

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月7日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09382

研究課題名(和文)メチローム・クロモゾーム解析に基づく肝癌転移関連分子の同定と臨床応用

研究課題名(英文)Identification of metastasis-associated genes based on methylome and chromosome analyses and its clinical application

研究代表者

西田 直生志(NISHIDA, Naoshi)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：60281755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝癌切除例のゲノム、エピゲノム、クロモゾームの包括的解析から肝癌組織をサブクラス分類し、術後に転移再発が生じやすいサブクラスと、その遺伝子変化の特徴を明らかにした。次に、その遺伝子変化の特徴を基に、転移再発を予測する分子スコアリングを確立した。このスコアは、肝癌の肝移植例のコホートにおいて、移植後の転移再発と関連した。また、公共データベースThe Cancer Genome Atlasに登録されている肝癌治癒切除例において、今回開発した分子スコアを検討したところ、肝切除後の無再発生存期間と関連した。肝癌遺伝子変化の統合解析により確立した肝癌の分子スコアリングは、転移再発予測に有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、肝癌の薬物療法は急速に発展し、肝動脈塞栓術(TACE)の奏効率に近づいている。一方、TACEは肝機能を悪化させるため、TACE後の転移再発のリスクの高い群では薬物療法を先行させるべきとの考えが広がっている。しかし、現在、TACE後の転移再発を予測することは困難である。さらに、肝切除においても、転移再発のリスクの高い群ではアジュバント、ネオアジュバントとしての薬物療法の適応を考慮すべきである。本研究成果は、肝癌転移再発の高リスク群を同定する分子スコアの開発であり、肝癌のマネージメントにおける意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We clarify molecular features of aggressive HCC, and establish a molecular scoring system that predicts metastasis after curative treatment. In total, 125 HCCs were examined for genome methylome and chromosomal analyses; molecular subclasses and risk score were determined. Next, HCC patients who underwent liver transplantation were analyzed for molecular risk score and metastatic recurrence; survival analyses were validated using a dataset of 376 HCC cases from the Cancer Genome Atlas (TCGA). Molecular risks, that consisted with presence of TP53 mutation, high FAL, global hypomethylation, and absence of CTNNB1 mutation were noted to predict shorter recurrence-free survival in both liver transplantation cohort ( $p = 0.0090$  by log-rank test). and TCGA cohort ( $p = 0.0076$ ). We concluded that molecular score could predict metastatic recurrence after curative treatments, and could be a marker for considering systemic therapy for HCC patients.

研究分野：消化器内科学、肝臓病学、臨床腫瘍学、分子生物学

キーワード：肝細胞癌 転移 ゲノム エピゲノム クロモゾーム 化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

肝癌の局所制御率は治療法の進歩により著明に改善した。しかし、その生存期間は転移再発により規定される場合が多く、局所制御不能となった肝癌の予後は極めて不良である。さらに、早期に転移を来す肝癌例も稀でなく、肝癌の死亡率減少のためには、その転移リスクを見極め、制御する必要がある。加えて、高転移能を示す肝癌に有効な薬剤はなく、転移巣の治療を視野に入れた新規ターゲット分子の同定が急務である。従って、高転移能を持つ肝癌に特徴的なゲノム・エピゲノム変化を同定し、診断・治療に応用することにより、肝疾患治療の最終目標である肝癌死の減少を実現させる必要がある。本研究では、まず高転移能を示す肝癌の分子生物学的特徴を見極め、転移再発の高リスク群を絞り込むシステムの開発、さらに治療ターゲット同定のための解析を行う。シークエンスやアレイ技術の進歩により、短時間に膨大な遺伝子情報が得られるようになった。従って、そのような情報から、系統的に診断・治療のターゲットとなる候補の遺伝子異常をスクリーニングすることが可能となっている。従って、肝癌転移と強く関連する異常メチル化領域や染色体領域を、ヒト肝癌組織の網羅的解析から同定し、機能予測スクリーニングや Web 上のデータベースを参照することで、転移促進分子、抑制分子を絞り込むことが可能と考え、計画された研究である。

## 2. 研究の目的

ヒト肝癌のゲノム、メチローム、クロモゾーム解析に、公開データベースの情報を加えて肝癌転移の driver および suppressor 遺伝子の候補を絞り込む。さらに、それらの genetic、epigenetic な変化を確認し、転移再発予測システムを確立する。

## 3. 研究の方法

- (1) 多数例の肝癌の切除検体を用い、ゲノム、エピゲノム、クロモゾーム変化を統合的に解析する。上記の結果をもとに、それぞれの肝癌症例は複数の変化を有しており、また各遺伝子の変化は相互に関連しているものもあると予想される。従って、種々の統計学的手法(対応分析、クラスター解析等)により、肝癌をゲノム、エピゲノム、クロモゾーム変化に基づいてクラス分類し、各クラスに特徴的な臨床データを明確にする。特に、従来より、転移再発に関連することが指摘されている腫瘍マーカー高値例や脈管浸潤例に対応する分子サブクラスを明確にし、サブクラスを特徴付けている遺伝子変化を明確にする。
- (2) 転移再発の多いサブクラスの遺伝子変化と特徴をもとに、転移再発と関連するゲノム、エピゲノム、クロモゾーム変化を統合的に解析する。その結果を基に、肝癌の転移再発を予測するスコアリングシステムの構築を試みる。
- (3) 肝癌の肝移植例の癌組織を用い、術後に肝外転移で再発した例、および肝癌肝移植後の無再発例のゲノム、エピゲノム、クロモゾーム変化を検討する。その結果を、前述のスコアリングシステムに当てはめ、転移再発の予測モデルとなり得るかを検証する。
- (4) 公共データベースから、肝癌の治癒切除例で、かつエクソーム解析、BeadArrayHM450 によるメチローム解析、クロモゾームのコピー数の解析されたコホートを抽出し、上記のゲノム、メチローム、クロモゾーム解析に基づいたスコアリングシステムが、治癒切除後の転移再発予測モデルとなり得るかを検証する。

## 4. 研究成果

- (1) 既知の遺伝子変異、メチル化の状況、染色体異常の包括的解析から肝癌組織を分類し、背景の臨床病理学的因子と比較し、生物学的悪性度の高いサブグループの抽出を試みた。125例の肝癌切除組織を用い、以下の解析を行った。
  - 肝癌の代表的な遺伝子変異であるCNTTB1遺伝子、p53遺伝子、TERTプロモーターの変異の解析。
  - 肝癌で高メチル化が報告されている8種の癌抑制遺伝子プロモーターメチル化の定量。3種のDNA繰り返し配列の脱メチル化の定量。
  - 解析には200種のマイクロサテライト領域における染色体コピー数変化の解析。microsatellite解析により、fractional allelic loss (FAL)スコアを算定し、染色体不安定群と安定群に分類した。
  - 体細胞遺伝子変異(TP53, CNTTB1, TERT promoter)をdirect sequenceで解析し、がん抑制遺伝子(TSG)プロモーター異常メチル化レベル(APC, CDKN2A, RASSF1A, HIC-1, GSTP1, RUNX3, SOCS1, PRDM2)、ゲノムワイド脱メチル化レベル(AIu, LINE1, Sat2)をCOBRA, MethyLight法で定量、さらにゲノムワイドの染色体コピー数変化をABI PRISM Linkage Mapping Set Ver. 2にて定量した。上記の結果を基に、対応分析とクラスター解析により、肝癌をA1, A2, B1, B2の4種のサブグループに分類した。それらの各パラメーターを、体細胞遺伝子変異の有無、TSGプロモーター高メチル化、ゲノムワイド脱メチル化レベルの有無(階層クラスター解析により判定)、染色体不安定性の有無(染色体コピー数変化を

基にしたFALスコアで判定)にカテゴリー化し、対応分析とクラスター解析により、肝癌をsubgroupに分類し、各subgroupの腫瘍の臨床病理学的特徴と遺伝子変化と特徴を検討したこの内、サブクラスA1、B1に分類される例ではHBV陽性、腫瘍マーカー高値、脈管侵襲あり、中～低分化の割合が有意に高かった。サブクラスA1、B1に共通して認められる変化は、CNTTB1遺伝子変異なし、p53遺伝子変異あり、繰り返し配列における脱メチル化進行、及び広範囲な染色体異常であった。

- (2) 肝癌移植例を用い、(1)で抽出した遺伝子変化のスコアを基に、移植後の転移再発が予測できるかを検証した。25例の肝癌移植例を用い、移植後の肝癌再発とゲノム、エピゲノム、クロモゾーム変化を解析した、肝癌の分子スコアリングを行なった。ゲノム解析は次世代シーケンサーによるcomprehensive cancer panel、エピゲノム解析はHuman Methylation BeadChip HM450、繰り返し配列脱メチル化はMethylLight法、クロモゾーム解析はマイクロサテライト領域を用いた。(1)での肝癌切除例での解析を基に、CNTTB1遺伝子変異なし、p53遺伝子変異あり、繰り返し配列における脱メチル化進行、及び広範囲な染色体異常の有無により、上記の変化が2種以下の群と、3種以上の群に分け、Kaplan-Meyer解析を行った。肝移植例の肝癌で分子リスク>3をaggressive molecular typeと定義した。観察期間(中央値50.4ヶ月)で再発した6例のうち5例がaggressive molecular typeを示した。このtypeでは無再発生存期間(PFS)は有意に短かった( $p = 0.0090$ ; log-rank test)。なお肝癌移植後の再発例は全例肝外再発であった。対応分析とクラスター解析の結果、CNTTB1遺伝子変異なし、p53遺伝子変異あり、DNA繰り返し配列の脱メチル化あり、fractional allelic loss (FAL)の高値を転移再発のリスクと判断した。上記の結果より、分子スコアリングシステムにより、肝癌の転移再発が予測できることが示唆された。
- (3) validationとして、公共データベースThe Cancer Genome Atlas (TCGA)より376例の肝癌切除例のexome sequencing, HM450によるmethylome, Affymetrix SNP6による染色体コピー数解析結果をダウンロードし、治癒切除後のPFSを検討した。エピゲノムはHuman Methylation BeadChip HM450で解析されているコホートを対象とした。肝癌切除根治性と無再発生存期間が確認可能な168例を対象として、解析を行い、aggressive molecular typeのサブグループを抽出した。TCGAより抽出した肝癌初発切除性でも、このtypeは肝癌再発と有意に関連した( $p = 0.0076$ )。以上より肝癌のcommonな遺伝子変化を検索することにより再発リスク群を同定でき、TP53変異、CTNNB1変異、ゲノムワイド脱メチル化、染色体不安定性で設定した分子スコアは根治治療後再発と関連し、再発リスク群を同定できる可能性が示された。転移再発リスクの高い症例は、局所療法に薬物療法を組み合わせる余地があり、根治治療後のアジュバント療法を検討する余地があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 38 件)

1. Nishida N, Kudo M. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors. *Hepatol Int*. 2019 Jan 3. 10.1007/s12072-018-9921-7. [Epub ahead of print] 査読あり
2. Nishida N, Yamakawa M, Shiina T, Kudo M. Current status and perspectives for computer-aided ultrasonic diagnosis of liver lesions using deep learning technology. *Hepatol Int*. 2019 Feb 21. doi: 10.1007/s12072-019-09937-4. [Epub ahead of print] 査読あり
3. Komeda Y, Nishida N, et al (13人中10番目). Risk factors for local recurrence and appropriate surveillance interval after endoscopic resection. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 28;25(12):1502-1512. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1502. 査読あり
4. Hagiwara S, Nishida N et al (12人中2番目). Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2018; 23: 513-521. 10.3851/IMP3225 査読あり
5. Kamata K, Nishida N, (14人中13番目). Value of additional endoscopic ultrasonography for surveillance after surgical removal of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc* 2018; 30: 659-666. 10.1111/den.13176 査読あり
6. Kamata K, Nishida N, Kudo M et al(12人中11番目). Cystic duct antegrade stenting for cholangitis after the long-term deployment of lumenapposing metal stents for calculous cholecystitis. *Endosc Ultrasound* 2018 ; 7; 349-350. 10.1111/hepr.13191 査読あり
7. Nishida N, Nishimura T, Kaido T, Minaga K, Yamao K, Kamata K, Takenaka M, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Watanabe T, Kudo M. Molecular Scoring of Hepatocellular Carcinoma for Predicting Metastatic Recurrence and Requirements of Systemic Chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2018; 10: E367. 10.3390/cancers10100367 査読あり
8. Sakurai T, Nishida N, Kudo M, et al.(13人中11番目) Gankyrin Contributes to Tumorigenesis and Chemoresistance in Sporadic Colorectal Cancer. *Digestion* 2018;

- 4: 1-9. 10.1159/000494969 査読あり
9. Kamata K, Nishida N, Kudo M. et al. (17人中14番目) Association between the Risk Factors for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Those for Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Oncology* 2017; 93: 102~106. 10.1159/000481234. 査読あり
  10. Yamada M, Nishida N, Kudo M. et al. (14人中12番目) Clinical Significance of Bmi1 Expression in Inflammatory Bowel Disease. *Oncology* 2017; 93: 20~26. 10.1159/000481225 査読あり
  11. Nishida N, Kudo M. Oncogenic Signal and Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2017; 93: 160~164. 10.1159/000481246 査読あり
  12. Minami Y, Nishida Naoshi, Kudo M, et al (8人中6番目) . Ultrasound-ultrasound image overlay fusion improves real-time control of radiofrequency ablation margin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *European Radiology* 2017; 28: 1986~1993. 10.1007/s00330-017-5162-8 査読あり
  13. Nishida N, Kudo M. Role of Immune Checkpoint Blockade in the Treatment for Human Hepatocellular Carcinoma. *Dig. Dis* 2017; 35: 618~622. 10.1159/000480258 査読あり
  14. Ueshima K, Nishida N, Kudo M et al. Sorafenib-Regorafenib Sequential Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Single-Institute Experience. *Dig. Dis* 2017; 35: 611~617. 10.1159/000480257 査読あり
  15. Arizumi T, Nishida N, Kudo M, et al (18人中17番目) . Time to Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractoriness in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Kinki Criteria Stages B1 and B2. *Dig. Dis* 2017; 35: 589~597. 10.1159/000480208 査読あり
  16. Arizumi T, Nishida N, Kudo M, et al. (18人中17番目) . Impact of Tumor Factors on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Classified Based on Kinki Criteria Stage B2. *Dig. Dis* 2017; 35: 583~588. 10.1159/000480186 査読あり
  17. Ida H, Nishida N, Kudo M. et al (12人中11番目) . Hepatocellular Carcinoma after Achievement of Sustained Viral Response with Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Dig. Dis* 2017; 35: 565~573. 10.1159/000480183 査読あり
  18. Kono M, Nishida N et al. (12人中2番目) Unique Characteristics Associated with Sustained Liver Damage in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Direct Acting Antivirals. *Dig. Dis* 2017; 35: 556~564. 10.1159/000480148 査読あり
  19. Umehara Y, Hagiwara, Nishida N, et al. (14人中3番目) Hepatocarcinogenesis Is Associated with Serum Albumin Levels after Sustained Virological Responses with Interferon-Based Therapy in Patients with Hepatitis C. *Dig. Dis* 2017; 35: 548~555. 10.1159/000480147 査読あり
  20. Hagiwara S, Nishida N, Park A-M, Komeda Y, Sakurai T, Watanabe T, Kudo M. Contribution of C1485T mutation in the HBx gene to human and murine hepatocarcinogenesis. *Scientific Reports* 2017; 7: 10440. 10.1038/s41598-017-10570-0 査読あり
  21. Kamata K, Nishida N, Kudo M, et al (18人中10番目) . Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions. *Digestive Endoscopy* 2017; 30: 98~106. 10.1111/den.12900 査読あり
  22. Arizumi T, Nishida N, Kudo M, et al (18人中10番目) . The Overall Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Correlates with the Newly Defined Time to Progression after Transarterial Chemoembolization. *Liver Cancer* 2017; 6: 227~235. 10.1159/000475777 査読あり
  23. Yada N, Nishida N, Kudo M, et al. (10人中9番目) Influence of Liver Inflammation on Liver Stiffness Measurement in Patients with Autoimmune Hepatitis Evaluation by Combinational Elastography. *Oncology* 2017; 92: 10-15. 10.1159/000451011 査読あり
  24. Nishida N, Kudo M. Clinical Significance of Epigenetic Alterations in Human Hepatocellular Carcinoma and Its Association with Genetic Mutations. *Dig Dis*. 2016; 34: 708-713. 10.1159/000448863 査読あり
  25. Nagai T, Nishida N, S Kudo M, et al. (18人中10番目) Impact of Tight Junction Protein ZO-1 and TWIST Expression on Postoperative Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2016; 34: 702-707. 10.1159/000448860 査読あり
  26. Minami Y, Nishida N, Kudo M, et al. (12人中11番目) US-US Fusion Imaging in Radiofrequency Ablation for Liver Metastases. *Dig Dis*. 2016; 34: 687-691. 10.1159/000448857 査読あり
  27. Arizumi T, Nishida N, Kudo M, et al. (17人中16番目) Validation of Kinki Criteria, a Modified Substaging System, in Patients with Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis*. 2016; 34: 671-678. 10.1159/000448834 査読あり
  28. Chishina H, Hagiwara S, Nishida N, Kudo M, et al. (16人中3番目) Clinical Factors

- Predicting the Effect of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Dig Dis.* 2016; 34; 659-664. 10.1159/000448828 査読あり
29. Takita M, Iwanishi M, Minami T, Kono M, Chishina H, Arizumi T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M. Monoethanolamine Oleate Sclerotherapy for Polycystic Liver Disease. *Dig Dis.* 2016; 34; 654-658. 10.1159/000448826 査読あり
  30. Yada N, Sakurai T, Minami T, Arizumi T, Takita M, Hagiwara S, Ida H, Ueshima K, Nishida N, Kudo M. Prospective Risk Analysis of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C by Ultrasound Strain Elastography. *Dig Dis.* 2016; 34; 650-653. 10.1159/000448865 査読あり
  31. Nishida N, Kono M, Minami T, Chishina H, Arizumi T, Takita M, Yada N, Ida H, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K, Sakurai T, Kudo M. Safety, Tolerability, and Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Elderly Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 2. *Dig Dis.* 2016; 34; 632-639. 10.1159/000448824 査読あり
  32. Hagiwara S, Nishida N, et al. (14人中2番目) Outcome of Asunaprevir/Daclatasvir Combination Therapy for Chronic Liver Disease Type C. *Dig Dis.* 2016; 34; 620-626. 10.1159/000448822 査読あり
  33. Minaga K, Kitano M, Imai H, Harwani Y, Yamao K, Kamata K, Miyata T, Omoto S, Kadosaka K, Sakurai T, Nishida N, Kudo M. Evaluation of anti-migration properties of biliary covered self-expandable metal stents. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 6917-24. 10.3748/wjg.v22.i30.6917 査読あり
  34. Kitai S, Kudo M, Nishida N, Izumi N, Sakamoto M, Matsuyama Y, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival Benefit of Locoregional Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Advanced Liver Cirrhosis. *Liver Cancer* 2016; 5: 175-89. 10.1159/000367765 査読あり
  35. Minaga K, Kitano M, Sakamoto H, Miyata T, Imai H, Yamao K, Kamata K, Omoto S, Kadosaka K, Sakurai T, Nishida N, Chiba Y, Kudo M. Predictors of pain response in patients undergoing endoscopic ultrasound-guided neurolysis for abdominal pain caused by pancreatic cancer. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9: 483-94. 査読あり  
0.1177/1756283X16644248
  36. Nishida N, Yada N, Hagiwara S, Sakurai T, Kitano M, Kudo M. Unique features associated with hepatic oxidative DNA damage and DNA methylation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31: 1646-53. 10.1111/jgh.13318 査読あり

〔学会発表〕(計 20件)

1. Nishida N, Kudo M. Stem cell feature and immune-suppressive microenvironment in human hepatocellular carcinoma. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018 2018年.
2. 西田直生志. ここまで進んだ肝癌の薬物療法. Japan Digestive Disease Week 2018 (招待講演) 2018年.
3. 西田直生志. 人工知能の利活用を見据えた超音波デジタル画像のビッグデータベース構築基盤整備 AI支援型超音波診断システムの開発に向けて 第30回日本超音波医学会関東甲信越地方会学術集会 特別シンポジウム (招待講演) 2018年.
4. Nishida N The Expression of Immune Checkpoint Molecules in HCC Tumor Tissues -Clinicopathological feature of PD-L1-positive HCC. 2018 CHA Liver Center International Symposium (招待講演) 2017年.
5. 西田直生志. PD-L1陽性肝癌の特徴と腫瘍免疫環境に関する解析. 第18回日本肝がん分子標的治療研究会 Plenary (優秀演題) 2018年.
6. 西田直生志, 工藤正俊. 遺伝子変化に基づいた肝細胞癌の分子スコアリングと転移再発. 第54回肝臓学会総会 シンポジウム1 2018年.
7. 南知宏, 西田直生志, 工藤正俊 他. RFAの効果判定: Hepatic Guideの有用性. 第54回肝臓学会総会 2018年.
8. 河野匡志, 西田直生志, 工藤正俊 他. 慢性C型肝炎のDAA投与例におけるSVR後のAFP, ALT異常及び肝発癌に関する検討. 第54回肝臓学会総会 ワークショップ11 2018年.
9. Kono M, Nishida N, Kudo M, et al. Studies on AFP, ALT Abnormalities and Hepatocarcinogenesis after SVR in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Direct Acting Antivirals. APASL single topic conference on HCC 「hepatitis C」2018年.
10. 南康範, 西田直生志, 工藤正俊. US-US image overlay fusion を用いたラジオ波焼灼術の早期治療効果判定. 第104回日本消化器病学会総会 シンポジウム6. 2018年.
11. Nishida N. 2nd generation targeted therapy and immune check-point inhibitor for advanced HCC. The 2nd MYONJI International Liver Symposium (招待講演) 2017年.

12. Nishida N and Kudo M. Clinicopathological characteristics and mutational profile of PD-L1 positive hepatocellular carcinoma. 68th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2017. Parallel Session 22: Hepatocarcinogenesis 2017年.
13. 西田直生志、工藤正俊. PD-L1陽性肝癌の臨床病理学的特徴と遺伝子変異プロファイル. 第103回日本消化器病学会総会 シンポジウム8「肝発癌メカニズムのパラダイムシフトとこれからの展望」2017年.
14. 南康範、西田直生志、工藤正俊. US-US image fusion を用いた肝細胞癌へのラジオ波焼灼術の有用性. 第103回日本消化器病学会総会 ワークショップ12「肝画像診断の進歩」2017年.
15. 西田直生志、工藤正俊 他. Locked Nucleic Acids を用いた 血清中マイクロ RNA 定量と ソラフェニブ治療に対する反応予測. 第15回日本肝がん分子標的治療研究会 Plenary (優秀演題) 2017年.
16. 河野匡志、西田直生志、工藤正俊 他. DAA 投与における SVR 後の AFP 及び ALT 異常値と関連する臨床背景の検討. 第53回肝臓学会総会. 2017年
17. Nishida N. Immunotherapy for HCC; hype or hope. The 1st MYONJI International Liver Symposium (招待講演) 2016年.
18. 西田直生志、工藤正俊. ゲノム・エピゲノム・染色体情報に基づいた肝癌の亜分類と転移再発予測. 第52回日本肝臓学会 パネルディスカッション 2 肝細胞癌の新たなサブクラス分類と治療ストラテジー. 2016年.
19. 萩原智、西田直生志、工藤正俊. NASH 関連肝発癌における線維化進展と遺伝子変化. 第52回日本肝臓学会ワークショップ 2 非ウイルス性肝細胞癌の病態と分類. 2016年.
20. Nishida N, Kudo M. Identification of fetal liver-type hepatocellular carcinoma based on a methylome analysis and its association with genetic alterations. 第24回日本消化器関連学会週間 (第20回日本肝臓学会大会) International Symposium 1. 2016年.

〔図書〕(計7件)

1. Nishida N. Chapter 17, Liver Tumor II: Malignant Tumor of the Liver. Diagnosis of Liver Disease Springer Nature. 2019. 印刷中
2. 西田直生志. こここまで進んだ肝癌の薬物療法. DDW 2018 KOBE 第26回 日本消化器病関連学会週間 DDW 2018 KOBE、教育講演 テキスト 21-29、2018.
3. Nishida N. Hepatocellular carcinoma. ESMO HANDBOOK OF IMMUNO-ONCOLOGY. 2018.
4. 西田直生志、工藤正俊. PD-L1陽性肝癌の臨床病理学的特徴と免疫環境に関する解析. The Liver Cancer Journal 2018-12 vol.10 Supple 2, 31-35. メディカルレビュー社. 2018
5. 西田直生志、工藤正俊. 腫瘍免疫抑制環境の成立とチロシンキナーゼ阻害剤の作用-チロシンキナーゼ阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤併用のコンセプト-、肝胆膵-特集 急速に変貌する肝細胞癌の薬物療法2018 update, 2018. 77 (2) 499-505 2018. アークメディア. 2018
6. 西田直生志. 肝細胞癌治療の最前線. 肝細胞癌における免疫チェックポイント阻害剤. Medical Science Digest (1347-4340)43巻7号 Page328-330 北隆館 2017
7. 西田直生志、工藤正俊. 肝胆膵 特集 肝硬変を理解する-分子機構から実臨床に至るまで- 1.疫学 2.成因別肝細胞癌合併頻度：経年的変化. アークメディア. 2016

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

近畿大学医学部消化器内科ホームページ

<https://www.med.kindai.ac.jp/shoukaki/research/index.html>

6. 研究組織

(2)研究協力者

研究協力者氏名：工藤 正俊

ローマ字氏名：KUDO Masatoshi

研究協力者氏名：海道 利実

ローマ字氏名：KAIDO Toshimi

研究協力者氏名：田中 真二

ローマ字氏名：TANAKA Shinji