

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02793

研究課題名(和文) NAFLD/NASH肝組織リン酸化活性プロファイリングと新規治療標的分子の同定

研究課題名(英文) Phosphoproteome analysis of the liver tissues with NAFLD/NASH and identification of therapeutic targets.

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の増加と共に増加するNASHの成因は不明であり、有効な治療法は存在しない。申請者らは、ハイスループットで多検体のリン酸化解析を網羅的に解析する新技術プロテインアレイを確立し、マウスNASH肝発がんモデル及びNAFLD/NASH症例のリン酸化プロファイルを明らかにした。NASH病態の進行と関連する特に変動の大きな13遺伝子の中には、液性因子レセプターが含まれ、創薬の候補になり得ると考えられた。また、NASH肝癌の新たな治療標的分子としてV-ATPaseファミリー遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の増加と共に増加するNASHの成因は不明であり、有効な治療法は存在しない。申請者らは、ハイスループットで多検体のリン酸化解析を網羅的に解析する新技術プロテインアレイを確立し、マウスNASH肝発がんモデル及びNAFLD/NASH症例のリン酸化プロファイルを明らかにした。NASH病態の進行と関連する特に変動の大きな13遺伝子の中には、液性因子レセプターが含まれ、創薬の候補になり得ると考えられた。また、NASH肝癌の新たな治療標的分子としてV-ATPaseファミリー遺伝子を同定した。免疫チェックポイント阻害剤による治療に抵抗性を示すNASH肝癌の新たな治療標的として有望と考えられた。

研究成果の概要(英文)：NASH is closely associated with the increase in lifestyle-related diseases and effective therapy to NASH is now under development. We developed high throughput phosphoproteome analysis system and examined liver tissues of mouse NASH model and the patients of NASH. We identified 13 genes associated with NASH progressions and one of them was receptor of soluble factor. We also newly identified the hyper phosphorylation of V-ATPase family genes in NASH-HCC. These genes could be new targets to prevent the progression of NASH and the therapy to treat NASH related HCC.

研究分野：肝臓病学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 リン酸化 プロテインアレイ 肝癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝臓は栄養の恒常性を維持するのに重要な臓器である。人類の歴史上、長い飢餓の時代にあつては、肝臓は糖・タンパク質・脂質を産生する大切なエネルギー供給源として重要な役割を果たしてきた。近年、飢餓の時代から一転、飽食の時代に入り、過剰の栄養摂取は肝臓に障害を与えている。肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧といった生活習慣病の増加を背景に、我が国の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 症例は 1,500 から 2,000 万人に達したと言われる。さらに、炎症を伴い進行性の肝病態を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 症例は国内に 300 ~ 400 万人存在すると推定され、NASH はさらに肝硬変・肝がんへと進展する。NASH の発症機序として、肥満・インスリン抵抗性を背景として (1st hit) 遺伝的素因・細菌毒素・酸化ストレス・脂肪毒性・炎症・ホルモンなどの複数の要因 (2nd hit) が加わることによって発症するとする two-hit theory が提唱されている。しかしながら NASH の成因は不明であり、有効な治療法は存在しない。現在までにインスリン抵抗性改善薬、抗酸化薬、肝保護剤などの様々な薬物療法が検討されてきたが、NASH を完治させるほどの有効な治療薬はない。最近、核内レセプターである FXR のアゴニスト・オベチコール酸により NASH の組織学的改善が認められたとする報告がなされた (Lancet 2014)。しかしながらオベチコール酸による血清コレステロール値の上昇やインスリン抵抗性の上昇も見られ、長期における有益性と安全性を評価する必要が指摘されている。また、海外製薬会社による ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) 阻害剤の臨床試験が今年から日本でも開始され、炎症改善と線維化進展抑制の効果の検討が行われようとしている。有効な NASH 進展を阻止する新規創薬の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

タンパクのリン酸化は生体の重要な細胞内メカニズム (転写、翻訳、分子輸送、タンパク質間相互作用等の制御) を担っており、過剰なタンパクのリン酸化は炎症・線維化・がん化と密接に関わっている。タンパクのリン酸化はキナーゼによって行われ、創薬標的候補として有用である。現在、がんの分子標的薬はキナーゼ阻害剤が主流であるが、それらは、キナーゼ全体のほんの一部に過ぎず、創薬標的になり得るキナーゼがまだ多く存在する。NASH と関連する新しいリン酸化シグナルやキナーゼが同定できれば、NASH の進行を抑制する新規創薬の開発に繋がる。申請者らは、これまでになかった、ハイスループットで多検体のリン酸化解析を網羅的に解析する方法を新たに確立した。本研究は新技術プロテインアレイを用いて NAFLD/NASH 症例及びマウス NASH 肝発がんモデルのリン酸化プロファイルを明らかにして新規治療標的及び創薬を同定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

研究分担者の鍵和田・堀本 (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) は産業技術総合研究所の保有する世界最大のヒトタンパク質発現リソース HuPEX (Human Proteome Expression Resource) (約 2 万種) を基に高操作性・ハイスループットなプロテインアレイを作製した。本プロテインアレイは経産省プロジェクトによるヒト完全長 cDNA ライブラリーを用いて、試験管内コムギ無細胞タンパク翻訳系による世界最多・最速のタンパク質発現系 (Goshima et al. Nature methods, 2008) によって得られた完全長タンパクを用いた。それらの完全長タンパクをスライドガラスに乾燥させずにタグで固定化することに成功した。タンパク翻訳に用いるコムギ胚芽抽出液にはチロシンキナーゼ活性が無いために、スポットされたタンパクのチロシン残基はリン酸化を受けていない。従って細胞ライセートに含まれるチロシンキナーゼによりスライドガラス上のタンパクがリン酸化され、正味のチロシンキナーゼ活性を高感度に調べる新しいシステムが可能となった (Kagiwada, H. et al. 未発表)。本アレイには Reactome の情報等を参考に、既知の分子群 1366 遺伝子に対して 86% 以上を網羅する 1179 タンパク質を合成し、スライドガラス上に搭載しており、アレイによるリン酸化活性測定結果はシグナル強度を数値化し、数理情報解析 (堀本) によって生体試料中で活性化しているパスウェイを推定することで高度リン酸化解析のハイスループット化を実現した。既に、がん培養細胞や iPS 細胞由来胚体内胚葉の分化誘導やがん組織を含む臨床検体を用いて予備的な検討を終了している。

これまでに、高脂肪食に高コレステロール食を付加した動脈硬化高脂肪食 (Ath+HFD) をマウスに与え、遺伝子改変や薬物負荷を与えない食餌誘発性の NASH マウスモデルを作成した (Hepatology 2007)。本マウスは、肝の脂肪化・炎症・線維化をきたし、NASH 診断に重要とされる肝細胞の風船様変化も認められた (Hepatology 2007)。さらに 60 週齢では肝腫瘍の発生を認め NASH 肝発がんモデルとして有用と考えられた (Oncotarget 2017 Mar, Oncotarget 2017 Jun)。これらのマウス肝組織を用いてリン酸化活性プロファイリングを測定する。さらに NAFLD/NASH 症例の肝組織の mRNA 遺伝子発現プロファイルを明らかにしており (Cell Metab 2010, Diabetologia 2014, Liver Int 2015) それらの肝組織を用いて新技術プロテインアレイによるリン酸化活性プロファイリングを測定する。肝組織のリン酸化活性プロファイリングと mRNA 遺伝子発現プロファイリングから NASH 病態進展に関わる脂肪化・炎症・線維化に関わるシグナ

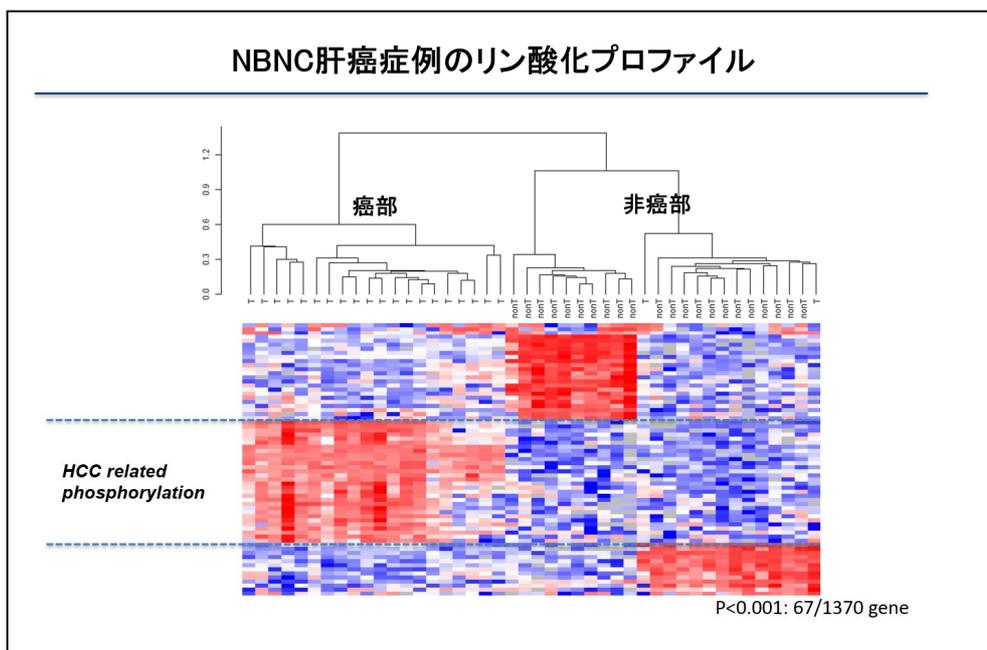
ルパスウェイと標的キナーゼを同定する。

#### 4. 研究成果

Phosphoproteome(Dev Cell. 2018 Oct 22;47(2):205-221)のデータベースを基にマウス肝組織における標的リン酸化蛋白の発現解析を行った。マウスの phosphoproteome データベースから、Ath+HFD (動脈硬化高脂肪食) マウスで遺伝子発現を認めた 32974 遺伝子中、3627 遺伝子がリン酸化蛋白であることが解った。そのうち、病態の進行と共に発現変動を示す遺伝子は 2054 個認められた ( $p < 0.001$ )。30 週から 60 週齢 (肝発癌) に向け、有意に発現上昇するリン酸化蛋白 (884 個) は線維化・炎症と関連し、発現低下するリン酸化蛋白 (1170 個) はユビキチンプロテアソーム・HSP など異常蛋白分解に関わる遺伝子であった。非環式レチノイドの投与により線維化・炎症に関連する約 65% の遺伝子で発現の改善が見られた。しかし、MEK1/2、SREBP1、p38MAPK、IRS-1、S100A8 など含む約 35% の遺伝子では発現の改善が見られなかった。

Ath+HFD マウス肝組織の 12 週 (Ath+HFD : 5 サンプル、コントロール : 5 サンプル)、30 週 (Ath+HFD : 5 サンプル、コントロール : 5 サンプル)、60 週 (Ath+HFD : 5 サンプル、コントロール : 5 サンプル) のリン酸化アレイを行った。1377 個のリン酸化タンパクを標的とし、1 サンプルあたり、6 回の測定を行い、計 180 アレイの解析を行った。コントロールと比較し、12 週では 137 個 ( $p < 0.005$ )、30 週では 154 個 ( $p < 0.005$ )、60 週では 36 個 ( $p < 0.005$ ) の遺伝子のリン酸化変動が認められた。60 週ではむしろ変動遺伝子の低下が認められ、炎症シグナルの減弱によるものと推察された。12 週から 60 週までの全てを対象とした場合、変動遺伝子は 203 個 (上昇 : 148 個、低下 : 55 個) ( $p < 0.005$ ) であった。発現上昇する遺伝子のパスウェイ解析では 1) WNT シグナル、2) ケモカインシグナル、3) TGF- $\beta$  シグナル、4) 神経ペプチドシグナルの活性化が認められた。一方、発現低下する遺伝子のパスウェイ解析では 1) 血管新生制御、2) 細胞接着、3) 好中球活性化制御が認められた。特に変動の大きな 13 遺伝子の中には、液性因子レセプターが含まれ、創薬の候補になり得ると考えられた。

22 例の NASH 肝臓症例の癌部、非癌部を用いてリン酸化プロファイルを解析した。1377 個のリン酸化タンパクを標的とし、1 サンプルあたり、6 回の測定を行い、計 264 アレイの解析を行った。NASH 肝臓組織で非癌部と比較してリン酸化亢進を認める遺伝子 105 個 ( $p < 0.05$ )、リン酸化低下を認める遺伝子 41 個を同定した。



## NBNC肝癌で発現上昇するリン酸化パスウェイ

PathwayName	PathwaySubset
Activated_FGFR1_binds_PLCG1	Signaling_by_FGFR
ERBB2_forms_heterodimers_with_ligand-activated_ERBB_receptors_EGFR_ERBB3_and_ERBB4	Signaling_by_ERBB2
SMURF1_ubiquitinates_RHOA	Signaling_by_TGFbeta-Receptor
TGF-beta_receptor_signaling_in_EMT	Signaling_by_TGFbeta-Receptor
ub-GLI_is_degraded_by_the_proteasome	Signaling_by_Hedgehog
p-DVL2_recruits_AP-2_and_beta-arrestin_2_to_promote_clathrin-mediated_endocytosis	Signaling_by_Wnt

変動遺伝子のパスウェイ解析により、リン酸化亢進を認める遺伝子群は、血管新生、蛋白翻訳、細胞周期、NF-KB や AKT シグナル活性化による抗アポトーシス、WNT シグナルの活性化などに関与していた。一方、リン酸化低下を認める遺伝子群は、T 細胞免疫応答、B 細胞免疫応答、JAK/STAT シグナルを介するアポトーシス誘導シグナルなどであった。個々の遺伝子レベルでは PDGFA、FOXO3、AKT1、GAK3B、IRS1、INSR、NOCTH、RAS などのリン酸化亢進が認められ、これまでの既報に含まれる遺伝子の活性化や、すでに分子標的のターゲットとし創薬に用いられている標的も多く含まれていた。興味深いことに、これら遺伝子群とは別に、細胞内小胞の酸性化に働く V-ATPase ファミリー遺伝子の活性化が認められた。V-ATPase ファミリー遺伝子は非癌部に於いても正常肝と比較し活性化が認められた。また、癌部の V-ATPase ファミリー遺伝子の活性化は肝癌症例の無再発増悪期間や予後と有意に関連していた。従って、V-ATPase ファミリー遺伝子は NASH 肝癌の新たな治療標的として有望と考えられた。

生活習慣病の増加と共に増加する NASH の成因は不明であり、有効な治療法は存在しない。NASH と関連する新しいリン酸化シグナルやキナーゼが同定できれば、NASH の進行を抑制する新規創薬の開発に繋がる。申請者らは、これまでになかった、ハイスループットで多検体のリン酸化解析を網羅的に解析する新技術プロテインアレイを確立し、マウス NASH 肝発がんモデル及び NAFLD/NASH 症例のリン酸化プロファイルを明らかにした。NASH 病態の進行と関連するリン酸化シグナルとして 1) WNT シグナル、2) ケモカインシグナル、3) TGF- シグナル、4) 神経ペプチドシグナルの活性化が認められ、特に変動の大きな 13 遺伝子の中には、液性因子レセプターが含まれ、創薬の候補になり得ると考えられた。また、NASH 肝癌のリン酸化プロファイリングより V-ATPase ファミリー遺伝子の活性化を同定し、肝癌症例の無再発増悪期間や予後と有意に関連していることを見出した。NASH 肝癌は他のウイルス性肝癌と異なり免疫チェックポイント阻害剤による治療に抵抗性を示すことから、V-ATPase ファミリー遺伝子は NASH 肝癌の新たな治療標的として有望と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計51件（うち査読付論文 51件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 51件）

1. 著者名 Miyazawa Masaki, Takatori Hajime, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Arai Kuniaki, Matsuda Koichiro, Urabe Takeshi, Inamura Katsuhisa, Komura Takuya, Mizuno Hideki, Fuchizaki Uichiro, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 15
2. 論文標題 Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232089	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 Sakai Y, Fukunishi S, Takamura M, Inoue O, Takashima S, Usui S, Seki A, Nasti A, Ho TTB, Kawaguchi K, Asai A, Tsuchimoto Y, Yamashita T, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Imai Y, Yoshimura K, Murayama T, Wada T, Harada K, Higuchi K, Kaneko S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Regenerative Therapy for Liver Cirrhosis Based on Intrahepatic Arterial Infusion of Autologous Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Regenerative (Stem) Cells: Protocol for a Confirmatory Multicenter Uncontrolled Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e17904 ~ e17904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/17904	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 Hashiba T, Yamashita T, Okada H, Nio K, Hayashi T, Asahina Y, Hayashi T, Terashima T, Iida N, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Takamura H, Ohta T, Honda M, Kaneko S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Inactivation of Transcriptional Repressor Capicua Confers Sorafenib Resistance in Human Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 269 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.02.009	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 Shimizu Yoshiaki, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Shimakami Tetsuro, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kitao Azusa, Kozaka Kazuto, Kobayashi Satoshi, Kaneko Shuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct-Acting Antiviral Agents Reduce the Risk of Malignant Transformation of Hepatobiliary Phase-Hypointense Nodule without Arterial Phase Hyperenhancement to Hepatocellular Carcinoma on Gd-E0B-DPTA-Enhanced Imaging in the Hepatitis C Virus-Infected Liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 261 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504889	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 Kitabayashi J, Shirasaki T, Shimakami T, Nishiyama T, Welsch C, Funaki M, Murai K, Sumiyadorj A, Takatori H, Kitamura K, Kawaguchi K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Upregulation of the Long Noncoding RNA HULC by Hepatitis C Virus and Its Regulation of Viral Replication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	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) 10.1093/infdis/jiaa325	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 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Takata Noboru, Toyama Tadashi, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 50
2. 論文標題 Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 871 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13505	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 Miura Miyabi, Mizukoshi Eishiro, Hashiba Tomomi, Kitahara Masaaki, Miyashita Tomoharu, Mochizuki Takafumi, Goto Shigenori, Kamigaki Takashi, Takimoto Rishu, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of adaptive immune cell therapy on the immune cell profile in patients with advanced gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 4907 ~ 4917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3152	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 Kitahara Masaaki, Mizukoshi Eishiro, Terashima Takeshi, Nakagawa Hidetoshi, Horii Rika, Iida Noriho, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Honda Masao, Nakamoto Yasunari, Kaneko Shuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Safety and Long-Term Outcome of Intratumoral Injection of OK432-Stimulated Dendritic Cells for Hepatocellular Carcinomas After Radiofrequency Ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100777 ~ 100777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100777	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 Suda Tsuyoshi, Takatori Hajime, Hayashi Takehiro, Horii Rika, Nio Kouki, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Shimakami Tetsuro, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Okumura Kenichiro, Kozaka Kazuto, Kaneko Shuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Investigation of Thrombosis Volume, Anticoagulants, and Recurrence Factors in Portal Vein Thrombosis with Cirrhosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 177 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life10090177	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 Sugimoto Saiho, Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Hodo Yuji, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Shirota Yukihiko, Sato Katsuaki, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Harada Kenichi, Kaneko Shuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 935 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-020-01164-x	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 Terashima Takeshi, Honda Masao, Toyama Tadashi, Shimakami Tetsuro, Shimizu Ryogo, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 35
2. 論文標題 IL 28B variant as a predictor in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with hepatic arterial infusion chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15035	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 Ho Tuyen Thuy Bich, Nasti Alessandro, Seki Akihiro, Komura Takuya, Inui Hiroyuki, Kozaka Takashi, Kitamura Yoji, Shiba Kazuhiro, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Kawaguchi Kazunori, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi, Sakai Yoshio	4. 巻 8
2. 論文標題 Combination of gemcitabine and anti-PD-1 antibody enhances the anticancer effect of M1 macrophages and the Th1 response in a murine model of pancreatic cancer liver metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal for ImmunoTherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e001367 ~ e001367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2020-001367	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 Yoshida K, Desbiolles A, Feldman SF, Ahn SH, Alidjinou EK, Atsukawa M, Bocket L, Brunetto MR, Buti M, Carey I, Caviglia GP, Chen EQ, Cornberg M, Enomoto M, Honda M, Tanaka Y, Shimakawa Y. 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kumai Tatsuo, Mizukoshi Eishiro, Hashiba Tomomi, Nakagawa Hidetoshi, Kitahara Masaaki, Miyashita Tomoharu, Mochizuki Takafumi, Goto Shigenori, Kamigaki Takashi, Takimoto Rishu, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Honda Masao, Tomita Katsuro, Kaneko Shuichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Effect of adoptive T-cell immunotherapy on immunological parameters and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 137 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2020.08.001	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 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Takata Noboru, Takeda Yasuhito, Kido Hidenori, Iida Norihiro, Kitahara Masaaki, Shimakami Tetsuro, Takatori Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 51
2. 論文標題 Safety and efficacy of sorafenib followed by regorafenib or lenvatinib in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 190 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13588	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 Hashimoto Shinichi, Shirasaki Takayoshi, Yamashita Taro, Iwabuchi Sadahiro, Suzuki Yutaka, Takamura Yuzuru, Ukita Yoshiaki, Deshimaru Shungo, Okayama Toshitugu, Ikeo Kazuho, Kuroki Kazuyuki, Kawaguchi Kazunori, Mizukoshi Eishiro, Matsushima Kouji, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 16
2. 論文標題 DOCK11 and DENND2A play pivotal roles in the maintenance of hepatitis B virus in host cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0246313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0246313	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 2. Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, Terashima T, Nakagawa M, Nio K, Horii R, Iida N, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kitao A, Kobayashi S, Takahara S, Imai Y, Yoshimura K, Murayama T, Nakamoto Y, Yoshida E, Yoshimura T, Seiki M, Kaneko S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Serum Laminin 2 Monomer as a Diagnostic and Predictive Biomarker for Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31758	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 Tamai Toshikatsu, Mizukoshi Eishiro, Kumagai Masashi, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Shimakami Tetsuro, Kitamura Kazuya, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Honda Masao, Fushimi Kazumi, Kaneko Shuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel -fetoprotein-derived helper T-lymphocyte epitope with strong immunogenicity in patients with hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60843-4	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 Seike Takuya, Mizukoshi Eishiro, Yamada Kazutoshi, Okada Hikari, Kitahara Masaaki, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Fushimi Kazumi, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Honda Masao, Harada Kenichi, Kaneko Shuichi	4. 巻 55
2. 論文標題 Fatty acid-driven modifications in T-cell profiles in non-alcoholic fatty liver disease patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 701 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01679-7	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 Nishikawa Tomoki, Nagata Naoto, Shimakami Tetsuro, Shirakura Takashi, Matsui Chieko, Ni Yinhua, Zhuge Fen, Xu Liang, Chen Guanliang, Nagashimada Mayumi, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi, Ota Tsuguhito	4. 巻 10
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57784-3	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 -

1. 著者名 Seishima Jun, Iida Noriho, Kitamura Kazuya, Yutani Masahiro, Wang Ziyu, Seki Akihiro, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Honda Masao, Yamashita Tatsuya, Kagaya Takashi, Shirota Yukihiro, Fujinaga Yukako, Mizukoshi Eishiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 20
2. 論文標題 Gut-derived Enterococcus faecium from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biology	6. 最初と最後の頁 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-019-1879-9	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 Hayashi T, Takatori H, Horii R, Nio K, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Shimakami T, Arai K, Kitamura K, Kawaguchi K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Toyama T, Okumura K, Kozaka K, Kaneko S	4. 巻 19
2. 論文標題 Danaparoid sodium-based anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-019-1140-8	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 Horii Rika, Honda Masao, Shirasaki Takayoshi, Shimakami Tetsuro, Shimizu Ryogo, Yamanaka Souma, Murai Kazuhisa, Kawaguchi Kazunori, Arai Kuniaki, Yamashita Tatsuya, Sakai Yoshio, Yamashita Taro, Okada Hikari, Nakamura Mikiko, Mizukoshi Eishiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 3
2. 論文標題 MicroRNA 10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus Related Cirrhosis Through Deregulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Communications	6. 最初と最後の頁 1687-1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1431	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 Yonejima Atsushi, Mizukoshi Eishiro, Tamai Toshikatsu, Nakagawa Hidetoshi, Kitahara Masaaki, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Fushimi Kazumi, Okada Hikari, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 70
2. 論文標題 Characteristics of Impaired Dendritic Cell Function in Patients With Hepatitis B Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 25-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30637	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 Omura Hitoshi, Liu Fanwei, Shimakami Tetsuro, Murai Kazuhisa, Shirasaki Takayoshi, Kitabayashi Juria, Funaki Masaya, Nishikawa Tomoki, Nakai Ryotaro, Sumiyadorj Ariunaa, Hayashi Takehiro, Yamashita Taro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Establishment and Characterization of a New Cell Line Permissive for Hepatitis C Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44257-5	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 Fujinaga Haruo, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Terashima Takeshi, Komura Takuya, Seki Akihiro, Kawaguchi Kazunori, Nasti Alessandro, Yoshida Keiko, Wada Takashi, Yamamoto Kazutaka, Kume Kyo, Hasegawa Takashi, Takata Takushi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 95
2. 論文標題 Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Biology	6. 最初と最後の頁 571-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09553002.2019.1558297	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 Murai Kazuhisa, Honda Masao, Shirasaki Takayoshi, Shimakami Tetsuro, Omura Hitoshi, Misu Hirofumi, Kita Yuki, Takeshita Yumie, Ishii Kiyoko, Takamura Toshinari, Urabe Takeshi, Shimizu Ryogo, Okada Hikari, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Kaneko Shuichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Host & Microbe	6. 最初と最後の頁 588-601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chom.2019.02.015	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 Yamada Kazutoshi, Mizukoshi Eishiro, Seike Takuya, Horii Rika, Terashima Takeshi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Sunagozaka Hajime, Arai Kuniaki, Yamashita Tatsuya, Honda Masao, Takamura Toshinari, Harada Kenichi, Kaneko Shuichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Serum C16:1n7/C16:0 ratio as a diagnostic marker for non alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1829-1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14654	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 Yamato Masatoshi, Sakai Yoshio, Mochida Hatsune, Kawaguchi Kazunori, Takamura Masayuki, Usui Soichiro, Seki Akihiro, Mizukoshi Eishiro, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Ishida Kousuke, Nasti Alessandro, Tuyen Ho Thuy Bich, Komura Takuya, Yoshida Keiko, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Adipose tissue derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL-17 mediated inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14647	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 Sakai Yoshio, Miyazawa Masaki, Komura Takuya, Yamada Takeshi, Nasti Alessandro, Yoshida Keiko, Takabatake Hisashi, Yamato Masatoshi, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Okuzono Mai, Ho Tuyen Thuy Bich, Kawaguchi Kazunori, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 110
2. 論文標題 Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 903-912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13944	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 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Toyama Tadashi, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Surrogacy of Time to Progression for Overall Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Systemic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 130-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489505	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 Sakai Y, Honda M, Matsui S, ほか25名, Kaneko S, Hokuriku Liver Study Group	4. 巻 110
2. 論文標題 Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1364-1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13971	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 Terashima Takeshi, Yamashita Tatsuya, Sunagozaka Hajime, Arai Kuniaki, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 48
2. 論文標題 Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: Prospects for regorafenib therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 956 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13196	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 Kida Akihiko, Mizukoshi Eishiro, Tamai Toshikatsu, Terashima Takeshi, Kitahara Masaaki, Arai Kuniaki, Yamashita Tatsuya, Fushimi Kazumi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Immune responses against tumour-associated antigen-derived cytotoxic T lymphocyte epitopes in cholangiocarcinoma patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2040 ~ 2050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.13885	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 Qin XY, Suzuki H, Honda M, et al	4. 巻 115
2. 論文標題 Prevention of hepatocellular carcinoma by targeting MYCN-positive liver cancer stem cells with acyclic retinoid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 4969 ~ 4974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1802279115	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 Sawai Hiromi, Nishida Nao, Khor Seik-Soon, Honda Masao, et al	4. 巻 8
2. 論文標題 Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26217-7	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 Murai Kazuhisa, Shimakami Tetsuro, Welsch Christoph, Shirasaki Takayoshi, Liu Fanwei, Kitabayashi Juria, Tanaka Shiho, Funaki Masaya, Omura Hitoshi, Nishikawa Tomoki, Sumiyadorj Ariunaa, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-Resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e02601 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02601-17	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 Wang Zijing, Kawaguchi Kazunori, Honda Masao, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Kaneko Shuichi	4. 巻 501
2. 論文標題 Distinct notch signaling expression patterns between nucleoside and nucleotide analogues treatment for hepatitis B virus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 682 ~ 687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.04.236	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 Kawaguchi Kazunori, Honda Masao, Ohta Hajime, Terashima Takeshi, Shimakami Tetsuro, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Komura Takuya, Unoura Masashi, Kaneko Shuichi	4. 巻 53
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 740 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-017-1386-2	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 Yamamiya Daisuke, Mizukoshi Eishiro, Kaji Kiichiro, Terashima Takeshi, Kitahara Masaaki, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Fushimi Kazumi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Immune responses of human T lymphocytes to novel hepatitis B virus-derived peptides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198264	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 Komura Takuya, Yano Masaaki, Miyake Akimitsu, Takabatake Hisashi, Miyazawa Masaki, Ogawa Norihiko, Seki Akihiro, Honda Masao, Wada Takashi, Matsui Shigeyuki, Kaneko Shuichi, Sakai Yoshio	4. 巻 2018
2. 論文標題 Immune Condition of Colorectal Cancer Patients Featured by Serum Chemokines and Gene Expressions of CD4+ Cells in Blood	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 7436205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/7436205	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 Orita Noriaki, Shimakami Tetsuro, Sunagozaka Hajime, Horii Rika, Nio Kouki, Terashima Tekeshi, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Takatori Hajime, Kawaguchi Kazunori, Kitamura Kazuya, Arai Kuniaki, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Three renal failure cases successfully treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-018-0884-y	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 Inada Yuki, Mizukoshi Eishiro, Seike Takuya, Tamai Toshikatsu, Iida Noriho, Kitahara Masaaki, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Terashima Takeshi, Fushimi Kazumi, Yamashita Taro, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Characteristics of Immune Response to Tumor-Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 653 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30212	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 Shirasaki Takayoshi, Honda Masao, Yamashita Taro, Nio Kouki, Shimakami Tetsuro, Shimizu Ryougo, Nakasyo Saki, Murai Kazuhisa, Shirasaki Natsumi, Okada Hikari, Sakai Yoshio, Sato Tokiharu, Suzuki Tetsuro, Yoshioka Katsuji, Kaneko Shuichi	4. 巻 8
2. 論文標題 The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31421-6	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 Fujinaga Haruo, Sakai Yoshio, Yamashita Tatsuya, Arai Kuniaki, Terashima Takeshi, Komura Takuya, Seki Akihiro, Kawaguchi Kazunori, Nasti Alessandro, Yoshida Keiko, Wada Takashi, Yamamoto Kazutaka, Kume Kyo, Hasegawa Takashi, Takata Takushi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Biological characteristics of gene expression features in pancreatic cancer cells induced by proton and X-ray irradiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Biology	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) 10.1080/09553002.2019.1558297	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 Hitomi Y, Honda M, et al	4. 巻 9
2. 論文標題 POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36490-1	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 Kanno M, Kawaguchi K, Honda M, Horii R, Takatori H, Shimakami T, Kitamura K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S.	4. 巻 54
2. 論文標題 Serum aldo?keto reductase family 1 member B10 predicts advanced liver fibrosis and fatal complications of nonalcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 549 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01551-3	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 -

1. 著者名 Wang Zijing, Kawaguchi Kazunori, Honda Masao, Hashimoto Shinichi, Shirasaki Takayoshi, Okada Hikari, Orita Noriaki, Shimakami Tetsuro, Yamashita Taro, Sakai Yoshio, Mizukoshi Eishiro, Murakami Seishi, Kaneko Shuichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38139-5	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 Sakai Yoshio, Miyazawa Masaki, Komura Takuya, Yamada Takeshi, Nasti Alessandro, Yoshida Keiko, Takabatake Hisashi, Yamato Masatoshi, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Mizukoshi Eishiro, Okuzono Mai, Ho Tuyen Thuy Bich, Kawaguchi Kazunori, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 110
2. 論文標題 Distinct chemotherapy-associated anti-cancer immunity by myeloid cells inhibition in murine pancreatic cancer models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 903 ~ 912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13944	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 Yamato Masatoshi, Sakai Yoshio, Mochida Hatsune, Kawaguchi Kazunori, Takamura Masayuki, Usui Soichiro, Seki Akihiro, Mizukoshi Eishiro, Yamashita Taro, Yamashita Tatsuya, Ishida Kousuke, Nasti Alessandro, Tuyen Ho Thuy Bich, Komura Takuya, Yoshida Keiko, Wada Takashi, Honda Masao, Kaneko Shuichi	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Adipose tissue derived stem cells prevent fibrosis in murine steatohepatitis by suppressing IL 17 mediated inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and 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) 10.1111/jgh.14647	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 Sakai Y, Honda M, et al	4. 巻 110
2. 論文標題 Development of novel diagnostic system for pancreatic cancer, including early stages, measuring mRNA of whole blood cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1364 ~ 1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13971	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 -

〔学会発表〕 計32件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 三浦雅、川口和紀、水腰永四郎、島上哲朗、荒井邦明、山下太郎、酒井佳夫、山下竜也、本多政夫、金子周一.
2. 発表標題 DAA治療非SVR例における末梢血免疫細胞プロファイル及びRNA-seq解析より得られるPD-1の動態
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Shuichi Kaneko.
2. 発表標題 Risk prediction of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma during nucleos(t)ide analogues treatment by aldose reductase measurement
3. 学会等名 JDDW2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masashi Nishikawa, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Genome-wide methylation analysis identified a new intrahepatic vascular endothelial marker associated with induction of tumorigenesis after successful eradication of HCV via ER stress
3. 学会等名 JDDW2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazunori Kawaguchi, Yoshio Sakai, Takeshi Terashima, Akihiro Seki, Tetsuro Shimakami, Hajime Takatori, Kuniaki Arai, Kazuya Kitamura, Taro Yamashita, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Annual decline in serum albumin concentration is a predictor of serious events in non-alcoholic fatty liver disease -a retrospective multicenter study
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuhiro Shimode, Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Liver endothelial cells enhance hepatitis B virus replication in virus-infected hepatocytes in the manner of humoral factors
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kouki Nio, Taro Yamashita, Han Chen, Hikari Okada, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 BMP9 promotes EpCAM-positive cancer stem cell properties in hepatocellular carcinoma via ID1 activation
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyabi Miura, Kazunori Kawaguchi, Eishiro Mizukoshi, Kiichiro Kaji, Toshikatsu Tamai, Hidetoshi Nakagawa, Takeshi Terashima, Masaaki Kitahara, Noriho Iida, Tetsuro Shimakami, Kuniaki Arai, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Dynamics of Programmed cell death-1 in peripheral blood immune cell profiles and RNA-seq analysis of chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antivirals
3. 学会等名 AASLD2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神野正隆, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 NASHにおける新規バイオマーカーとしての血清AKR1B10の有用性
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田光、本多政夫、金子周一
2. 発表標題 肝線維化に伴うリモデリングを正常化する新規治療法の開発
3. 学会等名 第55回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩淵 禎弘、川口 和紀、本多 政夫、山下 太郎、山下 竜也、金子 周一、橋本 真一
2. 発表標題 ヒト非B非C肝臓におけるシングルセル遺伝子発現解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sadahiro Iwabuchi, Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Tarp Yamashita, Tatsuya Yamashita, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Heterogeneity of tumor micro-environment in 2 different HBV associated HCCs
3. 学会等名 International HBV meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Noriaki Orita, Masataka Kanno, Rika Horii, Kouki Nio, Takeshi Terashima, Tetsuro Shimakami, Kuniaki Arai, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Serum aldo-keto reductase family 1 member B10 predicts HBV-related hepatocellular carcinoma during nucleos(t)ide analogue treatment
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhisa Murai, Masao Honda, Takayoshi Shirasaki, Seishi Murakami, and Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Identification of a host factor for the improvement of immune checkpoint blockade therapy for hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Nishikawa, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Genome-wide methylation analysis identified a new intrahepatic vascular endothelial marker associated with induction of tumorigenesis after successful eradication of HCV
3. 学会等名 AASLD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口和紀, 神野正隆, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 NASH患者における肝線維化と血清AKR1B10との関連
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下太郎, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 ペレチノインの作用機序からみた肝癌化学予防療法の個別化医療の可能性
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 船木雅也, 島上哲朗, 堀井里和, 砂子阪肇, 荒井邦明, 山下太郎, 酒井佳夫, 山下竜也, 水腰英四郎, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 肝癌治療後C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス薬治療後の肝癌再発に関する検討
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口和紀, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 HBV cccDNAに作用する転写因子を標的とした抗HBV効果
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朝日向良朗, 堀井里和, 丹尾幸樹, 飯田宗穂, 北原証明, 寺島健志, 鷹取元, 荒井邦明, 川口和紀, 北村和哉, 山下太郎, 酒井佳夫, 山下竜也, 水腰英四郎, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 難治性腹水を伴う非代償性肝硬変におけるトルパブタン導入後の肝癌治療と予後について
3. 学会等名 第54回日本肝臓学科総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口和紀, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 HBV生活環におけるNotchシグナルを介した核酸アナログの作用点に関する検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学科総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 C型慢性肝疾患に対する第2世代DAAの治療成績とDAA非著効例に対する再治療成績に関する解析
3. 学会等名 第54回日本肝臓学科総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡藤啓史, 北村和哉, 朝日向良朗, 高田昇, 堀井里和, 北原征明, 飯田宗穂, 鷹取 元, 島上哲朗, 荒井邦明, 川口和紀, 山下太郎, 酒井佳夫, 山下竜也, 水腰英四郎, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 当科における抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性胆管炎の検討
3. 学会等名 第54回日本肝臓学科総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川口和紀, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 B型慢性肝炎患者の核酸アナログ投与下における肝線維化と肝発癌および再発予測
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神野正隆, 川口和紀, 本多政夫, 金子周一
2. 発表標題 NASHにおける血清バイオマーカーを組み合わせた肝発癌および重症度予測
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Atsushi Yonejima, Eishiro Mizukoshi, Kiichiro Kaji, Toshikatsu Tamai, Hidetoshi Nakagawa, Takeshi Terashima, Noriho Iida, Masaaki Kitahara, Kuniaki Arai, Tatsuya Yamashita, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Characteristics and Functional Regulation of Dendritic Cells in Hepatitis B Patients
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishitani Masaki, Yamashita Taro, Okada Hikari, Nio Kouki, Suda Tsuyoshi, Takatori Hajime, Honda Masao, Sakamoto Takeharu, Kaneko Shuichi
2. 発表標題 Mint3 is a novel molecular target expressed in well-differentiated AFP-negative HCC for prevention of cancer progression
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayoshi Shirasaki, Masao Honda, Kazuhisa Murai, Tetsuro Shimakami, Hirofumi Misu, Toshinari Takamura, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 A Liver-Derived Secretory Protein, LECT2, Enhances the Innate Immune Response and Suppresses RIG-I Mediated Virus Infection
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hikari Okada, Masao Honda, Hajime Sunakozaka, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Levocarnitine improves Liver Histology and the Development of Hepatocellular Carcinoma in the Atherogenic High-Fat Diet Nash-HCC Mouse Model
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Yamato, Yoshio Sakai, Hatsune Mochida, Takuya Komura, Alessandro Nasti, Akihiro Seki, Kazunori Kawaguchi, Takashi Wada, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Adipose tissue derived stromal/stem cells alleviated hepatic fibrosis development induced by IL17-mediated stellate cell activation in NASH mice
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuya Seike, Eishiro Mizukoshi, Yuki Inada, Toshikatsu Tamai, Noriho Iida, Masaaki Kitahara, Tatsuya Yamashita, Kuniaki Arai, Takeshi Terashima, Taro Yamashita, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Immune response to tumor-associated antigens and immune cell profiles in NASH-related hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomomi Hashiba, Taro Yamashita, Hikari Okada, Kouki Nio, Takehiro Hayashi, Masao Honda, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Inactivation of transcriptional repressor capicua confers chemoresistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanno Masataka, Kazunori Kawaguchi, Masao Honda, Rika Horii, Hajime Takatori, Tetsuro Shimakami, Kazuya Kitamura, Kuniaki Arai, Taro Yamashita, Yoshio Sakai, Tatsuya Yamashita, Eishiro Mizukoshi, Shuichi Kaneko
2. 発表標題 Elevation of serum aldo-keto reductase family 1 member B10 is associated with advanced liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis
3. 学会等名 AASLD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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	堀本 勝久  (HORIMOTO Katsuhisa)  (40238803)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・招聘 研究員   (82626)	
研究 分担者	鍵和田 晴美  (KAGIWADA Harumi)  (40443204)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任 研究員   (82626)	

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