

脂肪肝患者におけるTTvirus感染について

久留米大学第二内科 佐田 通夫
共同研究者：同 先端癌治療研究センター
村島史朗、上野隆登
同 井出達也、神代龍吉

目 的

脂肪肝の原因は主に代謝異常（糖尿病、肥満、高脂血症）が原因と考えられるが、脂肪肝でも血清トランスアミナーゼが高値を示すものとそうでないものが存在する。また肝病理所見において強い炎症を伴ういわゆるSteatohepatitisを示すような特殊なものも存在しており、特にこの様な脂肪肝において未知の感染症が影響している可能性が考えられる1) 2)。また最近発見されたTT virusは輸血後肝炎等において炎症の原因となっている可能性が指摘されている3) 4)。そこで今回我々は、脂肪肝とTTvirus感染の関連について検討した。

対象及び方法

1) 1994年から1999年に久留米大学病院消化器病センターを受診しエコー検査を受けた患者のうちB型、C型肝炎、自己免疫性肝炎、血液生化学検査および病歴においてアルコール性肝障害が否定され、かつ脂肪肝が認められた患者84人についてAST,ALT,TTT,ZTT等の血液検査と-40度保存血清よりTTV-DNA PCR法（第一世代）を用いた測定を行った。

2) 2群間の検定はMannWhitney-U-Testにて行った。

結 果

脂肪肝と診断された84人の患者中8人（9.5%）においてTTvirus陽性であった。AST,ALT,TTT,ZTT値は、TTvirus陽性脂肪肝、TTvirus陰性脂肪肝でそれぞれAST（37.4、40.1 IU/dL） $p=0.32$ 、ALT（51.4、52.6 IU/dL） $p=0.20$ 、TTT（4.0、4.5 IU/dL） $p=0.88$ 、ZTT（8.5、8.1 IU/dL） $p=0.98$ でありいずれも有意差は観察されなかった。

考察及び結語

脂肪肝と診断された84人の患者中8人（9.5%）がTTvirus陽性であり、今回使用した検出方法の健常人における陽性率とほぼ同率であった事よりTTvirus感染が脂肪肝の発生を高めているとは考えにくいと思われた。またAST,ALT,TTT,ZTT値は、TTvirus陰性脂肪肝、TTvirus陽性脂肪肝においていずれも有意差がみられなかった事より脂肪肝においてTTvirusの感染はAST,ALT,TTT,ZTT値に影響を及ぼしていないと考えられた。

参考文献

1. Diehl AM, et al : Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 19(2) : 221-9, 1999
2. Lonardo A, et al : Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going?. *Dig Dis.* 17(2) : 80-9, 1999
3. Nishizawa T, et al : A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 241 : 92-7, 1997
4. Okamoto H, et al : Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Res.* 10 : 1-16, 1998

若年者におけるTTV感染

信州大学第二内科 清澤 研道
共同研究者：田中栄司、折井幸司

目 的

TTVウイルス (TTV) は新しい肝炎ウイルスの候補として発見された、一本鎖、マイナス鎖のDNAウイルスである。感染経路としては、血液を介した感染の他、経口的感染の存在も示唆されている。TTV感染の意義については、これまでウイルス学的、疫学的、臨床的に調査されて来たが、十分に明らかにされたとは言えない。今回、若年者におけるTTV感染の様式および臨床的意義を疫学のおよび遺伝子学的に検討したので報告する。

対象・方法

対象は、C型肝炎多発地域1993年検診受診者の成人200名 (男82、女118、年齢18-84歳) と若年者63名 (男37、女26、年齢6-17歳)、およびコントロール地域1993年検診受診者の成人200名 (男49、女151、年齢26-89歳) と若年者79名 (男36、女43、年齢6-17歳) である。

TTV DNAはOkamotoらの報告した第二世代プライマーを用い、semi-nested PCR法で測定した。TTV遺伝子型はVIRGEN TTV genotype kitを用い判定した。塩基配列はPCR産物を用いDye-terminator法で決定した。C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体は第二世代のキットを用い測定した。

成 績

表1に、C型肝炎多発地域とコントロール地域におけるHCV抗体とTTV DNA陽性率を示した。これまでの報告のように、成人でのHCV抗体陽性率は多発地域でコントロール地域に比較し有意に高く (31% vs. 1%)、若年者での

感染率は両地域とも0%で低率であった。TTV DNA陽性率は、成人では多発地域58%、コントロール地域43%であり、多発地域が有意に高かったが、若年者では前者22%、後者28%であり、差はみられなかった。両地域とも若年者の陽性率は成人のそれに比較し有意に低率であった。

若年者におけるTTV感染者と非感染者での肝機能検査値の比較を表2に示した。多発地域、コントロール地域ともにTTV感染の有無による平均AST値、ALT値、ZTT値に有意の差はみられなかった。

1989年から1993年にかけて毎年 (1991年を除く) 検診を受診した20名の若年者のTTV感染状況を図1に示した。観察を開始した1989年にTTV感染がみられたのは5名で、この内4名は経過中にウイルス血症が消失した。新規感染がみられたのは4名で、残りの11名ではTTV感染はみられなかった。次に、TTV新規感染の観察された4名のALT値の推移を検討した (図2)。年一回の検診時の検査であるが、いずれの人もTTV新規感染に伴うALT値の上昇は観察されなかった。

TTV家族内感染の検討成績を表3に示した。夫婦間では、発端者のTTV感染の有無にかかわらず配偶者でのTTV感染率に差はみられなかった。親子間では、母親がTTV感染陽性の場合児での感染率が有意に高い傾向がみられたが (50% vs. 10%)、父親の場合は差はみられなかった (25% vs. 25%)。

今回対象とした中の1家系では、三代にわたる7名全員でTTV感染が観察された (図3)。この7名についてTTV遺伝子配列およびアミノ酸配列を比較したところ (図4)、長女を除く5名が母親の株2と極めて高い相同性を示し、同じ株のTTVに感染していることが示唆された。長女については、母親の株2と核酸レベルで54%、アミノ酸レベルで75%の相同性であり、異なったTTV株であると判断される。この家系でのTTV感染を経時的に検討した成績

表1. HCV抗体とTTV DNA陽性率の比較

	C型肝炎多発地域	コントロール地域	P
HCV 抗体	(n=200)	(n=200)	
成人例	31%	1%	<0.001
若年者	0%	0%	
	P<0.001		>0.2
TTV DNA			
成人例	58%	43%	0.004
若年者	22%	28%	
	P<0.001	P=0.03	>0.2

表2. 若年者におけるTTV感染と肝機能検査値

肝機能検査	C型肝炎多発地域		コントロール地域	
	TTV (+) n=14	TTV (-) n=49	TTV (+) n=22	TTV (-) n=57
AST (U/L)	24.9 ± 13.2	24.1 ± 7.4	24.0 ± 7.2	24.4 ± 5.5
ALT (U/L)	17.4 ± 16.8	17.4 ± 14.9	15.9 ± 4.7	15.1 ± 6.3
ZTT (KU)	7.4 ± 3.4	5.8 ± 3.3	5.8 ± 1.9	6.5 ± 2.3

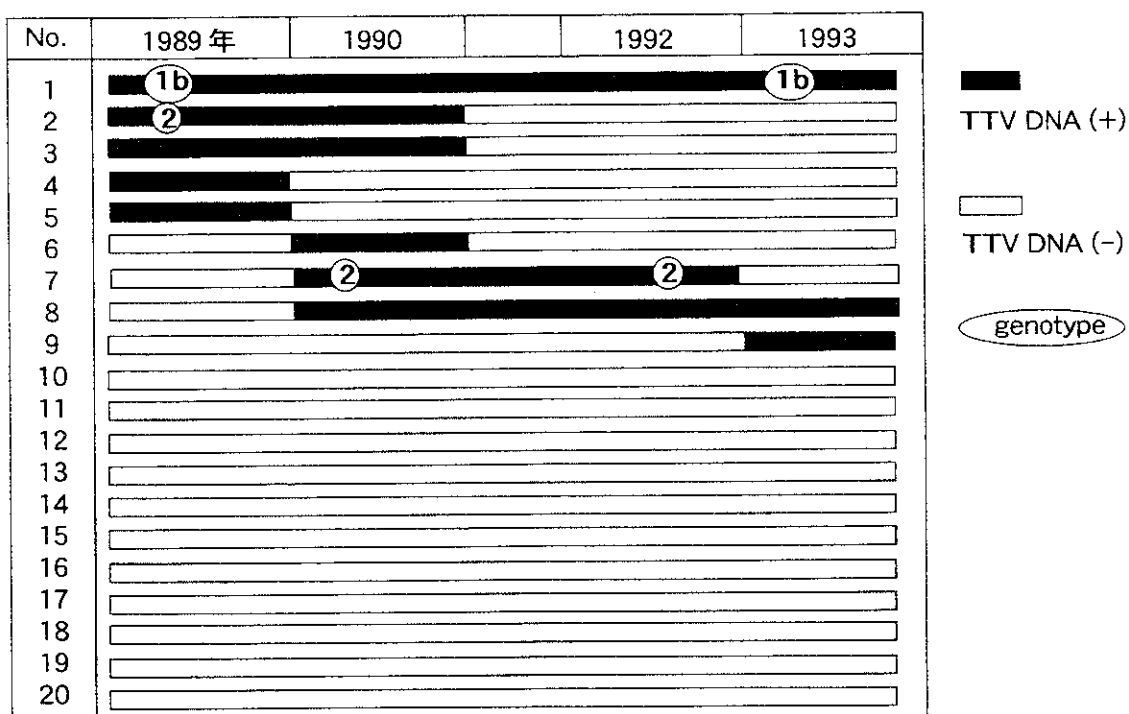


図1. 若年者におけるTTV感染の経時的推移

を図5に示す。1989年の時点では母親のみが感染していたが、1990年には次女と長男が感染し、1993年には祖父、祖母、父が感染した。母親は1992年の時点で一旦TTV DNA陰性化したのが1993年には再度陽性となっている。1992年の時点でTTV DNAが検出感度以下になったのか、または感染が一旦消失し再感染したのかは不明である。

考 案

成人でのTTV感染率はC型肝炎多発地域でコントロール地域に比較して高い傾向がみられた。この成績はHCVとTTVが関連して感染した可能性も示唆するが、それぞれの地域のTTV感染率は58%と43%であり、コントロール地域でもかなり高率であるので、HCVとの関連だけでは説明はできない。若年者でのTTV感染率は両地域で差はなく22%と28%であった。また、両地域とも若年者でのTTV感染率成人に比較して低率であり、これまでの報告と一致する成績であった。

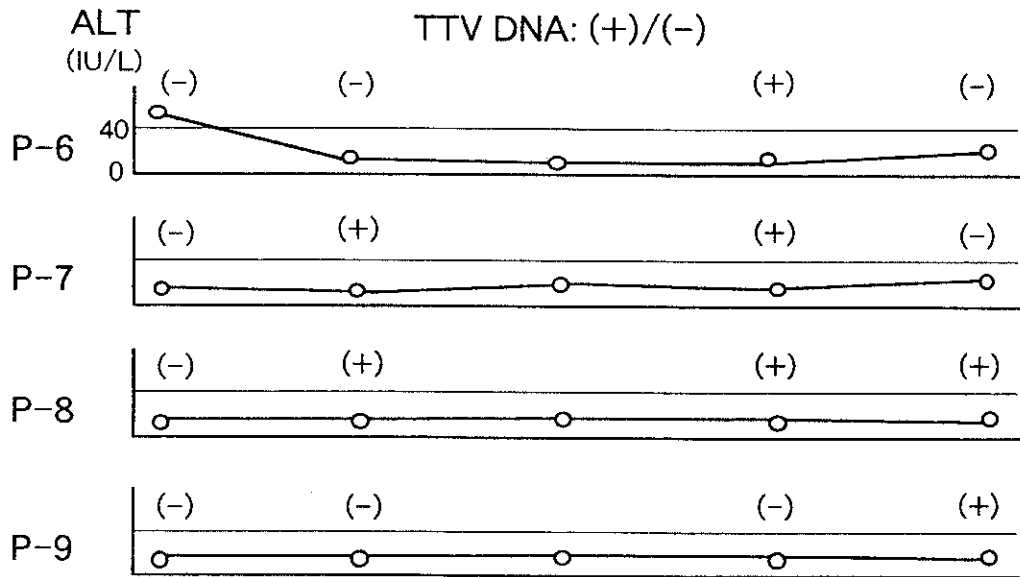


図2. TTV新規感染を認めた4例でのALT値の推移

表3. TTV家族内感染

・ 夫婦間	発端者 (+)	→	配偶者 (+)	57% (8/14)] N.S.
	発端者 (-)	→	配偶者 (+)	35% (6/17)	
・ 親子間	母 (+)	→	児 (+)	50% (4/8)] P=0.022
	母 (-)	→	児 (+)	10% (3/31)	
	父 (+)	→	児 (+)	25% (5/20)] N.S.
	父 (-)	→	児 (+)	25% (3/12)	

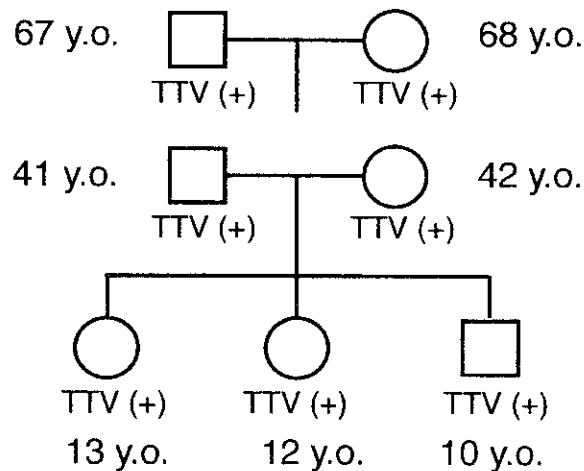


図3. TTV感染の集積がみられた1家系

	母-1	母-2	父	祖母	祖父	長女	長男	次女
母-1		85.6	85.6	85.6	85.6	53.9	85.6	85.6
母-2	96.2		100	100	100	54.2	100	99.4
父	95.0	98.4		100	100	54.8	100	99.4
祖母	95.2	100	100		100	54.2	100	98.7
祖父	96.2	100	100	100		54.2	100	99.4
長女	74.7	74.9	75.3	74.6	74.9		53.9	54.4
長男	94.2	100	100	100	100	75.3		99.4
次女	94.8	98.6	98.6	98.6	98.6	77.4	98.6	

核酸

アミノ酸

図4. TTV遺伝子配列とアミノ酸配列の比較

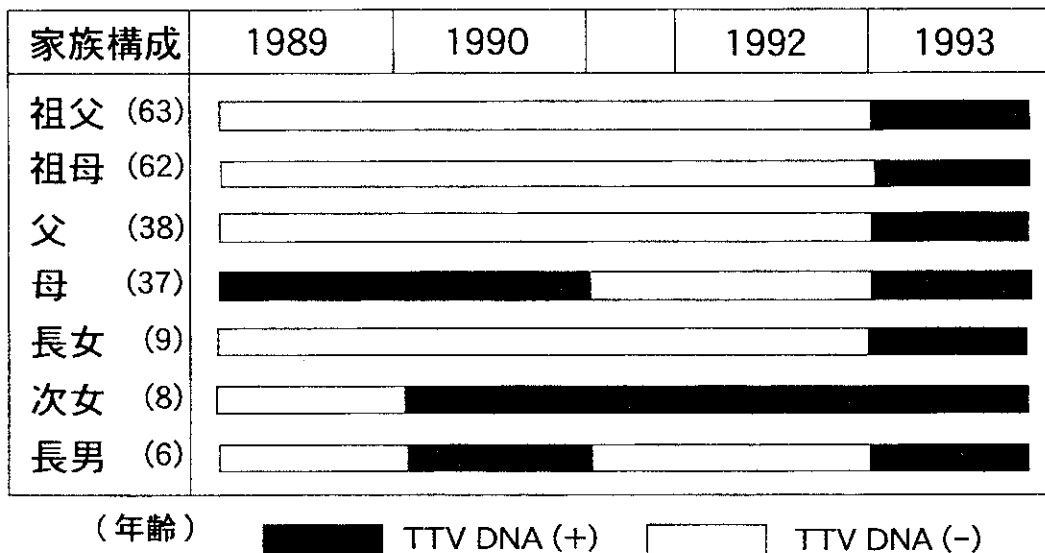


図5. 集積家系におけるTTV感染の経時的推移

若年者の検討でもTTV感染の有無によるAST、ALT、ZTT値の差はなかった。また、新規にTTVに感染した症例においても肝機能検査値の異常は観察されなかった。このことは、TTVの肝炎ウイルスとしての病原性が低いことを示唆する。しかし、今回の検討での肝機能検査値は年1回の検診で得られた値のみであり、TTVの病原性についてはさらに検討する必要がある。

20名について4年間の経時的推移をみた検討では、TTVウイルス血症が自然に消失する人や出現する人が比較的高頻度に観察された。特に、新規感染者では輸血などの明らかな感染の機会はなく、感染経路は不明である。TTV感染率が比較的高率で年齢と相関することを考慮すると、TTVの新規の感染は稀な事象ではないことが予測される。

家族内感染の検討では、夫婦間と父子間では有意の関連はなく、母子間で有意の関連がみられた。すなわち、母親がTTV陽性の場合児の感染率は50%と高く、母親が陰性の場合には10%と低率であった。この成績は、TTVは母児間で感染し易いことを示唆する。TTV感染集積家系の検討では7名中6名が同じ株のTTVに感染しており、家族内感染の可能性が示唆された。この家系の経時的観察では、母親が先に感染しており、次に次女と次男が感染し、さらに祖父、祖母、父が感染した。母親から子供に感染し易いことを考慮すると、この順番でTTVが感染していった可能性が最も高いと考えられる。長女については他の家族と異なるTTV株が感染しており、同じ家族内の感染であっても必ずしも家族内感染でないことを示す事例と言える。

結 論

1. 小児のTTV感染率はC型肝炎多発地域とコントロール地域ともに20-30%であり、成人に比較し低率であった。
2. TTV感染と肝機能異常の間に明らかな関連はみられなかった。
3. 小児のTTV感染では、自然消失や特に誘因ない新規感染が高頻度で観察された。
4. 親子でのTTV感染は、父子間よりも母子間で強い関連がみられた。
5. TTVの家族内感染が示唆された。しかし、家族内で核酸配列の明らかに異なる例も存在した。

唾液中のTTV

山梨医科大学第一内科 赤羽 賢浩

協同研究者：

同 山本 学文、内藤成子、北村敬利
井上泰輔、坂本 稔、岡田俊一
宮崎吉規

同微生物 照沼 裕、伊藤正彦

はじめに

TTVは、その発見の経緯からも血液伝搬性であることは論を待たないが、一般住民や供血者でのその保有率が比較的高率であることから、経静脈的以外にも、経口感染など他の感染経路が存在する可能性が推定されていた。また、TTVは肝臓、骨髄での増殖の可能性が強く示唆されているが¹⁾、他の増殖部位についての検討は少ない。そこで今回、上記以外の感染経路、増殖部位の可能性を検討するため、唾液中のTTVの検出を試みた。

対象並びに方法

入院、外来の肝疾患患者85例を対象とした。唾液と血清をpairで採取しTTV DNAの検出を行った。唾液および血清50 μ lよりDNAを抽出し、semi-nested PCRによりTTV DNAを検出した²⁾。唾液と血清の両者からTTVが検出された症例に関しては、10倍希釈系列を作成し、両者のTTV DNA濃度の比較を行った。また、直接法により、N22配列の一部(222bp)の塩基配列を決定し、既報のTTV genotype, subtypeとの比較から、唾液中、血清中のTTVの genotype, subtypeを決定した。併せて唾液中と血清中のTTV DNAの相同性を求めた。

成績並びに考察

対象85例中32例(38%)の唾液から、18例(21%)の血清から、TTV DNAが検出され、唾液中のTTV検出率は血清中のそれより有意に高率であった。15例(18%)では唾液と血清の両者から、17例(20%)では唾液のみから、3例では血清のみからTTV DNAが検出された(図1)。

唾液と血清の両者からTTV DNAの検出された15例のうち11例では、唾液中のTTVが血清中のその10~10000倍の高濃度を示し、血清の方が濃度が高かったのは、1例のみであった(表1)。

また、15例中12例では、TTVのgenotype, subtypeが一致し、塩基配列も96%~100%の相同性を示し、特に8例では完全に一致した。残り3例では唾液中と血清中のTTVの genotype, serotypeは相違し、塩基配列の相同性も62~87%に留まった。

以上より、TTVは経静脈的、経口的のみならず、唾液を介して感染する可能性と、唾液腺を含む口腔咽頭のどこかの組織で増殖する可能性が示唆された。また、一部の症例では、唾液中と血清中のTTV genotype, subtypeが異なっていたことは、特殊なTTV genotype, subtypeが唾液指向性である可能性も残されていると考えられた。

文 献

1. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, et al : Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatol Res* 10 : 1-16,1998

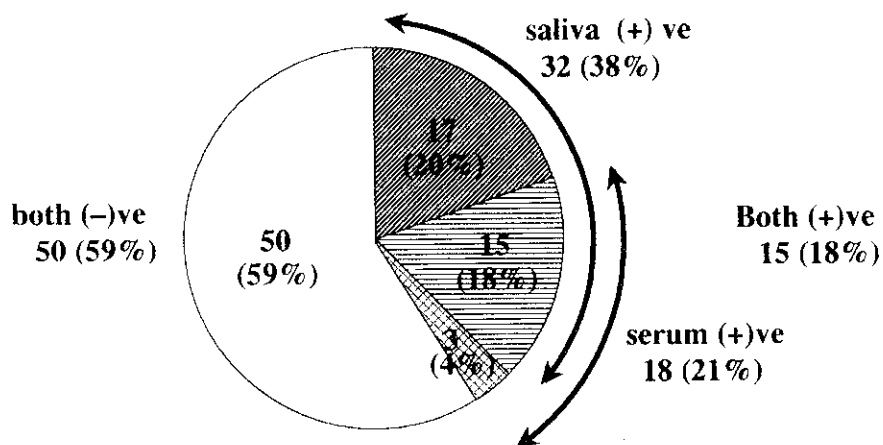


図1 Detection of TTV DNA (N=85)

表1. Titers and genotypes/subtypes of TTV in the 15 patients positive both in saliva and serum

Case	Age	Sex	Diagnosis	Saliva		Serum		Homology* (%)
				titers	genotype /subtype	titers	genotype /subtype	
1.	68	M	HCC-C	10 ⁴	1b	10 ³	1b	100
2.	53	M	LC-C	10 ⁴	1a	10 ⁰	1a	100
3.	52	F	HCC-C	10 ³	1b	10 ³	1b	100
4.	45	M	HCC-NBNC	10 ³	4	10 ¹	4	100
5.	63	M	FL	10 ³	1b	10 ¹	1b	100
6.	60	M	MLT	10 ³	1a	10 ⁰	1a	100
7.	50	M	LC-NBNC	10 ³	2c	10 ⁰	2c	99.6
8.	45	M	CH-B	10 ²	1a	10 ³	1b	87.2
9.	65	M	HCC-NBNC	10 ²	1b	10 ¹	1b	100
10.	69	M	MLT	10 ²	1a	10 ¹	1a	99.2
11.	49	M	MLT	10 ²	ND	10 ⁰	1b	84.2
12.	73	F	CH-C	10 ¹	2d	10 ⁰	1b	61.9
13.	56	M	HCC-C	10 ¹	2a	10 ⁰	2a	96.0
14.	65	M	HCC-C	10 ⁰	2c	10 ⁰	2c	100
15.	78	M	HCC-C	10 ⁰	1b	10 ⁰	1b	99.5

Abbreviations are same as table 1; * the 222bp of PCR products in saliva compared to the correspondent serum; ND, not determined

TTVに対するIFNの抗ウイルス効果

山梨医科大学第一内科 赤羽 賢浩

協同研究者:

同 俵 章夫、内藤成子、井上泰輔

坂本 稔、岡田俊一、宮崎吉規

自治医科大学予防生態 岡本宏明

はじめに

TTVはDNAウイルスとしては変異が多く、少なくとも genotype 1aでは、ORFのほぼ中央部に、100アミノ酸からなるhypervariable regions(HVRs)が存在することが明らかにされている¹⁾。一方、TTVに対してもIFNは抗ウイルス効果を示し、我々の経験ではIFNの投与により半数弱の症例でウイルスが消失した²⁾。HCVではIFN効果にHVRの多様性が関連したことから、TTVに対するIFNの抗ウイルス効果にも、HVRsの多様性が関連するか否かを検討した。

対象並びに方法

TTV genotype 1aを重感染したC型慢性肝炎11例を対象とした。11例全例で6ヶ月間のIFN投与により、TTVの陰性化を認めたが、その後も陰性を持続したresponderは3例(27%)のみであった。他の8例はTTVの再出現を認めた。Non-responder2例、responder2例につきTTVのHVRsのアミノ酸配列の多様性を検索した。TTVのHVRsの多様

性は、HVRsを含むORF1の849塩基をPCRで増幅し、PCR産物をvectorに組み込みcloningを行った。任意に8~10クローンを選択し、HVRの塩基配列を決定し、アミノ酸配列の多様性を検討した。

成績並びに考察

図1にnon-responder1例(case1)とresponder1例(case4)のHVRsのアミノ酸配列を示した。Case1では100アミノ酸のうち32アミノ酸に置換がみられ、少なくとも4種のクローンで構成されていた。一方、case4では5アミノ酸の置換がみられるが、1種類のクローンで構成されていた。

この成績は、HCVと同様、TTVに関しても、IFNの抗ウイルス効果はHVRsの多様性に依存している可能性を示唆している。

文 献

1. Nishizawa T, Okamoto H, Tsuda F, et al: Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. J Virol 73: 9604-9608,1999
2. Akahane Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, et al: Effect of interferon on a nonenveloped virus (TTV) associated with acute and chronic hepatitis of unknown etiology. J Med Virol 58: 196-200,1999

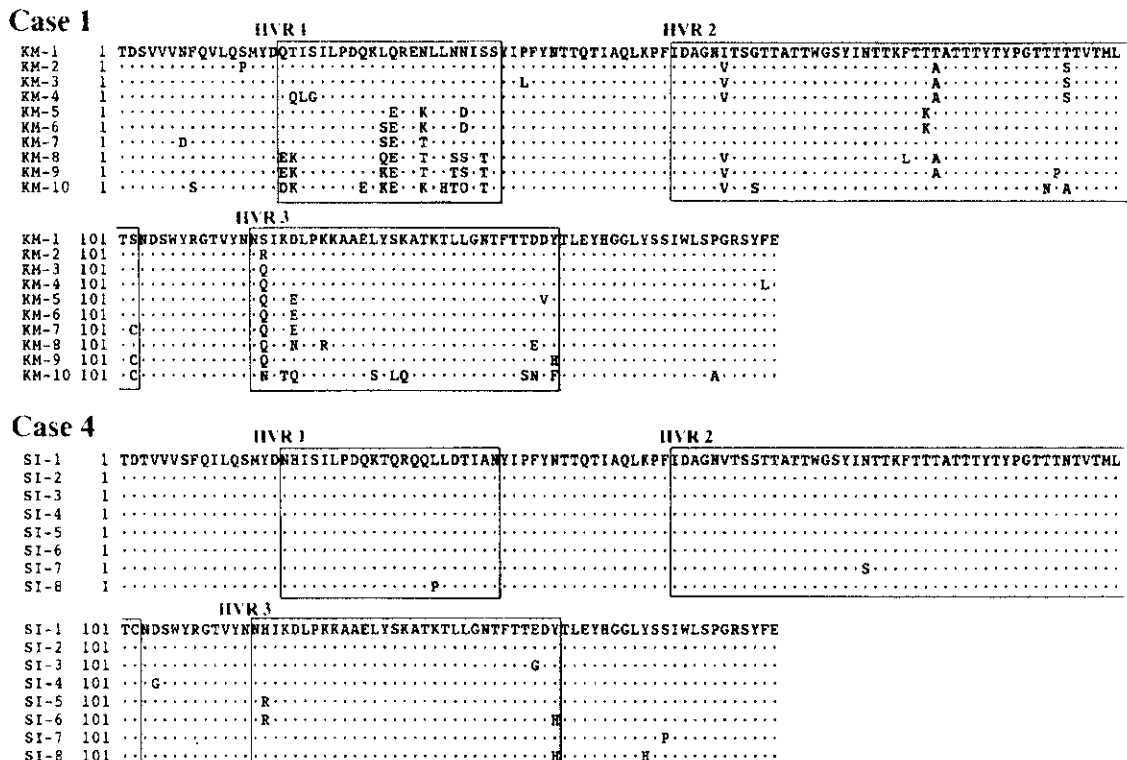


図1 Non-responder (case 1)とresponder (Case 4)のHVRsのアミノ酸配列

G型肝炎ウイルスの病原性について

虎の門病院消化器科 熊田 博光

目 的

G型肝炎ウイルス(HGV/GBV-C)は最近発見されたフラビウイルス族の1種でありGBV-A、GBV-B、GBV-C(HGV)の3種類の存在が報告されている。GBV-A、GBV-Bは感染実験に使用されたタマリンの血清から検出されたが、ヒトからのgenomeの検出の報告はまだない。GBV-C(HGV)のgenomeの検出は、最初GBV-A、またはGBV-Bに対する抗体陽性者の血清からhelicaseに相当する部位を増幅するdegenerate primerを用いたpolymerase chain reaction(PCR)によって検出された。しかし、このウイルスと肝障害の関係についての詳細は未だ明らかにされていない。最近Yoshida et al.により、検索した6例の非A、非B、非C型劇症肝炎患者のうち3例からGBV-Cのgenomeが検出されたとの報告がなされ、この疾患とウイルスとの関連が注目されている。今回我々は非A、非B、非C型、及びC型肝炎患者の血清からHGVのgenomeの検出を試み、その病原性について検討を行った。

対象、方法

対象はB型肝炎ウイルス合併感染例4例、C型肝炎ウイルス合併感染例12例、HGV単独陽性例4例である。血清は分離後-80度に保存されたものを使用した。症例はすべてHBs抗原はRIA法で、HCV抗体は第2世代の抗体で陰性を確認した症例である。HGVの検出は、guanidin法で抽出したRNAを使用し、我々が開発した5' noncoding

regionの高度保存領域に設計したprimerを使用したPCRによった。agarose gel電気泳動、ethidium bromide染色により増幅されたDNA断片の検出を行った。

成 績

HGVとB型肝炎ウイルスの合併感染例の臨床経過を図1-図3に示した。はじめの症例はe抗原陽性、DNA polymerase高値陽性のB型慢性肝炎の症例であるが、GPTは常時正常であり、異常値となることがない。2番目の症例は、e抗原陽性で、DNA-polymeraseは変動、これに伴いGPTも変動を繰り返している症例である。この症例のGPTの変動はDNA-polymeraseの増減とほぼ連動しており、肝障害はB型肝炎ウイルスによるものと考えられた。3番目の症例はB型急性肝炎で、HGVも陽性であった症例であるが、B型急性肝炎の治癒(HBs抗原の陰性化とHBs抗体の陽性化)と共にGPTは完全に正常化した。この間HGVは常時陽性であり、肝障害とGPTの上昇は無関係と考えられた。次に、インターフェロン治療を行った症例の内、HGVも陽性であった症例について検討した。図4に2回のインターフェロン治療を行った症例を示した。2回目のインターフェロンの長期投与によりHCVは陰性の状態が持続している。一方、HGVはインターフェロン投与にも拘わらず陰性化していない。しかし、GPTは正常値が持続しており、HGVの増殖がインターフェロンで完全に抑制されなくても肝障害は起きていないと考えられた。次に、インターフェロンの投与により、HCVは陰性となり、インターフェロン投与終了後も陰性が持続している症例を図5に示した。この症例は、インターフェロン投与終了後HGVは再陽性化した。しかし、GPTは全

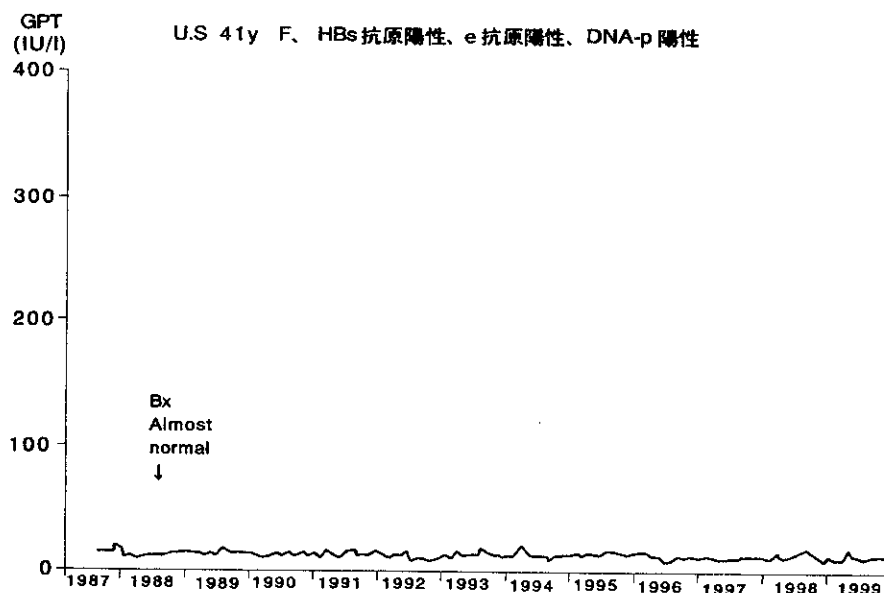


図1. HGV陽性のB型慢性肝炎で、e抗原陽性、DNA polymerase陽性、GPTの正常値が持続している症例。

く正常で経過しており、HGVの肝細胞障害は認められなかった。このようなC型肝炎の症例でHGVが重複感染していた9例について、さらに検討した。9例のインターフェロン治療例の内、HCV、HGVともに陰性化した4例ではその後のGPTは正常であった(図6)。一方、HCV、HGVのいずれかが、インターフェロン治療後に再陽性となった5例では(図7)、HCVのみが再陽性化した1例ではGPTの再上昇が見られたのに対して、HGVのみが再陽性化した4例ではGPTの再上昇は認められなかった。最

後に、HGV単独陽性でGPTの異常値が持続していた症例について、その臨床経過を図8に示した。この症例では1995年に肝生検を施行して以来、GPTの100IU/l前後の異常値が4年以上にわたって持続していた。慢性肝炎の進行が懸念されたため、再度肝生検を施行した。しかしながら、2回目の肝生検でも線維化の進展は全く認められず、HBV、HCVと異なり、HGVの単独感染では慢性肝炎から肝硬変へとといった重篤な肝組織の進展は認められなかった。

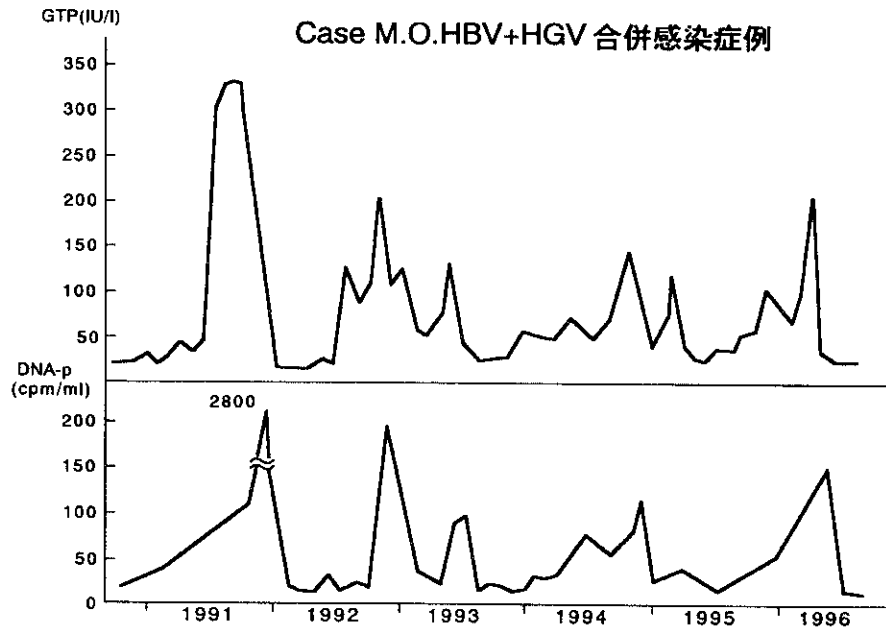


図2. e抗原陽性のB型慢性肝炎で肝障害が持続している症例。GPTの変動はDNA polymeraseの変動と良く一致している。

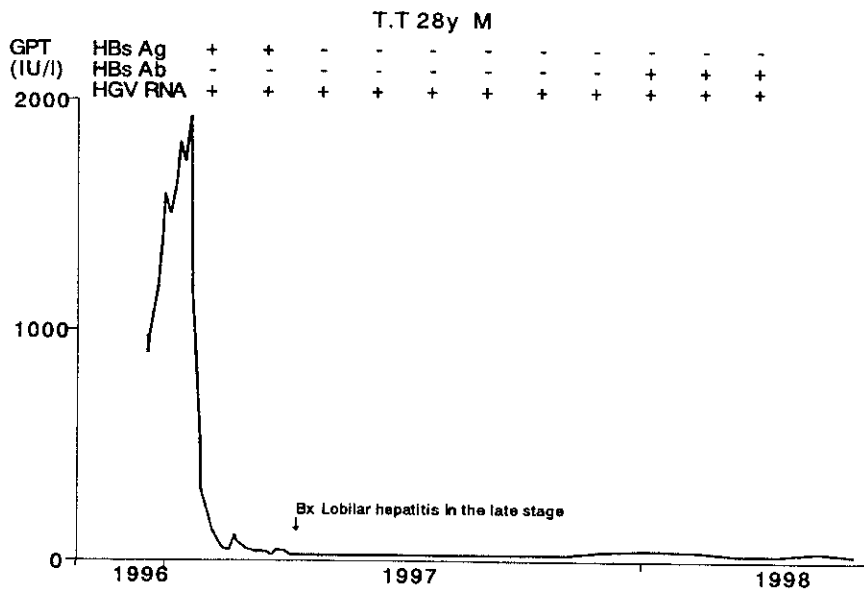


図3. HGVも陽性であったB型急性肝炎の症例の臨床経過。HBs抗原陽性からHBs抗体陽性へとseroconversionが起こり、B型肝炎は治癒したと考えられた。この間HGVは持続陽性であったが、B型肝炎治癒後にはGPTの上昇は認められない。

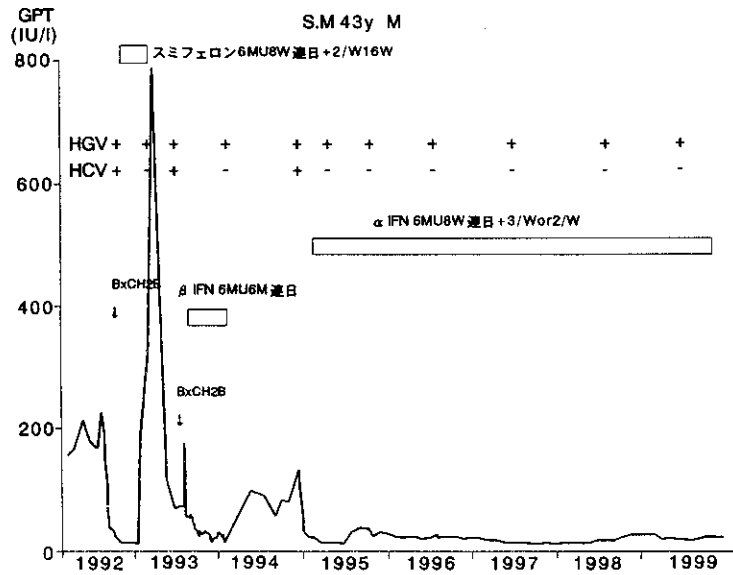


図4. インターフェロン療法を施行したHGV合併感染のあるC型慢性肝炎症例の臨床経過。インターフェロン長期投与例。

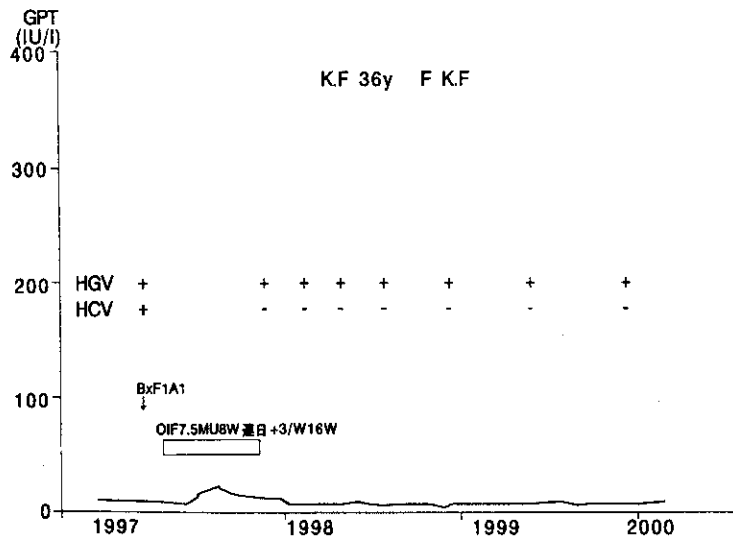


図5. インターフェロン療法によりC型肝炎が治癒した症例の臨床経過。HGVはインターフェロンにより排除されず、陽性が持続しているがGPTは全く正常で経過している。

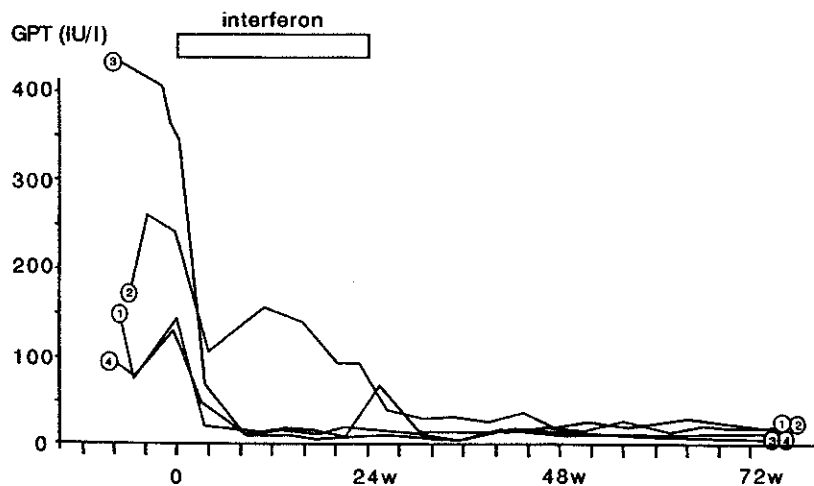


図6. インターフェロン投与後にHCV,HGVともに陰性化した4症例の臨床経過。

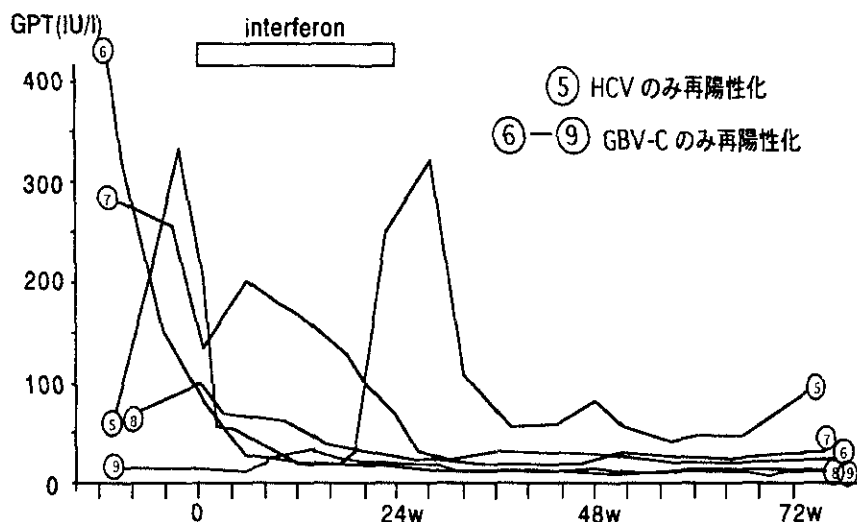


図7. インターフェロン投与後にHCVのみが再陽性化した症例(5)と、HGVCのみが再陽性化した4例の臨床経過。

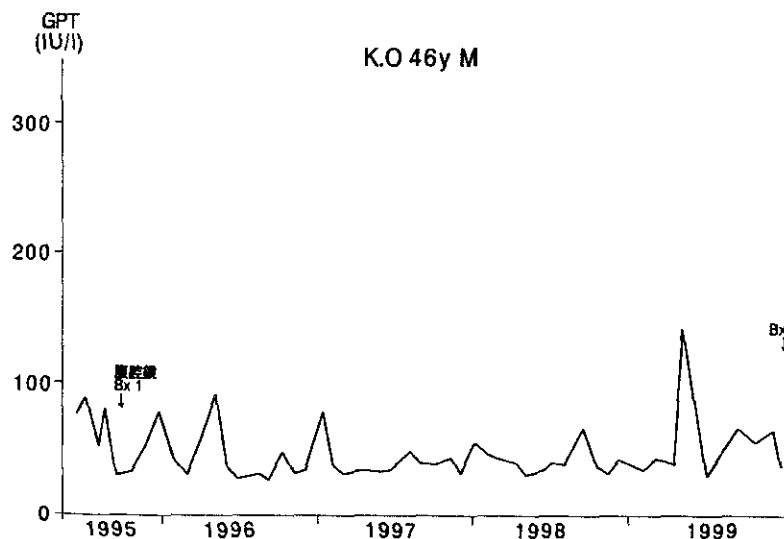


図8. HGVC単独陽性で肝障害が持続していた症例の臨床経過。

まとめ

HBV、HCVが合併感染したHGVC陽性例で認められた肝障害は、それぞれHBV、HCVに起因するものであり、HGVCの肝細胞障害性は認められなかった。また、HGVC単独陽性の症例で肝障害が持続し、HGVCによる肝細胞障害の可能性が考えられたが、線維化の進展は見られなかった。以上より、HGVCによる肝障害は軽微、あるいは無いものと考えられ、重篤な肝障害、進行性の肝障害は起こさないと考えられた。

文献

1. K Chayama, M Kobayashi, A Tsubota, I Koida,

Y Arase, Y Suzuki, S Saitoh, N Murashima, K Ikeda, K Okamoto, M Hashimoto, Y Miyano, H Koike, M Kobayashi, H Kumada :Effect of interferon therapy on viral titers in patients with chronic hepatitis C who positive for hepatitis GB virus C. J Hepatol 26:769-770,1997

2. K Chayama, J Menon, K Okamoto, M Hashimoto, A Tsubota, M Kobayashi, Y Miyano, H Koike, M Kobayashi, I Koida, Y Arase, S Saitoh, Y Suzuki, N Murashima, K Ikeda, H Kumada:Nucleotide sequence of hepatitis GB virus C. Identification of highly conserved domains in the 5' noncoding region and

detection by polymerase chain reaction. *Int Hepatol Commun*,6,225-232;1997

3. M Kobayashi, K Chayama, A Tsubota, Y Suzuki, Y Arase, I Koida, S Saitoh, N Murashima, K Ikeda, H Koike, M Hashimoto, Y Miyano, M Kobayashi, H Kumada : Hepatitis G virus infection after blood transfusion in patients with chronic liver diseases treated surgically for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 9(1):28-36,1997
4. 橋本みちえ、茶山一彰、坪田昭人、小林正宏、荒瀬康司、斉藤 聡、鯉田 勲、鈴木義之、村島直哉、池田健次、小池弘美、宮野友紀子、小林万利子、岡本 桂、熊田博光:PCR法によるGBV-C肝炎ウイルス検出法の検討。肝臓 37 (8):466-467,1996
5. 橋本みちえ、茶山一彰、坪田昭人、小林正宏、鈴木義之、荒瀬康司、斉藤 聡、鯉田 勲、村島直哉、池田健次、小池弘美、宮野友紀子、高木公子、小林万利子、岡本 桂、熊田博光 :GBV-C肝炎ウイルスの定量系の検討。肝臓 37(11):665-666, 1996