

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07897

研究課題名（和文）新規エピゲノム解析技術による新しいHBV-cccDNA制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）the analysis of the regulatory mechanism in HBV-cccDNA using a new epigenetic method

研究代表者

渡邊 丈久（WATANABE, TAKEHISA）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・助教

研究者番号：20634843

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）：HBV感染HepG2-NTCP細胞におけるcccDNAエピゲノムマップを作成し、S遺伝子の近傍にエンハンサーを表すエピゲノム修飾を持つ新規の制御配列（Regulatory Element；RE）候補を見出し実際にエンハンサー活性を持つことを確認した。同配列は既報のHBVエンハンサーであるEnh I, Enh II, GREとは異なる新規の転写制御配列であり、S遺伝子の発現に関与する可能性が示唆された。また、遺伝子型間で活性が異なり遺伝子型間の病態の差異に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は一度感染すると半永久的に肝細胞内に残存するHBV-cccDNAの転写活性化に関与する新たな制御配列候補を見出し、エンハンサー活性を持つことを確認した。この制御配列はHBVの慢性感染や肝発癌などの病態に重要であるにもかかわらず制御機序が分かっていないS遺伝子の制御に関与する可能性が高い。また、HBV再活性化やHBV遺伝子型によるB型肝炎の病態の違いなど、HBV診療における未解決の問題の解決につながる可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：We constructed an epigenomic map of cccDNA in HBV-infected HepG2-NTCP cells and identified novel regulatory elements (RE) near the S gene marked by epigenomic modifications indicative of enhancer activity. These sequences were confirmed to possess enhancer activity. Unlike the previously reported HBV enhancers, Enh I, Enh II, and GRE, these novel transcriptional regulatory sequences suggested a potential involvement in the expression of the S gene. Additionally, the activity of these regulatory elements varied between genotypes, indicating a potential role in the differences in pathogenesis among different HBV genotypes.

研究分野：消化器内科、ウイルス性肝炎、エピジェネティクス

キーワード：HBV cccDNA エピゲノム エンハンサー 遺伝子型

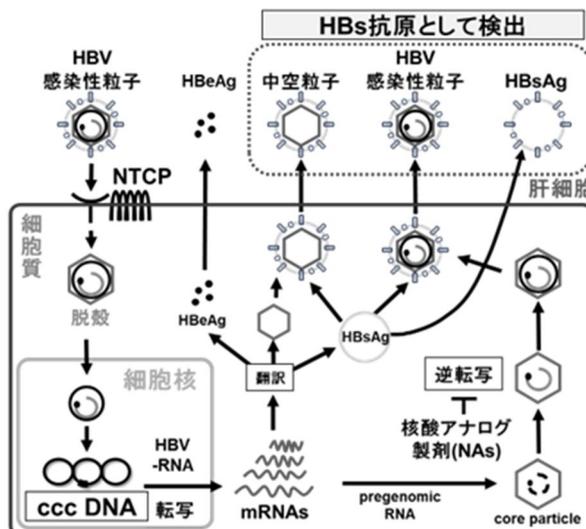
## 1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染者は世界で約 2.5 億人、日本で 130-150 万人と推定されており、HBV は未だ肝発癌の主たる原因の一つである。現在の治療では HBV-DNA を陰性化できるが、機能的治癒を意味する HBs 抗原の陰性化は困難である。また、HBV 再活性化の機序は不明な点が多い。HBV には遺伝子型による病型の違いが存在するが、そのメカニズムは解明されていない。

HBV は肝細胞に感染すると核内に cccDNA を形成し、それを鋳型にして複製を行う (右図参照)。cccDNA の複製能は遺伝子型により異なっている。cccDNA は肝炎が軽快し HBs 抗原が陰性化しても排除されず核内に残存する。一方、現在の治療薬核酸アナログ製剤ではこの cccDNA を制御することはできないため、近年問題となっている HBV 再活性化の原因となっている。

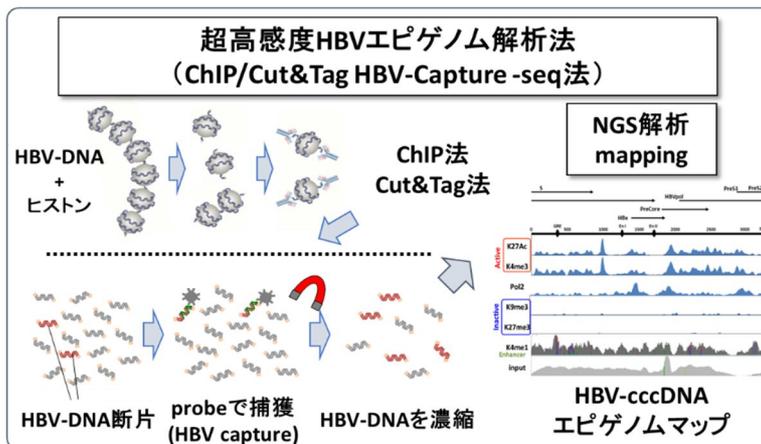
エピゲノムとは、DNA メチル化や DNA 結合タンパク質であるヒストンの修飾により規定される遺伝子発現の制御機序であり、特にプロモーターやエンハンサー等の制御配列 (Regulatory Elements: RE) のエピゲノム状態が重要である。

核内に残存する HBV-cccDNA の転写活性は、エピゲノムにより制御されると考えられているが、遺伝子型間での cccDNA のエピゲノムによる転写制御機構の違いと病態形成への寄与は未解明である。この問題の解明が求められている。cccDNA のエピゲノムによる転写制御が遺伝子型により異なるか、そして病態形成に寄与するかを解明することが、本研究課題の核心をなす「問い」である。



## 2. 研究の目的

我々は新規技術基盤として、網羅的エピゲノム解析の基本的手法の1つである ChIP-seq 法と、ウイルス等微量なゲノムを解析する Capture-seq 法を組み合わせた HBV ChIP-Capture-seq 法を確立した (右図)。同法は cccDNA のエピゲノムを網羅的かつこれまでにない感度、効率 (通常法の約 1 万 ~ 10 万倍) で解析することを可能とし、不活性化状態の cccDNA のエピゲノムも解析しうる点が独創的である。



本研究の目的は、HBV 転写の活性状態および不活性化状態におけるエピゲノムマップを作成し、HBV 遺伝子型ごとのエピゲノムマップを比較することで、各病態間の cccDNA エピゲノムの差異を解析することである。具体的には、HBV 転写の新規制御配列を同定し、異なる転写活性を示す cccDNA のエピゲノムの違いを解析する。また、遺伝子型間での制御配列のエンハンサー活性の違いやゲノム・エピゲノムとの関係を明らかにし、最終的に薬剤スクリーニングの系を樹立することを目指す。

この研究により、HBV 再活性化に関与するエピゲノム因子を抽出し、HBV の重要な病態解明に寄与することが期待される。

### 3. 研究の方法

本研究の研究方法は以下の通りである。

#### HBV 制御配列の同定と活性の確認:

HBV 感染 HepG2-NTCP 細胞の cccDNA を HBV ChIP-Capture-seq 法で解析し、エピゲノムマップを作成する。

・ルシフェラーゼ遺伝子上流に同定した制御配列を組み込んだプラスミドを HepG2 細胞に導入し、レポーターアッセイでエンハンサー活性を確認する。

#### 各病型の HBVcccDNA のゲノム・エピゲノム解析と情報統合:

・不活性 HBV モデルを用いて、cccDNA および制御配列のエピゲノム状態を網羅的に解析し、活性化状態と不活性化状態を比較する。

・各遺伝子型の制御配列を組み込んだプラスミドを作成し、遺伝子型間でのエンハンサー活性の違いをレポーターアッセイで検証する。

#### 制御配列の作用機序の解析:

・特定の転写因子の関与を siRNA ノックダウンや特異的阻害薬を用いてレポーターアッセイで確認する。

・抽出した塩基配列を別の塩基に置換し、その影響をレポーターアッセイで確認する。

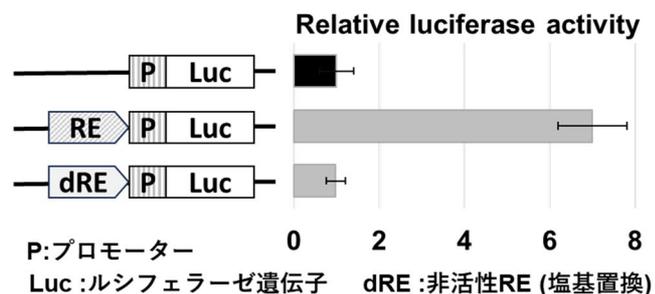
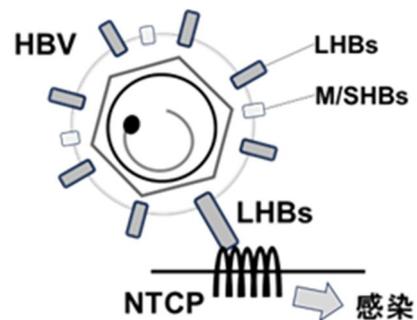
### 4. 研究成果

HBV-cccDNA エピゲノムの解析は HBV の病態解明や病勢制御につながる重要な事項である。本研究では ChIP-Capture-seq 法を用い HBV-cccDNA のエピゲノムマップを作成し、各遺伝子型における cccDNA エピゲノムによる HBV 転写活性の制御機序を解析した。

まず、HBV 感染 HepG2-NTCP 細胞における cccDNA エピゲノムマップを作成し、S 遺伝子の近傍にエンハンサーを表すエピゲノム修飾を持つ新規の制御配列 (Regulatory Element ; RE) 候補を見出し、実際にエンハンサー活性を持つことを確認した。同配列は既報の HBV エンハンサーである Enh I, Enh II, GRE とは異なる新規の転写制御配列であり、S 遺伝子の発現に關与する可能性が示唆された。

HBV はウイルス表面の HBs 抗原と肝細胞表面の NTCP 分子の相互作用により肝細胞に感染する (右図)。さらに HBs 抗原には PreS 遺伝子よりコードされ感染に直接必要とされる LHBs、S 遺伝子よりコードされ HBV に対する中和抗体である HBs 抗体に対する“おとり”として作用し B 型肝炎の様々な病態に關与するとされる M/SHBs 抗原があるが、本 RE は両者の使い分けに寄与する可能性が示唆された。また、レポーターアッセイにて遺伝子型間で新規 RE のエンハンサー活性に差があることを確認した。不活性化状態の新規 RE は不活性化型のエピゲノム状態である可能性を示唆するデータが得られた。

遺伝子型間での新規 RE の配列を差分解析し、活性中心は 100 塩基程の限定した領域にあること、そのうちわずか 2 塩基の変化がレポーター活性に大きく影響することを見出した (右図)。エンハンサーの位置と転写開始点との関係から新規 RE は S 遺伝子、PreS 遺伝子の使い分けに寄与する可能性が考えられた。S 遺伝子、PreS 遺伝子の発現の差は HBV の遺伝子型間の病態の違いを説明する重要な因子であり、本研究が遺伝子型間で異なる肝炎の重症度や線維化の進行、肝発癌、さらに HBs 抗原消失により定義される B 型肝炎の機能的治癒などいまだに解明されていない B 型肝炎の病態の解明に寄与し、新たな知見が得られる可能性が高いと考えられる。



本研究が遺伝子型間で異なる肝炎の重症度や線維化の進行、肝発癌、さらに HBs 抗原消失により定義される B 型肝炎の機能的治癒などいまだに解明されていない B 型肝炎の病態の解明に寄与し、新たな知見が得られる可能性が高いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 36件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Watanabe Takehisa, Hayashi Sanae, Zhaoyu Yan, Inada Hiroki, Nagaoka Katsuya, Tateyama Masakuni, Tanaka Yasuhito	4. 巻 59
2. 論文標題 A novel, small anti-HBV compound reduces HBsAg and HBV-DNA by destabilizing HBV-RNA	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 315 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-023-02070-y	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 Tokunaga Takayuki, Tateyama Masakuni, Kondo Yasuteru, Miuma Satoshi, Miyase Shiho, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Inada Hiroki, Kurano Sotaro, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Fukubayashi Kotaro, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito	4. 巻 15
2. 論文標題 Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1568 ~ 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15051568	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 Inoue Takako, Watanabe Takehisa, Tanaka Yasuhito	4. 巻 29
2. 論文標題 Hepatitis B core-related antigen: A novel and promising surrogate biomarker to guide anti-hepatitis B virus therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Molecular Hepatology	6. 最初と最後の頁 851 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3350/cmh.2022.0434	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 Nagura Yoshihito, Suzuki Takanori, Matsuura Kentaro, Ogawa Shintaro, Kawamura Hayato, Kuno Kayoko, Fujiwara Kei, Nojiri Shunsuke, Nagaoka Katsuya, Iio Etsuko, Watanabe Takehisa, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 54
2. 論文標題 Serum inducible protein 10 kDa/C-X-C motif chemokine 10 levels predict regression of M2BPGi-based liver fibrosis after hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13962	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 Suzuki Takanori, Matsuura Kentaro, Watanabe Takehisa, Matsui Takeshi, Ogawa Shintaro, Kawamura Hayato, Kuno Kayoko, Fujiwara Kei, Nojiri Shunsuke, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 95
2. 論文標題 Kinetics of HBcrAg and HBsAg using highly sensitive iTACT assays in chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 e29109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.29109	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 Kugiyama Naotaka, Hashigo Shunpei, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Ushijima Shinya, Uramoto Yukiko, Yoshinari Motohiro, Morinaga Jun, Gushima Ryosuke, Tateyama Masakuni, Tanaka Motohiko, Naoe Hideaki, Sugawara Yasuhiko, Hibi Taizo, Tanaka Yasuhito	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical usefulness of inside stents in anastomotic biliary strictures after liver transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 DEN Open	6. 最初と最後の頁 e305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/deo2.305	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 Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Inada Hiroki, Kurano Sotaro, Tokunaga Takayuki, Iio Etsuko, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Tateyama Masakuni, Yoshida Koji, Tsunoda Takuya, Nakamura Yusuke, Tanaka Motohiko, Sasaki Yutaka, Tanaka Yasuhito	4. 巻 54
2. 論文標題 Randomized phase I/II study of vascular endothelial growth factor receptor peptide vaccines for patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 451 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13995	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 Suzuki Takanori, Matsuura Kentaro, Nagura Yoshihito, Kawamura Hayato, Fujiwara Kei, Ogawa Shintaro, Nagaoka Katsuya, Iio Etsuko, Watanabe Takehisa, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 1
2. 論文標題 Serum Angiopoietin-2 Levels Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma following Hepatitis C Virus Eradication Using Direct-Acting Antiviral Agents	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000536154	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 Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya	4. 巻 54
2. 論文標題 An RNA degrading enzyme emerges as a biomarker in a study of human hepatitis virus B	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 220 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.14005	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 Tokunaga Takayuki, Tateyama Masakuni, Kondo Yasuteru, Miuma Satoshi, Miyase Shiho, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Inada Hiroki, Kurano Sotaro, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Setoyama Hiroko, Fukubayashi Kotaro, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito	4. 巻 15
2. 論文標題 Therapeutic Modifications without Discontinuation of Atezolizumab Plus Bevacizumab Therapy Are Associated with Favorable Overall Survival and Time to Progression in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1568 ~ 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15051568	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 Watanabe Takehisa, Hayashi Sanae, Tanaka Yasuhito	4. 巻 14
2. 論文標題 Drug Discovery Study Aimed at a Functional Cure for HBV	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 1393 ~ 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14071393	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 Suzuki Takanori, Matsuura Kentaro, Nagura Yoshihito, Ogawa Shintaro, Fujiwara Kei, Nojiri Shunsuke, Watanabe Takehisa, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 52
2. 論文標題 Serum angiopoietin 2 levels predict regression of Mac 2 binding protein glycosylation isomer based liver fibrosis after hepatitis C virus eradication by direct acting antiviral agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 919 ~ 927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13823	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 Suzuki Takanori, Inoue Takako, Matsuura Kentaro, Kusumoto Shigeru, Hagiwara Shinya, Ogawa Shintaro, Yagi Shintaro, Kaneko Atsushi, Fujiwara Kei, Watanabe Takehisa, Aoyagi Katsumi, Urata Yukitomo, Tamori Akihiro, Kataoka Hiromi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 57
2. 論文標題 Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 486 ~ 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01872-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 -

1. 著者名 Hayashi Sanae, Isogawa Masanori, Kawashima Keigo, Ito Kyoko, Chuaypen Natthaya, Morine Yuji, Shimada Mitsuo, Higashi-Kuwata Nobuyo, Watanabe Takehisa, Tangkijvanich Pisit, Mitsuya Hiroaki, Tanaka Yasuhito	4. 巻 12
2. 論文標題 Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05882-9	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 Narahara Satoshi, Watanabe Takehisa, Nagaoka Katsuya, Fujimoto Nahoko, Furuta Yoki, Tanaka Kentaro, Tokunaga Takayuki, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Setoyama Hiroko, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Tanaka Motohiko, Tanaka Yasuhito, Sasaki Yutaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Clusterin and Related Scoring Index as Potential Early Predictors of Response to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1198 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1872	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 Watanabe Takehisa, Inoue Takako, Tanaka Yasuhito	4. 巻 9
2. 論文標題 Hepatitis B Core-Related Antigen and New Therapies for Hepatitis B	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 2083 ~ 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9102083	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 Tokunaga Takayuki, Tanaka Motohiko, Tanaka Kentaro, Narahara Satoshi, Kawasaki Takeshi, Yoshimaru Yoko, Nagaoka Katsuya, Watanabe Takehisa, Tateyama Masakuni, Naoe Hideaki, Sasaki Yutaka, Tanaka Yasuhito	4. 巻 26
2. 論文標題 Modified albumin-bilirubin grade to predict eligibility for second-line therapies at progression on sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 922 ~ 932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01835-2	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 Yoshida Kyoko, Desbiolles Alice, Tanaka Yasuhito, Shimakawa Yusuke, et al	4. 巻 19
2. 論文標題 Hepatitis B Core-Related Antigen to Indicate High Viral Load: Systematic Review and Meta-Analysis of 10,397 Individual Participants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 60.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2020.04.045	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 Higashi-Kuwata Nobuyo, Hayashi Sanae, Kumamoto Hiroki, Ogata-Aoki Hiromi, Das Debananda, Venzon David, Hattori Shin-ichiro, Bulut Haydar, Hashimoto Mai, Otagiri Masaki, Takamune Nobutoki, Kishimoto Naoki, Davis David A., Misumi Shogo, Kakuni Masakazu, Tanaka Yasuhito, Mitsuya Hiroaki	4. 巻 74
2. 論文標題 Identification of a novel long-acting 4'-modified nucleoside reverse transcriptase inhibitor against HBV	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 1075 ~ 1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2020.12.006	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 Inoue Takako, Kusumoto Shigeru, Iio Etsuko, Ogawa Shintaro, Suzuki Takanori, Yagi Shintaro, Kaneko Atsushi, Matsuura Kentaro, Aoyagi Katsumi, Tanaka Yasuhito	4. 巻 75
2. 論文標題 Clinical efficacy of a novel, high-sensitivity HBcrAg assay in the management of chronic hepatitis B and HBV reactivation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 302 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2021.02.017	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 -

1. 著者名 Omagari Katsumi, Asamitsu Kaori, Tanaka Yasuhito	4. 巻 18
2. 論文標題 Application of fluorescent-based technology detecting protein-protein interactions to monitor the binding of hepatitis B virus X protein to DNA-damage-binding protein 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophysics and Physicobiology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophysico.bppb-v18.008	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 Hayashi Sanae, Nagaoka Katsuya, Tanaka Yasuhito	4. 巻 22
2. 論文標題 Blood-Based Biomarkers in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma, Including the Viral Genome and Glycosylated Proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11051 ~ 11051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222011051	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 Huang Daniel Q., Tran Andrew, Yeh Ming-Lun, Yasuda Satoshi, Tanaka Yasuhito, Nguyen Mindie H, et al.	4. 巻 78
2. 論文標題 Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1558 ~ 1568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HEP.0000000000000459	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 Atsukawa Masanori, Tsubota Akihito, Kondo Chisa, Koyano Kaori-Shioda, Tanaka Yasuhito, Iwakiri Katsuhiko, et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Risk factors for portopulmonary hypertension in patients with cirrhosis: a prospective, multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 139 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-022-10456-y	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 Janssen Harry L A, Hou Jinlin, Asselah Tarik, Chan Henry L Y, Zoulim Fabien, Tanaka Yasuhito, Janczewska Ewa, Nahass Ronald G, Bourgeois Stefan, Buti Maria, Lampertico Pietro, Lenz Oliver, Verbinen Thierry, Vandenbossche Joris, Talloen Willem, Kalmeijer Ronald, Beumont Maria, Biermer Michael, Shukla Umesh	4. 巻 72
2. 論文標題 Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2022-328041	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 Yoshida Michihiro, Yukawa Hiroshi, Hayashi Kazuki, Naitoh Itaru, Miyabe Katsuyuki, Tanaka Yasuhito, et al.	4. 巻 114
2. 論文標題 Clinical impact of bile-derived exosomal microRNAs as novel diagnostic and prognostic biomarkers for biliary tract cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 295 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15597	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 Hayama Korenobu, Atsukawa Masanori, Tsubota Akihito, Tanaka Yasuhito, Iwakiri Katsuhiko, KTK49 Liver Study Group, et al.	4. 巻 53
2. 論文標題 Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13840	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 Yuen Man-Fung, Lim Seng-Gee, Plesniak Robert, Tsuji Keiji, Tanaka Yasuhito, Theodore Dickens, et al.	4. 巻 387
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 1957 ~ 1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa2210027	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 Kondo Yasuteru, Morosawa Tatsuki, Minami Soichiro, Tanaka Yasuhito	4. 巻 12
2. 論文標題 DEB-TACE combined with hepatic artery infusion chemotherapy might be an affordable treatment option for advanced stage of HCC	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-21472-1	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 Yuen Man-Fung, Heo Jeong, Kumada Hiromitsu, Suzuki Fumitaka, Tanaka Yasuhito, Theodore Dickens, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Phase IIa, randomised, double-blind study of GSK3389404 in patients with chronic hepatitis B on stable nucleos(t)ide therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 967 ~ 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2022.05.031	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 Shimakawa Yusuke, Ndow Gibril, Kaneko Atsushi, Aoyagi Katsumi, Lemoine Maud, Tanaka Yasuhito, Cerceau Theo, Ceesay Amie, Perpetue Vincent Jeanne, Watanabe Takehisa, Baba Masaya, Sanneh Bakary, Baldeh Ignatius, Njie Ramou, D' Alessandro Umberto, Mendy Maimuna, Chemin Isabelle, Thursz Mark R.	4. 巻 21
2. 論文標題 Rapid Point-of-Care Test for Hepatitis B Core-Related Antigen to Diagnose High Viral Load in Resource-Limited Settings	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1943 ~ 1946.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2022.05.026	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 Hagiwara Shinya, Kusumoto Shigeru, Inoue Takako, Ogawa Shintaro, Narita Tomoko, Ito Asahi, Ri Masaki, Komatsu Hirokazu, Suzuki Takanori, Matsuura Kentaro, Yagi Shintaro, Kaneko Atsushi, Aoyagi Katsumi, Iida Shinsuke, Tanaka Yasuhito	4. 巻 52
2. 論文標題 Management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with resolved HBV infection based on a highly sensitive HB core related antigen assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 745 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13761	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 Sonneveld Milan J., Chiu Shao-Ming, Park Jun Yong, Brakenhoff Sylvia Tanaka Yasuhito, Maasoumy Benjamin, et al.	4. 巻 76
2. 論文標題 Probability of HBsAg loss after nucleo(s)tide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hepatology	6. 最初と最後の頁 1042 ~ 1050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jhep.2022.01.007	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 Nakano Masahito, Yatsushashi Hiroshi, Bekki Shigemune, Takami Yuko, Tanaka Yasuhito, Torimura Takuji, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Trends in hepatocellular carcinoma incident cases in Japan between 1996 and 2019	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05444-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 該当する

1. 著者名 Park Jiyeon, Le An K., Tseng Tai-Chung, Yeh Ming-Lun, Tanaka Yasuhito, Nguyen Mindie H, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Progression Rates by Age, Sex, Treatment, and Disease Activity by AASLD and EASL Criteria: Data for Precision Medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 874 ~ 885.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2021.05.062	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 Sonneveld Milan J., Park Jun Yong, Kaewdech Apichat, Seto Wai-Kay, Tanaka Yasuhito, Maasoumy Benjamin, et al.	4. 巻 20
2. 論文標題 Prediction of Sustained Response After Nucleo(s)tide Analogue Cessation Using HBsAg and HBcrAg Levels: A Multicenter Study (CREATE)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 e784 ~ e793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2020.12.005	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 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takehisa Watanabe, Sanae Hayashi, Katsuya Nagaoka, Yan Zhaoyu, Masakuni Tateyama, Yorifumi Sato and Yasuhito Tanaka.
2. 発表標題 Identification of novel regulatory element on cccDNA that may be involved in pathological differences between HBV genotypes.
3. 学会等名 2022 AIDSseminar (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊丈久、長岡克弥、田中靖人
2. 発表標題 網羅的エピゲノム解析を用いた HBV-cccDNAの新規制御配列の同定
3. 学会等名 第108回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長岡克弥、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 ミトコンドリア機能不全がもたらすNAFLD肝組織におけるアンフィレグリン発現増加
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊丈久、長岡克弥、田中靖人
2. 発表標題 Functional cureを目指した新規治療標的であるHBV-RNA結合蛋白の探索
3. 学会等名 第109回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊丈久、吉丸洋子、瀬戸山博子、田中靖人
2. 発表標題 電子カルテアラートシステムを用いた HBV 再活性化予防のための取組み
3. 学会等名 第121回日本消化器病学会九州支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊丈久、林佐奈衣、田中靖人
2. 発表標題 HBV-RNA を標的とする新規抗 HBV 化合物 SAG を用いた併用療法の有効性
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 渡邊丈久、古谷裕、田中靖人
2. 発表標題 HBV RNA阻害剤と核酸アナログ製剤またはカプシド集合阻害剤との併用効果
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 檜原哲史、渡邊丈久、田中靖人
2. 発表標題 肝細胞癌におけるTKI薬剤選択に関連する新規血清バイオマーカーを用いたアテゾリズマブ+ペバシズマブ併用療法の有効性予測
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 渡邊丈久、野村真希、吉丸洋子、瀬戸山博子、田中靖人
2. 発表標題 HBV再活性化予防のための電子カルテアラートシステムを用いた取組みとiTACT-HBcrAgの有用性の検討
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 Watanabe T, Hayashi S, Zhaoyu Y, Nagaoka K and Tanaka Y.
2. 発表標題 SAG-COMP, A NOVEL RNA DESTABILIZER, SPECIFICALLY DESTABILIZES HBV-RNA AND EXHIBITS POTENT ANTI-HBV ACTIVITY AND SAFETY.
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takehisa Watanabe <sup>1</sup> , Katsuya Nagaoka, Maki Nomura, Yoko Yoshimaru, Hiroko Setoyama, Yasuhito Tanaka
2. 発表標題 Effectiveness of an Alert System for Medical Records and iTACTHBcrAg to Prevent HBV Reactivation
3. 学会等名 The 33th conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (分担執筆) 渡邊丈久、田中靖人	4. 発行年 2022年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 376
3. 書名 最新主要文献とガイドラインでみる 消化器内科学レビュー2022-'23、(11章)肝 B型肝炎の創薬	

〔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	田中 靖人  (Tanaka Yasuhito)  (90336694)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授    (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
---------	---------