

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08382

研究課題名(和文) HBs抗原陰性化に関わるB型肝炎ウイルス変異と腸内細菌叢が及ぼす免疫応答の解明

研究課題名(英文) Elucidation of hepatitis B virus mutations and immune responses associated with HBs antigen loss affected by the intestinal microbiota

研究代表者

本多 隆 (HONDA, Takashi)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10378052

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)：B型肝炎ウイルスは世界で2億5千万人以上が罹患しており、毎年約100万人が死亡している。HBs抗原の陰性化すなわち機能的治癒(FC)が治療目標となるが有効な治療法はなく、FCとなる因子やメカニズムは未解明である。

本研究はHBV変異、腸内細菌叢、免疫応答、miRNAを解析し、FCに関連する因子を明らかにするためFC達成患者と慢性B型肝炎患者の糞便中の腸内細菌叢を比較、更に免疫ウイルス変異、miRNAを調べた。

結果、宿主の免疫応答によりI97L変異が誘導され、FCに関連する因子にはウイルス変異、腸内細菌の産生する酪酸によるウイルスへの作用、miRNAを介した応答などの関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

B型肝炎ウイルス(HBV)は世界で2億5千万人以上が感染し、毎年約100万人が死亡している。しかし、現在ウイルスを駆除する有効な治療法は未確立で、機能的治癒(FC)が治療目標であるが、その要因やメカニズムは不明である。

本研究では、HBV変異、腸内細菌叢、免疫応答、miRNAを解析し、FCに関連する因子を明らかにすることを目的とした。結果、宿主の免疫応答によりコア領域のI97L変異が誘導され、FCに関連する因子にはウイルス変異、腸内細菌の産生する酪酸によるウイルスへの作用、miRNAを介した応答などの関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Hepatitis B virus (HBV) affects more than 250 million people worldwide and approximately 1 million people die each year, although HBs antigen loss, i.e. functional cure (FC), is a therapeutic goal and there are no effective treatments, and the factors and mechanisms leading to FC are not yet elucidated.

This study analysed HBV mutations, gut microbiota, immune response and miRNAs, and compared the faecal gut microbiota of patients who achieved FC and those with chronic hepatitis B to identify factors associated with FC.

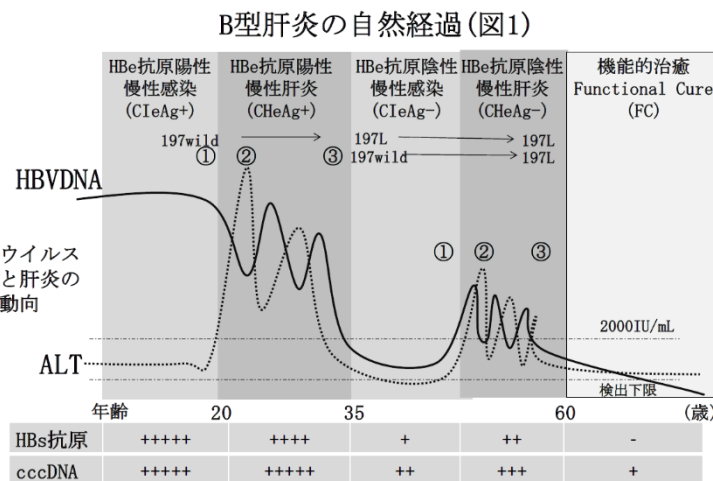
The results suggested that the I97L mutation was induced by the host immune response and that factors involved in FC included viral mutations, the effects of butyric acid produced by intestinal bacteria on the virus, and miRNA-mediated responses.

研究分野：肝臓病学

キーワード：B型肝炎 免疫応答 HBs抗原消失 Functional Cure 機能的治癒 コア変異 腸内細菌 インターフェロン

1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)は、現在世界で2億5千万人以上が罹患しており、結核、HIV、マラリアなどの感染症の中でも死亡者数が最多である肝炎のうち約3分の2を占めており、年間約100万人が肝不全、肝硬変、肝癌で死亡している(Graber-StiehI.Nature, 2018)。ウイルス排除(Eradication)が切望されるが、ヒトの肝細胞の核の中でウイルスDNA複製の鋳型であるcccDNAとして存在するため現在、駆除できる有効な治療法が存在せず、治療法の選択或いは新規治療薬開発のため病態解明は喫緊の課題である。B型慢性肝炎は肝炎の進行により肝硬変、肝癌を発症するが、中には自然経過でHBV DNA 低値、ALT 低値(肝炎沈静化)となり、更にはHBV DNA とHBs 抗原が陰性化(機能的治癒; Functional Cure: FC)する予後の良い症例も存在する(図1)。しかしFCに関与する明確な因子と詳しいメカニズムはまだ不明である。



Fanning GC et al. Nat Rev Drug Discov. 2019 Aug27 改変にコア変異を追記

B型肝炎の病態と経過はウイルス側因子と宿主の免疫応答に関わる因子で規定されている。また免疫応答を制御する制御性T細胞(Treg)数は慢性B型肝炎で増加しており、ウイルスの持続感染との関連が想定されている。更にHBV排除にはHBV特異的CD8+T細胞が重要であると言われている。腸内には100兆個以上の細菌が存在しており、(Gilbert JA. Nat Med, 2018)、様々な疾患と関連していることが報告されている。一方HBVの持続感染或いは排除に腸内細菌を介した免疫が関与する可能性が報告されている(Chou HH. PNAS, 2015)。また乳酸菌はインターフェロン(IFN)βやIFNλなどの腸管免疫を活性化し腸管のみならず脾臓などの腸管外臓器における抗ウイルス作用があることが報告されており(Kawashima et al. Immunity. 2013, 由雄、辻(研究協力者)ら, 特許JP2016075323)、腸内細菌叢、その細菌成分および代謝産物は、抗ウイルス活性および免疫応答に関連している可能性がある。

2. 研究の目的

B型肝炎の肝炎沈静化及びHBs抗原が陰性化するFCに関連する因子について、コア変異を含むウイルス変異、腸内細菌叢、免疫応答、miRNAの解析を含め、多面的に調べることであり、コア変異と免疫応答の関係、腸内細菌叢を介したFCとの関連などを明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) 腸内細菌叢に関しての検討では、105例の糞便検体から肝硬変、発癌例、核酸アナログ(NA)投与例を除いたHBeAg陰性B型肝炎患者70例において検討した。FCを達成した患者の腸内細菌叢を評価し、活動性肝炎(active hepatitis; AH群. HBV DNA ≥3.3 log IU/mL)および安定肝炎(stable hepatitis; SH群. HBV DNA <3.3 log IU/mL)の患者の腸内細菌叢と比較した。糞便からDNAを抽出した後、16SrRNA遺伝子のV3-4領域を増幅し、Illumina MiSeqを用いて測定した。QIIME2、LEfSeによりFC群とSH群またはAH群の間で腸内細菌

叢に有意差を示した細菌群の相対存在量を決定した。これらの相対存在量のグループ間差が病態の変化と関連しているかどうかを確認するために、健康な対照群（CT）の糞便中の腸内細菌叢の相対存在量も測定した。

(2) コア変異と免疫応答に関する検討では、B 型慢性肝炎（CHB）129 例において自然経過例において HBs 抗原が消失した症例（FC）と非 FC 症例を比較した。更に Cox 比例ハザードモデルで FC に関与する因子を抽出した。

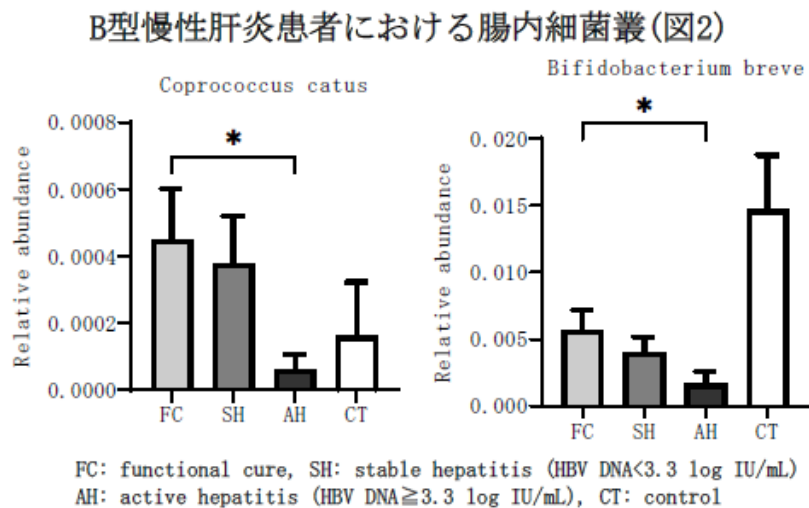
Propensity Score（PS）matching により背景を揃え prospective に末梢血単核球細胞（PBMC）採血が得られた 19 例（FC 10、非 FC 9）の PBMC を、コア I97 のアミノ酸を wild と L 変異にしたペプチドでそれぞれ刺激し、IFN γ 産生細胞比率を ELISPOT 解析で比較した。

(3) インターフェロン（IFN）治療が行われた 17 例において治療前後で Bio-Plex multiplex-system により血清サイトカイン、ケモカインを測定した。

(4) また 11 例の FC に至った症例と 5 例の CHB 症例の血清から RNA を抽出し、small RNA-seq を用いて miRNA 発現を測定し FC 群と CHB 群で比較した。

4. 研究成果

(1) FC 群、SH 群、AH 群を比較すると FC 群で年齢が有意に高齢であり、ALT が有意に低値であった。また、腸内細菌に与える影響が考えられる糖尿病、probiotics 及び PPI 服用の有無に有意な差はみられなかった。FC 群と SH 群及び FC 群と AH 群の細菌叢の違いを Lefse により解析では FC 群で SH 群と比較して高い有意な細菌、FC 群で AH 群と比較して高い有意な細菌がそれぞれ 9、11 同定された。FC 群の患者では、



Coprococcus catus (Lachnospiraceae 科) や *Bifidobacterium breve* といった酪酸を含む短鎖脂肪酸を産生する細菌の相対存在量が有意に高かった（図 2）。

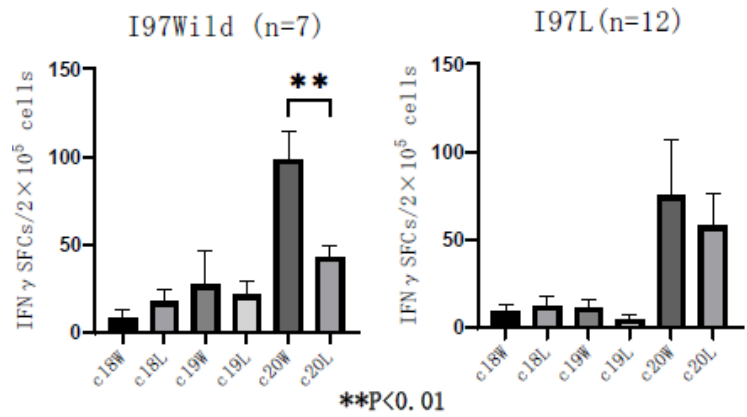
(2) FC 群では I97L 変異が 81.3%(13/16)と非 FC 群と比較して有意に高率であった。

Cox の比例ハザード解析では単変量解析、更に多変量解析においても HBs 抗原と I97L 変異有無が有意な因子であった。自然経過において FC 率は I97L 変異例で 27.1%と Wild 例の 3.7%と比較して有意に高率であったことから、I97L 変異は HBs 抗原とともに FC の予測因子となる可能性が示唆された。

PS matching による観察開始時の患者背景に 2 群間に有意な差はみられなかったが、中央値 16 年後の PBMC 採取時は FC 群と比較して非 FC 群では HBs 抗原 1.3 log IU/mL, HBV DNA 2.6 log IU/mL と有意に高値であった (P<0.001)。

wild 例の PBMC において wild のペプチド刺激は、IFN γ 産生細胞比率を増加させた。wild 症例と I97L 変異症例での比較では wild 症例の PBMC において wild のペプチド刺激(c20W)は、L 変異ペプチド刺激(c20L)に比べて IFN γ 産生細胞比率を有意に増加させたことから宿主の獲得免疫応答による選択圧が I97L 変異の出現をもたらした可能性が示唆された(図 3)。

IFN γ ELISPOT解析(図3)



(3) IFN 治療前コア I97wild13 例中 I97L

変異に誘導された 5 例と wild のままであった 8 例を比較すると、I97L 変異が誘導された症例では IFN 治療後に IFN- γ 、CXCL9、CXCL11 などが低下していた。

(4) 多変量解析により FC に特徴となる 12 種類の miRNA が FC 群と CH 群間に有意な差がみられた。そのうち FC に至った症例のなかで I97I と I97L の間で有意に異なる miRNA がみられた。

これらから宿主の免疫応答により I97L 変異が誘導され、FC に関与する因子にはウイルス変異、腸内細菌の産生する酪酸によるウイルスへの作用、宿主遺伝子による miRNA を介した応答などの関与が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Inukai Yosuke, Yamamoto Kenta, Honda Takashi*, Yokoyama Shinya, Ito Takanori, Imai Norihiro, Ishizu Yoji, Nakamura Masanao, Ishigami Masatoshi, Kawashima Hiroki	4. 巻 16
2. 論文標題 Intestinal Microbiome Associated with Efficacy of Atezolizumab and Bevacizumab Therapy for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1675 ~ 1675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16091675	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 Yamamoto Kenta, Honda Takashi*, Inukai Yosuke, Yokoyama Shinya, Ito Takanori, Imai Norihiro, Ishizu Yoji, Nakamura Masanao, Kawashima Hiroki	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of the Microbiome Associated with Prognosis in Patients with Chronic Liver Disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 610 ~ 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms12030610	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 Shibata Hiroyuki, Yamamoto Kenta, Hirose Takashi, Furune Satoshi, Kakushima Naomi, Furukawa Kazuhiro, Nakamura Masanao, Honda Takashi*, Fujishiro Mitsuhiro, Kawashima Hiroki	4. 巻 26
2. 論文標題 Characteristics of microbiomes of the saliva, duodenal bulb, and descending portion of superficial nonampullary duodenal epithelial tumors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Digestive and Liver Disease	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) 10.1016/j.dld.2024.01.212	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 Furune Satoshi, Suzuki Takahiro, Honda Takashi*, Yamamoto Kenta, Furukawa Kazuhiro, Nakamura Masanao, Ishigami Masatoshi, Kinoshita Fumie, Kadota Yoshihiro, Tochio Takumi, Shimomura Yoshiharu, Hirooka Yoshiki, Fujishiro Mitsuhiro, Kawashima Hiroki	4. 巻 39
2. 論文標題 Effects of 1 kestose on microbiome changes caused by vonoprazan: a randomized, double blind, placebo controlled pilot study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 480 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.16445	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 Sugiyama Yoshiaki, Yamamoto Kenta, Honda Takashi*, Kato Asuka, Muto Hisanori, Yokoyama Shinya, Ito Takanori, Imai Norihiro, Ishizu Yoji, Nakamura Masanao, Asano Tomomi, Enomoto Atsushi, Zaitzu Kei, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro, Kawashima Hiroki	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of elobixibat on liver tumors, microbiome, and bile acid levels in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 1378 ~ 1392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-023-10581-2	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 Muto Hisanori, Honda Takashi*, Tanaka Taku, Yokoyama Shinya, Yamamoto Kenta, Ito Takanori, Imai Norihiro, Ishizu Yoji, Maeda Keiko, Ishikawa Tetsuya, Adachi Shungo, Sato Chikara, Tsuji Noriko M., Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro, Kawashima Hiroki	4. 巻 15
2. 論文標題 Proteomic Analysis Reveals Changes in Tight Junctions in the Small Intestinal Epithelium of Mice Fed a High-Fat Diet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1473 ~ 1473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15061473	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 Hamazaki Motonobu, Sawada Tsunaki, Yamamura Takeshi, Maeda Keiko, Mizutani Yasuyuki, Ishikawa Eri, Furune Satoshi, Yamamoto Kenta, Ishikawa Takuya, Kakushima Naomi, Furukawa Kazuhiro, Ohno Eizaburo, Honda Takashi, Kawashima Hiroki, Ishigami Masatoshi, Nakamura Masanao, Fujishiro Mitsuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome: a single-center prospective study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	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) 10.1186/s12876-022-02408-5	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 Ohashi Ayako, Yamamura Takeshi, Nakamura Masanao, Maeda Keiko, Sawada Tsunaki, Ishikawa Eri, Yamamoto Kenta, Ishikawa Takuya, Kakushima Naomi, Furukawa Kazuhiro, Ohno Eizaburo, Honda Takashi, Kawashima Hiroki, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro	4. 巻 103
2. 論文標題 Network Analysis of Gut Microbiota Including Fusobacterium and Oral Origin Bacteria and Their Distribution on Tumor Surface, Normal Mucosa, and in Feces in Patients with Colorectal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 451 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000527170	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 Ikegami Shuji, Nakamura Masanao, Honda Takashi*, Yamamura Takeshi, Maeda Keiko, Sawada Tsunaki, Ishikawa Eri, Yamamoto Kenta, Furune Satoshi, Ishikawa Takuya, Furukawa Kazuhiro, Ohno Eizaburo, Ishigami Masatoshi, Kinoshita Fumie, Kadota Yoshihiro, Tochio Takumi, Shimomura Yoshiharu, Hirooka Yoshiki, Kawashima Hiroki	4. 巻 57
2. 論文標題 Efficacy of 1 kestose supplementation in patients with mild to moderate ulcerative colitis: A randomised, double blind, placebo controlled pilot study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.17387	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 Ikegami Shuji, Nakamura Masanao, Honda Takashi*, Kawashima Hiroki	4. 巻 57
2. 論文標題 Letter: 1 kestose, the smallest fructooligosaccharide component, protection for mild to moderate ulcerative colitis patients-authors' reply	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1351 ~ 1352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.17443	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 Inukai Yosuke, Yamamoto Kenta, Honda Takashi, Ito Takanori, Imai Norihiro, Ishizu Yoji, Nakamura Masanao, Kawashima Hiroki, Ishigami Masatoshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Differences in the Intestinal Microbiome Associated with Diarrhea during Lenvatinib Treatment for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestive Diseases	6. 最初と最後の頁 138 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000524298	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 Nakamura M, Maeda K, Yamamoto K, Yamamura T, Sawada T, Ishikawa E, Kakushima N, Furukawa K, Iida T, Mizutani Y, Ishikawa T, Ohno E, Honda T, Ishigami M, Kawashima H.	4. 巻 103
2. 論文標題 Preliminary Comparison of Endoscopic Brush and Net Catheters as the Sampling Tool to Analyze the Intestinal Mucus in the Rectum with Ulcerative Colitis Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 232-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521929.	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 Yamamoto Kenta, Ishizu Yoji, Honda Takashi, Ito Takanori, Imai Norihiro, Nakamura Masanao, Kawashima Hiroki, Kitaura Yasuyuki, Ishigami Masatoshi, Fujishiro Mitsuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Patients with low muscle mass have characteristic microbiome with low potential for amino acid synthesis in chronic liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-07810-3	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 Furune S, Yamamoto K, Honda T*, Fujiyoshi T, Kakushima N, Furukawa K, Ohno E, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 57
2. 論文標題 Changes in the gut microbiome in relation to the degree of gastric mucosal atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 266-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00365521.2021.2005135.	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 Honda T*, Ishigami M, Yamamoto K, Takeyama T, Ito T, Ishizu, Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Miyahara R, Tetsuya I, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Changes in the gut microbiota after hepatitis C virus eradication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03009	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 Honda T, Yamada N, Murayama A, Shiina M, Hassan H, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Ishigami M, Murakami Y, Tanaka T, Moriishi K, Nishitsuji H, Shimotohno K, Ishikawa T, Fujishiro M, Muramatsu M, Wakita T, Kato T	4. 巻 12
2. 論文標題 Amino Acid Polymorphism in Hepatitis B Virus Associated with Functional Cure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Mol Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 1583-1598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2021.07.013.	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 Yamamoto K, Honda T*, Yokoyama Y, Ma L, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Ishigami M, Tsuji M N, Fujishiro M.	4. 巻 53
2. 論文標題 Microbiome, fibrosis and tumor networks in a non-alcoholic steatohepatitis model of a choline-deficient high-fat diet using diethylnitrosamine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive and Liver Disease	6. 最初と最後の頁 1443-1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2021.02.013	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 K, Honda T*, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M.	4. 巻 36
2. 論文標題 The relationship between oral-origin bacteria in the fecal microbiome and albumin bilirubin grade in patients with hepatitis C.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 790-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15206.	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 Hattori S, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Sawada T, Mizutani Y, Yamamoto K, Ishikawa T, Furukawa K, Ohno E, Honda T, Kawashima H, Ishigami M, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 55
2. 論文標題 The microbiome can predict mucosal healing in small intestine in patients with Crohn's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 1138-1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01728-1.	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 K, Kuzuya T, Honda T*, Ito T, Ishizu Y, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship Between Adverse Events and Microbiomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Sorafenib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 665-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13996.	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31件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 本多 隆、水野和幸、武藤久哲、横山晋也、山本健太、伊藤隆徳、今井則博、石津洋二、石川哲也、川嶋啓揮
2. 発表標題 B型肝炎症例におけるHBs抗原消失に対する年齢と肝癌及び他臓器癌発生の影響
3. 学会等名 第110回消化器病学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山本健太、本多 隆、犬飼庸介、山本崇文、水野和幸、横山晋也、伊藤隆徳、今井則博、石津洋二、川嶋啓揮
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における腸内細菌叢ネットワークと中心性指標の解明
3. 学会等名 第110回消化器病学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 本多 隆、熊田 卓、川嶋啓揮
2. 発表標題 B型肝炎慢性肝疾患患者におけるエンテカビル(ETV)からテノホビル・アラフェナミド(TAF)への切り替えによるHBs抗原減少効果の検討 - 混合効果モデルを用いたトレンドシフト解析 -
3. 学会等名 第45回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Honda, Asako Murayama, Yosuke Inukai, Hisanori Muto, Shinya Yokoyama, Kenta Yamamoto, Takanori Ito, Norihiro Imai, Yoji Ishizu, Masatoshi Ishigami, Sachiyo Yoshio, Tetsuya Ishikawa, Hiroki Kawashima, Takanobu Kato
2. 発表標題 CHARACTERISTICS OF GUT MICROBIOTA ASSOCIATED WITH FUNCTIONAL CURE IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS WITH HBEAG-NEGATIVE; POSSIBLE INHIBITION OF HEPATITIS B VIRUS BY BUTYRATE-PRODUCING BACTERIA
3. 学会等名 AASLD2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Honda, Masatoshi Ishigami, Hiroki Kawashima
2. 発表標題 Chemokine changes before and after induction of CoreI97L mutation by IFN-based therapy in patients with chronic hepatitis B
3. 学会等名 第27回日本肝臓学会大会 (JDDW2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、石川哲也
2. 発表標題 B型慢性肝炎患者における免疫要素を加味した機能的治癒 (Functional Cure) 予測因子としてのコアI97L変異の可能性
3. 学会等名 第59回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本多 隆、加藤 孝宣、石上 雅敏
2. 発表標題 B 型慢性肝炎患者における機能的治癒 (Functional Cure) 症例の特徴とコア I97L 変異の関係
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本多 隆、豊田 秀徳、安田 諭、横山 晋也、山本 健太、伊藤 隆徳、今井 則博、石津 洋二、石川 哲也、石上 雅敏
2. 発表標題 B型肝炎のFunctional cureを目指したインターフェロン治療の効果とコア領域の変異測定の有用性
3. 学会等名 第26回日本肝臓学会大会 (JDDW2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Honda, Masatoshi Ishigami, Asuka Kato, Shinya Yokoyama, Kenta Yamamoto, Takanori Ito, Norihiro Imai, Yoji Ishizu, Satoshi Yasuda, Hidenori Toyoda, Takashi Kumada, Tetsuya Ishikawa, Hiroki Kawashima
2. 発表標題 USEFULNESS OF MUTATIONS INDUCED IN THE CORE REGION BY INTERFERON-BASED THERAPY
3. 学会等名 AASLD2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、石上 雅敏
2. 発表標題 ネットワーク解析を用いた線維化マーカーと腸内細菌叢の関係性の解明
3. 学会等名 第109回消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本多 隆、石上 雅敏、川嶋 啓揮
2. 発表標題 HBe 抗原陰性 B 型肝炎患者における Functional cure 症例の腸内細菌の特徴
3. 学会等名 第109回消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本多 隆、加藤孝宣、石上雅敏
2. 発表標題 B型慢性肝炎患者における機能的治癒 (Functional Cure) 予測因子としてのコアI97L変異の可能性
3. 学会等名 第108回消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本健太、本多 隆、石上雅敏
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における腸内細菌ネットワーク解析と臨床的指標の関連性
3. 学会等名 第108回消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Honda, Masatoshi Ishigami, Kenta Yamamoto, Takanori Ito, Norihiro Imai, Yoji Ishizu, Mitsuhiro Fujishiro
2. 発表標題 Usefulness of core I97L in predicting the efficacy of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B
3. 学会等名 AASLD2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yosuke Inukai, Kenta Yamamoto, Takashi Honda, Takanori Ito, Norihiro Imai, Yoji Ishizu, Masanao Nakamura, Hiroki Kawashima, Masatoshi Ishigami, Mitsuhiro Fujishiro
2. 発表標題 Differences in the intestinal microbiome associated with diarrhea during lenvatinib treatment for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本健太、本多 隆、石上雅敏
2. 発表標題 ランダムフォレストを用いた慢性肝疾患患者における筋肉量減少と関連ある腸内細菌叢の同定への試み
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、藤城 光弘
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における筋肉量、血清分岐鎖アミノ酸濃度、細菌叢の相関に関する検討
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会 (JDDW2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多 隆、加藤 孝宣、石上 雅敏
2. 発表標題 Possible prediction of functional cure by HBV core mutations in patients with chronic hepatitis B
3. 学会等名 第25回日本肝臓学会大会 (JDDW2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本健太、本多 隆、山本 崇文、犬飼 庸介、杉山 由晃、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、伊藤 隆徳、今井則博、石津 洋二、石上 正敏、藤城 光弘
2. 発表標題 肝硬変による入院イベントと腸内細菌叢の関連性
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多 隆、石上 雅敏、山本 崇文、犬飼 庸介、杉山 由晃、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、山本 健太、伊藤 隆徳、今井則博、石津洋二、藤城光弘
2. 発表標題 核酸アナログ治療中止可能予測因子とHBVコア変異の関係
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 孝宣、山田 典栄、本多 隆
2. 発表標題 Functional cureに関するコア領域のアミノ酸変異がHBVライフサイクルに与える影響の解析
3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多 隆、加藤 孝宣、藤城 光弘
2. 発表標題 B型慢性肝炎におけるFunctional cureに関連するHBVコア変異
3. 学会等名 第107回消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、藤城 光弘
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における生活習慣・排便状況調査と腸内細菌叢に与える影響
3. 学会等名 第107回消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Honda, Norie Yamada, Asako Murayama, Asuka Kato, Takanori Ito, Yoji Ishizu, Teiji Kuzuya, Masatoshi Ishigami, Yoshiki Murakami, Tetsuya Ishikawa, Mitsuhiro Fujishiro, Takanobu Kato
2. 発表標題 AMINO ACID POLYMORPHISM IN HEPATITIS B VIRUS ASSOCIATED WITH NATURAL CLEARANCE OF HBV DNA AND HBsAg
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Honda, Masatoshi Ishigami, Kenta Yamamoto, Takanori Ito, Norihiro Imai, Yoji Ishizu, Mitsuhiro Fujishiro
2. 発表標題 GUT MICROBIOTA ASSOCIATED WITH THE DIFFERENCE BETWEEN PATIENTS WITH AND WITHOUT HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHRONIC LIVER DISEASE
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多 隆、石上 雅敏、山本 崇文、犬飼 庸介、杉山 由晃、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、田中 卓、山本 健太、伊藤 隆徳、石津 洋二、葛谷 貞二、石川 哲也、藤城 光弘
2. 発表標題 非肝癌症例と肝発癌症例の違いに関する腸内細菌の検討
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会 (JDDW2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 犬飼 庸介、本多 隆、山本 健太、山本 崇文、杉山 由晃、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、田中 卓、伊藤 隆徳、石津 洋二、葛谷 貞二、石上 雅敏、藤城 光弘
2. 発表標題 肝硬変患者に対する分岐アミノ酸投与による腸内細菌叢の違い
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会 (JDDW2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、山本 崇文、犬飼 庸介、杉山 由晃、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、田中 卓、伊藤 隆徳、石津 洋二、葛谷 貞二、石上 雅敏、藤城 光弘
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における筋肉量減少と腸内細菌叢及び細菌叢が行うアミノ酸代謝に関する検討
3. 学会等名 第24回日本肝臓学会大会 (JDDW2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多 隆、石上 雅敏、山本 崇文、犬飼 庸介、吉岡 直輝、水野 和幸、武藤 久哲、横山 晋也、田中 卓、山本 健太、伊藤 隆徳、石津 洋二、葛谷 貞二、石川 哲也、藤城 光弘
2. 発表標題 B型肝炎症例におけるテノホビル ジソプロキシルマル酸塩への切替えによるHBV DNA、HBs抗原、ALT値の変化に関する検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、石上 雅敏
2. 発表標題 慢性肝疾患患者における腸内細菌叢のPredicted Functional Dysbiosisに影響を与える因子についての検討
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多 隆、石上 雅敏、藤城 光弘
2. 発表標題 B型肝炎患者におけるFunctional cureと腸内細菌の関係
3. 学会等名 第106回消化器病学会総会
4. 発表年 2020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
研究 分担者	藤城 光弘 (FUJISHIRO MITSUHIRO) (70396745)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	削除:2021年9月16日

6. 研究組織（つづき）

	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	加藤 あす香 (Kato Asuka) (00801333)	藤田医科大学・医学部・客員助教 (33916)	
研究分担者	石川 哲也 (Ishikawa Tetsuya) (10288508)	名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授 (13901)	
研究分担者	由雄 祥代 (YOSHIO SACHIYO) (10774060)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局 等・肝疾患先端治療研究室長 (82610)	

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