

2002.

2) Fujiyama S, Chikazawa H, Honda Y, et al. Effective interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral loads. *Hepato-Gastroenterol.* 50: 817-820, 2003.

2. 学会発表

1)田中基彦, 藤山重俊, 冨田公夫. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の生命予後改善に関する検討. 第 88 回日本消化器病学会総会パネルディスカッション (3) (旭川) 2002 年 4 月

2) 藤山重俊. C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法後 HCV RNA 持続消失例からの肝細胞癌発生例の検討-九州地区多施設共同研究-. 第 79 回日本消化器病学会九州支部例会 (久留米) 2002 年 5 月

3)Tanaka M, Fujiyama S, Chikazawa H, et al. Long-term effect of interferon therapy in patients with chronic liver disease C. *Asia Pacific Association for the Study of the Liver Meeting* 2002, Taipei, September 26-29, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

国立病院長崎医療センターにおける C 型慢性肝炎追跡調査症例の予後に関する研究

分担研究者 石橋大海 国立病院長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：肝炎対策としての肝癌研究の一環として、肝発癌および肝不全への進展に対する IFN 療法の効果をみるために、本研究で登録を行なった IFN 療法施行症例について、IFN 著効例、非著効例に分けて、発がんとその予後、および非発がん例の肝不全発症について検討した。IFN 著効例では肝発癌は著明に抑制され、IFN 療法の効果が確認された。非発がん例の肝不全発症における IFN の効果は、肝不全発症例が極めて少なかったために明らかではなかった。

研究協力者

八橋 弘	国立病院長崎医療センター
植木俊仁	同
大黒 学	同
小森敦正	同

A. 研究目的

肝炎対策としての肝癌の研究を行うために、本年度は肝発癌および肝不全への進展に対する IFN 療法の効果をみることを目的とし、本研究で登録を行なった IFN 療法施行症例について、1) IFN 著効例からの発がんおよびその予後、および 2) 非発がん例の肝不全発症、の 2 点について検討した。

B. 研究方法

本研究で登録を行い、1987 年 3 月 26 日から 1998 年 5 月 27 日までに IFN 治療を終了した症例 380 例を対象として、HCV-RNA の持続陰性が得られた著効例とそれ以外の非著効例に分け、肝発癌とその予後、および非発がん例については肝不全発症について検討した。

C. 研究結果

1. IFN 著効例からの発がんおよびその予後

IFN 療法終了後、1 年以上経過観察した症例は 219 例であり、この内、HCV-RNA 持続消失が得られた IFN 著効例症例は 75 例 (34.2%) であった。この中から肝細胞癌が発生したのは 4 例 (5.3%) であった。この内、5 年以上経過後に発癌した症例は 2 例であった。一方、IFN 著効以外の症例からの発癌は 144 例中 27 例 (18.8%) にみられた。

IFN 著効例 75 例中 1 例が死亡したが、他臓器がんによるものであった。非著効例 144 例中 11 例が死亡し、その内訳は肝癌 7 例、肝不全 (肝癌残

あり) 1 例、他臓器がん 2 例、脳血管障害 1 例であった。著効例では有意に肝癌による死亡が抑えられていた。

2. 非発がん例からの肝不全発症

非発がん例からの肝不全発症例は現在までのところ認めなかった。ただし IFN 未治療例 51 例においても、非発がん例からの肝不全死は 1 例のみであり、肝不全発症予防における IFN の効果は明らかではない。

D. 考察

我々の結果では、IFN 治療著効例では有意に肝癌が抑制されたが、肝不全にたいする効果は明確でなかった。もともと非発がん例における肝不全発症自体が少ないためと考えられる。このことは、C 型慢性肝炎患者の治療においては、発がん予防、対策が何よりも重要であることを示唆していると考えられる。

E. 結論

IFN 療法によって著効を得ることにより、肝発癌および肝癌による死亡を有意に抑えることが可能である。

F. 健康危険情報

IFN 療法後著効が得られても肝癌の発生はみられる。IFN 著効症例といえども、長期間の追跡が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanioka H, Omagari K, Kato Y, Yatsushashi H, et al: Present status of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma in Nagasaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study of 1019 patients.

Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 8 : 64-69, 2002.

2) Hamada H, Yatsunami H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, Koga M, Nakata K, Eguchi K, Yano M: Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. *Cancer* 95 (2) : 331-339, 2002.7.15.

3) Yatsunami H and Yano M: Genetic Diversity and Pathophysiology of Hepatitis B Virus. *Molecular Biology and Immunology in Hepatology* pp33-40, Elsevier Science, 2002.

2. 学会発表

1) Yano M: Natural history of hepatitis C. APASL Meeting, Taipei, 2002年9月26-30日

2) 浜田 久之・八橋 弘・矢野 公士: <ワークショップ> IL-10 promoter 領域遺伝子多型とC型肝炎の進展の検討. 第6回日本肝臓学会大会、横浜、2002年10月24-25日

3) Hiromi Ishibashi: Viral hepatitis Update Overview. 日中医学大会 2002、北京、2002年11月3-6日

4) Yano K, Yatsunami H, Hamada H, Koga M, Yano M: Impact of aging on the development of HCC in post-transfusion chronic hepatitis C. JSH Single Topic Conference, Yamanashi, 2002年11月14-15日

5) 八橋 弘: <特別シンポジウム> C型ウイルス肝炎の治療. 第80回日本消化器病学会九州支部例会、佐賀、2002年11月29-30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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)
分担研究報告書

肝炎研究への遺伝子多型解析応用の検討

分担研究者 村松正明 ヒュービットジェノミクス株式会社 研究所長

研究要旨：肝炎研究への遺伝子多型解析の応用を検討する目的で、SNP 解析を効率的に行うためのタイピング反応系およびハプロタイプを解析するソフトをそれぞれ Taqman 法および LD support と定め、小スケールの解析を行った。SNP 解析を行う候補遺伝子の選定を行った。

A. 研究目的

肝炎ウイルスの感染、肝炎発症、そして肝硬変・肝癌への進展にはウイルス側の要因とともに宿主側の要因も関連があることが予想される。肝炎治療(インターフェロン等)に対する反応性の個人差は大きく、ウイルス側の要因だけでは説明できないケースも少なくない。このような肝炎研究の様々な局面に、遺伝子多型解析を応用するための効率的な手法を検討することを目的として研究を進めている。昨年、一塩基多型 (SNP) のタイピングを効率的に行うための手法として Taqman 反応の検討を行った。また SNP タイピング結果解析を用いて連鎖不平衡およびハプロタイプ解析を行うために LDsupport ソフトウェアの評価を行った。本年は、小スケールで解析を行い、SNP 解析を実施するための候補遺伝子の選定を行った。

B. 研究方法

SNP 解析をする方法として、全ゲノムマッピングおよび候補遺伝子を用いる方法がある。前者の方法をとる場合は、連鎖不平衡(LD)ブロックの大きさが問題となる。そこで数種類の遺伝子に関してそれぞれ複数の SNP タイピングを行い、アレル頻度を測定した。タイピングは Taqman 法を用い Applied BioSystem 社のプロトコールに従って行った。連鎖不平衡およびハプロタイプ解析ソフトに関しては

LDsupport (鎌谷博士、東京女子医大製作) を用いて行った。また候補遺伝子法に関しては、すでに肝炎との関連が示唆されている論文を検索することにより、遺伝子あるいはそれに含まれる SNP を選択した。

C. 研究結果

コリエル社より入手したヒトゲノムサンプルを用いて SNP のタイピングおよび LD ブロックの作製を行った。数箇所の遺伝子領域で LD ブロックを計算した。LD ブロックの判定は D' 値が 0.5 以上であることを基準とした。その結果、遺伝子領域によって LD ブロック長には大きな違いが認められ、数十キロから 100 キロベース以上の領域を認めた一方で、LD ブロックが組めない領域も見い出された。遺伝子との関連においても、複数の遺伝子にまたがる LD ブロックが存在する一方で、ひとつの遺伝子の中に複数の LD ブロックが存在する場合が見い出され、その存在様式の多様性が明らかとなった。

D. 考察

一般的に LD ブロックが 100 キロベースと仮定すると、3000 メガベースのヒトゲノムをマップするのに 30000 の SNP を解析すればゲノムワイド解析として必要なことになる。しかし、今回明らかになった LD ブロックの長さの多様性から考えても、

30000 の数はやや楽観的な数値であると考えられた。解析のための予算、期間、能力を勘案すると候補遺伝子法で進めるのが妥当であると考えられた。候補遺伝子の選択に関しては、肝炎に関連が示唆されている遺伝子を論文、データベースから抽出し、その後 SNP を JSNP、dbSNP 等の公共データベースを検索することによって同定し、解析する方向で進めている。

E. 結論

肝炎研究への遺伝子多型解析の応用を検討する目的で、SNP 解析の方法を全ゲノムマッピングおよび候補遺伝子法の両方から検討を行った。また候補遺伝子の抽出を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
大塚基之, 加藤直也, 吉田英雄 小俣政男	C型肝炎ウイルス感染と細胞内シグナル伝達分子	Pharma Medica	20	33-42	2002
加藤直也, 吉田英雄, 小俣政男	C型肝炎ウイルス蛋白とNF- κ B経路の活性化	肝胆膵	46	67-74	2003
大塚基之, 加藤直也, 吉田英雄, 吉田晴彦, 白鳥康史, 小俣政男	HCVと発癌	ウイルス	52	295-300	2002
Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y Carrilho FJ, Omata M.	Novel nucleoside analogue MCC-478 (LY582563) is effective against wild-type or lamivudine-resistant hepatitis B virus.	Antimicrob Agents Chemother	46	2602-2605	2002
Lan KH, Sheu ML, Hwang SJ, Yen SH, Chen SY, Wu JC, Wang YJ, Kato N, Omata M, Chang FY, Lee SD.	HCV NS5A interacts with p53 and inhibits p53-mediated apoptosis.	Oncogene	21	4801-4811	2002
Kato J, Kato N, Moriyama M Goto T, Taniguchi H, Shiratori Y, Omata M.	Interferons specifically suppress the translation from the internal ribosome entry site of hepatitis C virus through a double-stranded RNA-activated protein kinase-independent pathway.	J Infect Dis	186	155-163	2002
Yoshida H, Kato N, Shiratori Y, Shao R, Wang Y, Shiina S, Omata M.	Weak association of SEN-Virus viremia with liver disease.	J Clin Microbiol	40	3140-3145	2002
Hoshida Y, Moriyama M, Otsuka M, Kato N, Goto T, Taniguchi H, Shiratori Y, Seki N, Omata M.	Identification of Genes Associated with Sensitivity to 5-fluorouracil and Cisplatin in Hepatoma Cells.	J Gastroenterol	37	92-95	2002
Hoshida Y, Moriyama M, Otsuka M, Nishimura S, Kato N, Shiratori Y, Omata M.	Relevance network between transcriptome and chemosensitivity in hepatoma cells.	Currents in Computational Molecular Biology		212-213	2002
Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Yoshida H, Taniguchi H, Goto T, Moriyama M, Otsuka M, Shiina S, Shiratori Y, Ito Y, Omata M.	Interleukin-1b gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection.	Hepatology	37	65-71	2003
Otsuka M, Kato N, Taniguchi H, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M.	Signals Induced by HCV proteins.	In: Okita K ed. Hepatitis C Virus/Oxidative Stress and Liver Disease. Springer-Verlag Tokyo.		32-47	2003
Otsuka M, Aizaki H, Kato N, Suzuki N, Miyamura T, Omata M, Seki N.	Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses.	Biophys Biochem Res Commun	300	443-447	2003
Goto T, Kato N, Yoshida H, Otsuka M, Moriyama M, Shiratori Y, Koike K, Matsumura M, Omata M.	Hepatitis B virus HBx and the large hepatitis Delta antigen synergistically activate the SRE-dependent pathway.	J Infect Dis	187	820-828	2003
Moriyama M, Hoshida Y, Otsuka M, Nishimura S, Kato N, Goto T, Taniguchi H, Shiratori Y, Seki N, Omata M.	Relevance network between chemosensitivity and transcriptome in human hepatoma cells.	Mol Cancer Ther	3	199-205	2003
Kanda T, Yokosuka O, Kato N, et al.	Hepatitis A virus VP3 may activate serum response element (SRE) associated transcription.	Scand J Gastroenterol		in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Kato M, Saisho H.	Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease.	Hepatology	37	19-26	2003
Kawai S, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Mizuno C.	Evaluation of the clinical usefulness of COBAS AMPLICOR HCV MONITOR assay (ver2.0): Comparison with AMPLICOR HCV MONITOR assay (ver1.0) and HCV core protein level.	J Med Virol	68	343-351	2002
Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, Saisho H, Saotome N, Suzuki K, Okita K, Kiyosawa K, Omata M.	Association between severity of type A hepatitis and nucleotide variations in the 5' non-translated region of hepatitis A virus RNA: strains from fulminant hepatitis have fewer nucleotide substitutions.	Gut	51	82-88	2002
Kato A, Miyazaki M, Ambiru S, Yoshitomi H, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yokosuka O, Nakajima N.	Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection.	J Surg Oncol	78	110-115	2001
Ikeuchi T, Yokosuka O, Kanda T, Imazeki F, Seta T, Saisho H.	Roles of TT virus infection in various types of chronic hepatitis.	Intervirology	44	219-223	2001
Fujiwara K, Yokosuka O, Fukai K, Imazeki F, Saisho H, Omata M.	Analysis of full-length hepatitis A virus genome in sera from patients with fulminant and self-limited acute type A hepatitis.	J Hepatol	35	112-119	2001
Kawai S, Yokosuka O, Imazeki F, Maru Y, Saisho H.	State of HBV DNA in HBsAg-negative, anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma: existence of HBV DNA possibly as nonintegrated form with analysis by Alu-HBV DNA PCR and conventional HBV PCR.	J Med Virol	64	410-418	2001
Yamagami H, Moriyama M, Matsumura H, Aoki H, Shimizu T, Saitou T, Kaneko M, Shioda A, Tanaka N, Arakawa Y.	Serum concentration of human hepatocyte growth factor is a useful indicator for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas in C-viral chronic liver diseases.	Cancer	95	824-834	2002
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	66	258-262	2002
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	97	420-426	2002
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- α or β therapy and effect of cisapride.	Dig Dis Sci	47	73-78	2002
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	89	418-422	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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	26	555-560	2002
M. Enomoto, S. Nishiguchi.	SEN viruses and treatment response in chronic hepatitis C virus.	Lancet	359	1780-178	2002
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	45	105-110	2002
Mahmood S, Niiyama G, Kawanaka M, Nakata K, Sho M, Yasuhara Y, Ito T, Yamada G.	Long term follow-up of a group of chronic hepatitis C patients treated with anti-inflammatory drugs following initial interferon therapy.	Hepatology Research	224	213-219	2002
Yano Y, Yamashita F, Sumie S, Ando E, Fukumori K, Kiyama M, Oyama T, Kuroki S, Kato O, Yamamoto H, Tanaka M, Sata M.	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
Kuromatsu R, Tanaka M, Ando E, Harada R, Kumashiro R, Sata M.	Long-term results after PEIT for HCV-related small HCC and its prognostic factors.	Asian Pacific Association for the Study of the Liver Meeting 2002		149-151	2002
Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sata M.	Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Analysis of 48 cases.	Cancer	95	588-595	2002
Ando E, Oriishi T, Toyonaga A, Tobaru T, Tanaka M, Shimamura R, Terai Y, Nakajima Y, Sata M.	Alpha-fetoprotein- and des-gamma-carboxy prothrombin-producing advanced gastric cancer.	Eur J Gastroenterol	14	687-691	2002
Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M.	Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients.	Gastroenterology	123	483-491	2002
Koga H, Sata M.	Involvement of p21 ^{WAF1/Cip1} and p27 ^{Kip1} in troglitazone-induced cell cycle arrest in human hepatome cell lines.	Growth, Proliferation, and Apoptosis in Hepatocytes Springer-Verlag		Okita K, ed 61-72	2002
Kumashiro R, Ide T, Sasaki M, Murashima S, Suzuki H, Hino T, Morita Y, Miyajima I, Ogata K, Tanaka E, Yoshida H, Tanikawa K, Sata M.	Interferon- γ brings additive anti-viral environment when combined with interferon- α in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	22	20-26	2002
Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H.	High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area.	Hepatol Res	22	27-36	2002
Ide T, Kumashiro R, Hino T, Murashima S, Ogata K, Koga Y, Sata M.	Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels.	Hepatol Res	22	145-151	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kakumu S, Matsushima T, Sato S, Kobayashi K, Kiyosawa K, Hayashi N, Tsuji T, Sata M, Origasa H, Iino S, 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
Nagao Y, Tsubone K, Kimura R, Hanada S, Kumashiro R, Ueno T, Sata M.	High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus.	Int J Mol Med	9	293-297	2002
Nagao Y, Tomonari R, Kage M, Komai K, Tsubone K, Kamura T and Sata M.	The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus.	Int J Mol Med	10	569-573	2002
Hanada S, Kumashiro R, Kaji R, Harada M and Sata M.	Additional benefit of lamivudine treatment as a preventive therapy for hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis associated with hepatitis B.	Int J Mol Med	10	647-648	2002
Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, and Yoshimura A.	Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation.	J Exp Med	196	641-653	2002
Sakai K, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Sata M.	Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis.	J Gastroenterol	37	112-118	2002
Tsuda H, Sata M, Ijuin H, Kumabe T, Uchida M, Ogou Y, Akagi Y, Shirouzu K, Hara H, Nakashima Y.	A novel strategy for remission induction and maintenance in cancer therapy.	Oncol Rep	9	65-68	2002
井出達也、神代龍吉、矢野右人、古賀満明、石橋大海、林田一洋、加藤有史、中尾一彦、山本匡介、水田敏彦、坪内博仁、林 克裕、古川哲也、藤山重俊、近沢秀人、佐田通夫、九州ラミブジン研究会。	Lamivudine が投与された B 型慢性肝炎の長期臨床経過。	肝臓	43	137-143	2002
佐田通夫、神代龍吉。	B 型肝炎 - ラミブジンの適応と治療成績。	肝臓	43	426-431	2002
長尾由美子、佐田通夫。	インターフェロンの副作用 (小柴胡湯との併用を含む)。	日本医師会雑誌	128	1068-1068	2002
上野隆登、佐田通夫。	肝腺維化治療の最前線。	日本消化器病学会雑誌	99	365-378	2002
権藤和久、神代龍吉、江森啓悟、松山幸弘、古賀研志、今村賢一郎、佐田通夫。	若年者に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられる C 型肝炎。	日本消化器病学会雑誌	99	1240-1242	2002
水田由紀子、伊集院裕康、小野尚文、宮本安尚、於保和彦、神代龍吉、豊永 純、佐田通夫、中島 収、長田英輔。	側副血行路閉塞術後に大脳基底核 MRI 高信号が改善した肝性脳症の 1 例。	日本消化器病学会雑誌	99	1487-1492	2002
Fujiyama S, Chikazawa H, Honda Y, et al.	Effective interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral loads.	Hepato-Gastroenterol	50	817-820	2003
Tanioka H, Omagari K, Kato Y, Yatsuhashi H, et al	Present status of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma in Nagasaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study of 1019 patients.	Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases	8	64-69	2002
Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, Koga M, Nakata K, Eguchi K, Yano M	Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C.	Cancer	95	331-339	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yatsuhashi H and Yano M	Genetic Diversity and Pathophysiology of Hepatitis B Virus.	Molecular Biology and Immunology in Hepatology	3	33-40	2002

20021393

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.23-P.27の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。