

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)

トランスジェニック・マウスを用いた
肝発がんメカニズムの解析

平成14年度～16年度 総合研究報告書

東京大学 医学部

主任研究者 小池 和彦

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告

トランスジェニック・マウスを用いた肝発がんメカニズムの解析 ----- 1
小池和彦

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 25

トランスジェニック・マウスを用いた肝発がんメカニズムの解析

主任研究者 小池和彦 東京大学医学部感染内科 教授

研究要旨

肝脂肪化を経て肝細胞癌を発生するC型肝炎ウイルス・コア遺伝子導入トランスジェニックマウスを用いて、肝発がん機序の解析を行なった。

- (1) HCV コア蛋白により肝細胞癌が発生するマウスモデルを用いて、C型肝炎における肝発癌の機序が相当程度解明された。
- (2) コアマウスにおいては、組織学的な炎症像なしに活性酸素（reactive oxygen species, ROS）の発生が増加していることが判明した。C型肝炎における肝発癌のメカニズムのひとつと考えられる。また、コアマウス肝とヒト患者肝において、サイトカイン TNF- α と IL-1 β の発現が増加していることもこの病態に関与していることも明らかとなった。
- (3) HCVによる酸化ストレス産生の起源としては、ミトコンドリア電子伝達系が推定された。ミトコンドリアのプロテオーム解析を行ったところ、細胞増殖への関与やミトコンドリアシャペロンとして働くprohibitinのコア蛋白による発現亢進が明らかとなった。また、antioxidantに関わるMnSOD、電子伝達系を担うcomplex III, ATP synthaseなどの発現変化を見出した。
- (4) コア蛋白のミトコンドリア局在シグナルとしてアミノ酸112-152番領域を同定した。この領域はヘリックス構造をとり両親媒性領域を含むことが推定される。これは膜局在蛋白に特徴的な構造であり、ミトコンドリア外膜への局在化に働くことを裏付けている。
- (5) C型肝炎における肝脂肪化の原因は、b 酸化の障害に加えて肝細胞からのVLDLの分泌障害も要因であることが明らかとなった。ヒト患者においても、アポリポ蛋白を中心とした脂質代謝異常が存在することも明らかになった。
- (6) また、コア蛋白はレチノイドX受容体 α と結合し、その機能を修飾していることも証明した。この現象はコア遺伝子トランスジェニックマウスにおいても確認され、C型肝炎における脂質代謝異常から肝発癌へと至る病態のひとつの経路であることが示唆された。
- (7) PAF-AH (PAF acetylhydrolase)を肝臓に強発現させることが、ウイルスによる肝障害に対してどのような効果を及ぼすかを検討した。その結果、アデノウイルスベクターの感染により一般に惹起される肝障害が、PAF-AHを発現させることによりほとんど消失することが判明した。
- (8) C型慢性肝炎とインスリン抵抗性の関連性が確立された。コアマウスでは、1～2ヶ月齢の若齢から正常マウスに比べて有意なインスリン抵抗性を示した。インスリン抵抗性は主として肝由来であり、インスリン受容体基質(IRS)-1のチロシンリン酸化の抑制が認められ、肝におけるインスリンシグナル伝達が障害されていることが示された。肝線維化、肝発癌等の慢性C型肝炎の肝病態に強く関わっている

ると推定される。

(9) 免疫抑制剤であるFK506は、ミトコンドリア保護作用も併せ持つ。この薬剤によって、HCVコア蛋白による肝病態が改善されることが明らかになった。C型肝炎病態改善薬としてお効果が期待される。

分担研究者

鈴木哲朗	国立感染症研究所主任研究官
塚本和久	東京大学医学部 助手
森屋恭爾	東京大学医学部 講師
堀江利治	千葉大学薬学部 教授

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎、肝硬変そして肝細胞癌(肝癌)を引き起こし、我が国における肝癌発生の最大の原因であり、国民にとっての大きな脅威であるとともに、医療社会経済学的にも多大の負担をもたらしている。HCV感染症における肝発癌機序としては、肝炎による炎症説と肝炎ウイルスそのものによる直接発癌作用説の二つが考えられている。しかし、HCV感染症における肝発癌の特徴は、極めて高率な発癌率と多中心性発癌であるが、このことは炎症のみではHCV感染症における肝発癌が説明できないことを示している。

私たちは、HCVが肝発癌に直接的に関与しているとの仮説のもとに、HCVのコードする蛋白が持つ肝発癌活性をトランスジェニックマウスの系を用いて検証してきた。これまでに樹立したHCV遺伝子導入トランスジェニックマウスのうち、コア遺伝子トランスジェニックマ

ウス(以下、コアマウス)は、若齢においてヒト慢性C型肝炎の組織像の特徴の一つである肝脂肪化(steatosis)を呈した後、寿命の2/3を経て肝癌が発生し、ヒトにおける肝癌発生に酷似した病像を示している(Nature Med 4:1065-1068,1998)。すなわち、HCVの直接的な肝発癌活性を証明している。HCVコア蛋白のもつ肝発癌作用を中心として、HCVのもつ肝発癌作用、その機序を明らかにし、慢性C型肝炎患者における肝発癌抑制法の開発を目指す。

B. 研究方法

(1) ヒトHCV関連肝発癌の動物モデルであるコアマウスおよび他のHCV遺伝子トランスジェニックマウスを用いて、HCV感染症における肝発癌機序の解明を検討した。また、マウスで得られた結果をC型肝炎患者においても検討した。

(2) マウスの肝臓における細胞遺伝子発現の変化をマイクロアレイで検討した。また、サイトカイン、サイトカイン受容体、癌遺伝子、増殖因子、増殖因子受容体の発現も経時的に検討した。

(3) ウイルス肝炎、肝発癌において酸化ストレスが重要な役割を果たすことが提唱されている。PAF(platelet

activating factor)-AH (acetylhydrolase)は活性型の過酸化脂質を水解することにより酸化ストレスを軽減すると考えられている酵素であるが、一方その水解産物であるリゾリン脂質・酸化脂肪酸が酸化ストレスを惹起する可能性も示唆されている。PAF-AH、SODなどの抗酸化作用を有する酵素が肝炎・肝細胞癌発癌にどのような効果をもたらすか、を検討する前の準備研究として、本年度はPAF-AHの酸化ストレスに関する役割を詳細に検討した。

8週齢の野生型マウス(C57BL6/J)に、PAF-AHをコードするアデノウイルスベクター(AdPAFAH)あるいはコントロールアデノウイルスベクター(AdLacZ: b-galactosidaseをコードするベクター)、およびPBSを尾静脈より投与(3×10^9 pfu/個体)し、投与前、投与後3日目、7日目、14日目、21日目の血漿を採取してトランスアミナーゼの経時的変化を検討した。

(4) 8週齢のC57BL6/JマウスにAdPAFAH、AdLacZ、あるいはAdHO1(ヘムオキシゲナーゼ1をコードするアデノウイルスベクター)を尾静脈より投与(4×10^9 pfu/個体)した後、翌日より四塩化炭素を連日10日間、以降の3週間は2回/週で、一回あたり0.6ml/kg BWで腹腔内投与した(総投与量9.6 ml/kg BW)。投与の際には、四塩化炭素はオリーブ油で1:2に希釈した。各群8頭を用いた。これらのマウスの生存率を観察した。

(5) 8週齢のC57BL6/JマウスにAdPAFAH、AdLacZ (3×10^9 pfu/個体)、

あるいはPBSを尾静脈より投与し、その翌日にPBSにて500倍希釈したN-ニトロソジメチルアミン(N-NDMA)を1頭あたり300ml腹腔内投与した。各アデノウイルス投与群は4頭、PBS群には3頭を用いた。N-NDMA投与後の生存率を観察した。

(6) 肝のミトコンドリア分画を精製し、プロテオーム解析を行ない、HCV感染症における肝細胞ミトコンドリアの異常について検討した。

(7) コア蛋白の発現と細胞内局在解析: コア蛋白の種々の部分欠損変異体とGFPとの融合蛋白を発現するプラスミドを構築した。これらをヒト胎児腎臓由来293T細胞に導入し、蛍光顕微鏡観察によって発現する融合蛋白の細胞内局在を解析した。また、細胞の核、小胞体、ミトコンドリアなどを分画しウエスタンブロット解析を行った。Protease protection assayでは、コア蛋白発現細胞のミトコンドリア分画を30 mg/ml Proteinase Kで0℃、30分間処理した後、ウエスタンブロット解析を行った。

C. 結果

肝脂肪化を経て肝細胞癌を発生するコアマウスを用いて研究を行なった。

(1) マウスとヒトのサンプルの解析によって、C型肝炎時に肝に蓄積する脂肪は、単純性脂肪肝の際に蓄積する脂肪とは組成が異なることが判明した。C型肝炎と脂肪代謝との関連性を示し、C型肝炎の病態の解明に繋がる結果といえる。

(2) コアマウスにおける肝脂肪化の原因のひとつは、肝からのVLDL(very low d

ensity lipoprotein)の分泌の低下にあることが明らかになった。これは、肝内のMTP(microsomal triglyceride transfer protein)活性の低下によることも明らかになった。

(3) コアマウスとヒトA2遺伝子トランスジェニックマウスを交配することにより、コアマウス肝中の脂肪が減少し、肝における活性酸素(ROS)の産生も減少した。コア蛋白がA2蛋白と結合して、肝からのコア蛋白の分泌を促すことが原因である。このことは、C型肝炎の肝病変と脂質の強い関連性を示すとともに、活性酸素発生の低下による肝発癌抑制という治療への道を切り拓くものである。

(4) C型肝炎ウイルス・コア蛋白によるレチノイドX受容体 α (RXR- α)への結合とその機能修飾が明らかになった。RXR- α のC型肝炎病態への関与が推定される。

(5) PAF-AHを過剰発現させたマウスの血清から精製したPAF-AHに富んだりポ蛋白を用いて、PAF-AHの1)酸化ストレスによる脂質過酸化に及ぼす効果、2)過酸化脂質によるマクロファージ泡沫化・脱泡沫化に及ぼす効果、を検討したところ、PAF-AHを過剰に含有するリポ蛋白は酸化ストレスに抵抗性を有し過酸化脂質の産生が抑制されること、過酸化脂質によるマクロファージの泡沫化を低下させること、が判明した。以上より、PAF-AHは、酸化ストレスによる生物学的作用を減弱させることが確認された。PAF-AH (PAF acetylhydrolase)を肝臓に強発現させることが、ウイルスによる肝障害に対してどのような効果を及ぼすかを検討した。その結果、アデノウイルスベクターの感染によ

り一般に惹起される肝障害が、PAF-AHを発現させることによりほとんど消失することが判明した。

(6) コアマウスにおいては、組織学的な炎症像なしに活性酸素(reactive oxygen species, ROS)の発生が増加していることが判明した。C型肝炎における肝発癌のメカニズムのひとつと考えられる。

(7) コア蛋白の発現によってミトコンドリアの電子伝達系の障害が観察された。ROS産生の起源として、このミトコンドリアの電子伝達系の障害、特にコンプレックスIの機能障害が想定された。

(8) 全HCV蛋白発現細胞を用いたミトコンドリア蛋白のプロテオーム解析：全HCV蛋白発現細胞Hep394及びコントロール細胞Hepswxから調製したミトコンドリア画分の精製度、小胞体の混入がないことはウエスタンブロット法で確認した。蛋白発現のディファレンシャル解析は蛍光標識二次元ディファレンス電気泳動(2D-DIGE)システムによって行った。両細胞サンプルとも約800スポットが検出され、各3ロットのデータを統計的に解析することにより、蛋白量がHep394細胞で1.5倍以上($p \leq 0.05$)に増加している4スポット、0.7倍以下($p \leq 0.05$)に減少している3スポットを選択した。全HCV蛋白の発現によって有意に増加した蛋白はprohibitinであり、低下した蛋白は、short/branched chain acyl-coA dehydrogenase (SBCAD)及びalpha enolaseであった。

(9) コア蛋白のミトコンドリア局在化機構：コア蛋白のN末端側及びC末端側部分欠損変異体を用いた発現解析から、コア蛋白のミトコンドリア局在にはアミ

ノ酸 112-152 番領域が重要であることがわかった。この領域はコア蛋白の小胞体局在化も規定していた。ミトコンドリアは外膜、膜間腔、内膜、マトリックスから形成されているが、コア蛋白はミトコンドリアのどの部分に局在するのかを調べるため、Protease protection assayを行った。ミトコンドリア分画のコア蛋白は Proteinase K 処理により完全に消失した。これはミトコンドリア外膜蛋白である Tom20 と同じパターンであり、内膜蛋白 Tim17 はこの消化条件では全く影響を受けなかった。

(10) コアマウスにエタノールを投与し、細胞遺伝子発現、肝発がんを与える影響を検討した。エタノール投与によりROSの産生が著増した。また、細胞増殖に関連する伝達経路であるMAPKの系のうちp38とERKがエタノール投与によって有意に活性化された。

(11) 正常マウスにおいては、PAF-AH 過剰発現はアデノウイルス投与による肝障害を、ラットにおける検討の場合と同様に、有意に抑制した。しかし、四塩化炭素およびN-NDMAによる肝障害モデルにPAF-AHあるいはHO-1を発現させても、今回検討した用量ではその生存率には大きな効果を有さなかった。現在、投与四塩化炭素およびN-NDMA投与量を変更して更なる検討を行っているところである。

(7)C型慢性肝炎と2型糖尿病の関連性が示唆されているが、肥満や肝硬変といった要素の存在のため、C型肝炎とDMの明確な関連性は示されていない。コアマウスでは、1~2ヶ月齢の若齢から正常マウスに比べて有意なインスリン抵抗性を示した。

インスリン抵抗性は主として肝由来であり、インスリン受容体基質(IRS)-1のチロシンリン酸化の抑制が認められた。HCV蛋白とインスリン抵抗性のダイレクトな関連性が示された。肝線維化、肝発癌等の慢性C型肝炎の肝病態に強く関わっていると推定される。

D. 考察

HCVコア遺伝子トランスジェニックマウスにおいては初期より脂肪肝が発生し、ヒトC型肝炎における肝細胞癌と同様に、マウスの寿命の後半において肝細胞癌が発生した。コア蛋白の発現によって、脂肪化と相まって肝内における活性酸素の発生が増強されていた。活性酸素の発生は、コア遺伝子トランスジェニックマウスにおける肝発癌の少なくとも一部には関与していると考えられる。

肝脂肪化すなわち脂質代謝障害は、肝発癌を含むC型肝炎の病態と密接に関連していることが推測される。VLDL分泌障害のみならず、 β 酸化障害、核内受容体との関わりがC型肝炎における脂質代謝障害を引き起こし、ひいてはC型肝炎の病態をもたらしていると考えられる。

コア遺伝子トランスジェニックマウスでは、肝において活性酸素(ROS)の産生が増加していたが、ROS産生が肝炎という炎症無しにコア蛋白によって惹起されていることは非常に重要であり、肝発がんの主要な経路の一つと考えられた。コア遺伝子マウスにおけるROS産生の機序としては、ミトコンドリアの機能異常が推定された。また、コア蛋白のミトコンドリアへの移行も確認された。すな

わちHCV感染症は、炎症不在のもとで、すでに ROS の産生過剰状態にあるといえる。そこへさらに炎症やアルコールが加わることで、ROS の更なる過剰発生が起り、抗酸化系によっても十分にスカベンジされなくなる。このことはC型肝炎における炎症が、他の肝炎、例えば自己免疫性肝炎における炎症とは ROS の産生において異なっている可能性を示している。

一方では、コア蛋白は肝細胞核内へも一部が移行し、細胞遺伝子の発現を攪乱している。発現の変化した細胞遺伝子の例としては、腫瘍壊死因子(TNF)- α やインターロイキン(IL)-1 β が挙げられる。この下流にある3つのシグナル伝達経路(JNK, p38, ERK)のうち、JNKだけが活性化されている。さらに、最終的に転写因子 AP-1 による転写を活性化し、cyclin D1, CDK4 等の発現亢進をきたして癌化等の病原性をもたらしていると考えられる。また、アルコール投与によって、これらの細胞内シグナル伝達の変化が起り、ROS の産生と相まってHCV とアルコールの肝発がんにおける相乗作用を説明しているのだと考えられる。

このように、HCVコア蛋白は、特異的な肝脂肪化、ROS の産生、細胞遺伝子の転写亢進、細胞内シグナルや転写因子の活性化、等の一連の現象を引き起こす。コアマウスにおいては、組織学的な炎症像(histological inflammation)は無いが、生化学的には炎症が既に起こっている(biochemical inflammation)とも言える。すなわち、HCVが感染した時点に

おいて、C型肝炎における炎症の質は、B型肝炎や自己免疫性肝炎とは既に異なったものとなっている。これによって、C型慢性肝炎における高頻度かつ多中心性の肝発癌が説明可能となる。

先に述べたごとく、コア蛋白による肝臓の脂肪化にはミトコンドリア障害が関与していることが強く示唆されている。Tacrolimus は核カルシニューリンへの作用とともにミトコンドリア機能保護作用をもち、広く臨床への応用が行われつつある。今回の我々のデータから、Tacrolimus の有するミトコンドリア保護作用により HCV コア蛋白による脂質代謝異常(今回の検討では肝脂肪化)が改善していることが初めて示された。又、インスリン分泌低下作用については、コア蛋白存在の有無にかかわらず Tacrolimus が有している事が示唆された。Tacrolimus によって肝臓の脂肪化が抑制されることが示された。ミトコンドリア保護作用によることが推測された。免疫抑制作用を有しない Tacrolimus の誘導体によって、HCV 感染症により引き起こされる肝脂肪化の抑制が可能であることが示された。C型肝炎の病態解明と病変進行の予防に極めて重要な発見といえる。

さらに、今回の私達の検討によって、HCV 蛋白とインスリン抵抗性のダイレクトな関連性が示された。最近の NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)の研究などから、インスリン抵抗性が肝線維化進行に一定の作用をもつことが示されている。また、慢性C型肝炎においてもインスリン抵抗性と肝線維化の間に関連

性があるとされ、インスリン抵抗性とC型肝炎の問題は病態に密接に関連した重要な事象と考えられる。肝発がんを含めたC型慢性肝炎患者の病態解明において極めて重要な所見と考えられ、今後の更なる検討が待たれるところである。

E. 結論

C型慢性肝炎における肝発癌の機序解明に一步近づいた。なかでも、酸化ストレス産生、糖代謝、脂質代謝とC型肝炎の病態の関連性は重要であり、C型慢性肝炎患者への栄養指導・服薬等によって、C型肝炎による肝癌等の発生を減少させる可能性が示された。

飲酒と慢性C型肝炎進行、肝発癌との強い関連性が実験的に証明された。禁酒指導によってC型肝炎の進行を食い止める可能性を示しており、行政施策上も意義が大きい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Topilco, Samson-Bouna M-E, Chretien Y, Pessayre D, Koike K, Chapman J, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J.* 16: 185-194, 2002.

- 2) Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of Hepatitis C Virus Core Protein with Retinoid X Receptor- α Modulates its Transcriptional Activity. *Hepatology* 35:937-946, 2002.
- 3) Koike K. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol* 37:55-64, 2002.
- 4) Koike K, Moriya K, Kimura S. Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma: Transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 17:394-400, 2002.
- 5) Koike K. Remission of breakthrough hepatitis in chronic hepatitis B patients on lamivudine. *J Gastroenterol* 37:988-990, 2002.
- 6) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Hino K. HBV DNA in serum of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion* 42:1616-1617, 2002.
- 7) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimura S, Koike K, Miyamura T. Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice transgenic for

- hepatitis C virus core protein. *Virology* 304:415-424, 2002.
- 8) Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K. Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis. *Oncology* 62: 29-37, 2002.
 - 9) Iwahori T, Matsuura T, Maehashi H, Sugo K, Saito M, Hosokawa M, Chiba K, Masaki T, Aizaki H, Ohkawa K, Suzuki T. CYP3A4 inducible model for in vitro analysis of human drug metabolism using a bioartificial liver. *Hepatology* 37: 665-673, 2003.
 - 10) Otsuka M., Aizaki H., Kato N., Suzuki T., Miyamura T., Omata M., and Seki N. Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300: 443-447, 2003.
 - 11) Aizaki H., Otsuka M., Matsuda M., Li Y.W., Harada T., Kawakami H., Seki N., Matsuura Y., Miyamura T., Suzuki T. Expression profiling of liver cell lines expressing entire or parts of hepatitis C virus open reading frame. *Hepatology* 36: 1431-1438, 2002.
 - 12) Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum Lipid Profile of Patients with Genotype 1b Hepatitis C Viral Infection in Japan. *Hepatol Res* 25: 369-374, 2003.
 - 13) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. *Hepatology* 38:820-828, 2003.
 - 14) Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y. PA28 γ -dependent nuclear retention and degradation of HCV core protein. *J Virol* 77:10237-10249, 2003.
 - 15) Kitazawa T, Ota Y, Suzuki M, Morisawa Y, Shintani Y, Koike K, Kimura S. Acute hepatitis E with elevated creatine phosphokinase. *Intern Med* 42:899-902, 2003.
 - 16) Ohno N, Ota Y, Hatakeyama S, Yanagimoto S, Morisawa Y, Tsukada K, Koike K, Kimura S. A patient with E. coli-induced pyelonephritis and sepsis who transiently exhibited symptoms associated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 42:1144-1148, 2003.
 - 17) Noto H, Kawamura M, Hashimoto Y, Satoh H, Hara M,

- Iso-O N, Togo M, Kimura S, Tsukamoto K. Modulation of HDL metabolism by probucol in complete cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis* 171:131-136, 2003.
- 18) Hasegawa H. Fukushima T. Lee JA. Tsukamoto K. Moriya K. Ono Y. Imai K. Determination of serum d-lactic and l-lactic acids in normal subjects and diabetic patients by column-switching HPLC with pre-column fluorescence derivatization. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 377:886-891, 2003.
- 19) Noto H. Hara M. Karasawa K. Iso-O N. Satoh H. Togo M. Hashimoto Y. Yamada Y. Kosaka T. Kimura S. Tsukamoto K. Human plasma platelet activating factor-acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 23:829-835, 2003.
- 20) Suzuki M. Iso-o N. Takeshita S. Tsukamoto K. Mori I. Sato T. Ohno M. Nagai R. Ishizaka N. Facilitated angiogenesis induced by heme oxygenase-1 gene transfer in a rat model of hindlimb ischemia. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 302:138-143, 2003.
- 21) Hara M. Matsushima T. Satoh H. Iso-O N. Noto H. Togo M. Kimura S. Hashimoto Y. Tsukamoto K. Isoform-dependent cholesterol efflux from macrophages by apolipoprotein E is modulated by cell surface proteoglycans. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 23:269-274, 2003.
- 22) Ishizaka N. Ishizaka Y. Takahashi E. Unuma T. Tooda E. Nagai R. Togo M. Tsukamoto K. Hashimoto H. Yamakado M. Association between insulin resistance and carotid arteriosclerosis in subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 23:295-301, 2003.
- 23) Satoh H. Moriyama N. Hara C. Yamada H. Horita S. Kunimi M. Tsukamoto K. Iso-O N. Inatomi J. Kawakami H. Kudo A. Endou H. Igarashi T. Goto A. Fujita T. Seki G. Localization of Na⁺ -HCO₃⁻ cotransporter (NBC-1) variants in rat and human pancreas.

- American Journal of Physiology - Cell Physiology* 284:C729-C737, 2003.
- 24) Sacco R, Tsutsumi T, Suzuki R, Otsuka M, Aizaki H, Sakamoto S, Matsuda M, Seki N, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Antiapoptotic regulation by hepatitis C virus core protein through up-regulation of inhibitor of caspase-activated DNase. *Virology*. 2003 Dec 5; 317(1): 24-35.
- 25) Brunetti CR, Amano H, Ueda Y, Qin J, Miyamura T, Suzuki T, Li X, Barrett JW, McFadden G. Complete genomic sequence and comparative analysis of the tumorigenic poxvirus Yaba monkey tumor virus. *J Virol*. 2003 Dec; 77(24): 13335-47.
- 26) Aizaki H, Nagamori S, Matsuda M, Kawakami H, Hashimoto O, Ishiko H, Kawada M, Matsuura T, Hasumura S, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T. Production and release of infectious hepatitis C virus from human liver cell cultures in the three-dimensional radial-flow bioreactor. *Virology*. 2003 Sep 15; 314(1): 16-25.
- 27) Otsuka M, Aizaki H, Kato N, Suzuki T, Miyamura T, Omata M, Seki N. Differential cellular gene expression induced by hepatitis B and C viruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 10;300(2):443-7.
- 28) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004 126:840-848, 2004.
- 29) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 39:563-569, 2004.
- 30) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? *Gastroenterology* 127:1280-1281, 2004.
- 31) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: HCV induces insulin resistance. *Intervirology* 2005 in press.
- 32) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C Virus Core Protein Exerts an Inhibitory Effect on Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 Gene Expression. *J Hepatol* 2005

- in press.
- 33) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005 in press.
- 34) Koike K., Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005 in press.
- 35) Hatakeyama S, Moriya K., Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K., Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral anti-smallpox immunity among current Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005 in press.
- 36) Masubuchi Y, Suda C, Horie T. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *J. Hepatol.* 42 (1), 110-116, 2005.
- 37) Iso-O N. Noto H. Hara M. Togo M. Karasawa K. Ohashi N. Noiri E. Hashimoto Y. Kadowaki T. Kimura S. Watanabe T. Tsukamoto K. Adenovirus-mediated gene transfer and lipoprotein-mediated protein delivery of plasma PAF-AH ameliorates proteinuria in rat model of glomerulosclerosis. *Molecular Therapy* (in press)
- 38) Ishikawa T., Fukushima Y., Shiobara Y., Kishimoto T., Tanno S., Shoji I., Suzuki T., Matsui T., Shimada Y., Ohyama T., Nagai R., and Miyamura T. An outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, (2005) (in press).
- 39) Suzuki, T., and Suzuki, R. Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein. *In: FLAVIVIRIDAE: Pathogenesis, Molecular Biology and genetics.* (2005) (in press).
- 40) Suzuki R., Sakamoto S., Tsutsumi T., Rikimaru A., Shimoike T., Mizumoto K., Matsuura Y., Miyamura T., and Suzuki T. Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. *J. Virol.*, 79: 1271-1281 (2005).
- 41) Suzuki T., Suzuki R., Li J., Hijikata M., Matsuda M., Li T-C., Matsuura Y., Mishiro S., and Miyamura T. Identification of basal promoter and enhancer elements in an untranslated region of the TT virus genome. *J. Virol.*, 78: 10820-10824 (2004).
- 1) 小池和彦. B型肝炎 内科外来診療実践ガイド MP 21:150-160, 2004.
- 2) 小池和彦. 性感染症診断・治療ガイド

- ドライン B型肝炎 日本性感染症学会雑誌 15:52-54, 2004.
- 3) 三好秀征、小池和彦. C型肝炎ウイルス感染と酸化ストレスについて 肝臓 45 : 285-294, 2004.
 - 4) 小池和彦. HIV・HCV 重複感染時の診療ガイドラインについて. 日本病院薬剤師会雑誌 40:941-944, 2004.
 - 5) 小池和彦、三好秀征. C型肝炎ウイルスと他のウイルスの重複感染症感染とその病態的意義. 臨床とウイルス 32 : 163-169, 2004.
 - 6) 小池和彦. HCV コア蛋白トランスジェニックマウスによる肝発癌機構の解明. ウイルス性肝炎 (上) 日本臨床 62 : 131-134, 2004.
 - 7) 森屋恭爾、小池和彦. C型肝炎感染はどのようにして高率に慢性化するのか (ウイルス因子と宿主因子). ウイルス性肝炎 (上) 日本臨床 62 : 405-407, 2004.
 - 8) 小池和彦. A型肝炎. 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p98-99.
 - 9) 小池和彦. E型肝炎. 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p100-102.
 - 10) 小池和彦. 急性ウイルス肝炎 (A型とE型を除く). 感染症 竹田美文、木村哲編集. 朝倉書店 2004、p198-201.
 - 11) 森屋恭爾、小池和彦. 肝炎ウイルス感染の予防. Medicina 41:1687-1689, 2004.
 - 12) 小池和彦. C型慢性肝炎. ドクターサロン 48 : 817-820, 2004.
 - 13) 宮村達男、河岡義裕、小池和彦. 感染症新時代. 現代医療 36 : 2154-2173, 2004.
 - 14) 塚田訓久、小池和彦. HIV・HCV 重複感染症の現状. 現代医療 36 : 2294-2298, 2004.
 - 15) 鈴木哲朗 C型肝炎ウイルスと肝発癌 臨床とウイルス 32: 156-162 (2004).
 - 16) 村上恭子、鈴木哲朗. HCV の新たな感染系及び HCV-RNA 複製系の開発動向. ウイルス性肝炎 (上) 日本臨床 増刊号, 62: 111-115 (2004).
 - 17) 相崎英樹、鈴木哲朗. HCV-RNA 複製および HCV 増殖の分子メカニズム. ウイルス性肝炎 (上) 日本臨床 増刊号, 62: 81-84 (2004).
 - 18) 鈴木哲朗、松浦善治. HCV 感染レセプター. 肝疾患 Review 2004. 117-120 (2004).
- ## 2. 学会発表
- 1) Moriishi, K., Okabayashi, T., Nakai, K., Moriya, K., Koike, K., Murata, S., Chiba, T., Tanaka, K., Suzuki R., Suzuki, T., Miyamura, T., and Matsuura, Y. Nuclear localization of HCV core protein through PA28gamma-dependent pathway. 9th Molecular biology of HCV and related viruses. San Diego 2002.
 - 2) Tsutsumi, T., Matsuda M., Moriya, K., Miyoshi, H., Fujie, H., Shintani, Y., Koike, K., Suzuki, T., and Miyamura, T. Proteomics

- analysis of mitochondrial proteins in the liver of the hepatitis C virus core-transgenic mouse and hepG2 cells expressing the core protein. 9th Molecular biology of HCV and related viruses. San Diego 2002.
- 3) 堤武也、鈴木哲朗、森屋恭爾、新谷良澄、藤江肇、三好秀征、松浦善治、小池和彦、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓内における mitogen-activated protein kinase の活性化の検討. 第38回日本肝臓学会総会, 2002年6月, 大阪.
 - 4) 堤武也、鈴木哲朗、森屋恭爾、新谷良澄、藤江肇、三好秀征、松浦善治、小池和彦、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア遺伝子トランスジェニックマウスの肝臓内における MAPK の活性化の検討. 第61回日本癌学会総会. 2002年10月, 東京.
 - 5) 堤武也、松田麻未、森屋恭爾、三好秀征、藤江肇、新谷良澄、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア蛋白発現細胞におけるミトコンドリア蛋白のプロテオミクス解析. 同上
 - 6) 新谷良澄、森屋恭爾、藤江肇、堤武也、三好秀征、木村哲、小池和彦. C型肝炎ウイルスによるインスリン抵抗性の誘発 第38回日本肝臓学会総会(大阪)2002.
 - 7) 新谷良澄、四柳宏、森屋恭爾、木村哲、小池和彦. HBs抗原陰性抗HBc抗体陽性献血者の血清中には高率にHBVが存在する. 第76回日本感染症学会総会(東京)2002.4
 - 8) 堤武也、松田麻未、森屋恭爾、三好秀征、藤江肇、新谷良澄、新谷良澄、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男. C型肝炎ウイルスコア蛋白発現細胞におけるミトコンドリア蛋白のプロテオミクス解析. 第50回日本ウイルス学会学術集会(札幌)2002.1
 - 9) 小池和彦. モデル動物を用いた肝炎研究の話題. 第6回日本肝臓学会大会(東京)2002.10
 - 10) 新谷良澄、四柳宏、森屋恭爾、木村哲、小池和彦. HBs抗原陰性抗HBc抗体陽性献血者の血清中には高率にHBVが存在する第76回日本感染症学会総会(東京)2002.4
 - 11) 畠山修司、森澤雄司、大野信彦、塚田訓久、新谷良澄、太田康男、小池和彦、木村哲. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の原因における大腸菌感染の意義に関する考察—大腸菌による腎盂腎炎に伴って一過性にPBC様の病態を呈した1症例を通じて—第76回日本感染症学会総会(東京)2002.4
 - 12) 糸山智、畠山修司、森澤雄司、奥川周、北沢貴利、塚田訓久、山口史子、上田久仁子、新谷良澄、太田康男、小池和彦、木村哲. サイトロメガウイルス感染症による全身関節性痔疹を合併したHIV-1感染症の1例. 第76回日本感染症学会総会(東京)2002.4
 - 13) 小池和彦. B型肝炎. 第16回日本エイズ学会学術集会(名古屋)2002.11
 - 14) 貫井陽子、畠山修司、森澤雄司、塚田訓久、太田康男、小池和彦、木村哲. サイトメガロウイルスによるAIDS cholangiopathyの1例. 第16回日本エイズ学会学術集会(名古屋)2002.11.
 - 15) 菊池嘉、小池和彦、矢崎博久、田沼順子、吉田久仁子、上田晃弘、川田真幹、本田美和子、源河いくみ、瀧

- 永博之、照屋勝治、立川夏夫、安岡 彰、岡 慎一、木村 哲 HIV, HCV 合併血友病患者に対する REG-ING α 2a とリバビリンの併用療法. 第 16 回日本エイズ学会学術集会 (名古屋) 2002.11
- 16) 能登洋, 唐沢健, 佐藤博亮, 東郷眞子, 原眞純, 磯尾直之, 橋本佳明, 木村 哲, 塚本和久. Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase (PAF-AH) の抗動脈硬化作用に関する検討 第 34 回日本動脈硬化学会総会 2002 年 7 月, 神戸
- 17) Kohji Moriishi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Ryosuke Suzuki, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Yoshiharu Matsuura: PA28y-Dependent Nuclear Retention and Degradation of HCV Core Protein, p41, 10th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003
- 18) Kyoji Moriya, Ai Tajima, Takeya Tsutsumi, Kousei Ito, Toshiharu Horie, Kazuhiko Koike: Hepatitis C Virus Core Protein Insults Mitochondrial Function Through Reducing the ETS Complex 1 Activity, p73, 10th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003
- 19) Hideyuki Miyoshi, Hajime Fujie, Kyoji Moriya, Yoshizumi Shintani, Takeya Tsutsumi, Seiko Shinzawa, Kazuhiko Koike: Hepatitis C Virus Core Protein Selectively Exerts an Inhibitory Effect on Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 Gene Expression, p190, 10th International Meeting on Hepatitis C and Related Viruses, Kyoto, 2003.
- 20) Naoyuki Iso-O, Akihide Nakao, Masako Togo, Masumi Hara, Hiroshi Noto, Eisei Noiri, Tsuyoshi Watanabe, Kazuhiisa Tsukamoto Liver-directed gene transfer and lipoprotein-mediated protein delivery of plasma PAF acetylhydrolase ameliorates proteinuria in SHC rats: a novel therapeutic approach for glomerulosclerosis ASN 2003 San Diego.
- 21) 磯尾直之、能登洋、原眞純、東郷眞子、塚本和久 リポ蛋白の新しい役割: PAF-アセチルヒドロラーゼの輸送担体として 第 35 回日本動脈硬化学会 2003 年 9 月 京都
- 22) 小池和彦 シンポジウム HIV・HCV 重複感染症の治療 第 17 回日本エイズ学会 2003 年 神戸
- 23) 三好秀征、藤江 肇、森屋恭爾、新谷良澄、堤武也、小池和彦、木村 哲. HCV コア蛋白の SOC-1 遺伝子発現への関与についての検討. 39 回日本肝臓学会総会 2003 年 福岡
- 24) 藤江 肇、森屋恭爾、新谷良澄、三好秀征、堤武也、小池和彦. C 型肝炎

- ウイルスコア遺伝子によるインスリン抵抗性の検討. 第7回日本肝臓学会大会 2003年 大阪
- 25) 小池和彦. HCVによる肝発がん機構. 62回日本癌学会総会 2003年 名古屋
- 26) Suzuki, T. Assembly of HCV-like particles in the three-dimensional cultures. 40th Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program, 2004年12月.
- 27) 勝二郁夫、白倉雅之、市村 徹、鈴木亮介、鈴木哲朗、相山裕一、下地 徹、村上恭子、佐藤慈子、深澤征義、山河芳夫、西島正弘、宮村達男. MEFタグ精製-プロテオーム解析によるC型肝炎ウイルスCore蛋白新規結合因子の同定. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 28) 鈴木亮介、坂本真一郎、堤 武也、松田麻未、森石恆司、松浦善治、宮村達男、鈴木哲朗. C型肝炎ウイルスコア蛋白質の細胞内局在を規定するシグナルの解析. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 29) 亀岡洋祐、伊東玲子、笠間 毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男. ミエロペルオキシダーゼのリーダーペプチド内の多型と炎症性疾患との関連. 第27回日本分子生物学会年会, 2004年12月.
- 30) 飯島沙幸、石井孝司、李 永仲、岩田奈織子、八木慎太郎、山口健次郎、榎 昇、吉崎佐矢香、町田早苗、木村展之、鈴木哲朗、佐多徹太郎、宮村達男、明里宏文. C型肝炎ウイルスのサル病態モデル開発. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 31) 白倉雅之、勝二郁夫、市村 徹、鈴木亮介、鈴木哲朗、相山裕一、下地 徹、村上恭子、佐藤慈子、深澤征義、山河芳夫、西島正弘、宮村達男. MEF tag精製-プロテオーム解析によるC型肝炎ウイルスCore蛋白新規結合因子の同定. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 32) 森石恆司、中村理加、宮本大伸、鈴木哲朗、森屋恭爾、小池和彦、宮村達男、松浦善治. HCVコア蛋白質の局在および病原性発現におけるPA28gの役割. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 33) 鈴木亮介、坂本真一郎、下池貴志、森石恆司、松浦善治、宮村達男、鈴木哲朗. C型肝炎ウイルスコア蛋白質の小胞体、ミトコンドリア、核への局在を規定するシグナルの解析. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 34) 村上恭子、石井孝司、吉崎佐矢香、相崎英樹、田中恵子、勝二郁夫、佐多徹太郎、鈴木哲朗、宮村達男. 三次元肝細胞培養システムによるC型肝炎ウイルス(HCV)粒子形成. 第52回日本ウイルス学会学術集会, 2004年11月.
- 35) 町田早苗、松井政則、石井孝司、鈴木亮介、鈴木哲朗、宮村達男、赤塚俊隆. HCV envelope E1 (signal peptide)-E2をコードするDNAを用いたHCV E2特異的CTLの誘導.

- 第 52 回日本ウイルス学会学術集会,
2004 年 11 月.
- 36) 石井孝司、横田恭子、竹森利忠、長谷川秀樹、水谷哲也、森川 茂、田口文広、田代真人、吉崎佐矢香、鈴木哲朗、宮村達男. 高度弱毒化ワクチニアウイルス DIs の SARS 生ワクチンとしての応用. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会, 2004 年 11 月.
- 37) Shirakura, M., Shoji, I., Ichimura, T., Suzuki, R., Suzuki, T., Sugiyama, Y., Shimoji, T., Murakami, K., Sato, S., Fukasawa, M., Yamakawa, Y., Nishijima, M., and Miyamura, T. Proteomic analysis of hepatitis C virus core-interacting proteins using a novel tandem affinity purification tag and mass spectrometry. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 38) Okamoto, T., Kimura-Someya, T., Moriishi, K., Watanabe, R., Ishii, K., Numberg, J.H., Suzuki, T., Miyamura, T., and Matsuura, Y. Polytopic topology of HCV E1 glycoprotein on the endoplasmic reticulum. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 39) Fukasawa, M., Sato, S., Yamakawa, Y., Natsume, T., Suzuki, T., Shoji, I., Aizaki, H., Miyamura, T., and Nishijima, M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in HCV core-expressing hepatoma cell lines. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 40) Sakamoto, S., Shiroki, K., Suzuki, R., Matsuura, Y., Suzuki, T., and Miyamura, T. HCV capsid assembly: role of basic residue clusters in the core protein. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 41) Moriishi, K., Mochizuki, R., Abe, T., Mori, Y., Moriya, K., Koike, K., Suzuki, T., Miyamura, T., and Matsuura, Y. PA28gamma-dependent degradation of HCV core protein in the nucleus in vivo. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 42) Murakami, K., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, H., Tanaka, K., Shoji, I., Sata, T., Suzuki, T., Bartenshlarger, R., and Miyamura, T. Assembly of HCV-like particles in three-dimensional cultures. 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 2004 年 10 月.
- 43) 松浦善治、森屋恭爾、小池和彦、田中啓二、鈴木哲朗、宮村達男、森石恆司. HCV コア蛋白質の成熟および分解の分子機構. 第 63 回日本癌学

- 会学術総会, 2004年9月.
- 44) Suzuki, T. Assembly of HCV-like particles in the three-dimensional cultures of human hepatoma cells. Fuji Forum 2004. 2004年8月.
- 45) 森屋恭爾、田島 藍、堤 武也、伊藤晃成、三好秀征、藤江 肇、新谷良澄、下池貴志、鈴木哲朗、宮村達男、堀江利治、小池和彦. HCV core蛋白質はミトコンドリア電子伝達系 complex I機能を障害する. 第40回日本肝臓学会総会, 2004年6月.
- 46) H. Fujie, S. Shinzawa, H. Miyoshi, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Moriya, K. Koike: HIGH-THROUGHPUT IMMUNOBLOTTING ANALYSIS OF THE LIVER IN A MOUSE MODEL FOR HCV-ASSOCIATED HEPATOCARCINOGENESIS: EFFECTS OF ALCOHOL AND HIGH-FAT DIET, p234, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004
- 47) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Koike: INTERVENTION TO HEPATITIS C VIRUS-INDUCED PROGRESSIVE LIVER DISEASE WITH TACROLIMUS: A TRIAL ON IN A MOUSE MODEL, p238, 11th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Heidelberg, 2004
- 48) K. Koike, H. Miyoshi, K. Moriya, H. Fujie, T. Tsutsumi, Y. Shintani, A. Tajima, T. Horie: OXIDATIVE STRESS IN HEPATITIS C VIRAL INFECTION HAS ITS ORIGIN IN DISRUPTION ON THE MITOCHONDRIAL ETS FUNCTOIN, p445A, 55th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2004
- 49) K Koike. JSH Single Topic Conference “NASH” “Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH” , 2004 Kochi.
- 50) K Koike. 40th Anniversary US-Japan Co-operative Medical Science Program Symposium Environmental/Hepatitis Joint Panel “HCV-associated hepatocarcinogenesis: Lessons from Animal Models” , 2004 Kyoto.
- 51) 森屋恭爾、田島 藍、堤 武也、伊藤晃成、三好秀征、藤江 肇、新谷良澄、下池貴志、鈴木哲郎、宮村達夫、堀江利治、小池和彦, HCV core蛋白質はミトコンドリア電子伝達系 complex1 機能を障害する; 40回日本肝臓学会総会 2004 東京
- 52) 三好秀征、森屋恭爾、藤江 肇、新谷良澄、田島藍、堀江利治、小池和彦, C型肝炎ウイルス関連肝発がんにおける酸化ストレスとミトコンドリア機能異常; 63回日本癌学会総会

2004 福岡

- 53) 松浦善治、森屋恭爾、小池和彦、田中啓二、鈴木哲朗、宮村達男、森石恆司、 HCV コア蛋白質の成熟および分解の分子機構； 63 回日本癌学会総会 2004 福岡
- 54) 森屋恭爾、三好秀征、小池和彦、 C 型肝炎における酸化ストレス産生とミトコンドリア機能異常； 8 回日本肝臓学会大会 2004 福岡

H. 知的所有権の出願・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。