

HCC recurrence. *Oncol Rep* 2003; 10: 391-397.

- 9) Koga H, Harada M, Ohtsubo M, Shishido S, Kumemura H, Hanada S, Taniguchi E, Yamashita K, Kumashiro R, Ueno T, Sata M. Troglitazone induces p27Kip1-associated cell-cycle arrest through down-regulating Skp2 in human hepatoma cells. *Hepatology*. 2003; 37: 1086-1096.
- 10) Nagamatsu Y, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, Sata M. Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC. *Hepato Res*. 2003; 26: 293-301.
- 11) Hashimoto O, Ueno T, Kimura R, Ohtsubo M, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Uchida S, Yamashita K, Sata M. Inhibition of proteasome-dependent degradation of Wee1 in G2-arrested Hep3B cells by TGF  $\beta$  1. *Mol Carcinog*. 2003; 36: 171-182.
- 12) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M. Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. *Hepato Res*. 2004;28:30-35.
- 13) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M. A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan: a prospective analysis for 12 years. *Int J Mol Med*. 2004 ;13: 257-65.
- 14) Nagao Y , Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 in press

## 2.学会発表

C 型慢性肝炎に対する IFN  $\alpha$  2b+ribavirin 併用療法の臨床的検討。 2003.10 DDW-Japan

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許出願中。(リバビリン/インターフェロン併用療法の副作用軽減剤。特願 2003-44751)
- 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

C型慢性肝炎の肝癌発生・肝不全移行に関する研究

分担研究者 藤山重俊 熊本大学大学院消化器内科学 助教授

研究要旨：C型慢性肝炎の肝癌発生と肝不全移行との関連、および肝不全移行に対するインターフェロン(IFN)治療の関与を評価することを目的に、肝生検施行後1年以上経過観察した544例について、治療効果別に無治療例と合わせて検討した。IFN治療によりウイルス持続消失が得られた群では、無治療群、治療無効群に比して肝癌発生のリスクは低下したが、治療後長期経過後に肝癌発生を認める例も存在した。一方、ウイルス持続消失が得られた例からは、肝癌発生例以外に肝不全への移行を認めた例はなかった。肝癌発生と肝不全移行の時間的関係を検討すると、約8割は肝癌発生が先行した。IFN治療群は無治療群に比して肝癌発生に関連しない肝不全移行移行率が低く、肝不全への移行が抑止されたと考えられた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎の肝癌発生と肝不全移行との関連、および肝不全移行に対するインターフェロン(IFN)治療の関与について検討した。

B. 研究方法

肝生検後1年以上経過観察したC型慢性肝炎患者544例を対象とした。総投与量250MU以上のIFNを投与した症例をSVR; IFN治療後HCV RNAが持続陰性化した症例、BR; HCV RNAが持続陰性化せずALTが80 U/L以下を維持した症例、NR; その他の症例、に分類し、IFNを投与しなかった症例をControl群とした。肝癌発生、生存に加え、顕性黄疸、難治性腹水、肝性脳症の出現を肝不全への移行とし比較検討した。

C. 研究結果

IFN治療群は454例(F0/F1 58例, F2 179例, F3 175例, F4 42例; SVR 196例, BR 109例, NR 149例)で年齢 $48.7 \pm 11.0$ 歳、観察期間 $7.6 \pm 3.2$ 年、Control群は90例(F0/F1 15例, F2 22例, F3 25例, F4 28例)で年齢 $54.0 \pm 9.6$ 歳、観察期間 $8.1 \pm 4.0$ 年であった。肝癌発生はControl群から30例、IFN治療群から41例(SVR 5例, BR 4例, NR 32例)であり、SVR, BRはControl群, NRに比して肝癌発生率が有意に低かった。SVR5例の肝癌発生時期は、登録後0.6年, 1.8年, 4.9年, 5.3年, 11.2年であり、長期経過後の発生例が存在した。肝不全への移行はControl群から21例、IFN治療群から25例(SVR 1例, BR 5例, NR 19例)で、それぞれ15例, 16例(SVR 1例, BR 3例, NR 12例)の肝不全移行は肝癌発生後の肝癌の進展に

すると、肝癌発生が先行した例がControl群で81.3% (26/32), IFN治療群で80.9% (38/47)と大半を占めた。

肝癌未発生例の8例(Control群2例, BR 2例, NR 4例), 肝癌発生以前に7例(Control群4例, NR 3例), また、肝癌治療後無再発例の3例(Control群2例, NR 1例)が肝不全に移行した。これらの18例(Control群:F3 2例, F4 6例, IFN治療群:F3 5例, F4 5例)はいずれも肝癌発生と直接的には関係なく、肝病変の進展した症例と考えられ、これらから人年法により肝不全移行率を算出すると、Control群はF3 0.99%/年, F4 2.39%/年, IFN治療群はF3 0.37%/年, F4 1.56%/年とIFN治療群で低率であった。

観察期間の肝臓関連死は、Control群では16例のうち15例が肝癌発生例であり、IFN治療群では17例が死亡し、いずれも肝癌発生例であった。

D. 考察

C型慢性肝炎患者において肝癌発生と肝不全移行のいずれかのイベントが発生した場合、約80%は肝癌発生が先行した。肝癌発生に関連しない肝不全移行は、約8年の観察ではF3/F4の症例に限られ、Control群1.86%/年, IFN治療群0.60%/年とIFN治療群はSVRが43.2%に得られたことにより、約1/3に抑えられたと考えられた。

E. 結論

IFNによりSVRとなった症例では肝癌の発生を伴わない肝不全移行は認められず、C型慢性肝炎に対するIFN治療は肝不全移行を抑止すると考えられる。

## F. 健康危険情報

IFN 治療により、SVR が得られた場合も肝癌発生のリスクは残る。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yoshida H, Tateihi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. Gut 53: 425-430, 2004

### 2. 学会発表

田中基彦, 藤山重俊, 佐々木裕. 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35回日本肝臓学会西部会シンポジウム(岡山) 2003年11月

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

C型慢性肝炎登録患者の追跡調査及びIFN+リバビリン併用療法の治療成績

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：国立病院長崎医療センターにおける C 型慢性肝炎登録患者の追跡調査を行った。インターフェロン（IFN）治療群、とくに著効群（SVR）では非治療群、非著効群（NSVR）群に比較して有意に肝発癌、肝関連死亡は低率であった。また、肝発癌に先行する肝不全の発症についても SVR 例からの発症は認めず、これらに対する IFN 治療効果が確認された。IFN+リバビリン併用療法の治療成績についても検討した。難治群（遺伝子型 1b・高ウイルス量群）における SVR 率は 17%であり、IFN 単独療法 13%よりも高率であったが、満足のいく結果は得られなかった。SVR に関わる因子としては、投与 4 週目におけるウイルス陰性化が必要条件である可能性が示唆された。また減量、中止に至る因子としては、高齢、女性、投与前のヘモグロビン値が低値であること、投与 2 週目及び 4 週目におけるリバビリン血中濃度高値が挙げられた。

共同研究者：

植木俊仁 国立病院長崎医療センター  
八橋 弘 国立病院長崎医療センター  
大黒 学 国立病院長崎医療センター  
長岡進矢 国立病院長崎医療センター

A. 研究目的

C 型慢性肝炎患者の自然経過を明らかにするとともに、インターフェロン（IFN）治療の臨床経過に与える影響、効果を明らかにすることを目的とする。また新しい治療法である IFN、リバビリン併用療法の効果についても明らかにする。

B. 研究方法

当院において本研究のために既に登録を行い、追跡調査を行っている C 型慢性肝炎症例、すなわち、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 例と IFN 未治療例 87 例、合計 467 例中、この 1 年間、経過確認ができた症例 271 例を対象とした。IFN 治療群においては、HCV-RNA の持続陰性が得られた著効例（SVR）とそれ以外の非著効例（NSVR）に分け、肝発癌とその予後、および肝不全発症について検討した。

また、C 型肝炎に対する新しい治療法である IFN+リバビリン併用療法を当院にて施行した 45 例について、その治療成績、ウイルス消失に係わる因子、減量もしくは中止に至る因子について検討した。併用療法の方法はインターフェロンはすべてインターフェロン  $\alpha 2b$  6MU 週 6 回

投与 2 週間後、週 3 回投与 22 週間の投与で、リバビリンは体重 60kg 以上は 800mg/日、60kg 未満は 600mg/日を 24 週間内服し、副作用によっては減量、中止が検討された。

C. 研究結果

肝発癌は、IFN 治療 SVR 症例 76 例中 5 例（年率 0.6%）、NSVR 例 142 例中 31 例（2.0%）、IFN 未治療例 53 例中 44 例（6.1%）であった。

死亡はそれぞれ 2 例（年率 0.2%）、16 例（1.0%）、39 例（4.4%）であった。死亡症例の内訳としては、肝関連死亡は SVR 例で 1 例（50%）、NSVR 例で 11 例（68.8%）、IFN 未治療例で 37 例（94.9%）であった。肝発癌に先行する肝不全の発症は全体で 6 例（年率 0.2%）と少なく、5 例は NSVR 症例、1 例は IFN 未治療例であり、SVR 例からの肝不全発症は認めなかった。

IFN+リバビリン併用療法 45 例中 SVR 例は 15 例（33%）で、うち genotype1b・高ウイルス量群では 35 例中 6 例（17%）であった。1b・高ウイルス量群の SVR に関わる因子としては症例数が少ないため有意差はないものの、投与 4 週目におけるウイルス陰性化が挙げられた。また減量、中止に至る因子としては、高齢、女性、投与前のヘモグロビン値（Hb）が低値（13.9g/dl 未満）であること、投与 2 週目及び 4 週目におけるリバビリン血中濃度高値が有意差をもって挙げられた。

D. 考察

肝発癌および肝関連死亡は IFN 治療例、特に

SVR 症例で低率であり、IFN の C 型慢性肝炎の長期経過に及ぼす効果の重要性が示された。また、肝発癌に先行する肝不全の発症は C 型慢性肝炎ではもともと低率であるが、SVR 症例からの発症は 1 例も認めなかった。

IFN+リバビリン併用療法では genotype 1b・高ウイルス量群以外では SVR 率 90%と良好な結果が得られたが、1b 高ウイルス群では SVR 率 17%であり、IFN 単独療法 13%よりも高率であったが、満足のいく結果とは言い難かった。この群での SVR に関わる因子としては、投与 4 週目におけるウイルス陰性化が必要条件である可能性が示唆された。また、60 歳以上の高齢の女性で Hb 値の低い (13.9g/dl 未満) 症例は併用療法を完遂することは困難であると考えられた。

#### E. 結論

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療により、肝発癌、肝関連死亡は有意に抑制された。C 型慢性肝炎では肝発癌に先行する肝不全の発症は稀であった。

IFN+リバビリン併用療法の難治群 (genotype 1b・高ウイルス群) における SVR 率は満足のいくものとは言い難く、今後の新たな治療法が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1) Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi H, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M.: Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2004 Mar;53(3):425-30.

2) Nagaoka S, Yatsunami H, Hamada H, Yano K, Matsumoto T, Daikoku M, Arisawa K, Ishibashi H, Koga M, Sata M, Yano M.: The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003 Dec 15;98(12): 2671-7.

3) Hamada H, Yatsunami H, Yano K, Arisawa K, Nakao K, Yano M.: Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Hepatol*. 2003 Sep; 39(3):457-8.

#### 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

SNP ハプロタイプ化の手法と疾患関連解析

分担研究者 村松正明 ヒュービットジェノミクス（株） 研究所長

研究要旨：C 型肝炎研究へ遺伝子多型解析の応用する目的で、肝炎進展に関連する候補遺伝子を選定し、その遺伝子の SNP 解析を Taqman 法を用いて実行し、ハプロタイプ解析ソフトである LD support を用いて行った。その結果、異なる肝炎の臨床データと相関を示す SNP を抽出した。

A. 研究目的

C 型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係す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臨床局面に、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きた。昨年までの研究において、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 反応を、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 ソフトウェアを選定し、本年は、候補遺伝子の選定を行い、中程度のスケールでの SNP 解析を実施した。

B. 研究方法

ふたつの C 型肝炎検体群に対して、第一段階で 400 SNP をタイピングし、陽性にでたものをさらに第二段階でタイピングすることにより絞り込みを実施する。SNP タイピング方法は Taqman 法をハプロタイプ解析には LD Support を用いた。

C. 研究結果

候補遺伝子から抽出した 394 の SNP を東京大学消化器内科 C 型肝炎症例 188 検体（1 群検体）に対してタイピングを行った。1 群検体には肝硬変症例、肝癌併発症例等が含まれており、これらの臨床データと相関を示す SNP を抽出すべく統計解析を行った。さらに、結果の妥当性を検討する目的で、新たに 188 例の C 型肝炎症例（2 群検体）に対して、絞り込まれた SNP に関してタイピングを行った。この場合、1 群検体で有意に出た SNP の周辺の SNP を追加解析して、

ハプロタイプを考慮した解析を行った。この結果、総 SNP タイピング数はおよそ 8 万となった。

D. 考察

今回の解析でおよそ 400 の SNP から C 型肝炎の肝炎併発例と相関を示す SNP を 4 個抽出することが出来た。有意水準はごく一般に  $p < 0.01$  を設定したので、絞り込まれた SNP 数は妥当なものであったと考えられる。必ずしも多重検定のための補正を行っていないので、これらの結果は擬陽性である可能性は否定できない。いずれにしても、今後より広範な候補遺伝子を用いた大量 SNP 解析を行うためのウエットラボおよびドライラボの基盤整備は整ったものと考えられる。尚、この方法で発見された SNP を持つ遺伝子の機能、および SNP の意義は現時点では推測するしかなく、今後の解析が必要である。

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、候補遺伝子 SNP 解析の中規模タイピングおよび統計解析検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 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：特記すべきことなし

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
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
Hara K, Ohe K, Kadowaki T, Kato N, Imai Y, Tokunaga K, Nagai R, Omata M.	Establishment of a method of anonymization of DNA samples in genetic research.	J Hum Genet	48	327-330	2003
Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Imazeki F, Saisho H.	Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and precore regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan.	Gut	52	1630-1637	2003
Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Hiraide A, Saisho H.	Significance of prior hepatitis B virus infection in the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.	Dig Dis Sci	48	1786-1792	2003
Maru Y, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Omata M.	Analysis of T cell receptor variable regions and complementarity determining region 3 of infiltrating T lymphocytes in the liver of patients with chronic type B hepatitis.	Intervirolgy	46	277-288	2003
Chiba T, Yokosuka O, Goto S, Fukai K, Imazeki F, Shishido H, Narita M, Saisho H.	Successful clearance of hepatitis B virus after allogeneic stem cell transplantation: beneficial combination of adoptive immunity transfer and lamivudine.	Eur J Haematol	71	220-223	2003
Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Saisho H.	Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study.	Hepatology	38	493-502	2003
Arai M, Yokosuka O, Chiba T, Imazeki F, Kato M, Hashida J, Ueda Y, Sugano S, Hashimoto K, Saisho H, Takiguchi M, Seki N.	Gene expression profiling reveals the mechanism and pathophysiology of mouse liver regeneration.	J Biol Chem	278	29813 ~29818	2003
Kanda T, Yokosuka O, Kato N, Imazeki F, Fujiwara K, Kawai S, Saisho H, Omata M.	Hepatitis A virus VP3 may activate serum response element associated transcription.	Scand J Gastroenterol	38	307-313	2003
Fujiwara K, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H, Saotome N, Suzuki K, Okita K, Tanaka E, Omata M.	Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities.	Hepatol Res	25	124-134	2003
Nishiguchi S, Tanaka M, Shiomi S, Kaneshiro S, Enomoto M, Fukuda K, Tamori A, Habu D, Takeda T, Tohdoh N, Otani S, Tatsumi N.	Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon.	Hepatol Res	23	237-250	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
Nishiguchi S, Kaneshiro S, Tanaka M, Enomoto M, Akihiro T, Habu D, Takeda T, Fujino K, Tanaka T, Yano Y, Shiomi S.	Association of HLA alleles with response (Especially Biochemical Response) to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C.	J. Interf. Cyt. Res.	23	135-141	2003
Habu D, Nishiguchi S, Kawamura E, Lee C, Enomoto M, Nakatani S, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Ogami M, Fukushima W, Tanaka T, Asai H, Shiomi S.	Meshwork pattern is an important risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related chronic hepatitis and cirrhosis.	Hepatol. Res.	25	166-173	2003
Kubo S, Nishikawa M, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Tamori A, Kinoshita H, Inoue M, Nishiguchi S.	Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with a somatic mutation of mitochondrial DNA and hepatitis C virus.	Hepatol. Res.	25	78-82	2003
Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, Enomoto M, Koh N, Takeda T, Shiomi S, Hirohashi K, Kinoshita H, Otani S.	Sequencing of human-viral DNA junctions in hepatocellular carcinoma from patients with HCV and occult HBV infection.	J. Med. Virol.	69	475-481	2003
Teragaki M, Nishiguchi S, Takeuchi K, Yoshiyama M, Akioka K, Yoshikawa J.	Prevalence of hepatitis C virus infection among patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Heart Vessels.	18	167-170	2003
Tamori A, Nishiguchi S, Tanaka M, Kurooka H, Fujimoto S, Nakamura K, Shiomi S.	Lamivudine therapy for hepatitis B virus reactivation in a patient receiving intra-arterial chemo therapy for advanced hepatocellular carcinoma.	Hepatol. Res.	26	77-80	2003
Kojima-Yuasa A, Ohkita T, Yukami K, Ichikawa H, Takami N, Nakatani T, Kennedy D-O, Nishiguchi S, Matsui-Yuasa I.	Involvement of intracellular glutathione in zinc deficiency-induced activation of hepatic stellate cells.	Chem. Biol. Inter.	146	89-99	2003
Uenishi T, Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Yamamoto T, Nishiguchi S.	Cytokeratin-19 fragments in serum (CYFRA 21-1) as a marker in primary liver cancer.	Br. J. Cancer	88	1894-1899	2003
Kohmoto M, Enomoto M, Yano Y, Otani S, Minamitani S, Tamori A, Habu D, Takeda T, Shiomi S, Seki S, Arakawa T, Nishiguchi S.	Detection of serum hepatitis B virus DNA by real-time quantitative polymerase chain reaction (TaqMan PCR) during lamivudine treatment: Comparison with three other assays.	Hepatol. Res.	26	125-133	2003
Kubo S, Tsukamoto T, Kawai S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Nishiguchi S, Kinoshita H.	Effects of marker for hepatic fibrosis and viral status on recurrence after resection of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.	Hepato-Gastroenterol.	50	497-499	2003



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Enomoto M, Tatsumi N, Koh N, Habu D, Sakaguchi H, Takeda T, Seki S, Nakamura K, Kubo S, Kinoshita H.	<i>Cimetidine reduces impairment of cellular immunity after transcatheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma.</i>	Hepato-Gastroenterol.	50	460-462	2003
Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S, Narimatsu T, Habu D, Takeda T, Hirohashi K, Shoimi S.	HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan.	J. Med. Virol.	71	492-498	2003
Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M.	Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus.	Ann Intern Med	138	299-306	2003
Ide T, Okamura T, Kumashiro R, Koga Y, Hino T, Hisamochi A, Ogata K, Tanaka K, Kuwahara R, Seki R, Sata M.	A pilot study of eicosapentaenoic acid therapy for ribavirin-related anemia in patients with chronic hepatitis C.	Int J Mol Med.	11	729-732	2003
Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M.	Incidence of Sjögren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol Hepatol	18	258-266	2003
Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M.	The prognosis for life in an HCV hyperendemic area.	Gastroenterology.	125	628-629	2003
Sumie S, Yamashita F, Ando E, Tanaka M, Yano Y, Fukumori K, Sata M.	Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma: comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization.	Am J Roentgenol	181	1327-1334	2003
Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Takada A, Fukumori K, Yano Y, Sumie S, Okuda K, Kumashiro R, Sata M.	Diagnostic clues for recurrent hepatocellular carcinoma: comparison of tumor markers and imaging studies.	Eur J Gastroenterol Hepatol	15	641-648	2003
Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y, Harada R, Ando E, Itano S, Kumashiro R, Fukuda S, Okuda K, Sata M.	Light and electron microscopic analyses of immediate and late tissue damage caused by radiofrequency ablation in porcine liver.	Int J Mol Med	11	199-204	2003
Yano Y, Yamashita F, Sumie S, Kuwaki K, Yamamoto H, Toyoda N, Ando E, Tanaka M, Sata M.	Clinical significance of antibody against hepatitis B virus core antigen in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	Liver Int	23	227-231	2003
Tsuda H, Sata M, Kumabe T, Uchida M, Hara H.	The preventive effect of antineoplaston AS2-1 on HCC recurrence.	Oncol Rep	10	391-397	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Koga H, Harada M, Ohtsubo M, Shishido S, Kumemura H, Hanada S, Taniguchi E, Yamashita K, Kumashiro R, Ueno T, Sata M.	Troglitazone induces p27Kip1-associated cell-cycle arrest through down-regulating Skp2 in human hepatoma cells.	Hepatology.	37	1086-1096	2003
Nagamatsu Y, Kumashiro R, Itano S, Matsugaki S, Sata M.	Investigation of associating factors in exacerbation of liver damage after chemotherapy in patients with HBV-related HCC.	Hepatol Res.	26	293-301	2003
Hashimoto O, Ueno T, Kimura R, Ohtsubo M, Nakamura T, Koga H, Torimura T, Uchida S, Yamashita K, Sata M.	Inhibition of proteasome-dependent degradation of Wee1 in G2-arrested Hep3B cells by TGF $\beta$ 1.	Mol Carcinog.	36	171-182	2003
Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M.	Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan.	Hepatol Res.	28	30-35	2003
Nagaoka S, Yatsuhashi H, Hamada H, Yano K, Matsumoto T, Daikoku M, Arisawa K, Ishibashi H, Koga M, Sata M, Yano M.	The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma.	Cancer	98	2671-2677	2003
Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, Arisawa K, Nakao K, Yano M	Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan.	J Hepatol	39	457-458	2003
Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M.	A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan: a prospective analysis for 12 years.	Int J Mol Med.	13	257-265	2004
Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi H, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M.	Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C.	Gut	53	425-430	2004
Wang Y, Kato N, Hoshida Y, Otsuka M, Taniguchi H, Moriyama M, Shiina S, Kawabe T, Ito YM, Omata M.	UDP-glucuronosyltransferase 1A7 genetic polymorphisms are associated with hepatocellular carcinoma in Japanese patients with hepatitis C virus infection.	Clin Cancer Res		In press	2004
M. Enomoto, S. Nishiguchi, M. Kohmoto, Tamori, D. Habu, T. Take S. Seki, S. Shiomi.	Effects of Ribavirin combined with Interferon-a2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus Genotype 1 and high baseline viral loads.	J Viral Hepat		In press	2004
Nagao Y, Sata M.	Hepatitis C virus and lichen planus.	J Gastroenterol Hepatol.		In press	2004

20031140

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