

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08374

研究課題名(和文) 各種治療後の肝細胞がん免疫微小環境の解析とiCI治療応用

研究課題名(英文) The analysis of HCC immune microenvironment after receiving various kinds of HCC treatments for the improvement of iCI treatments

研究代表者

近藤 泰輝 (Kondo, Yasuteru)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・客員准教授

研究者番号：70455822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞癌に対するTKI治療の一つであるソラフェニブ治療前後において解析を行なった結果、免疫抑制系細胞の一つであるTregsのマスタ遺伝子のFoxP3が、ソラフェニブ治療後に低下することを見出した。また、各種免疫細胞サブセットの解析も行い、治療によりTregsとMDSCsが有意に減少し、Th1細胞が有意に上昇することを見出した。また、PD-1抗体を使用した際、肝障害がみられた症例群において、肝障害がみられなかった症例群と比較して、血清中の抗核抗体の陽性率が高く、肝組織中にGranulomaが見られることが特徴的であるということを見出した。また、CD8陽性細胞頻度が高いことも発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌に対して代表的なTKIであるSorafenibを使用した際にiCIs治療の効果が増強しうる免疫環境に変化することがわかった。現在、様々なiCIs治療のコンビネーションやSequential治療が試みられているが、その際の治療判断の一助になると思われる。また、iCIs治療を行なった際の肝障害に特徴的な肝病理学的組織像も明らかとなったため、早期にステロイド投与の要否の判断が可能となり、より安全にiCIs治療が行えるようになると思われる。

研究成果の概要(英文)：We could find that the expression of FoxP3 was significantly decreased after the treatment of sorafenib by using deep-sequencing analysis and PBMCs from HCC patients. Then, we carried out immune subsets analysis by using multi-color FACS. We could find that Tregs and MDSCs were significantly decreased after the treatment of sorafenib and Th1 cells was significantly increased after the treatment of sorafenib. Moreover, we demonstrated that the pre-existing ANA and characteristic liver histology including CD8+ cells dominancy and granulomatous hepatitis could be biomarkers for the diagnosis of iCIs-related hepatitis by anti-PD-1 therapy.

研究分野：肝臓内科学

キーワード：Tregs PD-1 iCIs MDSCs

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌(HCC)の治療としてインターベンショナルラジオロジー(IVR)治療、多標的チロシンキナーゼ阻害剤(Multi-targeted TKI)治療がガイドラインに明記されているが、最近、免疫チェックポイント阻害剤(iCI)の併用による高い治療成績が報告された。また、治験においては、各種HCC治療にiCIを併用する試験が進んでおり、治療成績が飛躍的に向上することが見込まれている。この要因として、各種HCC治療により、がん免疫微小環境が、iCI治療に好ましい環境へ変化することが想定される。我々は、制御性T細胞(Tregs)や骨髄由来免疫抑制細胞(MDSCs)といった免疫抑制系の細胞が、背景の肝疾患の進行、及びHCCにより増加することを世界に先駆けて報告してきた。

2. 研究の目的

本研究では、各種HCC治療によるがん免疫微小環境の変化を詳細に検討する。具体的には、TKI治療などによりiCI治療が効果を示しやすい状況と想定される免疫抑制系細胞の減少やエフェクター細胞の増加などが得られるかを解析する。
iCI治療を行った際のirAE肝障害頻度が高く、治療効果に影響を与えるため、irAE肝障害に特徴的な臨床所見を解析する。

3. 研究の方法

- A. HCC治療の代表的なTKIであるSorafenibを投与する前(0週)と後(8週)にてPBMCsを採取し、total RNAを抽出後、ライブラリーを作成し、トランスクリプトームの網羅的解析を次世代シーケンサー(HiSeq 2000 system)を用いて施行した。結果を比較することでSorafenib投与により変化する免疫細胞を同定した。
 - B. マルチカラーフローサイトメトリー(FACS Canto II)を用いて、Sorafenib投与前後で各種免疫細胞分画の頻度解析を施行した。
 - C. Sorafenibの血中濃度と免疫細胞頻度の変化量の相関を解析した。
 - D. Sorafenibの血中濃度と免疫抑制系細胞頻度で治療効果予測が可能か解析した。
-
- A. iCI治療による肝障害を鋭敏に検出するため、背景肝が正常であると想定される肺癌に対してiCIを投与した際の肝障害の有無別に、血清中の様々な生化学データ、免疫関連データを比較した。
 - B. iCI投与後に肝障害を起こした患者より、肝生検を施行し、免疫染色を施行して、特徴的な病理所見がないか解析した。

4. 研究成果

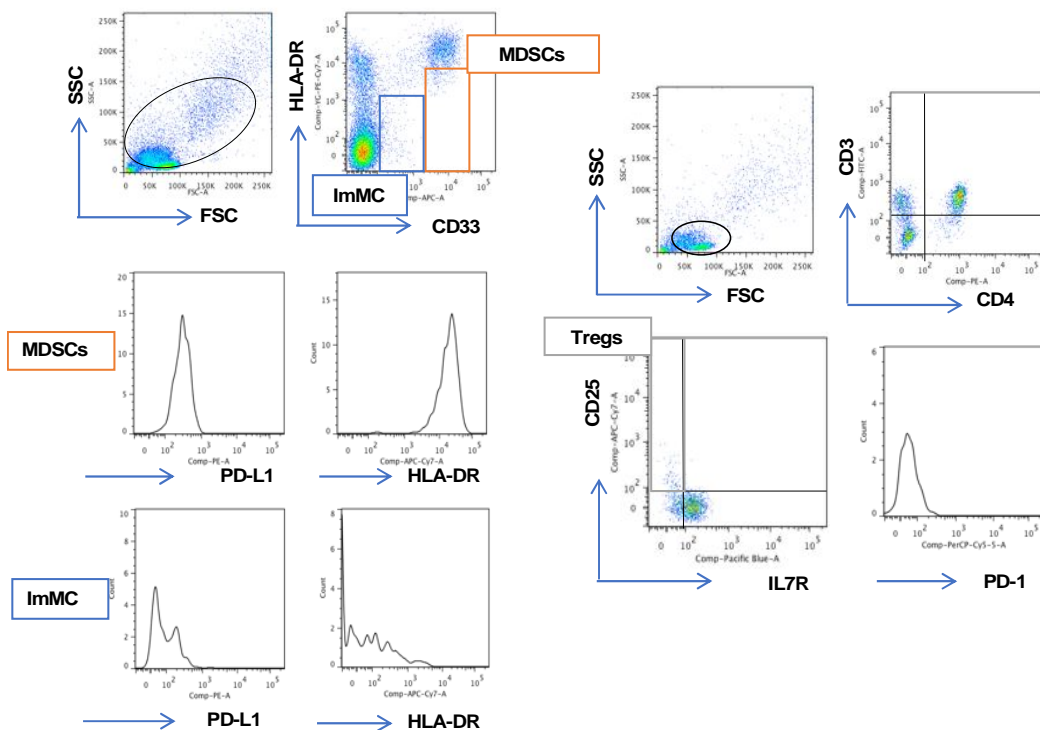
- A. 次世代シーケンサーにてSorafenib投与前後でPBMCsに発現するトランスクリプトームを網羅的に解析し、Gene Ontology解析を施行した。免疫関連遺伝子では、主に免疫刺激関連がアップレギュレートし、制御性T細胞のマスター遺伝子のFOXP3など免疫抑制関連シグナルがダウンレギュレートした(図1)。

図1. Sorafenib投与後に変化するPBMCsで変化するシグナル

Immunoresponse Related Gene (Biological Process)					
Up-regulated	p-value	Hit Count in Query List	Hit Count in Genome	Hit in Query List	
inflammatory response	2.34E-04	22	486	PPARG, SCUBE1, VNN1, NCF1, CCRL2, CCL23, ASS1, FPR2, TLR2, TNFAIP6, ORM1, BMP6, MGLL, C4BPA, IL10, PTAFR, SMAD1, PTGS2, CCL4L1, HCK, HYAL2, NLRP3	
response to external stimulus	2.62E-04	43	1269	HSD11B2, ACSL1, PPARG, ABLIM3, SLC1A3, HGF, CMTM2, VLDLR, PF4, CCRL2, COL4A2, CCL23, IGFBP2, FLXNB3, CXADR, ASS1, FPR2, PLEK, ICAM1, TLR2, MYL9, SPTBN4, TNFR, LHX2, ITGA9, ITGA2B, MGLL, C4BPA, IL10, PTAFR, LPAR1, PTGS2, CACNA1D, CCL4L1, HCK, CMTM1, SRGAP1, SPARC, HYAL2, LCN2, SEMA3C, GDF7, NLRP3	
response to lipopolysaccharide	2.94E-04	13	213	ABCA1, VLDLR, MAOB, IRAK3, ASS1, ICAM1, TLR2, IL10, PTGIR, PTGS2, HCK, SPARC, LCN2	
chemotaxis	3.06E-04	25	599	ABLM3, HGF, CMTM2, PF4, CCRL2, COL4A2, CCL23, PLXNB3, CXADR, FPR2, MYL9, SPTBN4, TNFR, LHX2, ITGA9, ITGA2B, IL10, PTAFR, LPAR1, CACNA1D, CCL4L1, CMTM1, SRGAP1, SEMA3C, GDF7	
defense response	3.15E-04	39	1122	IL1RL2, PPARG, SCUBE1, HP, VNN1, NCF1, CLU, IRAK3, COLEC12, CCRL2, CLEC4D, CCL23, AP1M2, CXADR, ASS1, FPR2, TREM1, ICAM1, DAPK1, KIR2DL4, TLR2, TNFAIP6, ORM1, BMP6, VSIG4, BPI, MGLL, C4BPA, IL10, PTAFR, SMAD1, PTGS2, CCL4L1, HCK, CD5L, HYAL2, LCN2, IFNL1, NLRP3	
cellular response to lipopolysaccharide	4.05E-04	8	91	ABCA1, VLDLR, ASS1, ICAM1, TLR2, IL10, HCK, LCN2	
immune response	6.72E-04	37	1087	IL1RL2, PPARG, CLEC4E, HLY, VNN1, NCF1, CLU, PF4V1, PF4, IRAK3, COLEC12, CLEC4D, CCL23, AQP9, EBI3, CXADR, ASS1, TREM1, ICAM1, DAPK1, KIR2DL4, TLR2, ITGAD, BMP6, VSIG4, BPI, IGSF6, C4BPA, IL10, PTAFR, CCL4L1, HCK, KULBP3, LCN2, SEMA3C, IFNL1, NLRP3	
Down-regulated					
negative regulation of secretion	1.03E-04	10	123	ADRA2B, CNR1, RSAD2, FST, RGCC, INHBA, EDN2, FOXP3, DRD4, DRD3	
cellular response to interferon-alpha	1.24E-04	3	6	IFIT3, IFIT2, AXL	
negative regulation of cell communication	6.25E-04	26	697	CXXC4, FGFR3, GF9, KIF26A, CISH, RGS9BP, HEYL, ENPP1, LZTS1, RAPGEF4, DDIT4L, GLI3, RGS7, DAB1, ROR2, RGS1, FST, MESP1, NRARP, SHANK3, DEPTOR, DUSP8, NBL1, DUSP4, DRD3, ZNF366	
negative regulation of protein secretion	6.63E-04	5	38	RSAD2, RGCC, FOXP3, DRD4, DRD3	
negative regulation of response to stimulus	9.61E-04	28	796	CXXC4, FGFR3, GF9, FOXJ1, KIF26A, CISH, RGS9BP, HEYL, ENPP1, LZTS1, CCL2, IFIT1, DDIT4L, GLI3, RGS7, DAB1, ROR2, RGS1, FST, MESP1, NRARP, FOXP3, DEPTOR, DUSP8, NBL1, DUSP4, DRD3, ZNF366	
negative regulation of cell activation	1.57E-03	8	117	FOXJ1, CNR1, PDGFRA, AXL, GLI3, NRARP, INHBA, FOXP3	
negative regulation of immune system process	1.83E-03	10	177	FOXJ1, CNR1, CCL2, IFIT1, AXL, GLI3, NRARP, INHBA, FOXP3, NBL1	

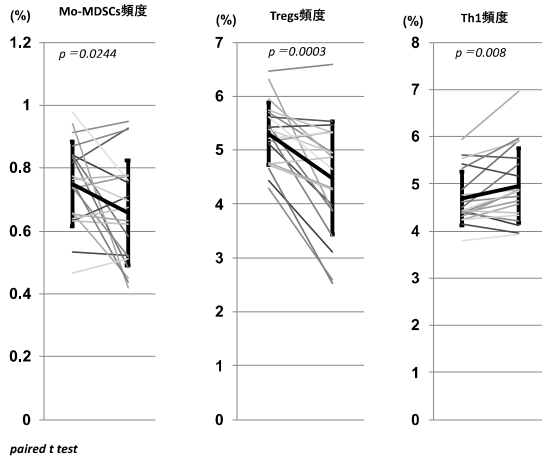
B. マルチカラーフローサイトメトリーにて Sorafenib 投与前後の各種免疫細胞分画を解析した (図2)。

図2. マルチカラーFACSを用いた免疫細胞解析



明瞭に MDSCs や Tregs、Th1 細胞の頻度解析を行うことが可能であった。

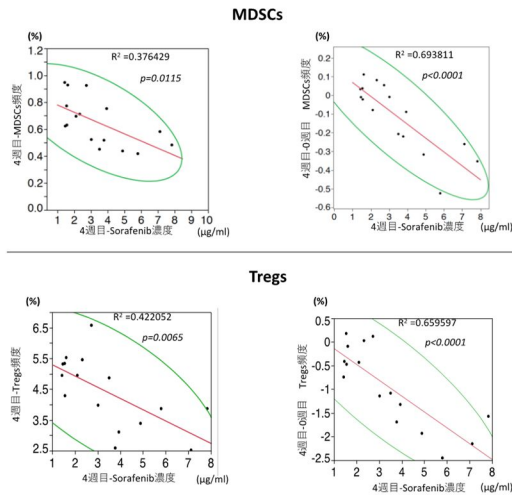
図3: Sorafenib投与前後における免疫細胞頻度の比較



Sorafenib 投与前後において免疫抑制系の細胞である Mo-MDSCs と Tregs 頻度は有意に低下し、腫瘍免疫にポジティブに働く Th1 細胞頻度は有意に増加した (図 3)。

C. 次に Sorafenib 投与 4 週目の血中濃度と 4 週目の MDSCs と Tregs 頻度、4 週目-0 週目の MDSCs と Tregs 頻度を解析した (図 4)。結果、4 週目の MDSCs と Tregs 頻度は、4 週目の Sorafenib 濃度に逆相関することが明らかとなった。また、4 週目の頻度から 0 週目の頻度を引いた、変化頻度と相関をとると、さらにこの逆相関が強まることが明らかとなった。

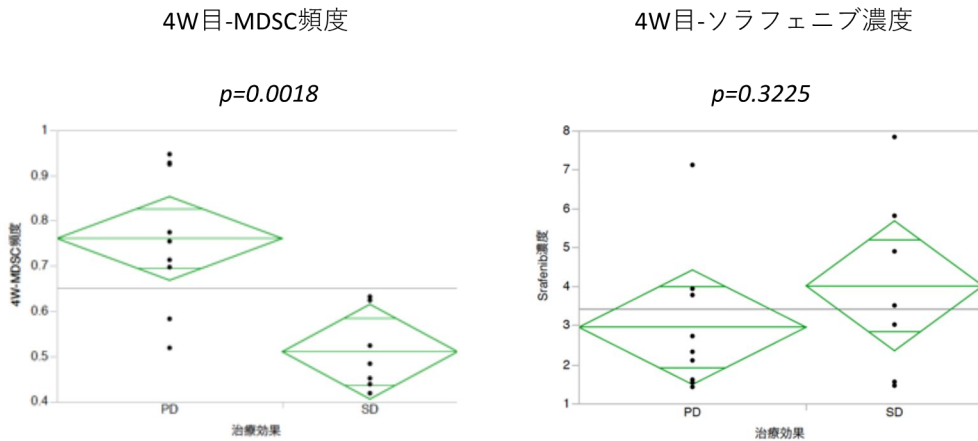
図4: Sorafenib投与4週目のSorafenibの血中濃度とMDSCs頻度の相関



D. 次に Sorafenib 治療 4 週目での Sorafenib 血中濃度と治療効果の解析と MDSCs 頻度と治療効果の解析を行なった結果、治療効果が良好な群 (SD 群) で治療効果が不良な群 (PD 群) と比較して MDSCs 頻度は有意に低いことがわかった

($p = 0.0018$)。一方で、ソラフェニブ血中濃度は有意差を認めなかった (図 5)。

図5: 治療効果とMDSCs頻度、Sorafenib濃度



A. 肺癌に Nivolumab と pembrolizumab を使用による肝障害のリスク因子の単変量、多変量解析を施行した結果、抗核抗体陽性がリスク因子として抽出された (図 6)。

図6: NivolumabとPembrolizumab使用による肝障害のリスク因子の単変量、多変量解析

Possible risk factors of iCI-related hepatitis								
	Nivolumab without iCI-related hepatitis (Without ALT elevation)		Nivolumab with iCI-related hepatitis (With ALT elevation)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
					P value	HR	95%CI	P value
Age (Average)	69.9		68.9		n.s.	0.997	0.962-1.033	p=0.8550
Sex (Male/Female)	(82/26)		(65/13)		n.s.	1.504	0.691-3.271	p=0.3037
Anti-nuclear antibody (positive/negative)	(22/86)		(29/49)		p=0.0112	2.133	1.085-4.194	p=0.0281
Anti-mitochondria antibody (positive/negative)	(3/105)		(2/76)		n.s.	1.188	0.181-7.925	p=0.8513
IgG average (SD)	1362 (475)		1424 (508)		n.s.	1	0.999-1.000	p=0.7687
IgM average (SD)	83.5 (45.7)		87.6 (51.5)		n.s.	1	0.994-1.007	p=0.9011
SD means standard deviation.								
	Pembrolizumab without iCI-related hepatitis (Without ALT elevation)		Pembrolizumab with iCI-related hepatitis (With ALT elevation)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
					P value	HR	95%CI	P value
Age (Average)	72.1		64.6		p=0.0121	0.896	0.829-0.967	p=0.0050
Sex (Male/Female)	(31/10)		(22/3)		n.s.	2.332	0.312-17.42	p=0.4091
Anti-nuclear antibody (positive/negative)	(5/36)		(12/13)		p=0.0013	7.834	1.743-35.21	p=0.0073
Anti-mitochondria antibody (positive/negative/unknown)	(1/40)		(0/25)		n.s.	n.s.	n.s.	p=0.9998
IgG (SD)	1516 (463.5)		1572 (658.4)		n.s.	1	0.999-1.001	p=0.8654
IgM (SD)	86.6 (42.2)		93.4 (33.8)		n.s.	0.986	0.863-1.008	p=0.2166
SD means standard deviation.								

B. iCI 使用による肝障害の病理所見の特徴について解析を行なった結果、AIH や古典的な DILI による肝障害に比較して、granuloma を有する症例が有意に多く、CD8 陽性細胞の頻度が有意に多かった (図 7)。

図7: PD-1抗体使用による肝障害の病理学的特徴

Case	Age/Sex	Drug	Clinical grading	Portal inflammation	lobular inflammation	Necrosis	Fibrosis	B/T ratio (CD20/CD3)	CD4/CD8 ratio	CD138/CD3 ratio	micro-granuloma	macro-granuloma
1	69/M	Nivolumab	G1	0	1	1	1	0.016	0.96	0.051	+	
2	63/M	Nivolumab	G1	0	1	1	1	0.1	1.5	0.025	+	
3	62/M	Nivolumab	G1	1	1	1	1	0.057	2.12	0	+	
4	72/M	Nivolumab	G1	1	1	1	1	0	0.27	0.079		
5	31/F	Nivolumab	G1	0	1	0	1	0	0.27	0		
6	63/F	Nivolumab	G1	1	2	1	1	0.032	0.94	0.048	+	
7	69/M	Pembrolizumab	G1	1	2	2	1	0.018	0.1	0	+	
8	63/M	Pembrolizumab	G2	1	2	1	1	0	2.2	0.063	+	
9	74/M	Pembrolizumab	G2	2	1	1	1	0.089	0.51	0.071	+	
10	72/M	Pembrolizumab	G2	2	1	1	2	0.047	0.26	0.075	+	
11	73M	Pembrolizumab	G2	1	1	1	1	0	0.73	0.031	+	
12	79/F	Nivolumab	G3	2	2	2	2	0.027	0.83	0.04	+	
13	88/F	Nivolumab	G3	3	3	2	2	0.029	0.56	0.086	++	
14	59/M	Nivolumab	G3	2	2	1	1	0	0.11	0	+	
15	73/M	Pembrolizumab	G3	2	3	2	3	0.07	0.16	0.078		+
16	57/M	Pembrolizumab	G3	2	3	3	3	0.023	0.71	0.023	+	
17	77/M	Nivolumab	G4	3	3	3	4	0.11	0.85	0.087		+
18	76/F	Nivolumab	G4	3	3	3	3	0	0.062	0.036	+	
							Median	0.024	0.63	0.044		
19	68/M	AIH		3	2	2	2	0.053	2.45	0.21	+	
20	67/F	AIH		2	2	2	2	0.21	1.89	0.41		
21	41/F	AIH		3	3	2	3	0.094	1	0.083		
							Median	0.094	1.89	0.2		
22	79/M	DILI		2	3	2	3	0.19	0.9	0.64		
23	68/F	DILI		2	3	2	2	0.2	1.26	0.4		
24	57/F	DILI		3	3	3	2	0.05	1.08	0.17		
							Median	0.2	1.08	0.4		

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fukuda R, Sugawara S, Kondo Y.	4. 巻 59(18)
2. 論文標題 Immune Checkpoint Inhibitor Can Reduce HCV-RNA without Liver Damage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2245-2248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3726-19.	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 Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Tanaka Y, Shinkai N, Okuse C, Kang JH, Matsui T, Miyase S, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Kanda T, Enomoto M, Yamada R, Hiramatsu N, Saito S, Takaguchi K, Ito K, Masaki T, Morihara D, Tsuge M, Chayama K, Ikeda F, Kagawa T, Kondo Y, Murata K, Tanaka E.	4. 巻 55(10)
2. 論文標題 Pilot study of tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon-alpha 2a add-on therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 977-989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01707-6.	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 Hidaka I, Enomoto M, Sato S, Suetsugu A, Matono T, Ito K, Ogawa K, Inoue J, Horino M, Kondo Y, Sakaida I, Korenaga M.	4. 巻 60(3)
2. 論文標題 Establishing Efficient Systems through Electronic Medical Records to Promote Intra-hospital Referrals of Hepatitis Virus Carriers to Hepatology Specialists: A Multicenter Questionnaire-based Survey of 1,281 Healthcare Professionals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 337-343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4748-20.	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 Kondo Y, Iwasa M, Kawaratani H, Miyaaki H, Hanai T, Kon K, Hirano H, Shimizu M, Yoshiji H, Okita K, Koike K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Proposal of Stroop test cut-off values as screening for neuropsychological impairments in cirrhosis: A Japanese multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	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/hepr.13629.	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 近藤泰輝、福田遼	4. 巻 61(3)
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害剤を使用した際の肝機能障害の特徴	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 97-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 近藤泰輝 福田遼	4. 巻 35(3)
2. 論文標題 肝細胞癌 (HCC) 腫瘍マーカー	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 329-332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 近藤泰輝 諸沢樹	4. 巻 35(13)
2. 論文標題 肝硬変合併症の診断と治療 (1) 肝硬変の腹水治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床消化器内科	6. 最初と最後の頁 1543-1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kondo Yasuteru, Kogure Takayuki, Ninomiya Masashi, Fukuda Ryo, Monma Norikazu, Ikeo Kazuho, Tanaka Yasuhito	4. 巻 9
2. 論文標題 The reduction of miR146b-5p in monocytes and T cells could contribute to the immunopathogenesis of hepatitis C virus infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-49706-9	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 Murai Kazuhiro, Hikita Hayato, Kai Yugo, Kondo Yasuteru, Fukuoka Makoto, Fukutomi Keisuke, Doi Akira, Yamai Takuo, Nakabori Tasuku, Fukuda Ryo, Takahashi Takeshi, Miyakawa Kei, Suemizu Hiroshi, Ryo Akihide, Yamada Ryoko, Kodama Takahiro, Sakamori Ryotaro, Tatsumi Tomohide, Takehara Tetsuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Hepatitis C virus infection suppresses hepatitis B virus replication via the RIG-I-like helicase pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-020-57603-9	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 近藤泰輝、福田遼	4. 巻 61
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害剤を使用した際の肝機能障害の特徴	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 肝臓	6. 最初と最後の頁 97-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 近藤泰輝、福田遼	4. 巻 47
2. 論文標題 肝細胞癌治療における肝動注療法の最先端 Cutting edge of hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kozumi K, Kodama T, Murai H, Sakane S, Govaere O, Cockell S, Motooka D, Kakita N, Yamada Y, Kondo Y, Tahata Y, Yamada R, Hikita H, Sakamori R, Kamada Y, Daly KA, Anstee MQ, Tatsumi T, Morii E, Takehara T	4. 巻 74(5)
2. 論文標題 ranscriptomics Identify Thrombospondin-2 as a Biomarker for Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 2452-2466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.31995.	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 Matsui T, Hamada TS, Naito Y, Nojima M, Iio E, Tamori A, Kubo S, Ide T, Kondo Y, Eguchi Y, Komori A, Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Kimura K, Hiasa Y, Ochiya T, Naiki A, Takahashi S, Tanaka Y	4. 巻 52(1)
2. 論文標題 Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in non-viral hepatocellular carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 93-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13674.	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 Kondo Y, Akahira J, Morosawa T, Toi Y, Endo A, Satio H, Endo M, Sugawara S, Tanaka Y	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Anti-nuclear antibody and a granuloma could be biomarkers for iCIIs-related hepatitis by anti-PD-1 treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-07770-8.	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 Kawaratani H, Kondo Y, Tatsumi R, Kawabe N, Tanabe N, Sakamaki A, Okumoto K, Uchida Y, Endo K, Kawaguchi T, Oikawa T, Ishizu Y, Hige S, Takami T, Terai S, Ueno Y, Mochida S, Takikawa Y, Torimura T, Matsuura T, Ishigami M, Koike K, Yoshiji H	4. 巻 11(6)
2. 論文標題 Long-term efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy: A multicenter retrospective study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	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) 10.3390/jcm11061571.	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 Ohira H, Takahashi A, Zeniya M, Abe M, Hino AT, Joshita S, Takaki A, Nakamoto N, Kang JH, Suzuki Y, Sogo T, Inui A, Koike K, Harada K, Nakamoto Y, Kondo Y, Genda T, Tsuneyama K, Matsui T, Tanaka A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Clinical Practice Guidelines for Autoimmune Hepatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	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) なし	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10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 近藤泰輝、福田遼、田中靖人
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害剤による肝障害の病理学的特徴
3. 学会等名 日本肝臓学会総会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤泰輝
2. 発表標題 肝癌の局所治療とその戦略-総括-
3. 学会等名 日本肝臓学会総会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤泰輝、福田遼、田中靖人
2. 発表標題 DAA治療前後の経時的肝生検による線維化改善に関わるマーカーの探索
3. 学会等名 日本肝臓学会総会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤泰輝
2. 発表標題 肝癌治療の選択肢を広げるための方策-血小板数に着目して-
3. 学会等名 JDDW2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤泰輝、福田遼、田中靖人
2. 発表標題 Drug-Eluting-Beads-HAIC療法とアブレーション治療を主力とした進行肝癌の局所治療の検討
3. 学会等名 第43回 日本肝臓学会東部会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤泰輝、福田遼
2. 発表標題 分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬による肝障害：ワークショップ4
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 近藤泰輝、福田遼
2. 発表標題 進行肝細胞癌におけるレンパチニブ治療の 位置づけと投与法の工夫
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 近藤泰輝、福田遼、坂元亨宇
2. 発表標題 肝生検組織を用いたDAA治療前後での肝線維化の検討
3. 学会等名 JDDW 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuteru Kondo, Ryo Fukuda, Junichi Akahira, Mareyuki Endoh, Shunichi Sugawara, Yasuhito Tanaka4
2. 発表標題 Anti-nuclear antibody and the CD8/CD4 ratio in the liver could be biomarkers for liver damage induced by anti-PD-1 treatment
3. 学会等名 AASLD Annual meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤泰輝
2. 発表標題 肝細胞癌の集学的治療における癌局所療法の役割と今後の展望
3. 学会等名 第41回日本癌局所療法研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 近藤泰輝、福田遼	4. 発行年 2019年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 4
3. 書名 レンパチニブによる肝細胞癌治療: 実臨床におけるレンパチニブ治療の効果と副作用の検討 -免疫学的効果より安全な使用法を模索する-	

1. 著者名 近藤 泰輝, 福田 遼, 永江 真也, 遠藤 希之, 赤平 純一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本メディカルセンター	5. 総ページ数 4
3. 書名 臨床消化器内科: 免疫チェックポイント阻害薬を使用している患者の肝障害	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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