

令和 6 年 4 月 28 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07184

研究課題名（和文）医用画像とimmunogenomicsを用いた人工知能による肝癌薬物療法の最適化

研究課題名（英文）Development of AI for the drug therapy of hepatocellular carcinoma using medical image and immunogenomics

研究代表者

西田 直生志（Nishida, Naoshi）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：60281755

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：154例の肝癌を用い、免疫染色と遺伝子変異にて免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果予測モデルを作成した。ICI治療を受けたテストコホートで、モデルは無増悪生存期間を層別化した。画像情報からレンバチニブ治療の病勢制御予測モデルを開発した。96例の肝癌例でRadiomics特徴量を抽出、ニューラルネットワーク（NN）モデルではLightGBMモデルと比較し良好な精度であった。相互情報量を特徴量の関連性尺度として、少ない特徴量で精度の高いモデルを作成した。Radiomics特徴量であるGLSZM(Gray Level Size Zone Matrix)が判別に有用であり、予測精度が向上した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌（以下肝癌）は本邦のがんの部位別死亡率で5位を占め、その治療法の確立は社会的に重要な問題である。現在、肝癌の1次治療薬として、チロシンキナーゼ阻害剤が2種、複合免疫療法が2種承認されている。しかし、これらの薬物療法においては有効なバイオマーカーがなく、治療薬は医師の経験に基づき選択されている。本研究成果は肝癌の治療における反応性を病理、遺伝子、画像から予測するのであり、これにより、無駄な治療を避け、患者の生活の質を向上させることが期待できる。さらに治療前にその効果の予測ができれば、肝癌治療の個別化医療の実現に向けた一歩となり得る。

研究成果の概要（英文）：We developed an AI to predict the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for hepatocellular carcinoma (HCC). 154 HCC tissues were used to classify tumors based on mutation, histopathology and imaging information. Using scores generated by CD8+ lymphocytes, PD-L1, and -catenin activation, progression-free survival for PD-1 antibody treatment was successfully stratified in test cohort. Another model was also developed to predict disease control by lenvatinib using imaging information. Radiomics features were extracted from CT, and compared to the LightGBM model, the neural network (NN) model showed better performance with the average correct response rate was 0.58. To further improve accuracy, we used the mutual information as a measure of the relevance of features to create a better model with fewer features. As a result, the GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix), a radiomics feature, was particularly useful for discrimination with better performance.

研究分野：消化器内科

キーワード：肝細胞癌 薬物療法 人工知能 医用画像 腫瘍免疫微小環境 免疫チェックポイント阻害剤 ドライ
ハ変異 遺伝子変異

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

進行肝細胞癌(以下 HCC)に対する全身薬物療法では、複数の分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害剤、抗体製剤)が使用可能である。しかし、分子標的薬は、腫瘍細胞の遺伝子に生じる耐性変異により治療抵抗性となる場合が多い。HCC では、多様なドライバー変異が検出され、複数の癌関連シグナルが複雑に関わり癌形質維持に働いている。従って、治療効果を予測するバイオマーカー開発は困難であり、治療薬選択のマーカーは存在しない。一方、免疫チェックポイント阻害剤は、腫瘍に対する免疫応答を誘導し、抗腫瘍効果を発揮することを目的としている。分子標的薬とは作用機序が異なり、分子標的薬の無効例にも効果が期待できる。しかし、肝癌例では、抗 PD-1 抗体単剤の腫瘍縮小効果はおよそ 2 割程度に留まり、抗 PD-L1 抗体と血管新生阻害剤(抗 VEGF-A 抗体)の併用の腫瘍縮小効果も 3 割以下であり、治療有効性を期待できる症例群の選別は喫緊の課題である¹。

他方、医療・保健領域での人工知能(AI)導入が始まっており、疾患診断のみならず、予後推定や疾患マネジメントの補助に応用する報告も多い²。近年、CT・MR や病理画像を学習させた AI での腫瘍形態が分子標的薬の効果と相関するとの報告がなされてきた³。従って、医用画像 AI を用いた進行肝癌における薬物療法の反応性予測は、オーダーメイド医療への応用が期待できる課題である。本研究は、医用画像に加え、肝癌薬物療法の効果に関連すると予想される genomics/immunogenomics の情報を学習した AI を開発し、進行肝癌治療に最適な薬物を選択し得るかを検討する。

2. 研究の目的

本研究では、医用画像(CT)、臨床情報、遺伝子発現パターン等を学習した AI による、HCC 症例において、一次化学療法に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤が選択された際の、予後予測の精度を明らかにすることにある。

現在、いくつかの医用画像の特徴が、癌の生物学的挙動と関連し、薬物療法への反応性と関わると報告がなされているが、肝癌例での報告はごく僅かである。これらの医用画像の特徴による分類は、医師の視覚による分類であり、経験に頼っていた医用画像の特徴量抽出を、AI が上回る可能性は十分にある。加えて、前述のように癌細胞の画像、臨床情報、免疫環境の総和が、薬物の効果に大きな影響を与えることは十分に予想でき、医用画像に加え、genomics/immunogenomics の情報を与え、学習させた AI は、HCC の診療におけるオーダーメイド医療の導入に貴重な情報となる⁴。HCC での治療薬の選択は、医師の経験に依存する部分が多く、治療に最適な薬物の予測は肝癌治療のアンメットニーズである。

3. 研究の方法

AI 開発の教師データとなる HCC 遺伝子変異、腫瘍免疫環境に基づいた分類を行う。HCC の凍結組織を用い、臨床背景、PD-L1 発現、CD8+腫瘍浸潤単核球(TIL)量、幹細胞マーカー発現、免疫抑制型受容体の発現、409 のがん関連遺伝子と TERT プロモーターの体細胞変異を決定し、8 つの発がん経路に影響する遺伝子変異の有無に基づいて HCC を分類する。また、結果を公開データである Cancer Genome Atlas のデータセットを用いて検証し分類の妥当性を担保する。さらに、HCC 例において、一次化学療法薬とし薬物療法がなされた肝癌の病理組織、ホルマリン固定パラフィン包埋組織(FFPE)を用い、治療前の腹部造影 CT 画像と付帯情報を付与し、さらに次世代シーケンサーによるゲノム変異、免疫関連遺伝子のトランスクリプトーム解析の結果を学習データに加え、解析と AI の学習を行う。

HCC 例において、1 次化学療法がなされた例(チロシンキナーゼ阻害剤(レンバチニブ)が投与された 120 例)を対象として、治療前の腹部造影 CT 画像と付帯情報(年齢、性別、体重、血清アルブミン値、ビリルビン値、プロトロンビン時間、腫瘍マーカー値)、教師データとして腫瘍の反応性(complete response、partial response、3 ヶ月以上の stable disease を反応ありと判断)を付与し、AI の学習を行う。これにより、治療前 CT 画像から、薬物に対する腫瘍縮小効果予測を試みる。画像は、情報量が多いが冗長で高次元なデータであるため、深層自己符号化器により情報圧縮し、欠損のある付帯情報は適切に欠損補正をした後、LightGBM などランダム・フォレストに基づく手法や深層学習に基づく手法を用いて予測をおこなう。また、どの要因が腫瘍の反応性に影響を与えているのかについての可視化を検討する。

保存された凍結標本、FFPE より DNA、RNA を抽出し、DNA は 400 種以上の癌関連遺伝子の変異検出、および Tumor Mutation Load (TML) 定量を目的としたシーケンスを行い、遺伝子変異は既存のアルゴリズムにて機能獲得・喪失を予測し、8 種の癌関連経路の異常の有無に分類する。加えて、既報を参考に、RNA sequence によるトランスクリプトームデータをもとに、腫瘍免疫に関連する 10 種の免疫状態を、それぞれ 5 段階にスコア化した immunogram を作成し、各スコアの情報を AI に学習させる変異による細胞内シグナルへの影響、TML に加えて、肝癌に特化した immunogram を開発し、その情報を学習させ、治療計画の個人適応（オーダーメイド医療）を目指した AI モデル開発の基礎情報を収集する。データ収集と分析とを並行で進めるため、当初は利用できるデータが少ないことが予想される。学習データの収集に応じて、転移学習や深層生成学習の利用を検討することも検討する。

4. 研究成果

154 例の HCC の凍結組織を用いて、HCC 遺伝子変異、腫瘍免疫環境に基づいた分類を試みた。HCC における PD-L1 の発現は、CK19 や SALL4 の存在、PI3K-Akt 経路に関わる遺伝子の変異と正の相関があった。さらに、PD-L1 陽性腫瘍には TIL が密に浸潤しており、これらの TIL は PD-1 以外に TIM-3、LAG3 など複数の免疫抑制型受容体を高頻度に発現していた。一方、PD-L1 陰性 HCC は β -カテニン経路の変異と関連しており、免疫抑制型受容体の発現は稀であり、TIL の浸潤も少なかった。TIL が高密度に浸潤した HCC では、CD8+細胞が複数の抑制型受容体を発現しており、T 細胞の疲弊が示唆された。一方、PD-L1 陰性の肝細胞癌では、 β -カテニンの活性化につながる変異が認められ、このような腫瘍も非炎症性の背景を示した。この結果は TCGA データベースを用いた解析でも確認できた。上記の結果より、HCC の HCC 遺伝子変異、腫瘍免疫環境により、HCC を PI3K-Akt 経路・inflamed 型と Wnt/ β -カテニン経路・non-inflamed 型に分類できた⁵。

次に、HCC 例に対して抗 PD-1 抗体を投与された患者を対象とし治療効果と関連するバイオマーカーを検討した。治療前の腫瘍組織が入手可能な HCC について、臨床病理学的背景と抗腫瘍効果を検討し、外科的切除で得られた HCC を用いてトランスクリプトーム解析を行い、トランスクリプトームベースの免疫グラムを用いて比較した。単変量解析の結果、 β -フェトプロテインが 400ng/mL 未満、 β -カテニン/グルタミン酸合成酵素 (GS) 染色が陰性、プログラム死リガンド 1 (PD-L1) の複合陽性スコア (CPS) が高い、腫瘍組織における CD8+細胞の浸潤が増加している患者で、病勢コントロール率 (DCR) が有意に良好であった。中でも、 β -カテニン/GS の陰性染色、PD-L1 発現の combined positive score (CPS) >1、および高度の TIL 浸潤は、無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) のいずれにおいても生存期間の延長と有意に関連していた。これらの因子の組み合わせは、PFS と OS の両方において、抗 PD-1 抗体投与患者の生存期間を十分に層別化した (PFS と OS については、それぞれ $p < 0.0001$ と $p = 0.0048$: 図 1)。さらに、免疫グラムから、 β -カテニンの変異を有する腫瘍では、免疫関連遺伝子、特に樹状細胞によるプライミングと活性化、インターフェロン- γ 応答、抑制分子、制御性 T 細胞に関連する遺伝子の downregulation が認められた (図 2)。すなわち、HCC における Wnt/ β -カテニン活性化、PD-L1 の CPS、CD8+ TIL の程度を含む複合スコアは、HCC 症例における免疫チェックポイント阻害剤に対する反応を予測するのに有益であった^{6,7}。

図1: 腫瘍免疫環境と遺伝子変異情報による肝癌の免疫チェックポイント阻害剤に対する効果予測

| | 病勢制御* | | P value | |
|---------------------------------|----------------|-----------------|---------|---------|
| | with | without | uni. | multi. |
| β -catenin or GS positive | 2 / 15 (5.8%) | 12 / 19 (35.3%) | 0.0034 | 0.05660 |
| CD8+ TIL high | 7 / 15 (20.6%) | 2 / 19 (5.9%) | 0.0177 | 0.36486 |
| CPS for PD-L1 ≥ 1 | 8 / 12 (26.7%) | 5 / 18 (16.6%) | 0.0352 | 0.12941 |

* Disease control: CR or PR or SD ≥ 4 months

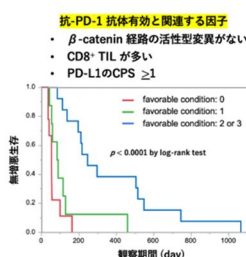
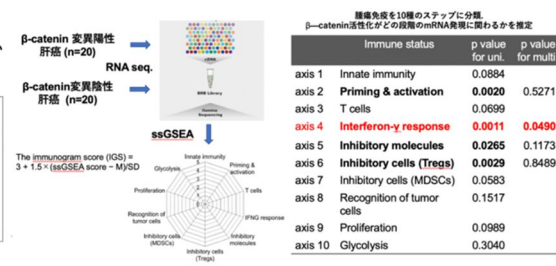


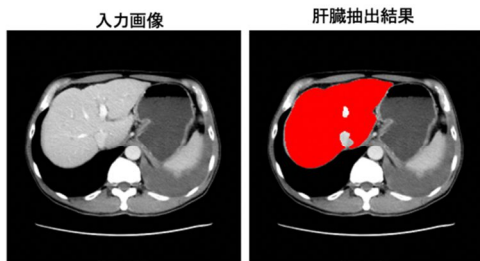
図2: 免疫グラムを用いた β -catenin 変異肝癌の腫瘍免疫環境の特徴



肝癌薬物療法の効果予測のためのAI開発のため、96症例のCT画像から抽出した画像特徴と付帯データを用いて、ニューラルネットワーク (NN) にて分子標的治療薬であるレンパチニブ治療開始後の病勢制御を予測した。治療開始後1-3ヶ月目、及び4-6ヶ月目の造影CTを解析し、いずれかでprogressive diseaseであったものを病勢制御失敗、4-6ヶ月目の造影CTでstable disease、partial response、complete responseと判定されたものを病勢制御成功と判断した。門脈相CTから特徴数を減らすために肝臓部位のRadiomics特徴を算出し、107個のRadiomics特徴を入力した。病勢制御予測にはニューラルネットワーク (NN) を使い、学習データ数が少ないこともあり、Radiomics特徴や付帯データを入力とする多層パーセプトロン型のNNを利用した。モデルの精度評価ため勾配ブースティングを用いたモデルと比較した。各モデルの分子標

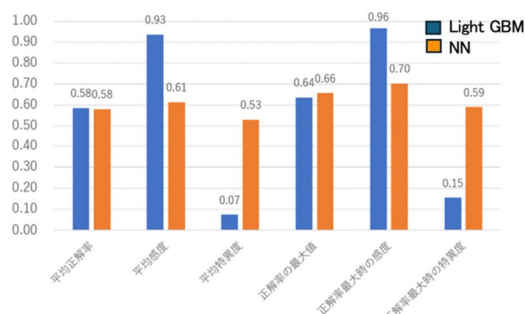
的治療薬の予測結果を評価するためにLeave one out法を100回行った結果を用いた。NNとLightGBMでは平均正解率はどちらも同じ0.58となったが、LightGBMでは平均感度が非常に高く、特異度は非常に低い結果となった。これに対してNNの予測結果は平均感度と特異度はどちらも大きく離れていないため本研究においてNNはLightGBMよりも適していることが示唆された。96例を用いた学習を複数回行った結果、NNの平均正解率0.58、最大正解率0.66、平均感度0.61、平均特異度が0.53となった(図3、4)⁸。

図3: 深層学習によるセマンティックセグメンテーションによる肝臓部位抽出



検討したRadiomics特徴:
一次統計, 形状特徴, GLCM, GLRLM, GLSZM, GLDM, NGTDM

図4 AIモデルの予測結果



一方、このモデルでは、予測に対して有効でない特徴量が複数含まれており、さらなる精度向上のため、相互情報量を特徴量の関連性尺度として利用し、少ない特徴量で精度の高いモデルを作成することを試みた。患者情報とRadiomics特徴量の計119種の特徴量から腫瘍縮小効果の有無を判別する2値分類を行なった。その結果、特にRadiomics特徴量であるGLSZM(Gray Level Size Zone Matrix)が判別に有用であった(図5、6)。結果的に、モデルに用いる特徴量を4種まで削減しても先行研究やランダムな特徴量選択方法に比較して予測精度が向上した⁹。本研究によりは、肝癌治療において画像情報を組み合わせた治療効果予測モデルが作成可能であり、遺伝子や腫瘍免疫環境による分類を加味したAIの学習を現在行なっている。

図5: Radiomics特徴量の選択回数と(Gray Level Size Zone Matrix) GLSZMの算出

| 項目 | 回数/860 |
|---|--------|
| GLSZM_ZoneVariance(ZV) | 860 |
| GLSZM_LargeAreaEmphasis(LAE) | 858 |
| GLSZM_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis(LAHLE) | 800 |

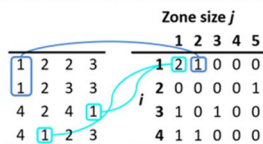
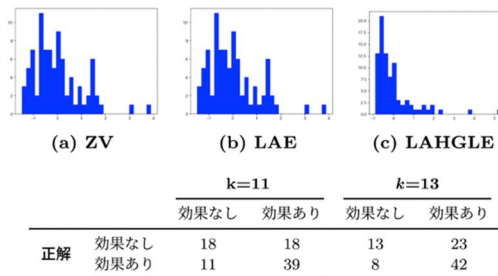


図6: R選択された上位3つの特徴量の分布と解析結果



参考文献

- Llovet JM, Pinyol R, Kelley RK, El-Khoueiry A, Reeves HL, Wang XW, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. Nat Cancer 2022;3:386-401.
- Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, Simon TG. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76:1348-1361.
- Saillard C, Schmauch B, Laifa O, Moarii M, Toldo S, Zaslavskiy M, et al. Predicting Survival After Hepatocellular Carcinoma Resection Using Deep Learning on Histological Slides. Hepatology 2020;72:2000-2013.
- Zeng Q, Klein C, Caruso S, Maille P, Laleh NG, Sommacale D, et al. Artificial intelligence predicts immune and inflammatory gene signatures directly from hepatocellular carcinoma histology. J Hepatol 2022;77:116-127.
- Nishida N, Sakai K, Morita M, Aoki T, Takita M, Hagiwara S, et al. Association between Genetic and Immunological Background of Hepatocellular Carcinoma and Expression of Programmed Cell Death-1. Liver Cancer 2020;9:426-439.
- Morita M, Nishida N, Sakai K, Aoki T, Chishina H, Takita M, et al. Immunological Microenvironment Predicts the Survival of the Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Anti-PD-1 Antibody. Liver Cancer 2021;10:380-393.
- Aoki T, Nishida N, Kudo M. Clinical Significance of the Duality of Wnt/beta-Catenin Signaling in Human Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel) 2022;14.
- 池田 裕亮, 道満 恵介, 目加田 慶人, 西田 直生志, 工藤 正俊. AI を用いた HCC に対する TKI の効果予測. 肝胆膵 2022; 84: 63-68.
- 八代 享也, 道満 恵介, 目加田 慶人, 西田 直生志, 工藤 正俊. 機械学習を用いた肝がん分子標的治療薬法の効果予測. 動的画像処理実用化ワークショップ抄録集.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件 / うち国際共著 22件 / うちオープンアクセス 26件）

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schonlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Saeed A, Wietharn B, Hildebrand H, Wu L, Ang C, Marron TU, Weinmann A, Galle PR, Bettinger D, Bengsch B, Vogel A, Balcar L, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Impact of body mass index in patients receiving atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology international | 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/s12072-023-10491-3 | 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 該当する |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Hagiwara S, Nishida N, Kudo M. | 4. 巻 15 (7) |
| 2. 論文標題 Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 2070 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15072070 | 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 Rimini M, Persano M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Presa J, Salani F, Lonardi S, Piscaglia F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Schirripa M, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Survival outcomes from atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib in Child Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma patients | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of cancer research and clinical oncology | 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/s00432-023-04678-2 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Rimini M, Persano M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Piscaglia F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, et al. | 4. 巻 18 (2) |
| 2. 論文標題 Real-World Data for Atezolizumab Plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: How Does Adherence to the IMbrave150 Trial Inclusion Criteria Impact Prognosis? | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Targeted oncology | 6. 最初と最後の頁 221-233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11523-023-00953-x | 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 Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Presa Ramos J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Stefanini B, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Hiraoka A, Sho T, Niizeki T, Nishida N, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Role of the prognostic nutritional index in predicting survival in advanced hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Oncology | 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) 10.1159/000528818 | 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 Wu YL, van Hyfte G, Ozbek U, Reincke M, Gampa A, Mohamed YI, Nishida N, Wietharn B, Amara S, Lee PC, Scheiner B, Balcar L, Pinter M, Vogel A, Weinmann A, Saeed A, Pillai A, Rimassa L, Naqash AR, Muzaffar M, Huang YH, Kaseb AO, Kudo M, Pinato DJ, Ang C. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Outcomes of beta blocker use in advanced hepatocellular carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in oncology | 6. 最初と最後の頁 128569-1128569 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1128569 | 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 該当する |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Komeda Y, Kono M, Kashida H, Tribonias G, Masaki S, Takada R, Nagai T, Hagiwara S, Nishida N, Takenaka M, Honjo H, Matsui S, Tsuji N, Kudo M. | 4. 巻 35 (1) |
| 2. 論文標題 Successful initial tofacitinib treatment for acute severe ulcerative colitis with steroid resistance: a case series. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Annals of gastroenterology | 6. 最初と最後の頁 97-102 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20524/aog.2022.0768 | 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 Nishida N, Kudo, M | 4. 巻 42(1) |
| 2. 論文標題 Artificial intelligence models for the diagnosis and management of liver diseases. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Ultrasonography | 6. 最初と最後の頁 10-19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14366/usg.22110 | 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 Talbot T, D'Alessio A, Pinter M, Balcar L, Scheiner B, Marron TU, Jun T, Dharmapuri S, Ang C, Saeed A, Hildebrand H, Muzaffar M, Fulgenzi CAM, Amara S, Naqash AR, Gampa A, Pillai A, Wang Y, Khan U, Lee PC, Huang YH, Bengsch B, Bettinger D, Mohamed YI, Kaseb A, Pressiani T, Nishida N, Kudo M, et al. | 4. 巻 43(3) |
| 2. 論文標題 Progression patterns and therapeutic sequencing following immune checkpoint inhibition for hepatocellular carcinoma: An international observational study. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Liver international | 6. 最初と最後の頁 695-707 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15502 | 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 Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Tovoli F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Kawaguchi T, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Piscaglia F, Hiraoka A, Sho T, Nishida N, et al. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical outcomes with atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter real-world study. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of cancer research and clinical oncology | 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/s00432-022-04512-1 | 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Wu YL, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Cheon J, Nishida N, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Huang YH, Phen S, Naqash AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schonlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Galle PR, Kudo M, et al | 4. 巻 14(23) |
| 2. 論文標題 Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Biomarkers in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 5834 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14235834 | 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M, Cheon J, Finkelmeier F, Lim HY, Rimassa L, Presa J, Masi G, Yoo C, Lonardi S, Tovoli F, Kumada T, Sakamoto N, Iwamoto H, Aoki T, Chon HJ, Himmelsbach V, Pressiani T, Montes M, Vivaldi C, Solda C, Piscaglia F, Hiraoka A, Nishida N, et al. | 4. 巻 180 |
| 2. 論文標題 Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European journal of cancer | 6. 最初と最後の頁 9-20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2022.11.017 | 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 Fulgenzi CAM, Cheon J, D'Alessio A, Nishida N, Ang C, Marron TU, Wu L, Saeed A, Wietharn B, Cammarota A, Pressiani T, Personeni N, Pinter M, Scheiner B, Balcar L, Napolitano A, Huang YH, Phen S, Naqash AR, Vivaldi C, Salani F, Masi G, Bettinger D, Vogel A, Schonlein M, von Felden J, Schulze K, Kudo M, et al. | 4. 巻 175 |
| 2. 論文標題 Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 European journal of cancer | 6. 最初と最後の頁 204-213 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2022.08.024 | 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 Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schonlein M, von Felden J, Schulze K, Wege H, Saeed A, Wietharn B, Hildebrand H, Wu L, Ang C, Marron TU, Weinmann A, Galle PR, Bettinger D, Bengsch B, Vogel A, Balcar L, Scheiner B, Lee PC, Huang YH, Amara S, Muzaffar M, Naqash AR, Cammarota A, Kudo M, et al. | 4. 巻 42(11) |
| 2. 論文標題 Impact of older age in patients receiving atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Liver international | 6. 最初と最後の頁 2538-2547 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15405 | 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 Minami Y, Aoki T, Chishina H, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M. | 4. 巻 14(19) |
| 2. 論文標題 Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with HCV-Related HCC Undergoing Molecular Targeted Therapies: Beyond a Sustained Virological Response. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 4850 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14194850 | 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 Hagiwara S, Yoshida T, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Cishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, Kudo M. | 4. 巻 52(10) |
| 2. 論文標題 Progression from early to advanced stage of immune-related cholangitis. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology research | 6. 最初と最後の頁 888-892 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13817 | 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 Gaillard VE, Saeed A, Wietharn B, Hildebrand H, Wu L, Ang C, Marron TU, Weinmann A, Galle PR, Bettinger D, Bengsch B, Vogel A, Balcar L, Scheiner B, Lee PC, Huang YH, Amara S, Muzaffar M, Naqash AR, Cammarota A, Personeni N, Pressiani T, Sharma R, Pinter M, Cortellini A, Kudo M, et al. | 4. 巻 76(4) |
| 2. 論文標題 Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology | 6. 最初と最後の頁 1000-1012 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32468 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Hayashi H, Nakagawa K, Kudo M. | 4. 巻 52(9) |
| 2. 論文標題 Clinical implication of immune checkpoint inhibitor on the chronic hepatitis B virus infection | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology research | 6. 最初と最後の頁 754-761 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.32468 | 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 Rimini M, Kang W, Burgio V, Persano M, Aoki T, Shimose S, Tada T, Kumada T, Sho T, Lai E, Celsa C, Campani C, Tonnini M, Tamburini E, Hiraoka A, Takaguchi K, Nishida N, Iwamoto H, Itobayashi E, Tsuji K, Sakamoto N, Ishikawa T, Toyoda H, Kudo M, et al. | 4. 巻 52(12) |
| 2. 論文標題 Validation of the easy-to-use lenvatinib prognostic index to predict prognosis in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology research | 6. 最初と最後の頁 1050-1059 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13824 | 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 Sharma R, Pillai A, Marron TU, Fessas P, Saeed A, Jun T, Dharmapuri S, Szafron D, Naqash AR, Gampa A, Wang Y, Khan U, Muzaffar M, Lee CJ, Lee PC, Bulumulle A, Paul S, Bettinger D, Hildebrand H, Yehia M, Pressiani T, Kaseb A, Huang YH, Ang C, Kudo M, Nishida N, Personeni N, Rimassa L, Pinato DJ. | 4. 巻 6(7) |
| 2. 論文標題 Patterns and outcomes of subsequent therapy after immune checkpoint inhibitor discontinuation in HCC | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology communications | 6. 最初と最後の頁 1776-1785 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1927 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Marinelli B, Kim E, D'Alessio A, Cedillo M, Sinha I, Debnath N, Kudo M, Nishida N, Saeed A, Hildebrand H, Kaseb AO, Abugabal YI, Pillai A, Huang YH, Khan U, Muzaffar M, Naqash AR, Patel R, Fischman A, Bishay V, Bettinger D, Sung M, Ang C, Schwartz M, Pinato DJ, Marron T. | 4. 巻 10(6) |
| 2. 論文標題 Integrated use of PD-1 inhibition and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: evaluation of safety and efficacy in a retrospective, propensity score-matched study. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal for immunotherapy of cancer | 6. 最初と最後の頁 e004205 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-004205 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Tanaka H, Kamata K, Ishihara R, Handa H, Otsuka Y, Yoshida A, Yoshikawa T, Ishikawa R, Okamoto A, Yamazaki T, Nakai A, Omoto S, Minaga K, Yamao K, Takenaka M, Watanabe T, Nishida N, Kudo M. | 4. 巻 37(5) |
| 2. 論文標題 .Value of artificial intelligence with novel tumor tracking technology in the diagnosis of gastric submucosal tumors by contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of gastroenterology and hepatology | 6. 最初と最後の頁 841-846 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15780 | 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 Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, Kudo M. | 4. 巻 12(1) |
| 2. 論文標題 Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 6100-6100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10089-z | 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 Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Mekada Y, Nishida M, Sakamoto N, Nishimura T, Iijima H, Hirai T, Takahashi K, Sato M, Tateishi R, Ogawa M, Mori H, Kitano M, Toyoda H, Ogawa C, Kudo M; JSUM A. I. investigators. | 4. 巻 57(4) |
| 2. 論文標題 Artificial intelligence (AI) models for the ultrasonographic diagnosis of liver tumors and comparison of diagnostic accuracies between AI and human experts. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J Gastroenterol | 6. 最初と最後の頁 309-321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01849-9 | 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 Tomoko Aoki, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Clinical Significance of the Duality of Wnt/ -Catenin Signaling in Human Hepatocellular Carcinoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 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) 10.3390/cancers14020444 | 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 Tomoko Aoki, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Current Perspectives on the Immunosuppressive Niche and Role of Fibrosis in Hepatocellular Carcinoma and the Development of Antitumor Immunity. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The journal of histochemistry and cytochemistry | 6. 最初と最後の頁 53-81 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554211056853 | 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 Antonio D'Alessio, Claudia Angela Maria Fulgenzi, Naoshi Nishida, Martin Schlein, Johann von Felden, Kornelius Schulze, Henning Wege, Vincent E Gaillard, Anwaar Saeed, et al. | 4. 巻 Online ahead of print |
| 2. 論文標題 Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: a real-world study. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology | 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) 10.1002/hep.32468 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Ambreen Muhammed, Claudia Angela Maria Fulgenzi, Sirish Dharmapuri, Matthias Pinter, Lorenz Balcar, Bernhard Scheiner, Thomas U Marron, Tomi Jun., Naoshi Nishida, et al. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 The Systemic Inflammatory Response Identifies Patients with Adverse Clinical Outcome from Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 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) 10.3390/cancers14010186 | 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 該当する |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Masatoshi Kudo, Robert Montal, Richard S Finn, Florian Castet, Kazuomi Ueshima, Naoshi Nishida, Philipp K Haber, Youyou Hu, Yasutaka Chiba, Myron Schwartz, Tim Meyer, Riccardo Lencioni, Josep M Llovet | 4. 巻 Online ahead of print |
| 2. 論文標題 Objective Response Predicts Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma treated with Systemic Therapies. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical cancer research | 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) 10.1158/1078-0432.CCR-21-3135 | 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 該当する |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Satoru Hagiwara, Naoshi Nishida, Kazuomi Ueshima, Yasunori Minami, Yoriaki Komeda, Tomoko Aoki, Masahiro Takita, Masahiro Morita, Hirokazu Chishina, Akihiro Yoshida, Hiroshi Ida, Masatoshi Kudo | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Accumulation of Genetic and Epigenetic Alterations in the Background Liver and Emergence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 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) 10.3390/cells10113257 | 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 Petros Fessas, Muntaha Naeem, Matthias Pinter, Thomas U Marron, David Szafron, Lorenz Balcar, Anwaar Saeed, Tomi Jun, Sirish Dharmapuri, Naoshi Nishida, et al | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Early Antibiotic Exposure Is Not Detrimental to Therapeutic Effect from Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Liver Cancer | 6. 最初と最後の頁 583-592 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519108 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Tomoko Aoki, Naoshi Nishida, Kazuomi Ueshima, Masahiro Morita, Hirokazu Chishina, Masahiro Takita, Satoru Hagiwara, Hiroshi Ida, Yasunori Minami, Akira Yamada, Keitaro Sofue, Masakatsu Tsurusaki, Masatoshi Kudo | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Higher Enhancement Intrahepatic Nodules on the Hepatobiliary Phase of Gd-E0B-DTPA-Enhanced MRI as a Poor Responsive Marker of Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Liver cancer | 6. 最初と最後の頁 615-628 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000518048 | 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 Satoru Hagiwara, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Improved Tumor Response to Lenvatinib Re-Treatment after Failure of Immune Checkpoint Inhibitors in a Patient with Advanced Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Liver cancer | 6. 最初と最後の頁 535-538 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516692 | 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 Naoshi Nishida | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Role of Oncogenic Pathways on the Cancer Immunosuppressive Microenvironment and Its Clinical Implications in Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 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) 10.3390/cancers13153666 | 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 Masahiro Morita, Naoshi Nishida, Kazuko Sakai, Tomoko Aoki, Hirokazu Chishina, Masahiro Takita, Hiroshi Ida, Satoru Hagiwara, Yasunori Minami, Kazuomi Ueshima, Kazuto Nishio, Yukari Kobayashi, Kazuhiro Kakimi, Masatoshi Kudo | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Immunological Microenvironment Predicts the Survival of the Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Anti-PD-1 Antibody. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Liver cancer | 6. 最初と最後の頁 380-393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000516899 | 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 Satoru Hagiwara, Tomohiro Watanabe, Masatoshi Kudo, Kosuke Minaga, Yoriaki Komeda, Ken Kamata, Masatomo Kimura, Hidetoshi Hayashi, Kazuhiko Nakagawa, Kazuomi Ueshima, Yasunori Minami, Tomoko Aoki, Masahiro Takita, Masahiro Morita, Hirokazu Chishina, Hiroshi Ida, Ah-Mee Park, Naoshi Nishida | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Clinicopathological analysis of hepatic immune-related adverse events in comparison with autoimmune hepatitis and graft-versus host disease. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific reports | 6. 最初と最後の頁 9242-9242 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88824-1 | 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 Toni Jun, Umut Ozbek, Sirish Dharmapuri, Camille Hardy-Abeloos, Huili Zhu, Jung-Yi Lin, Nicola Personeni, Tiziana Pressiani, Naoshi Nishida, et al. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Antacid exposure and immunotherapy outcomes among patients with advanced hepatocellular carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Therapeutic advances in medical oncology | 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) 10.1177/17588359211010937 | 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 該当する |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Naoshi Nishida | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Metabolic disease as a risk of hepatocellular carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical and molecular hepatology | 6. 最初と最後の頁 87-90 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3350/cmh.2020.0302 | 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 David M Hughes, Sarah Berhane, C A Emily de Groot, Hidenori Toyoda, Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Shinji Satomura, Naoshi Nishida, et al. | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Serum Levels of α -Fetoprotein Increased More Than 10 Years Before Detection of Hepatocellular Carcinoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical gastroenterology and hepatology | 6. 最初と最後の頁 162-170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2020.04.084 | 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 該当する |

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 10件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 西田 直生志 |
| 2. 発表標題 人工知能とAI超音波の社会実装 |
| 3. 学会等名 私立医科大学臨床検査技師会 学術研修会 特別講演 (招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西田 直生志 |
| 2. 発表標題 肝内胆管癌とFGFR2遺伝子異常に関する最新の話題 - 免疫微小環境の観点から - |
| 3. 学会等名 第44回日本肝臓学会東部会 スポンサーセミナー（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西田 直生志 |
| 2. 発表標題 超音波診断支援AIの開発と実装化に向けた課題 |
| 3. 学会等名 JDDW 2022 統合プログラム6 基調講演（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 目加田 慶人, 西田直 生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 腹部超音波動画からの肝腫瘍検出AIプログラムの開発 |
| 3. 学会等名 JDDW2022 統合プログラム6 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西田 直生志, 上嶋 一臣, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌の微小環境と再発予防における免疫チェックポイント阻害剤の効果 |
| 3. 学会等名 JDDW2022 統合プログラム5 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 青木 智子, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 切除不能肝細胞癌におけるhyper progressive diseaseの頻度と有効な後治療 |
| 3. 学会等名 JDDW2022 ワークショップ8 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西田 直生志 |
| 2. 発表標題 B-mode超音波検査による肝腫瘤診断を支援する人工知能の開発 |
| 3. 学会等名 第16回肝癌治療ナビゲーション研究会: シンポジウム2 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Masahiro Morita, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo |
| 2. 発表標題 Selection of Anti-PD-1 Antibody Effective Group Using Tumor Immunological Microenvironment |
| 3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver [APASL] 2022, Workshop 15 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Role of Medical AI for the Management of Liver Disease in the Era of Viral Elimination;Development of AI-aided US Diagnosis for Focal Liver Lesions |
| 3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver [APASL] Oncology 2022, Luncheon Seminar 2 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Satoru Hagiwara, Naoshi Nishida, Masatoshi Kudo |
| 2. 発表標題 Examination of NASH -related Liver Carcinogenesis from Non -developed Fibrosis |
| 3. 学会等名 The Asian Pacific Association for the Study of the Liver [APASL] Oncology 2022, Workshop 9 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 萩原 智, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤投与に伴うirAE肝障害、HBV再活性化についての検討 |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション6 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青木 智子, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 Phase 2根治後NIVOLVE試験における奏功症例と特徴 |
| 3. 学会等名 第58回肝臓学会総会 シンポジウム2 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 人工知能(AI)によるB-mode超音波検査の 肝腫瘍鑑別支援と肝癌診療への展開 |
| 3. 学会等名 第58回肝癌研究会 シンポジウム5 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 青木智子, 西田直生志, 上嶋一臣, 盛田真弘, 千品寛和, 田北雅弘, 南康範, 依田広, 祖父江慶太郎, 鶴崎正勝, 工藤正俊 |
| 2. 発表標題 複合免疫療法時代におけるイメージングバイオマーカーとしてのEOB-MRIの役割 |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会; パネルディスカッション8 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 青木智子, 西田直生志, 上嶋一臣, 盛田真弘, 千品寛和, 田北雅弘, 南康範, 萩原智, 依田広, 鶴崎正勝, 工藤正俊 |
| 2. 発表標題 複合免疫療法時代におけるhyper progressive disease (HPD) |
| 3. 学会等名 第58回日本肝臓学会 パネルディスカッション5 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Development of the AI model for diagnosis of liver tumor using B-mode ultrasonography |
| 3. 学会等名 The 53th Annual Conference of the Korean Society of Ultrasound In Medicine, Hot Issue 1 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 萩原 智, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 肝疾患の遺伝子異常による病態解明と臨床展開 |
| 3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会 ワークショップ10 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西田 直生志, 上嶋 一臣, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌における腫瘍微小免疫環境と免疫チェックポイント阻害剤の効果 |
| 3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会 シンポジウム5 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Treatment for intermediate-stage HCC beyond up-to-seven criteria |
| 3. 学会等名 The 31 Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Disease (APASL) 2022: Meet-the-Experts 11 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Treatment for intermediate-stage HCC beyond up-to-seven criteria |
| 3. 学会等名 The 31 Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Disease (APASL) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Masatoshi Kudo, Kazuomi Ueshima, Shin Nakahira, Naoshi Nishida, Hiroshi Ida, Yasunori Minami, Takuya Nakai, Hiroshi Wada, Shoji Kubo, Kazuyoshi Ohkawa, Asahiro Morishita, Takeo Nomi, Koji Ishida, Shogo Kobayashi, Makoto Umeda, Masakatsu Tsurusaki, Yasutaka Chiba, Kenichi Yoshimura, Kazuko Sakai, Kazuto, Nishio |
| 2. 発表標題 Final Results of Adjuvant Nivolumab for Hepatocellular Carcinoma (HCC) after Surgical Resection (SR) or Radiofrequency Ablation (RFA) (NIVOLVE): A Phase 2 Prospective Multicenter Single Arm Trial and Exploratory Biomarker Analysis. |
| 3. 学会等名 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Linda Wu, Umut Ozbek, Grace Van Hyfte, Pei-Chang Lee, Marlene Reincke, Anuhya Gampa, Yehia Mohamed, Naoshi Nishida, Brooke Wietharn, Suneetha Amara, Lorenz Balcar, Matthias Pinter, A, dt Vogel, Arndt Weinmann, Anwaar Saeed, Lorenza Rimassa, Rafah Naqash, Mahvish Muzaffar, David Pinato, Celina Ang |
| 2. 発表標題 | Outcomes of beta blockers (BB) in hepatocellular carcinoma (HCC) treated with immune checkpoint inhibitors (ICIs) |
| 3. 学会等名 | ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI) 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2022年 |

| | |
|---------|-------------------------------|
| 1. 発表者名 | 盛田真弘, 西田直生志, 工藤正俊 |
| 2. 発表標題 | 肝細胞癌におけるWnt/ カテニン経路活性化と腫瘍免疫環境 |
| 3. 学会等名 | 日本消化器週間 JDDW2021 シンポジウム8 |
| 4. 発表年 | 2021年 |

| | |
|---------|--------------------------------|
| 1. 発表者名 | 萩原智, 西田直生志, 工藤正俊 |
| 2. 発表標題 | 免疫チェックポイント阻害剤による肝障害の臨床的、病理学的検討 |
| 3. 学会等名 | 日本消化器病週間 JDDW 2021 ワークショップ3 |
| 4. 発表年 | 2021年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | 青木 智子, 西田 直生志, 上嶋 一臣, 盛田 真弘, 千品 寛和, 田北 雅弘, 南 康範, 萩原 智, 依田 広, 祖父江 慶太郎, 鶴崎 正勝, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 | Gd-E0B-DTPA-enhanced MRI肝細胞相で高信号の肝細胞癌は PD-1/PD-L1療法への一次耐性を反映し効果不良である |
| 3. 学会等名 | 日本消化器病週間 JDDW 2021 |
| 4. 発表年 | 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Role of alteration of oncogenic pathways on the immunological microenvironment of hepatocellular carcinoma and its clinical implications |
| 3. 学会等名 JSH International Liver Conference 2021 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西田 直生志, 盛田 真弘, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌における腫瘍微小免疫環境と癌関連分子変異との関連 |
| 3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会 シンポジウム2 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 池田 裕亮, 目加田 慶人, 西田 直生志 |
| 2. 発表標題 機械学習を用いた進行肝臓癌に対するチロシンキナーゼ阻害剤の効果予測の試み |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 ワークショップ11 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 青木 智子, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 Gd-E0B-DTPA-enhanced MRI肝細胞相はPD-1/PD-L1抗体単独療法の非侵襲的なバイオマーカーである |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 ワークショップ9 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 盛田 真弘, 西田 直生志, 工藤 正俊 |
| 2. 発表標題 肝細胞癌における腫瘍免疫環境と抗PD-1抗体有効群の選別 |
| 3. 学会等名 第57回日本肝臓学会総会 シンポジウム1 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoshi Nishida |
| 2. 発表標題 Genetic and Molecular / Immune Profiling Analyses of Hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 The Liver Week 2021, LCSGJ-KLCA Joint Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 藤田 広志, 椎名 毅, 工藤 正俊 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 オーム社 | 5. 総ページ数 198 |
| 3. 書名 医療AIとディープラーニングシリーズ 超音波画像AI診断 | |

〔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 | 目加田 慶人 (Mekada Yoshito) (00282377) | 中京大学・工学部・教授 (33908) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|