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 Kuramoto K, Beppu T, Irie K, Kinoshita K, Sato N, Akahoshi S, Yoshida Y, Yuki H, Hamada Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Hepatobiliary and Pancreatic: Intra ductal biliary schwannoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1674 ~ 1674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14679	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 Kobayashi S, Beppu T, Honda G, Yamamoto M, Takahashi K, Endo I, Hasegawa K, Kotake K, Itabashi M, Hashiguchi Y, Kotera Y, Sakamoto K, Yamaguchi T, Morita S, Tabuchi K, Miyazaki M, Sugihara K	4. 巻
2. 論文標題 Survival Benefit of and Indications for Adjuvant Chemotherapy for Resected Colorectal Liver Metastases-a Japanese Nationwide Survey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastrointest Surg.	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) 10.1007/s11605-019-04250-9	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 Nitta H, Kitano Y, Miyata T, Nakagawa S, Mima K, Okabe H, Hayashi H, Imai K, Yamashita YI, Chikamoto A, Beppu T, Baba H.	4. 巻
2. 論文標題 Validation of Functional Assessment for Liver Resection Considering Venous Occlusive Area after Extended Hepatectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastrointest Surg.	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) 10.1007/s11605-019-04234-9	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 Kinoshita Koichi, Beppu Toru, Sato Nobutaka, Akahoshi Shinichi, Yuki Hideaki, Yoshida Yasushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Preoperative 1-week diet can markedly decrease blood loss during hepatectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 20 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tgh.2019.03.08	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 YOSHIDA YASUSHI, BEPPU TORU, KINOSHITA KOICHI, SATO NOBUTAKA, AKAHOSHI SHINICHI, YUKI HIDEAKI, SAITO SEIYA, KITAOKA MITSUHIKO, NASU JIRO	4. 巻 39
2. 論文標題 Five-year Recurrence-free Survival After Surgery Followed by Oral Chemotherapy for Gastric Cancer With Portal Vein Tumor Thrombosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2233 ~ 2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13339	査読の有無 無
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 MIYATA TATSUNORI, BEPPU TORU, IMAMURA YU, HAYASHI HIROMITSU, IMAI KATSUNORI, CHIKAMOTO AKIRA, YAMASHITA YO-ICHI, FUKUBAYASHI KOTARO, ISHIKO TAKATOSHI, BABA HIDEO	4. 巻 39
2. 論文標題 A 12-year Recurrence-free Survival After Multidisciplinary Treatment for a Patient With Combined Hepatoce llular?Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2139 ~ 2144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13327	査読の有無 無
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 Beppu T, Imai K, Honda G, Sakamoto K, Kobayashi S, Endo I, Hasegawa K, Kotake K, Itabashi M, Hashiguchi Y, Kotera Y, Yamaguchi T, Tabuchi K, Kobayashi H, Yamaguchi K, Morita S, Kikuchi K, Miyazaki M, Sugihara K, Yamamoto M, Takahashi K, Joint Committee for Nationwide Survey on Colorectal Liver Metastasis	4. 巻 28
2. 論文標題 Proposal of a novel H category based classification of colorectal liver metastases based on a Japanese nationwide survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 317 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.920	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 Miyata Tatsunori, Hayashi Hiromitsu, Yamashita Yo-ichi, Matsumura Kazuki, Higashi Takaaki, Imai Katsunori, Nitta Hidetoshi, Chikamoto Akira, Beppu Toru, Baba Hideo	4. 巻 29
2. 論文標題 The Impact of Histologic Liver Inflammation on Oncology and the Prognosis of Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 893 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-021-10706-7	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 Miyata Tatsunori, Yamashita Yo ichi, Arima Kota, Higashi Takaaki, Hayashi Hiromitsu, Imai Katsunori, Nitta Hidetoshi, Chikamoto Akira, Beppu Toru, Baba Hideo	4. 巻 6
2. 論文標題 Alteration of prognostic efficacy of albumin bilirubin grade and Child Pugh score according to liver fibrosis in hepatocellular carcinoma patients with Child Pugh A following hepatectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12498	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 Qian T, Fujiwara N, Beppu T, Baba H, Hoshida Y et al.	4. 巻 162
2. 論文標題 Molecular Signature Predictive of Long-Term Liver Fibrosis Progression to Inform Antifibrotic Drug Development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2021.12.250	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 YAMAMURA KENSUKE, BEPPU TORU, MIYATA TATSUNORI, OKABE HIROHISA, NITTA HIDETOSHI, IMAI KATSUNORI, HAYASHI HIROMITSU, AKAHOSHI SHINICHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Conversion Surgery for Hepatocellular Carcinoma Following Molecular Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15454	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0件

〔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
研究分担者	山下 洋市 (Yamashita Yoichi) (00404070)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授 (17401)	
研究分担者	中川 茂樹 (Nakagawa Shigeki) (10594872)	熊本大学・病院・特任助教 (17401)	
研究分担者	山村 謙介 (Yamamura Kensuke) (10816507)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員 (17401)	
研究分担者	清住 雄希 (Kiyozumi Yuuki) (30827324)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員 (17401)	
研究分担者	宮田 辰徳 (Miyata Tatsunori) (80594887)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員 (17401)	
研究分担者	林 洋光 (Hayashi Hiromitsu) (80625773)	熊本大学・病院・助教 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------