

ある。

今回、一般健常人の約 10%弱で IgG 型 HEV 抗体が検出された。この比率は、A 型肝炎症例、B 型急性肝炎症例での検出率とほぼ同一であり、山梨県在住者の 10%弱が HEV 感染既往を有すると考えられた。A 型肝炎と異なり、加齢とともに HEV 抗体が上昇する傾向はなく、男性が女性の 2~2.5 倍の陽性率を示すことが明らかになったが、職業、HBs 抗原、HCV 抗体の保有等とも関連なく、今後 zoonosis を含め、感染経路の解明が急務である。

### E. 結論

E 型肝炎では、IgM 型 HEV 抗体は 3~4 ヶ月で陰性化するが、IgG 型 HEV 抗体は 2 週間で著しい高値を示し、少なくとも 1 年間以上持続するものと考えられた。また、A 型肝炎の一部では、IgG 型 HEV 抗体が中等度の高値を示し、A 型肝炎に伴う液性抗体産生の亢進を反映しているものと考えられた。一般健常人の 10%弱は HEV 感染の既往を有し、男性は女性の約 2 倍の抗体保有率を示した。年齢分布、職業、HAV 抗体保有とも関連なく、今後 zoonosis を含めた感染経路の解明が急務である。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto M: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J Clin Microbiol 40: 3209-3218, 2002

#### 学会発表

- 1) 三浦美香、坂本 稔、城崎輝之、澤田威生、北村敬利、俵 章夫、若宮 稔、岡田俊一、赤羽賢浩、藤野雅之：HEV RNA 血症を証明しえた E 型肝炎の 1 例。第 30 回日本消化器病学会甲信越支部例会。新潟。2002 年 6 月 22 日。
- 2) 坂本 稔、俵 章夫、北村敬利、井上泰輔、岡田俊一、赤羽賢浩：非 A 非 B 非 C 型急性肝炎における E 型肝炎の実態。第 34 回日本肝臓学会東部会。つくば。2002 年 11 月 29~30 日。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 人間ドック受診者における HEV 抗体陽性者と陰性者の比較

HE 抗体陽性者と陰性者の相違			
HEV 抗体	陽性 (n=108)	陰性 (n=1068)	
年齢分布	52.7±8.8	53.2±9.1	ns
性別			
男性	74 (13.3%)	484	p<0.001
女性	34 (5.5%)	584	
HBsAg 陽性	3 (2.8%)	16 (1.5%)	ns
HCV 抗体	25 (23.1%)	252 (23.6%)	ns
HAV 抗体	89/108 (82.4%)	79/108*(73.1%)	ns
日本住血吸虫症既往	17 (15.7%)	183 (17.1%)	ns
職業			
専業農家	40 (37.0%)	427 (40.0%)	ns
兼業農家	25 (23.1%)	235 (22.0%)	
その他	43 (39.8%)	406 (38.0%)	
ALT 異常	21 (19.4%)	151 (14.1%)	ns

\* 性、年齢マッチ対照群

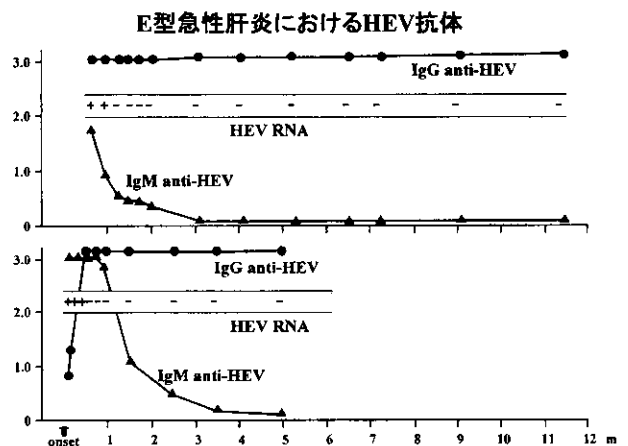


図 1. E 型肝炎における HEV 抗体の動態

人間ドック受診者の HEV抗体保有率

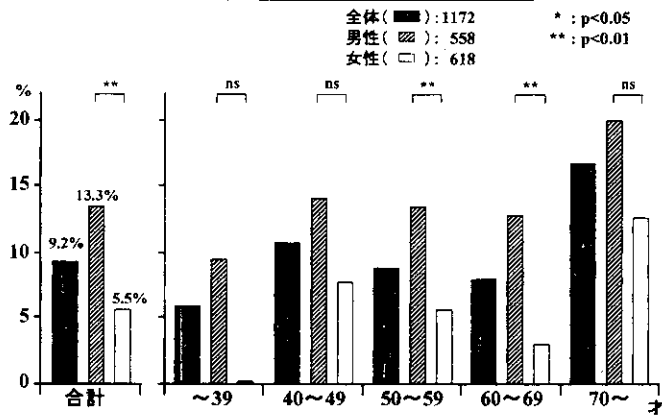


図2. 人間ドック受診者の、年齢別、性別の HEV 抗体保有率

# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### ミトコンドリア異常と肝発癌

分担研究者 西口修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授

研究要旨：今年度の研究では、LEC ラットの肝発癌モデルを用いて、ミトコンドリアの DNA 変異あるいは機能障害と肝発癌との関係を明らかにし、さらにカルニチンによってミトコンドリア機能を保持した際の発癌抑制効果について検討した。その結果、LEC ラットは 24 週令時点で急性あるいは劇症肝炎を発症し、血清 ALT 値の著しい上昇と肝ミトコンドリア機能障害が生じた。本ラットにカルニチンを経口投与してミトコンドリアを保護することにより、血清 ALT 値の上昇は抑制され肝ミトコンドリア機能の回復が認められた。LEC ラットは Wister 系ラットのミトコンドリア DNA に比較すると 6 週令時点で既に多くの塩基置換が認められる。58 週時点の肝ミトコンドリア DNA には、持続的肝障害によってさらに 5 塩基の変異の蓄積が認められたが、カルニチン投与群では 1 塩基の変異数に留まった。58 週時点の LEC ラットでは、前癌病変である GST-P 陽性巣や肝癌が存在するが、カルニチン投与群では非投与群に比して前癌病変の面積および発生数がともに有意に減少しており、さら発癌数も強く抑制されていた。これらの結果は、ミトコンドリア障害が肝発癌過程に重要な役割を担うことを示唆している。

#### 共同研究者

西川 学

大阪市立大学 分子病態学 助手

井上正康

大阪市立大学 分子病態学 教授

#### B. 研究方法

LEC ラット 60 匹をカルニチン経口投与群（生後 6 週より 1 mg/ml 飲水中添加して投与継続）と非投与群に分け、肝障害発症前（生後 6 週）、急性肝障害時（生後 24 週）、慢性肝障害時（生後 58 週）にそれぞれと殺し、血清 ALT 値、肝ミトコンドリア機能、ミトコンドリア DNA の全塩基配列について検討した。ミトコンドリア DNA 変異はミトコンドリア特異的プライマーを用いて direct sequence で、ミトコンドリア機能はオキシメーターを用いて解析した。さらに、58 週令のラットについては、病理学的に、肝組織の GST-P 陽性巣、肝癌数について検討した。

（倫理面への配慮）

今年度の研究は、ヒト検体を扱っておらず倫理面への配慮は必要ない。ただし、動物実験においては、大阪市立大学動物実験倫理委員会の規定を遵守した。

#### C. 研究結果

LEC ラットは 24 週令の時点で急性あるいは劇症肝炎を発症し、血清 ALT 値の著しい上昇と肝ミトコンドリア機能障害が生じた。本ラットにカルニチン経口投与（生後 6 週より 1 mg/ml 飲水中添加）してミトコンドリアを保護することにより、血清 ALT 値の

#### A. 研究目的

我々は、前年度までの研究によって、肝癌組織には多くのミトコンドリア DNA 変異が存在すること、本変異数とその組織学的悪性度と密接に相関すること、さらに、肝癌組織だけでなく非癌部肝組織においてもミトコンドリア DNA 変異が蓄積していることを報告した。また、肝癌が発症していない C 型慢性肝炎の肝組織でも既にミトコンドリア DNA 変異が存在するが、本変異はインターフェロン治療により減少することも明らかにした。

今年度の研究では、急性肝炎から慢性肝炎を経て肝癌に至る LEC ラットの肝発癌モデルを用いて、ミトコンドリアの DNA 変異あるいは機能障害と肝発癌との関係を明らかにし、さらにカルニチンによってミトコンドリア機能を保持した際の発癌抑制効果について検討した。本研究の目的は、ミトコンドリア障害と肝発癌との関連性について明らかにし、あらたな肝発癌の予防法の確立を目指すことである。

上昇は抑制され肝ミトコンドリア機能の回復が認められた。LEC ラットは Wister 系ラットのミトコンドリア DNA に比較すると 6 週令において既に多くの塩基置換が認められる。58 週時点の肝ミトコンドリア DNA には、持続的肝障害によってさらに 5ヶ所の塩基変異の蓄積が認められたが、カルニチン投与群では 1ヶ所の塩基変異に留まった。58 週時点の LEC ラットでは、前癌病変である GST-P 陽性巣や肝癌が存在するが、カルニチン投与群では非投与群に比して前癌病変の面積および発生数はともに有意に減少しており、さら発癌数も強く抑制されていた(図1)。

#### D. 考察

LEC ラットは銅のトランスポーターの遺伝子に変異があるため、生後約 20 週より肝の炎症が続き生後約 1 年で肝自然発癌に至るため、ヒトの肝癌発生の代表的な動物モデルと考えられている。現在、世界的にミトコンドリア DNA 変異と発癌との関係が注目されているが、今回 LEC ラットの発癌過程でも、ミトコンドリア DNA 変異が生じていることが明らかとなった。この結果は、臨床検体を用いた解析において、肝癌だけでなく慢性肝炎においても既に多数のミトコンドリア DNA 変異が蓄積していたことと一致する。我々はこれまでに、カルニチン投与でミトコンドリア機能を保護することにより、細胞障害や臓器機能障害を阻止できることを明らかにしてきた。カルニチンは分子量 162 の水溶性低分子イオンであり、肝、腎、脳などでメチオンとリジンから合成される。合成されたカルニチンはいったん血中に分泌され、細胞膜に分布する organic cation transporter により細胞質に取り込まれる。炎症病態において、本物質はミトコンドリア傷害の主要因子となる脂肪酸を  $\beta$ 酸化で ATP へ変換してその蓄積を抑制する。今回の実験結果から、カルニチンによるミトコンドリア保護は肝発癌を抑制することが明らかとなった。この結果から、ミトコンドリア障害は肝発癌過程に重要な役割を担うことが明らかとなった。今回、ミトコンドリア保護剤として用いたカルニチンは食物(肉類など)に多く含まれ、また生体内でも合成される自然界に広く存在する物質である。しかし、カルニチンは、炎症局所や障害臓

器で減少していることが明らかにされている。このため、C 型慢性肝炎や肝硬変へのカルニチンの投与は安全性が高く、炎症の沈静化と発癌抑制が期待できる。

#### E. 結論

カルニチン投与によってミトコンドリアの機能回復を図ることによって、LEC ラットの発癌が抑制された。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)

##### 2. 学会発表

1) 西口修平、西川 学。[ワーク：炎症からの発癌過程：特にサイトカインの役割] C 型慢性肝炎における肝ミトコンドリア DNA 変異に対する IFN の抑制効果。第 89 回日本消化器病学会総会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容に関しては特になし。

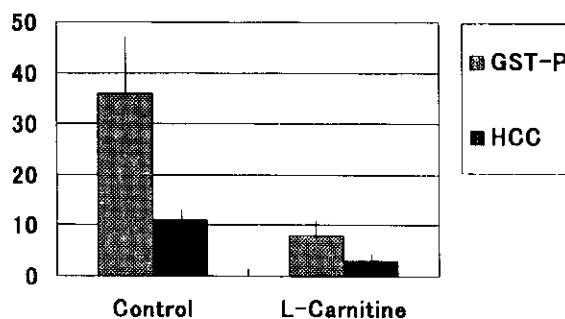


図1 L-CarnitineによるGST-P陽性巣および肝癌発生数への影響

# 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### C型肝炎における酸化ストレスとアポトーシスに対するウルソデオキシ コール酸（UDCA）の抑制効果（in vitro の検討）

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する肝庇護療法のひとつとしてウルソデオキシコール酸（UDCA）は広く使用されているが、いまだその作用機序については不明の点が多い。そこでHCVコアタンパクの発現を調整しうる培養細胞系（Huh-7）を用いて、とくに抗酸化作用の点からUDCAの細胞保護作用について検討を行った。コアタンパク発現時には有意に細胞内の活性酸素の産生が亢進したが、UDCAはこれを有意に抑制した。さらにコアタンパク発現細胞にデオキシコール酸（DCA）を加えると活性酸素の産生亢進に加えて、アポトーシスも顕著となったが、UDCAは活性酸素の産生、アポトーシスともに有意に抑制した。以上より、C型肝炎に対するUDCAの肝細胞保護作用機序のひとつとして、HCVコアタンパク誘導性の酸化ストレスを抑制すると考えられた。

#### 共同研究者

原 裕一 山口大学消化器病態内科学  
奥田道有 山口大学消化器病態内科学  
日野啓輔 山口大学医学部保健学科

ladderによるDNA断片化により評価した。

#### C. 研究結果

テトラサイクリンを含有しない培養液に交換後12時間後よりHCVコアタンパクがwestern blottingにより検出されたが、72時間でコアタンパクの発現は安定したため、コアタンパク発現時の実験はテトラサイクリン除去後72時間で行った。

活性酸素の産生量はHCVコアタンパク発現により有意に上昇した（ $p=0.032$ ）。しかしながら、HCVコアタンパク発現時と非発現時ともにアポトーシスは観察されなかった。コアタンパク発現時の活性酸素の産生はUDCAにより有意に抑制された（ $p=0.033$ ）。DCA刺激下での活性酸素の産生量は非刺激時に比べHCVコアタンパク発現の有無にかかわらず上昇したが、HCVコアタンパク発現時は非発現時に比べ活性酸素の産生量が有意に高かった（ $p=0.03$ ）。DCA刺激、コアタンパク発現により上昇した活性酸素の産生も同様にUDCAにより有意に抑制された（ $p=0.017$ ）。

DCA刺激によりHCVコアタンパク発現時、非発現時ともにアポトーシスが誘導されたが、その程度はコアタンパク発現時のほうが明らかに軽度であった。DCA誘導性アポトーシスはコアタンパク発現時も非発現時においてもUDCAにより著明に抑制された。

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎に対してウルソデオキシコール酸（UDCA）は明らかなトランスアミナーゼ低下作用を示すことが知られているが、その作用機序についてはいまだ不明の点が多い。今回、UDCAの酸化ストレスならびにアポトーシス抑制の観点から、UDCAの肝細胞保護作用について検討した。

#### B. 研究方法

Tet-off 遺伝子発現システムによりHCVコアタンパク発現が調節可能な培養細胞（Huh-7細胞）（Hepatology 2002;35:1237）を用いて、コアタンパク発現時と非発現時の活性酸素の産生量を測定した。さらに疎水性胆汁酸である deoxycholic acid (DCA) により（500  $\mu\text{M}$ , 6hr）このHuh-7細胞にアポトーシスを誘導した状態で、UDCAのアポトーシス抑制効果について検討した。活性酸素は chloromethyl 2', 7-dichlorodihydrofluorescein (CM-DCF)を用いて（5  $\mu\text{M}$ , 30 min 培養）micro plate readerにより測定した。アポトーシスは 4'6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)染色による核の fragmentation と DNA

#### D. 考察

活性酸素は染色体 DNA を傷害する一方で、ミトコンドリア傷害によるアポトーシスの亢進を引き起こすことが知られている。HCV コアタンパクが活性酸素を産生しながらアポトーシスを抑制することは、HCV 持続感染における高率な肝発癌を考えるうえで重要な知見と考えられた。

UDCA は HCV コアタンパクならびに DCA により誘導される活性酸素の産生を有意に抑制し、かつ DCA 誘導性アポトーシスを抑制した。これらの結果は C 型慢性肝炎に対する UDCA のトランスアミナーゼ低下作用の機序のひとつに、酸化ストレスの抑制効果が示唆された。C 型肝炎の病態に酸化ストレスが関与することは臨床的にも数多く報告されており、今回のわれわれの成績を支持するものと考えられた。HCV コアタンパクによる活性酸素がミトコンドリア由来であることを以前に報告したが (Gastroenterology 2002;122:366)、一方で DCA が mitochondrial membrane permeability transition (MPT) を介して活性酸素を産生し、アポトーシスを誘導することが報告されている (J Clin Invest 1998;101:2790)。したがって、UDCA は HCV 感染におけるミトコンドリアを介する酸化ストレスの誘導を抑制する可能性があるが、この点については今後の検討課題を考えられる。

#### E. 結論

HCV コアタンパクは *in vitro* において活性酸素を誘導する一方でアポトーシスを抑制した。UDCA は HCV コアタンパクならびに DCA により誘導される活性酸素の産生を有意に抑制し、かつ DCA 誘導性アポトーシスを抑制した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okita K, Sakaida I, Hino K. Current strategies for chemoprevention of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 62 Suppl: 24-28 2002.
- 2) Hino K, Okita K, et al. Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 9: 370-376, 2002.
- 3) Hino K, Okita K. et al. Constrained genomic and conformational variability of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus in chronically infected patients. *J Viral Hepatitis* 9: 194-201, 2002.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 発表論文リスト

#### 熊田

- 1) O H Kumada : Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis C with Glycyrrhizin [Stuong Neo-Minophagen C(SNMC)] for Preventing Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2002; 62(suppl 1): 94-100
- 2) O A Tsubota, Y Arase, S Saitoh, Masa Kobayashi, Y Suzuki, F Suzuki, K Cyayama, N Murashima, K Ikeda and H Kumada :Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infected with genotype 1b and high pretreatment viral load. *Intervirolgy* 2002; 45: 33-42
- 3) O N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, Y Suzuki, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada : Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan:therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral,host and interferon treatment-related factors. *Journal of Hepatology* 2002; 37: 831-836
- 4) O A tsubota, Yuji Hirose, N Izumi. H Kumada: Rivavirin pharmacokinetics influence sustained virologic response to combined interferonalfa-2b and rivavirin therapy in patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b andhigh pretreatment viral load *British Journal of Clinical Pharmacology* in print
- 5) O Mari Kobayashi, Y Arase, N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, Y Suzuki, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada : Clinical Characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *Journal of Gastroenterology* 2002;37: 35-39
- 6) O N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, Y Suzuki, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada : Long-Term Clinical Remission Induced by Corticosteroid Withdrawal Therapy(CSWT) in Patients B Infection. *Digestive Diseases and Science* 2002; 47: 2
- 7) O A Tsubota, Y Arase, S Saitoh, Masa Kobayashi, Y Suzuki, F Suzuki, K Cyayama, N Murashima, K Ikeda and H Kumada : Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infected with genotype 1b and high pretreatment viral load.*Intervirolgy* 2002;45:33-42
- 8) O Y Arase, A Tsubota, N Akuta, F Suzuki, Y Suzuki, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, K Ikeda, H Kumada : Randomized,controlled trial of natural interferon- $\alpha$  therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Hepatolgy Research* 2002; 23:98-104
- 9) O F Suzuki, Y Suzuki, N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada: Mutation of polymerase,precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *Journal of Hepatology* 2002; 37:824-830
- 10) O K Ikeda, M Kobayashi, N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada:Influence of Hepatitis C Virus Subtype on hepatocellular Carcinogenesis: A Multivariate Analysis of a Retrospective Cohort of 593 Patients with Cirrhosis. *Intervirolgy* 2002; 45:71-78
- 11) O M Kobayashi, K Ikeda, N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, H Kumada: Stepwise Hook Extension Technique for Radiofrequency Ablation Therapy of Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2002; 63:(suppl 1): 139-144
- 12) O Mari Kobayashi, Y Arase, N Akuta, F Suzuki, A Tsubota, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, K Ikeda, H Kumada: Viral Genotypes and Response to Interferon in Patients With Acute Prolonged Hepatitis B Vorus Infection of Adulthood in Japan *Journal of Medical Virology* 2002; 68:522-528
- 13) O F Suzuki, A Tsubota, N Akuta, F Suzuki, T Someya, Masa Kobayashi, S Saitoh, Y Arase, K Ikeda, H Kumada: Interferon for treatment of breakthrough infection with hepatitis B virus mutants developing during long-term lamivudine therapy. *Journal of Gastroenterology* 2002; 37: 922-927

#### 飯野

- 1) O H Yotsuyanagi, K Hino, E Tomita, J Toyoda, K Yasuda, S Iino. Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 37; 355, 2002.
- 清沢
- 1) O Gad A, tanaka E, Orii K, Rokuhara A, Nooman Z, Serwah AE-H, El-Sherif A, et al: Clinical significance of TT virus infection in maintenance hemodialysis patients of an endemic area for hepatitis C infection. *Hepatology Research* 22;13-19, 2002.
  - 2) O Higuchi M, Tanaka E, kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. *Jpn J Infect Dis* 55; 69-77, 2002.
  - 3) O Hosaka S, Aoki Y, Akamatsu T, Nakamura N, Hosaka N, Kiyosawa K: Detection of genetic alterations in the p53 suppressor gene and the K-ras oncogene among different grades of dysplasia in patients with

colorectal adenomas. *Cancer* 94; 219-227, 2002.

4) O Ichijo T, Kiyosawa K: Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *J Gastroenterol Hepatol* 17; 813-815, 2002.

5) O Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, Maki N: Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol* 40; 439-445, 2002.

6) O Kiyosawa K: Characteristics of liver cancer in Japan comparison with liver cancer in foreign countries. *Hepatology Research* 24; S4-S10, 2002.

7) O Kiyosawa K: Trend of liver cirrhosis as precancerous lesions. *Hepatology Research* 24; S40-S45, 2002.

8) O Kiyosawa K: Proposals for decreasing liver cancer. *Hepatology Research* 24; S68-S73, 2002.

9) O Kiyosawa K, Tanaka E: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 62; 5-7, 2002.

10) O Rokuhara A, Kiyosawa K: Hepatitis B virus: mutations in the precore/ basal core promoter and viral replication. *J Gastroenterol* 37; 318-320, 2002.

11) O Umemura T, Tanaka Y, Kiyosawa K, Alter HJ, Shih JW-K: Observation of positive selection within hypervariable regions of a newly identified DNA virus (SEN virus). *FEBS Letters* 510; 171-174, 2002.

12) O Yoshizawa K, Cioca DP, Kawa S, Tanaka E, Kiyosawa K: Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligand troglitazone induces cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines. *American Cancer Society* 95; 2243-2251, 2002.

13) O Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, Ichijo T, Tanaka E, Hanazaki K, Kajikawa S, Kiyosawa K: Development of small hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 17; 1229-1235, 2002.

14) O Kakegawa T, Ise H, Sugihara N, Nikaido T, Negishi N, Akaike T, Tanaka E: Soluble asialoglycoprotein receptors reflect the apoptosis of hepatocytes. *Cell Transplantation* 11; 407-415, 2002.

15) O Umemura T, Alter HJ, Tanaka E, Yeo AET, Shih JWK, Orii K, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K: Association between SEN virus infection and hepatitis C in Japan. *J Infect Dis* 184; 1246-1251, 2002.

恩地

1) O Y Itoh, K Ohkubo, H Iuchi, K Michitaka, N Horiike, M Onji: Chronological changes of causes of death and distant metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 9; 331-335, 2002

2) O H Murakami, SMF Akbar, H Matsui, N Horiike, M Onji: Macrophage migration inhibitory factor activates antigen-presenting dendritic cells and induces inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *Clinical and Experimental Immunology* 128; 504-510, 2002

3) O Y Yamauchi, R Ikeda, K Michitaka, Y Hiasa, N Horiike, M Onji: Morphometric analysis of lymphatic vessels in primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 24; 107-113, 2002

4) O M Onji, K Yamamoto: Putative Mechanism of Overlap Syndrome: What is the Entity? . *Molecular Biology and Immunology in Hepatology* 263-272, 2002

5) O K Yamauchi, SMF Akbar, N Horiike, K Michitaka, M Onji: Increased serum levels of macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  in chronic viral hepatitis: prognostic importance of macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  during interferon therapy in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepatitis* 9; 213-220, 2002

6) O Y Hiasa, SMF Akbar, M Abe, K Michitaka, N Horiike, M Onji: Dendritic cell subtypes in autoimmune liver diseases; decreased expression of HLA DR and CD 123 on type 2 dendritic cells. *Hepatology Research* 22; 241-249, 2002

7) O N Horiike, H Iuchi, T Ninomiya, K Kawai, T Kumagi, K Michitaka, T Masumoto, M Onji: Influencing factors for recurrence of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation. *Oncology Reports* 9; 1059-1062, 2002

8) O N Horiike, SMF Akbar, T Ninomiya, M Abe, K Michitaka, M Onji: Activation and maturation of antigen-presenting dendritic cells during vaccine therapy in patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus. *Hepatology Research* 23; 38-47, 2002

9) O Y Ikeda, SMF Akbar, H Matsui, M Onji: Antigen-presenting dendritic cells in ulcerative colitis. *J. Gastroenterology* 37; 53-55, 2002

佐田

1) O Y Yano, F Yamashita, S Sumie, E Ando, K Fukumori, M Kiyama, T Oyama, S Kuroki, O Kato, H Yamamoto, M Tanaka, M Sata: Clinical features of hepatocellular carcinoma seronegative for both HBsAg and anti-HCV antibody but positive for anti-HBc antibody in Japan. *Am. J. Gastroenterol.* 97; 156-161, 2002

2) O H Ohira, Y Sato, T Ueno, M Sata: Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis.



Am. J. Gastroenterol. 97; 2147-2149, 2002

3) O E Ando, M Tanaka, F Yamashita, R Kuromatsu, S Yutani, K Fukumori, S Sumie, Y Yano, K Okuda, M Sata. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Analysis of 48 cases. *Cancer* 95; 588-595, 2002

4) O H Koga and M Sata. Involvement of p21<sup>WAF1/Cip1</sup> and p27<sup>Kip1</sup> in troglitazone-induced cell cycle arrest in human hepatome cell lines. *Growth, Proliferation, and Apoptosis in Hepatocytes* Okita K ed. Springer-Verlag, Tokyo, p. 61-72, 2002

5) O R Kumashiro, T Ide, M Sasaki, S Murashima, H Suzuki, T Hino, Y Morita, I Miyajima, K Ogata, E Tanaka, H Yoshida, K Tanikawa, M Sata. Interferon- $\gamma$  brings additive anti-viral environment when combined with interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.* 22; 20-26, 2002

6) O Y Nagao, J Tanaka, T Nakanishi, T Moriya, K Katayama, J Kumagai, Y Komiya, Y Itoh, Y Myoken, M Fujihara, M Sata, H Yoshizawa. High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. *Hepatol. Res.* 22; 27-36, 2002

7) O T Ide, R Kumashiro, T Hino, S Murashima, K Ogata, Y Koga, M Sata. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. *Hepatol. Res.* 22; 145-151, 2002

8) O S Kakumu, T Matsushima, S Sato K Kobayashi, K Kiyosawa, N Hayashi, T Tsuji, M Sata, H Origasa, S Iino, RAM Study Group. Serum HCV RNA levels during early phase of recombinant interferon alfa-2a (Roferon A) therapy for chronic hepatitis C and efficacy of short-term therapy with earlier loss of viremia. *Hepatol. Res.* 22; 152-160, 2002

9) O Y Nagao, K Tsubone, R Kimura, S Hanada, R Kumashiro, T Ueno, M Sata. High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus. *Int. J. Mol. Med.* 9; 293-297, 2002

10) O H Koga, S Sakisaka, M Yoshitake, M Harada, H Kumemura, S Hanada, E Taniguchi, T Kawaguchi, R Kumashiro and M Sata: Abnormal accumulation in lipopolysaccharide in biliary epithelial cells of rats with self-filling blind loop. *Int. J. Mol. Med.* 9; 621-626, 2002

11) O Y Nagao, R Tomonari, M Kage, K Komai, K Tsubone, T Kamura and M Sata. The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus. *Int. J. Mol. Med.* 10; 569-573, 2002

12) O K Sakai, T Iwao, K Oho, A Toyonaga, and M Sata. Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 37; 112-118, 2002

13) O E Taniguchi, M Harada, T Kawaguchi, H Koga, H Kumemura, S Hanada, S Shishido, S Baba, R Kumashiro, T Ueno, S Sakisaka, M Sata. Expression of uncoupling peotein-2 in biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. *Liver* 22; 451-458, 2002

14) O H Tsuda, M Sata, H Ijuin, T Kumabe, M Uchida, Y Ogou, Y Akagi, K Shirouzu, H Hara, Y Nakashima. A novel strategy for remission induction and maintenance in cancer therapy. *Oncology Report* 9; 65-68, 2002

15) O H Yoshida, Y Arakawa, M Sata, S Nishiguchi, M Yano, S Fujiyama, G Yamada, O Yokosuka, Y Shiratori, M Omata. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 123; 483-491, 2002

16) O T Yoshida, T Hanada, T Tokuhisa, K Kosai, M Sata, M Kohara, A Yoshimura. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J. Exp. Med.* 196; 641-653, 2002

西口

1) O S. Kubo, A. Tamori, K. Ohba, T. Shuto, T. Yamamoto, H. Tanaka, S. Nishiguchi, K. Wakasa, K. Hirohashi, H. Kinoshita. Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma without hepatic fibrosis. *DIG. DIS. SCI.* 2001; 46: 2408-2414.

2) O S. Nishiguchi, S. Shimoi, H. Kurooka, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, S. Kubo. Randomized pilot trial of vitamin K-2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J. HEPATOL.* 2001; 35: 543-545.

3) O S. Nishiguchi, S. Shiomi, S. Ofuji, H. Ishizu, Y. Iwata, N. Sasaki, S. Minamitani, H. Ochi. Leiomyosarcoma of the liver detected by high F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic uptake. *CLIN. NUC. MED.* 2001; 26: 798-799.

4) O. M. Enomoto, S. Nishiguchi, S. Shiomi, M. Tanaka, K. Fukuda, T. Ueda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, Y. Yano, S. Otani. Comparison of real-time quantitative polymerase chain reaction with three other assays for quantitation of hepatitis C virus. *J. GASTROENTEROL. HEPATOL.* 2001; 16: 904-909.

5) O S. Nishiguchi, M. Enomoto, S. Shiomi, N. Obata, M. Tanaka, K. Fukuda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, T. Tanaka, Y. Yano, S. Otani. GB virus C and TT virus infections in Japanese patients with autoimmune hepatitis. *J. MED. VIR.* 2002; 66: 258-262.

6) O S. Nishiguchi, S. Shiomi, H. Ishizu, Y. Iwata, J. Kawabe, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, H. Ochi. Usefulness of scintigraphy with technetium-99m galactosyl human serum albumin in prediction of prognosis

- of primary biliary cirrhosis. *HEPATOL. RES.* 2002; 22: 180-186.
- 7) O S. Minamitani, S. Ohfuji, S. Nishiguchi, S. Shiomi, M. Ogami, T. Matsuo, M. Ohsawa, K. Ohta, M. Hino. An autopsy case of POEMS syndrome with a high level of IL-6 and VEGF in the serum and ascitic fluid. *INTER. MED.* 2002; 41: 233-236.
- 8) O S. Ishizaki-Koizumi, I. Sonaka, S. Fujitani, S. Nishiguchi. Mechanisms of the protective effect of L-alanine to D-galactosamine-induced hepatocellular injury: Comparative studies of L-alanine and pyruvate. *BIOCHEM. BIOPHY. RES. COMM.* 2002; 291: 738-743.
- 9) O M. Enomoto, S. Nishiguchi, S. Shiomi, M. Tanaka, T. Yokogawa, K. Fukuda, T. Ueda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, Y. Yano, S. Otani. Changes in serum levels of hepatitis C virus genotype 1b monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of long term response to interferon- $\alpha$  treatment. *AM. J. GASTROENTEROL.* 2002; 97: 420-426.
- 10) O S. Nishiguchi, S. Shiomi, H. Kurooka, Y. Iwata, N. Sasaki, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, J. Kawabe, H. Ochi. Randomized trial assessing gastric emptying in patients with chronic hepatitis C during interferon- $\alpha$  or  $\beta$  therapy and effect of cisapride. *DIG. DIS. SCI.* 2002; 47: 73-78.
- 11) O S. Kubo, S. Nishiguchi, K. Hirohashi, H. Tanaka, T. Shuto, H. Kinoshita. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. *BR. J. SURGERY.* 2002; 89: 418-422.
- 12) O S. Kubo-S, K. Hirohashi, O. Yamazaki, M. Matsuyama, H. Tanaka, K. Horii, T. Shuto, T. Yamamoto, S. Kawai, K. Wakasa, S. Nishiguchi, H. Kinoshita. Effect of the presence of hepatitis B e antigen on prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *WORLD J. SURGERY.* 2002; 26: 555-560.
- 13) O M. Enomoto, S. Nishiguchi. SEN viruses and treatment response in chronic hepatitis C virus. *LANCET.* 2002; 359: 1780-1781.
- 14) O S. Nishiguchi, A. Tamori, N. Koh, S. Fujimoto, T. Takeda, S. Shiomi, H. Oka, Y. Yano, S. Otani, T. Kuroki. Erythrocyte-binding polyamine as a tumor growth marker for human hepatocellular carcinoma. *HEPATO-GASTROENTEROL.* 2002; 49: 504-507.
- 15) O S. Nishiguchi, S. Kubo, S. Shiomi. Bone scintigraphy reveals a solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *AM. J. ROENTGEN.* 2002; 178: 1291-1292.
- 16) O M. Enomoto, S. Nishiguchi, M. Tanaka, K. Fukuda, T. Ueda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, S. Shiomi, Y. Yano, S. Otani. Dynamics of hepatitis C virus monitored by real-time quantitative polymerase chain reaction during first 2 weeks of IFN-beta treatment are predictive of long-term therapeutic response. *J. INT. CYT. RES.* 2002; 22: 389-395.
- 17) O S. Shiomi, S. Nishiguchi, S. Kubo, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, H. Ochi. Vitamin K-2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *AM. J. GASTROENTEROL.* 2002; 97: 978-981.
- 18) O S. Shiomi, S. Nishiguchi, H. Kurooka, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, H. Ochi. Cyclical etidronate for treatment of osteopenia in patients with cirrhosis of the liver. *HEPATOL. RES.* 2002; 22: 102-106.
- 19) O H. Yoshida, Y. Arakawa, M. Sata, S. Nishiguchi, M. Yano, S. Fujiyama, G. Yamada, O. Yokosuka, Y. Shiratori, M. Omata. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *GASTROENTEROLOGY* 2002; 123: 483-491.
- 20) O H. Ishizu, S. Shiomi, E. Kawamura, Y. Iwata, S. Nishiguchi, J. Kawabe, H. Ochi. Gastric emptying in patients with chronic liver diseases. *ANN. NUCL. MED.* 2002; 16: 177-182.
- 21) O S. Nishiguchi, M. Tanaka, S. Shiomi, S. Kaneshiro, M. Enomoto, K. Fukuda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, N. Tohdoh, S. Otani, N. Tatsumi. Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. *HEPATOL. RES.* 2002; 23: 237-250.
- 22) O S. Nishiguchi, M. Enomoto, M. Tanaka, K. Fukuda, A. Tamori, D. Habu, T. Takeda, S. Shiomi, T. Tanaka, Y. Yano, S. Otani. Accurate prediction of response to interferon therapy by repeated measurement of hepatitis C virus core protein in patients with chronic hepatitis C. *INTERVIROLOGY.* 2002; 45: 105-110.