

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04809

研究課題名(和文) 肝炎ウイルス治療後の肝発癌機序とバイオマーカーの同定に関する研究

研究課題名(英文) Identification of biomarkers to predict HCC development after successful treatment of viral hepatitis

研究代表者

本多 政夫 (HONDA, Masao)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：00272980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は肝炎ウイルス治療後の肝発がんを予測するバイオマーカーの同定を行うことを目的とした。網羅的メチル化解析並びに遺伝子発現解析によりSVR後肝発癌症例で血管内皮に発現するGene Xを同定した。Gene XはERストレスやshearストレスにより発現上昇し、IL1B・IL6・IL8などの炎症性サイトカインの産生を促進した。またGene Xの発現はNOD/SCIDマウスのxenograftモデルの腫瘍形成を促進し、肝癌の予後とも関連した。以上よりGene XはSVR後肝癌の有用なバイオマーカーとなり得ると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is the identification of biomarkers to predict HCC development after successful treatment of viral hepatitis. By the methylation and gene expression analysis, we identified that gene X mainly expressed in endothelial cells and could be a potential biomarker for HCC. Interestingly, gene X was induced by ER stress and shear stress in cultured endothelial cells, in addition, over expression of gene X induced inflammatory cytokines such as IL1B, IL6 and IL8. Gene X enhanced tumor formation in xenograft tumor model in NOD/SCID mice. Moreover, high expression of gene X was associated with poor progression free survival and over whole survivals. Therefore, the expression of gene X was useful biomarker for the prediction of HCC after successful therapy for viral hepatitis.

研究分野：肝臓病学

キーワード：癌 ゲノム マイクロアレイ 血管内皮 shear stress

#### 1. 研究開始当初の背景

肝炎ウイルスの治療は進歩したが、肝炎ウイルス治療後も肝発がんが認められる。肝炎ウイルス治療後ではウイルス制御により、肝炎が抑制された状態であることから、肝がんの発生にはエピゲノム修飾などによる不可逆的な遺伝子発現異常が大きく関わっている可能性がある。

#### 2. 研究の目的

本研究は網羅的メチル化解析並びに遺伝子発現解析を行い、肝炎ウイルス治療後の肝発がん機序の解明と肝発がんを予測するバイオマーカーの同定を行うことを目的とした。

#### 3. 研究の方法

1) 肝発癌関連機能的メチル化部位のスクリーニングと同定。

網羅的メチル化解析にはイルミナ Infinium HumanMethylation450 BeadChip を使用し、肝炎ウイルス治療前、治療後及び肝発癌時の肝組織サンプルを用いて「肝発癌関連メチル化」を同定する。また、Affymetrix gene chip による網羅的遺伝子発現解析を行い、両者を比較することによって、「機能的メチル化部位」を同定する。

2) 「肝発癌関連メチル化」の機能解析。

同定したメチル化遺伝子の機能解析を培養細胞及びマウスモデルにて検証する。

#### 4. 研究成果

肝生検または肝切除を受けた正常肝 10 例、C 型慢性肝炎 (CHC) 23 例、ウイルス学的完全駆除 (SVR) 後 21 例、SVR 後肝がん 28 例を対象とし、背景肝より抽出したゲノム DNA を用いて、メチル化アレイ (Illumina Infinium Human Methylation 450 K BeadChip Array) を行った。Genome Studio methylation module にて解析を行い、SVR 達成群と SVR 後肝癌群の背景肝で、メチル化割合が有意に変化した遺伝子を 1664 抽出した。さらにプロモーター領域 (TSS1500, TSS200) にメチル化部位があるものに限定し、最終的に 4 遺伝子に絞り込んだ。腫瘍組織の発現量解析を行い、正常肝、CHC、SVR 後、SVR 後肝発癌時、及び腫瘍部の各群間で発現量が変化した遺伝子「Gene X」に注目した。メチル化感受性酵素切断及び定量的 PCR 法にて Gene X のメチル化を定量評価した。また Gene X のプロモーター領域をクローニングし、レポーター遺伝子発現系を構築し HDAC 阻害剤やメチル化阻害剤を用いた検証を行った。Gene X のプロモーター活性は HDAC 阻害剤やメチル化阻害剤にて有意に上昇した。またメチル化部位を欠損させることにより Gene X のプロモーター活性の低下を確認した。

さらに、Gene X の肝組織における発現を免疫組織染色にて検討したところ、Gene X は主に間質に発現しており CD31 及び CD34 の染色像から Gene X は血管内皮に発現していると考えられた。102 例の CHC 肝癌手術標本での Gene X 発現と無再発期間及び予後との関係を比較検討したところ、Gene X 高発現群では有意に無再発生存期間及び生命予後が短かった。

Gene X の機能を明らかにするため、レンチウイルスシステムを用いて Gene X の過剰発現血管内皮細胞及びノックダウン血管内皮細胞を作成した (HUVEC 及び TMNK1 細胞)。興味深いことに、Gene X 過剰発現により血管内皮細胞の IL1B、IL6、IL8 等の炎症性サイト

カインの上昇が認められた。さらに血管内皮細胞に DTT や tunicamycin による ER ストレスを与えることにより Gene X の発現が有意に上昇することを見出した。従って、Gene X は血管内皮細胞において、ER ストレスによって発現誘導され、炎症性サイトカインの発現を亢進させる作用があることを示した。また培養液の灌流システムを改変し細胞に shear stress を与える実験系を構築した。血管内皮細胞に shear stress を与えたところ、Gene X の発現が亢進し、IL6、IL8 の発現上昇が認められた。

Gene X の腫瘍形成における役割を検討した。Gene X の過剰発現により Huh-7 細胞の spheroid 形成が有意に亢進した。また、Huh-7 細胞と Gene X を過剰発現させた TMNK1 細胞を混ぜて NOD/SCID マウスに移植すると Gene X を過剰発現していない TMNK1 細胞を混ぜて移植した場合と比較し、有意な腫瘍形成の増大を認めた。

本研究によりメチル化で発現制御され、SVR 後肝発癌例の血管内皮に発現する Gene X を同定した。肝硬変では小葉改築により血管走行の乱れがおり、それによる局所の血流速度の増大から血管内皮の shear stress が増加していると考えられる。Gene X の発現は shear stress により上昇した。また、Gene X は IL1B、IL6、IL8 等の炎症性サイトカインの上昇を促し、腫瘍形成を促進し、肝癌の予後とも関連した。以上より Gene X は SVR 後肝発癌の予測に重要なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆され、研究成果の意義は大きいと考えられる。

今後の課題として Gene X の発現部位は細胞膜であり Gene X は膜の進展ストレスを感じるセンサーとしての働きを有する可能性がある。その機構が明らかになれば Gene X の生理的役割が明確となる。また、Gene X のバイオマーカーとしての有用性を更に大きなコホートを用いて検討する必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 45 件) すべて査読有

1. Murai K, Honda M, Shimakami T, Yamashita T, Kaneko S. 他 6 名, 本多 3 番目, 山下 10 番目, 島上 5 番目, Peretinoin, an Acyclic Retinoid, Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Suppressing Sphingosine Metabolic Pathway In Vitro. Int J Mol Sci. 2018, 19(2), 108, doi: 10.3390/ijms19020108.

2. Yamada K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 6 名, 本多 9 番目, 山下 8 番目, Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2018, 13(1), e0191026, doi: 10.1371/journal.pone.0191026.

3. Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Honda M, Mizokami M. 他 16 名, 11 番目, Induction of IFN-λ3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection. Gut. 2018, 67(2), 362-71, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312653.

4. Kawashima M, Honda M, Yamashita T, Nakamura M. 他 83 名, 本多 17 番目, 山下 45 番目, Genome-wide association

- studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26 (3), 650-9, doi: 10.1093/hmg/ddw406.
5. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. *Nucleic Acids Res.* 2017, 5(8), 4743-55, doi: 10.1093/nar/gkw1332.
  6. Matsuura K, Honda M, Tanaka Y. 他 42 名, 28 番目, Genome-wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.* 2017, 152(6), 1383-94, doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.041.
  7. Takegoshi K, Honda M, Shimakami T, Yamashita T, Kaneko S. 他 9 名, 本多 2 番目, 山下 11 番目, 島上 8 番目, Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget.* 2017, 8(11), 18191-205, doi: 10.18632/oncotarget.15304.
  8. Misu H, Honda M, Takamura T. 他 22 名, 12 番目, Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat Med.* 2017, 23(4), 508-16, doi: 10.1038/nm.4295.
  9. Nomura Y, Honda M, Kaneko S. 他 11 名, 12 番目, De Novo Emergence of Mesenchymal Stem-Like CD105+ Cancer Cells by Cytotoxic Agents in Human Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol.* 2017, 10(2), 184-9, doi: 10.1016/j.tranon.2017.01.005.
  10. Wang X, Oishi N, Shimakami T, Yamashita T, Honda M, Murakami S, Kaneko S. Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B. *World J Gastroenterol.* 2017, 23(18), 3252-61, doi: 10.3748/wjg.v23.i18.3252.
  11. Okada H, Honda M, Yamashita T, Shimakami T, Kaneko S. 他 8 名, 本多 3 番目, 山下 5 番目, 島上 9 番目, Peretinoin, an acyclic retinoid, suppresses steatohepatitis and tumorigenesis by activating autophagy in mice fed an atherogenic high-fat diet. *Oncotarget.* 2017, 8(25), 39978-93, doi: 10.18632/oncotarget.18116.
  12. Terashima T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 7 名, 本多 9 番目, 山下 6 番目, Beneficial Effect of Maintaining Hepatic Reserve during Chemotherapy on the Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2017, 6(3), 236-49, doi: 10.1159/000472262.
  13. Satoh S, Mori K, Onomura D, Ueda Y, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor  $\alpha$ . *HepatoL Commun.* 2017, 1(6), 550-63, doi: 10.1002/hep4.1065.
  14. Suda T, Shimakami T, Shirasaki T, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Reactivation of Hepatitis B Virus from an isolated Anti-HBc positive patient after eradication of Hepatitis C Virus with Direct-acting Antiviral Agents. *J Hepatol.* 2017, 67(5), 1108-11, doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.014.
  15. Hayashi T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 14 名, 本多 17 番目, 山下 2 番目, A Novel mTOR Inhibitor; Anthracimycin for the Treatment of Human Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2017, 37(7), 3397-403, doi:10.21873/anticancer.11706.
  16. Kawaguchi K, Honda M, Shimakami T, Yamashita T, Kaneko S. 他 8 名, 本多 2 番目, 山下 7 番目, 島上 5 番目, Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol.* 2017, in press, doi: 10.1007/s00535-017-1386-2.
  17. Yoshida M, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 12 名, 本多 15 番目, 山下 2 番目, Sorafenib suppresses extrahepatic metastasis de novo in hepatocellular carcinoma through inhibition of mesenchymal cancer stem cells characterized by the expression of CD90. *Sci Rep.* 2017, 7(1), 11292, doi: 10.1038/s41598-017-11848-z.
  18. Enomoto H, Honda M, Nishiguchi S. 他 9 名, 5 番目, The in vivo antitumor effects of type I-interferon against hepatocellular carcinoma: the suppression of tumor cell growth and angiogenesis. *Sci Rep.* 2017, 7(1), 12189, doi: 10.1038/s41598-017-12414-3.
  19. Hayashi T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 10 名, 本多 13 番目, 山下 2 番目, Sporadic PCDH18 somatic mutations in EpCAM-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2017, 17, 94, doi: 10.1186/s12935-017-0467-x.
  20. Komura T, Honda M, Sakai Y. 他 9 名, 7 番目, Clinical features of cystatin A expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2017, 108(11), 2122-29, doi: 10.1111/cas.13396.
  21. Funaki M, Shimakami T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 10 名, 本多 14 番目, 山下 11 番目, 島上 3 番目, Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatocarcinogenesis by suppressing sphingosine kinase 1 expression in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2017, 7(1), 16978, doi: 10.1038/s41598-017-17285-2.
  22. Hayashi T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 13 名, 本多 16 番目, 山下 2 番目, Serum cytokine profiles predict survival benefits in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2017, 17(1), 870, doi:

- 10.1186/s12885-017-3889-x.
23. Nasti A, Honda M, Kaneko S. 他 11 名, 13 番目, The CD45+ fraction in murine adipose tissue derived stromal cells harbors immune-inhibitory inflammatory cells. *Eur J Immunol.* 2017, 47(12), 2163-74, doi: 10.1002/eji.201646835.
24. Terashima T, Yamashita T, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Response to chemotherapy improves hepatic reserve for patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *Cancer Sci.* 2016, 107(9), 1263-9. doi: 10.1111/cas.12992.
25. Kawaguchi K, Honda M, Yamashita T, Okada H, Shirasaki T, Nishikawa M, Nio K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. Jagged1 DNA Copy Number Variation Is Associated with Poor Outcome in Liver Cancer. *Am J Pathol.* 2016, 186(8), 2055-67. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.04.011.
26. Yamashita T, Horii R, Arai K, Kawaguchi K, Kitamura K, Yamashita T, Sakai Y, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Potential efficacy of therapies targeting intrahepatic lesions after sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2016, 16(1), 338. doi: 10.1186/s12885-016-2380-4.
27. Honda M, Shimakami T, Yamashita T, Kaneko S. 他 11 名, 本多 1 番目, 山下 11 番目, 島上 8 番目, Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Infect Dis.* 2016, 213(7), 1096-106. doi: 10.1093/infdis/jiv572.
28. Nishida N, Honda M, Mizokami M. 他 35 名、8 番目, Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016, 6, 24767. doi: 10.1038/srep24767.
29. Sejima H, Satoh S, Dansako H, Honda M, Kaneko S, Ikeda M, Kato N. Molecular Mechanism Underlying the Suppression of CPB2 Expression Caused by Persistent Hepatitis C Virus RNA Replication. *Acta Med Okayama.* 2016, 70(2), 75-88. doi: 10.18926/AMO/54186.
30. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep.* 2016, 6, 30939. doi: 10.1038/srep30939.
31. Takashima S, Honda M, Takamura M. 他 14 名, 15 番目, Altered gene expression in T-cell receptor signalling in peripheral blood leucocytes in acute coronary syndrome predicts secondary coronary events. *Open Heart.* 2016, 3(1), e000400. doi: 10.1136/openhrt-2016-000400.
32. Terashima T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 8 名, 本多 11 番目, 山下 8 番目, Post-progression survival and progression-free survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated by sorafenib. *Hepatol Res.* 2016, 46(7), 650-6. doi: 10.1111/hepr.12601.
33. Nishida N, Honda M, Mizokami M. 他 17 名, 7 番目, Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens.* 2015, 86(6), 406-12. doi: 10.1111/tan.12684.
34. Selitsky SR, Honda M, Sethupathy P. 他 7 名, 5 番目, Transcriptomic Analysis of Chronic Hepatitis B and C and Liver Cancer Reveals MicroRNA-Mediated Control of Cholesterol Synthesis Programs. *MBio.* 2015, 6(6), e01500-15. doi: 10.1128/mBio.01500-15.
35. Nio K, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 10 名, 本多 13 番目, 山下 2 番目, Defeating EpCAM(+) liver cancer stem cells by targeting chromatin remodeling enzyme CHD4 in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015, 63(5), 1164-72. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.009.
36. Terashima T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 8 名, 本多 11 番目, 山下 4 番目, Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy. *Hepatol Res.* 2015, 45(9), 949-59. doi: 10.1111/hepr.12436.
37. Nakamura M, Honda M, Ishibashi H. 他 23 名、10 番目, Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2015, 45(8), 846-55. doi: 10.1111/hepr.12423.
38. BG Zhang, Tanaka G, Aihara K, Honda M, Kaneko S, Chen L. Dynamics of an HBV Model with Drug Resistance Under Intermittent Antiviral Therapy. *J. Bifurcation Chaos.* 2015, 25(07):1540011. doi: 10.1142/S0218127415400118.
39. Yamada K, Honda M, Kaneko S. 他 10 名, 12 番目, Response to Importance of confounding factors in assessing fatty acid compositions in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015, 35(6), 1773. doi: 10.1111/liv.12755.
40. Okada H, Honda M, Yamashita T, Kaneko S. 他 7 名, 本多 2 番目, 山下 6 番目, Inhibition of microRNA-214 ameliorates hepatic fibrosis and tumor incidence in platelet-derived growth factor C transgenic mice. *Cancer Sci.* 2015, 106(9), 1143-52. doi: 10.1111/cas.12730.
41. Komura T, Honda M, Kaneko S. 他 8 名, 8 番目, Inflammatory features of pancreatic cancer highlighted by monocytes/macrophages and CD4+ T cells with clinical impact. *Cancer Sci.* 2015, 106(6), 672-86. doi: 10.1111/cas.12663.
42. Hara Y, Yamashita T, Honda M, Kaneko S. 他 11 名, 本多 14 番目, 山下 2 番目, TSU-68 Ameliorates Hepatocellular Carcinoma Growth by Inhibiting Microenvironmental Platelet-derived Growth Factor Signaling. *Anticancer Res.* 2015, 35(3), 1423-31. doi なし.
43. Iio E, Honda M, Tanaka Y. 他 28 名, 16

番目, Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015, 134(3), 279-89. doi: 10.1007/s00439-014-1520-7.

44. Yamada K, Honda M, Kaneko S. 他 10 名, 12 番目, Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015, 35(2), 582-90. doi: 10.1111/liv.12685.

45. Selitsky SR, Honda M, Shimakami T, Sethupathy P. 他 9 名, 本多 3 番目, 島上 9 番目, Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C. *Sci Rep.* 2015, 5, 7675. doi: 10.1038/srep07675.

[学会発表](計 24 件)

1. Hikari Okada, Masao Honda, Jean S Campbell, Yoshio Sakai, Taro Yamashita, Kazunori Kawaguchi, Takuji Tanaka, Shuichi Kaneko, Promoted liver fibrosis and malignant phenotype in HCV/PDGF-C transgenic mouse are accompanied by abnormal expression of the glycolysis-related gene pyruvate kinase M, AASLD2017, 2017/10/23, Washington, D.C. (USA).

2. Taro Yamashita, Hikari Okada, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Polyprenoic acid, the first-discovered hepatocyte nuclear factor 4 alpha-activating ligand, inhibits liver carcinogenesis, AASLD2017, 2017/10/23, Washington, D.C. (USA).

3. Mika Ohwada, Taro Yamashita, Hikari Okada, Kouki Nio, Masao Honda Shuichi Kaneko, Immunomodulation of aggressive liver cancer by EpCAM+ cancer stem cells thorough the activation of CCL20-CCR6 axis, AASLD2017, 2017/10/23, Washington, D.C. (USA).

4. Kazutoshi Yamada, Eishiro Mizukoshi, Takuya Seike, Rika Horii, Takeshi Terashima, Norio Iida, Masaaki Kitahara, Hajime Sunagozaka, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Shuichi Kaneko, The utility of the serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker of non-alcoholic steatohepatitis, AASLD2017, 2017/10/23, Washington, D.C. (USA).

5. Daisuke Yamamiya, Eishiro Mizukoshi, Kiichiro Kaji, Kazumi Fushimi, Masaaki Kithara, Noriho Iida, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Identification of novel HLA-A24-restricted endogenous CTL epitopes derived from HBV genotype C, AASLD2017, 2017/10/22, Washington, D.C. (USA).

6. Ryogo Shimizu, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai, Shuichi Kaneko, Inhibitory effect of acyclic retinoid on hepatitis B virus replication, AASLD2017, 2017/10/22, Washington, D.C. (USA).

7. Takayoshi Shirasaki, Masao Honda, Kazuhisa Murai, Tetsuro Shimakami, Miwako Narita, Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, Seishi Murakami, Shuichi Kaneko, A liver-derived secretory protein,

LECT2, activates plasmacytoid dendritic cells and protects hepatocytes from HBV infection, AASLD2017, 2017/10/22, Washington, D.C. (USA).

8. Zijing Wang, Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Hikari Okada, Takayoshi Shirasaki, Tetsuro Shimakami, Shuichi Kaneko, Notch signaling inhibition is associated with degradation of intrahepatic HBV by ITCH in an ubiquitin-dependent manner, AASLD2017, 2017/10/22, Washington, D.C. (USA).

9. Kazunori Kawaguchi, Zijing Wang, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Hikari Okada, Tetsuro Shimakami, Kouki Nio, Kuniaki Arai, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko, Nucleos(t)ide analogues and interferon affect intranuclear HBV genome in vitro via Notch signaling modification, independent of the ubiquitin-proteasome system, AASLD2017, 2017/10/22, Washington, D.C. (USA).

10. Shiho Tanaka, Masao Honda, Kazuhisa Murai, Tetsuro Shimakami, Takayoshi Shirasaki, Seishi Murakami, Shuichi Kaneko, IFN-λ3 induces dendritic cell maturation independent of type I IFN, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

11. Kazuhisa Murai, Masao Honda, Tetsuro Shimakami, Takayoshi Shirasaki, Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, Stanley M. Lemon, Seishi Murakami, Shuichi Kaneko, mRNA for selenoprotein P, a hepatokine, binds RIG-I protein and inhibits the RIG-I-mediated type I interferon response, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

12. Jyuria Kitabayashi, Tetsuro Shimakami, Takayoshi Shirasaki, Kazuhisa Murai, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Regulation of Hepatitis C Virus Infection by Long Non-Coding RNA, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

13. Rika Horii, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Tetsuro Shimakami, Ryogo Shimizu, Shuichi Kaneko, MicroRNA-10a is associated with the impaired liver functions in patients with advanced stage of chronic hepatitis C, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

14. Ryogo Shimizu, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Tetsuro Shimakami, Taro Yamashita, Shuichi Kaneko, Osteopontin regulates IFN signaling and HCV replication in cancer stem cells, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

15. Masashi Nishikawa, Masao Honda, Hikari Okada, Kazunori Kawaguchi, Rika Horii, Tetsuro Shimakami, Kuniaki Arai, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko, Genome-wide methylation analysis identified a new intrahepatic angiogenesis marker associated with induction of tumorigenesis after successful eradication of HCV, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

16. Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai,

Christoph Welsh, Takayosi Shirasaki, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Unexpected Enhancement of Replication Capacity by Simeprevir for Simeprevir-Resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus, AASLD2017, 2017/10/21, Washington, D.C. (USA).

17. Tsuyoshi Suda, Taro Yamashita, Tomoyuki Hayashi, Hikari Okada, Yoshiro Asahina, Takehiro Hayashi, Yasumasa Hara, Kouki Nio, Takeshi Terashima, Hajime Sunagozaka, Hajime Takatori, Kuniaki Arai, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shuichi Kaneko, Serum Cytokine Profiles Predict Survival Benefits in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: a Retrospective Cohort Study, AASLD2017, 2017/10/20, Washington, D.C. (USA).

18. 本多政夫, 方堂祐治, 金子周一, C型肝細胞癌根治治療後の肝炎ウイルス治療の意義と宿主因子, JDDW2016, 2016.11.5, 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市).

19. Masao Honda, Innate immunity during HCV infection, The 3<sup>rd</sup> International symposium on viral Hepatitis, 2016/6/28, 成都 (China).

20. 本多政夫, 岡田 光, 金子周一, Pyruvate kinase muscle (PKM)の肝炎・肝癌病態における役割, 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016/5/19, ホテルニューオータニ幕張(千葉県千葉市).

21. 本多政夫, 村居和寿, 金子周一, インスリン抵抗性因子セレノプロテイン P (SeP)のHCV複製及び自然免疫応答に与える影響, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 京王プラザホテル(東京都新宿区)

22. Naoki Oishi, Xuyang Wang, Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Seishi Murakami, Shuichi Kaneko, Hepatitis B virus X protein stimulates HBV replication by regulating transcription factors associated with DNA or histone methylation, AASLD2015, 2015/11/16, サンフランシスコ (USA).

23. Hikari Okada, Masao Honda, Kai Takegoshi, Taro Yamashita, Naoto Matsuzawa, Toshinari Takamura, Takuji Tanaka, and Shuichi Kaneko, Peretinoin, an acyclic retinoid, suppresses steatohepatitis and development of tumorigenesis by activated Atg16L1-dependent autophagy in mice fed an atherogenic high-fat diet, AASLD2015, 2015/11/16, サンフランシスコ (USA).

24. Fanwei Liu, Tetsuro Shimakami, Kazuhisa Murai, Takayuki Shirasaki, Masaya Funaki, Masao Honda, Hong Tang, Seishi Murakami, Shuichi Kaneko, Effective prevention of direct-acting antiviral-resistant hepatitis C virus by combination with LNA-anti-miR-122 therapy in cell culture, The 22<sup>nd</sup> International Meeting on HCV and Related Viruses, 2015/10/9, ストラスブール(フランス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本多 政夫 (HONDA, Masao)  
金沢大学・保健学系・教授  
研究者番号: 00272980

(2) 研究分担者

堀本 勝久 (HORIMOTO, Katsuhisa)  
独立行政法人産業技術総合研究所・創薬分子プロファイリング研究センター・副研究センター長  
研究者番号: 40238803

(3) 連携研究者

山下 太郎 (YAMASHITA, Taro)  
金沢大学・附属病院・准教授  
研究者番号: 90377432

島上 哲朗 (SHIMAKAMI, Tetsuro)  
金沢大学・附属病院・特任教授  
研究者番号: 50436820

(4) 研究協力者

なし