

令和 3 年 10 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09418

研究課題名(和文)非B非C型肝炎における腸内細菌叢と治療介入

研究課題名(英文)Gut microbiota and therapeutic intervention in non-B,non-C hepatocellular carcinoma

研究代表者

本多 隆 (HONDA, TAKASHI)

名古屋大学・医学系研究科・講師

研究者番号：10378052

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)：マウス肝癌発症モデルにおいてネットワーク解析により腸内細菌は相互に関係し、腫瘍形成や線維化と関連する複数の細菌が存在することを同定した。

ヒトにおいて肝癌患者では非肝癌患者と比較しActiomyces属などが増加していた。非B非C型肝炎症例では非肝癌症例と比較してVeillonella属などが増加しており、口腔内常在菌など特定の腸内細菌が肝癌症例と非肝癌例の違いに関与してい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

肝癌の原因はHCV、HBVウイルスなどによるものが大多数であったが、ウイルスのコントロールが可能となってきたことから、それ以外の非B非C型肝炎が最近増加している。

肝発癌促進因子として腸内細菌による肝臓への影響が考えられてきている。

本研究においてマウスモデルにおける腸内細菌と肝遺伝子発現に関するネットワーク解析により腸内細菌は相互に関係し、腫瘍形成や線維化と関連する複数の細菌が存在することを同定した。またヒト肝疾患からの解析では口腔内常在菌などの腸内細菌叢の違いが肝癌症例と非肝癌症例との違いに関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the mouse model of liver cancer, network analysis showed the bacteria in the gut have unique interaction with each other. We identified some different types of bacteria have been associated with tumorigenesis and fibrogenesis.

Patients with hepatocellular carcinoma (HCC) had increased genus Actiomyces compared to those without HCC. In the patients with non-B,non-C HCC, genus Veillonella increased compared to those without HCC. There is a possibility that there is a difference in gut microbiota such as oral indigenous bacteria between patients with and without HCC.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝癌 腸内細菌 非B非C型 NASH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 生活習慣の欧米化に伴い日本でも肥満者が増加している。飲酒歴がなく、原因の明らかな肝疾患を除外した肝臓への脂肪沈着を認める肝疾患の総称を非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) と呼ぶ。糖尿病患者において脂肪肝のある場合にはそうでない場合と比較して脳、心血管障害のリスクが高まることが言われている (Targher et al. Diabetes Care 2007)。脂肪肝に高血圧、高脂血症、糖尿病、鉄過剰、エンドトキシンなどのマルチプルファクターが加わることで NASH に進展する。NASH の状態で肝障害が持続するとウイルス性肝炎のように肝硬変に進展し発癌する (Jonathan et al. Science 2011)。NASH に対する治療は原因となっている因子に対する治療が重要とされているが、他に確立された治療法がないのが現状である。また更に NASH 肝癌の特徴としてそれ程、肝硬変が進行していない状態においても肝癌が生じることを経験する。肝癌の原因は C 型肝炎 (HCV) ウイルス、B 型肝炎 (HBV) ウイルスが多く、HCV ウイルス駆除の成績は飛躍的に向上してきており肝癌発生数の減少が期待されるが、これらのウイルス性肝炎が原因でない NASH を含む非 B 非 C 型 (NBNC) 肝癌が増加してきている。

動物モデルでの研究において発癌誘発物質を投与した際に普通食では発癌は見られなかったが、高脂肪食を与えたモデルにおいて発癌がみられた。この原因として腸内細菌叢の Clostridium cluster XI が増加し、2 次胆汁酸が増加することが関与していると報告されている (Yoshimoto et al. Nature 2013)。その機序として高脂肪食による腸内細菌叢の dysbiosis が腸管透過性を亢進し門脈を介した LPS-TLR4 pathway の亢進が肝癌の発生に関与していることが示唆されている (Dapito DH et al. Cancer Cell 2012)。

腸内細菌叢がヒトの生理状態と密接に関係しており、その存在がヒト個体の恒常性の維持に必須であることが示され、その破綻が潰瘍性大腸炎や Crohn 病などの炎症性腸疾患のみならず様々な疾患と関連することが明らかになってきている。ヒトを含む動物の腸内には膨大な数の腸内細菌叢が共生しており、ヒト大腸においては内容物 1g あたり 100 億から 1 兆個の菌濃度を示し、総数は 100 兆個ともいわれる。これらの腸内細菌叢は 16S リボソーム RNA を次世代シーケンサーで網羅的に解析されることができるようになり、菌叢の多様性などと疾患の病態との関連が示されるようになってきた。

このように現在までは肝癌の原因は HCV ウイルスの関与が全面に出ていたが、今後は HCV 感染者が減少するため、他の原因の解明が重要になるが、これら NBNC 肝癌の促進因子としてある種の腸内細菌或いは菌叢の多様性低下などが考えられ、その機序の解析が必要である。それにより、今後増加する NBNC 肝癌の発症を抑制することが重要になると思われる。

2. 研究の目的

(1) 短期に肝癌を発症するマウス NASH 肝癌モデルを確立し、そのモデルにおいて NBNC 肝癌に関連する腸内細菌を同定し、そのメカニズムを解明する。これにより NBNC 肝癌の病態解明と治療にそれらを応用することを目的とする。

(2) ヒトにおいて肝硬変から肝癌へ進行する症例とそうでない症例の腸内細菌叢の違いを明らかにし、その違いに関与する腸内細菌叢及び細菌の同定をする。

3. 研究の方法

(1) CDHF NASH + DSS 負荷肝癌発症モデルにおける解析

8 週或いは 20 週齢の C57BL/6J 雄マウスに Choline-deficient high-fat diet (CDHF) を給餌し、

DSS 負荷を繰り返す肝癌発症モデルに初期の発癌イニシエーターとして Diethylnitrosamine (Den)などを投与することで、DSSのサイクル数を1と負荷を減らし、より実臨床に近い状態のマウスにし、同時に生存率を上げ、安定した発癌モデルとする、CDHFをHFに変えた群も作成し検討した。

(2) Choline-sufficient high-fat diet (CSHF)を20週投与した群(CSHF群)とCDHFを20週投与した群(CDHF群)と3週齢にDenを投与し、8週齢からCDHFを20週投与した群(DEN+CDHF群)の3群を作成し比較した腸内細菌は解剖時に直腸から採取された糞便からDNAを抽出した。16s rRNAのV3-V4領域に対してMiseqを用いて解析した。解剖時の肝組織からtotal RNAを抽出しcDNAを合成した。realtime PCRにより各遺伝子発現を測定した。SPSS及びCytoscape softwareを用いて腸内細菌と肝遺伝子発現に関するネットワーク解析を行った。

(3) ヒトにおける肝癌と非肝癌症例(NBNC肝癌とNBNC非肝癌症例)における次世代シーケンサーによる腸内細菌叢の解析

肝癌の発症のメカニズムに腸内細菌叢が関与するかを検討するため次世代シーケンサーを用いて慢性肝炎患者例と肝癌症例の糞便中腸内細菌叢の違いについて検討した。ヒトにおいてNBNC肝炎から肝硬変、肝癌と進行する症例とそうでない症例の腸内細菌叢の違いを明らかにし、その違いに関与する細菌叢及び細菌の同定をする。

慢性肝炎患者248名中の肝癌患者120名(HCC群)、非肝癌患者(nonHCC群)128名において線維化進展及び腸内細菌叢に影響を及ぼす年齢、血小板数、PPI内服の有無をPropensity Scoreによりマッチングを行ったHCC79例とnonHCC79例を比較検討した。サブ解析として非B非C(NBNC)肝癌患者で肝硬変症例を除いたNBNC肝癌患者7名(NBNC HCC群)NBNC非肝癌患者22名(NBNC nonHCC群)でも同様に検討した。糞便からDNAを抽出後16SrRNA遺伝子のV3-4領域を増幅しIllumina Miseqにより測定した。解析はQIIMEおよびLEfSe、予測メタゲノム解析にPICRUSTを使用した。腸内細菌各菌の占拠率の違いにつきHCC例>nonHCC例>control及び逆の順となる細菌群を抽出した。

4. 研究成果

(1) CDHF NASH + DSS 負荷肝癌発症モデル

NASH肝癌モデルの生存率、発癌率を高め、より生理的な状態に近いようにするためCDHF投与に加えDSS投与を初期の限定的な回数に留めるため2%DSS負荷を1サイクルとする群(A群)、1%DSS負荷を2サイクル行う群(B群)を作成した。生存率はA群の方がB群より高かったが高率には得られなかった。このためより安定した肝癌モデルが必要と判断し、他のモデルの検討(2)にあたった。

(2) DEN + CDHF モデルによる肝癌、肝硬変、非肝硬変の解析

全ての群で脂肪化・炎症が肝組織に認められた。CDHF群及びCDHF+DEN群はCSHF群と比較して肝臓の線維化が進行した。腫瘍はCSHF群では認められなかったがCDHF群で22.2%、CDHF+DEN群では87.5%で認められた。CSHF群と比較してCDHF群はp21が高値であった。一方でCDHF群よりCDHF+DEN群で低下した。CDHF+DEN群のc-junは他の2群よりも上昇していた。腸内細菌は*Bacteroides*、*Clostridium*属などは肝線維化と相関しており、*Akkermansia*属などは逆相関していた、また*Bifidobacterium*属は肝腫瘍と逆相関していた。CDHF投与により線維化とp21過剰発現がみられたが、DEN投与でp21過剰発現が抑制され腫瘍が高率にみられた。ネットワーク解析により細菌は相互に関係し腫瘍形成や線維化を促進或いは阻害していた。

(3) ヒトにおける肝癌患者、非肝癌患者の結果

患者背景は HCC 群/nonHCC 群(年齢 70.0/67.0 歳、BMI 23.3/24.2, ALT 26/27 IU/l, Alb 3.9/4.0 g/dl, Plt 13.5 万/15.5 万)で有意な差はなかった。HCC 群と nonHCC 群間で 多様性に有意な差が見られた。HCC 群では nonHCC 群と比較して、*Actinomyces* 属、*Eggerthella* 属、*Pseudoramibacter Eubacterium* 属、*Enterococcus* 属などが有意に増加し、*Sutterella* 属、*Odoribacter* 属が有意に減少していた。NBNC でのサブ解析では NBNC HCC 群では NBNC nonHCC 群と比較して *Enterococcus* 属、*Veillonella* 属が増加し、*Odoribacter* 属が有意に減少していた。予測メタゲノム解析の PICRUSt により HCC 群において Transporter 及び Transcription factor などに関連する遺伝子を持つ細菌群が増加していた。すなわち口腔内常在菌や酪酸産生菌など腸内細菌叢の違いが肝発癌例と非癌例との違いに関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1054-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13358. Epub 2019 May 29.	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 Tao Pu LZC Yamamoto K; Honda T; Nakamura M; Yamamura T; Hattori S; Burt AD; Singh R; Hirooka Y, Fujishiro M	4. 巻 35
2. 論文標題 Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer; and is consistent throughout the colon	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 433-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14868. Epub 2019 Oct 23.	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 Yoshioka N, Ishigami M, Watanabe Y, Sumi H, Doisaki M, Yamaguchi T, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Haruta J, and Fujishiro M	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of weight change and lifestyle modifications on the development or remission of nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57369-9.	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 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Fujishiro M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 748-753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MEG.0000000000001587.	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 Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, Fujishiro M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Favorable radiological antitumor response at 2 weeks after starting lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 374-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13452. Epub 2019 Dec 22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto K, Kuzuya T, Honda T, Ito T, Ishizu Y, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship Between Adverse Events and Microbiomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Sorafenib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 665-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13996.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Nishimura D, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Utility and limitations of noninvasive fibrosis markers for predicting prognosis in biopsy-proven Japanese non-alcoholic fatty liver disease patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 207-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14448. Epub 2018 Sep 18.	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 Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, Hirooka Y, Fujishiro M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 1054-1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13358. Epub 2019 May 29.	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 Tao Pu LZC Yamamoto K, Honda T, Nakamura M, Yamamura T, Hattori S, Burt AD, Singh R, Hirooka Y, Fujishiro M	4. 巻 35
2. 論文標題 Microbiota profile is different for early and invasive colorectal cancer; and is consistent throughout the colon	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol.	6. 最初と最後の頁 433-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14868. Epub 2019 Oct 23.	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 Yoshioka N, Ishigami M, Watanabe Y, Sumi H, Doisaki M, Yamaguchi T, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, Haruta J, and Fujishiro M	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of weight change and lifestyle modifications on the development or remission of nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57369-9.	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 Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, Fujishiro M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Favorable radiological antitumor response at 2 weeks after starting lenvatinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 374-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13452. Epub 2019 Dec 22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto K, Kuzuya T, Honda T, Ito T, Ishizu Y, Nakamura M, Miyahara R, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Relationship Between Adverse Events and Microbiomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Sorafenib.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 665-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13996.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto K, Ishigami M, Honda T, Takeyama T, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Goto H, Hirooka Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Influence of proton pump inhibitors on microbiota in chronic liver disease patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 234-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-019-09932-9.	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 Ma L, Ishigami M, Honda T, Yokoyama S, Yamamoto K, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Hirooka Y, Goto H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Antifibrotic Effects of 1,25(OH)2D3 on Nonalcoholic Steatohepatitis in Female Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dig Dis Sci.	6. 最初と最後の頁 2581-2590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-019-05560-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto K, Honda T, Yokoyama Y, Ma L, Kato A, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Nakamura M, Kawashima H, Ishigami M, Tsuji M N, Fujishiro M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Microbiome, fibrosis and tumor networks in a non-alcoholic steatohepatitis model of a choline-deficient high-fat diet using diethylnitrosamine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dig Liver Dis.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dld.2021.02.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Fujishiro M
2. 発表標題 Association between gut microbiota and hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuzuya T, Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 The early clinical response at 2 weeks of lenvatinib therapy for patients with advanced HCC
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 Serum Zinc levels as a prognostic factor for extra-hepatic carcinogenesis in Japanese patients with non-alcoholic liver disease
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 The optimal cut-off points of FIB-4 index for predicting the incidences of HCC and extra-hepatic malignancies in biopsyproven Japanese NAFLD patients
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、廣岡芳樹
2. 発表標題 慢性肝疾患例における肝発癌症例に関連する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Fujishiro M
2. 発表標題 Changes of microbiota after hepatitis C virus eradication
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishigami M, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ito T, Fujishiro M
2. 発表標題 Indication for HCC treatment in recent era-proposal of the new priority for liver transplantation in patients with HCC
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本健太、本多隆、水野和幸、武藤久哲、横山晋也、名田中卓、安藤祐資、伊藤隆徳、石津洋二、葛谷貞二、石上雅敏、廣岡芳樹
2. 発表標題 ジエチルニトロサミンを用いたコリン欠乏高脂肪食による NASH マウスモデルにおける発癌 の検討
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Fujishiro M
2. 発表標題 Association between gut microbiota and hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kuzuya T, Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 The early clinical response at 2 weeks of lenvatinib therapy for patients with advanced HCC
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 Serum Zinc levels as a prognostic factor for extra-hepatic carcinogenesis in Japanese patients with non-alcoholic liver disease
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Fujishiro M
2. 発表標題 The optimal cut-off points of FIB-4 index for predicting the incidences of HCC and extra-hepatic malignancies in biopsyproven Japanese NAFLD patients
3. 学会等名 EASL2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、廣岡芳樹
2. 発表標題 慢性肝疾患例における肝発癌症例に関連する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第105回消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Honda T, Ishigami M, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Kuzuya T, Fujishiro M
2. 発表標題 Changes of microbiota after hepatitis C virus eradication
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishigami M, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ito T, Fujishiro M
2. 発表標題 Indication for HCC treatment in recent era-proposal of the new priority for liver transplantation in patients with HCC
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多 隆、廣岡芳樹、後藤秀実
2. 発表標題 C型肝炎による肝発癌に関連する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Honda, Masatoshi Ishigami, Kenta Yamamoto, Takanori Ito, Yoji Ishizu, Teiji Kuzuya, Yoshiki Hirooka
2. 発表標題 Association between microbiome and hepatitis C virus-infected patients with hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 ILCA2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、廣岡芳樹
2. 発表標題 C型肝炎ウイルス駆除による腸内細菌叢への影響
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenta Yamamoto, Masatoshi Ishigami, Takanori Ito, Yoji Ishizu, Teiji Kuzuya, Takashi Honda, Yoshiki Hirooka
2. 発表標題 Comparison of Gut Microbiota and Predicted Functional Metagenome in Hepatitis C Patients with and without Advanced Fibrosis Categorized By FIB4-Index
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 健太、本多 隆、石上 雅敏
2. 発表標題 血小板数とC型肝炎患者における腸内細菌叢及び予測機能遺伝子に関する検討
3. 学会等名 日本肝臓学会東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本多 隆、廣岡芳樹、田中 卓、山本健太、安藤祐資、伊藤隆徳、安田 諭、野村 彩、加藤幸一郎、石津洋二、葛谷貞二、林 和彦、石上雅敏、後藤秀実
2. 発表標題 次世代シーケンサーによる肝発癌に関与する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第103回消化器病学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 本多 隆、石上雅敏、山本健太、田中 卓、横山晋也、石津洋二、葛谷貞二、林 和彦、廣岡芳樹、後藤秀実
2. 発表標題 非B非C肝臓における肝発癌に関連する腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 JDDW2017 (第21回日本肝臓学会大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. L. Yun, T. Honda, A. Nomura, T. Ito, S. Yasuda, Y. Ishizu, T. Kuzuya, K. Hayashi, M. Ishigami, H. Goto.
2. 発表標題 Effects of 1,25 (OH) 2D3 on Nonalcoholic Steatohepatitis Induced by Choline-Deficient High-Fat Diet in Ovariectomized Mice.
3. 学会等名 JDDW 2017 International Poster Session
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	後藤 秀実 (Goto Hidemi) (10215501)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究分担者	廣岡 芳樹 (Hirooka Yoshiki) (50324413)	藤田医科大学・医学部・教授 (13901)	
研究分担者	石上 雅敏 (Ishigami Masatoshi) (90378042)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	

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
---------	---------