

The top half of the cover features a photograph of laboratory glassware, including a graduated cylinder and beakers, with a glowing DNA double helix graphic overlaid. The background is a mix of blue, purple, and yellow light effects.

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

肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び 臨床的包括研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 **小池和彦**

東京大学 感染症内科 教授

平成19(2007)年3月

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

肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦

平成19（2007）年3月

まえがき

C型肝炎ウイルス（HCV）やB型肝炎ウイルス（HBV）は肝臓に病気を起こすウイルスである。我が国でも、なお180万人の人がHCVに、100万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝臓がんへと至る連鎖に苦しめられている。一方、HCV感染症、HBV感染症が単に肝臓だけの感染症では無いことも、それらの発見の比較的初期から見いだされてきている。HCV感染者ではクリオグロブリン血症が多く見いだされ、また膜性増殖性腎症の発生が多い。シェーグレン症候群、扁平苔癬もHCV感染症との強い関連性があり、B細胞リンパ腫との関わりも地域によっては存在しているが、日本においてはその実態は全く不明である。HBV感染者では糸球体腎炎との関連性が存在する。更に、最近になり、HCV感染症に代謝性疾患としての性格があり、それがC型慢性肝炎の病態にも関与している可能性が報告されてきている。他の肝炎の組織像と比較検討されると、C型慢性肝炎では肝脂肪化（steatosis）が有意に多いことが報告された。HCV感染症における肝脂肪化は動物モデルでも再現された。さらにヒトC型肝炎患者において、血清脂質に異常がある可能性も報告された。最近では、肝脂肪化の強いC型慢性肝炎例では肝線維化の進行が速いことを示唆するデータも出てきている。更に、HCV感染症と糖尿病との関連性も示唆されてきている。慢性肝炎が進行すれば耐糖能が低下するのは当たり前、という反対意見もあったが、大規模なコホートスタディでHCV感染症と糖尿病との関連性が米国で報告された辺りから、可能性は強まってきている。しかし、これらの脂質代謝異常や糖尿病が脳血管疾患、心血管疾患の合併を増加させるのか否かについては、全く不明である。また、これらの脂質代謝異常や糖尿病が、C型慢性肝炎の進行そのもの、あるいはインターフェロンを中心とした抗ウイルス治療に与える影響も不明である。

そこで、本研究においては、まず、ウイルス肝炎における全身的病変の頻度を疫学的に明らかにし、次いで、基礎的研究によってその原因を究明したい。更に、肝病変と患者の予後に対する影響を明らかにし、臨床的な健康障害の状況を明らかにして国民の健康増進に寄与することを目指している。今年度は3年計画の初年度として、ほぼ目的に叶う結果が得られたと考えている。来年度は更に、目標に向かって仕事を進めて行きたいと思う。

最後に、本研究に貢献いただいた班員ならびに研究協力者の方々、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に心から篤く御礼申し上げる次第です。

平成19年3月

主任研究者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科

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

「肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究」班

平成18年度 班の構成

小池 和彦	東京大学医学部 感染症内科 教授
佐田 通夫	久留米大学医学部 第二内科 教授
岡上 武	京都府立医科大学 消化器病態制御学 教授
熊田 博光	虎ノ門病院 肝臓病センター 副院長
石坂 信和	東京大学医学部 循環器内科 助手
林 純	九州大学大学院医学研究院 感染環境医学分野 教授
四柳 宏	東京大学医学部 感染制御学 講師
松浦 善治	大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授
森屋 恭爾	東京大学医学部 感染制御学 講師
山口 一成	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
小原 恭子	熊本大学医学薬学 感染症阻止学 特任教授
勝二 郁夫	国立感染症研究所 ウイルス第二部第三室 室長

目 次

I. 総括研究報告

- 肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究-----1
小池和彦

II. 分担研究報告

1. 扁平苔癬とC型肝炎ウイルス-----18
佐田 通夫
2. C型肝炎におけるインスリン抵抗性成立機序に関する研究-----25
岡上 武
3. HCV core region アミノ酸置換から見たC型慢性肝炎に対するPEG-IFN/RBV治療効果
-----38
熊田 博光
4. C型慢性肝炎とメタボリックシンドローム-----41
石坂 信和
5. C型肝炎ウイルス持続感染例における脂質異常と動脈硬化症の検討-----45
林 純
6. C型肝炎ウイルスコア蛋白質によるインスリン抵抗性誘発におけるPA28 γ の役割
-----49
松浦 善治
7. アミノ酸によるC型肝炎病態抑制に関する研究-----52
森屋 恭爾
8. HCV感染とBリンパ腫発症機構の解明-----56
山口 一成
9. マウスモデルを用いたHCV誘発性リンパ腫発生機序の解析に関する研究-----62
小原 恭子

10. HCV 非肝細胞培養系の樹立と肝外病変発症機序の解明-----66
勝二 郁夫

III. 研究成果に関連した刊行物（抜粋）-----71

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）

総括研究報告書

肝炎ウイルス感染の肝外病変の 基礎的及び臨床的包括研究

主任研究者 小池 和彦 東京大学感染症内科 教授

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）やB型肝炎ウイルス（HBV）は肝臓に病気を起こすウイルスである。我が国でも、なお180万人の人がHCVに、80万人がHBVに感染しており、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと到る連鎖に苦しめられている。一方、HCV感染症、HBV感染症が単に肝臓だけの感染症では無いことも、ウイルス発見の比較的早期から見いだされてきている。HCV感染者ではクリオグロブリン血症が多く見いだされ、また膜性増殖性腎症の発生が多い。シェーグレン症候群、扁平帯癬もHCV感染症との強い関連性があり、B細胞リンパ腫との関わりも地域によっては存在しているが、日本においてはその実態は全く不明である。HBV感染者では糸球体腎炎との関連性が存在する。最近になり、脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行に影響を与えることも示唆されてきている。HCV、HBV感染症は全身感染症であるという認識をもって診療に当ることで、肝炎の進展因子が明らかにされ、肝硬変、肝癌への進展を抑制することが可能となる。また、肝炎ウイルスによる肝外病変は患者のQOLを著しく低下させる。本研究においては、まず、ウイルス肝炎における全身的病変の頻度を疫学的に明らかにし、次いで、基礎的研究によってその原因を究明する。更に、肝病変と患者の予後に対する影響を明らかにし、臨床的な健康障害の状況を明らかにして国民の健康増進に寄与することを目的としている。本年度は、C型肝炎における全身病変について新しい知見が得られてきている。

分担研究者（所属施設名・職名）

佐田通夫（久留米大学医学部第二内科・教授）

岡上武（京都府立医科大学消化器病態制御学・教授）

熊田博光（虎ノ門病院・肝臓病センター・副院長）

石坂信和（東京大学医学部循環器内科・手）

林純（九州大学大学院医学研究院感染環境医学分野・教授）

四柳宏（東京大学医学部感染制御学・講師）

松浦善治（大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野・教授）

森屋恭爾（東京大学医学部感染制御学・講師）

山口一成（国立感染症研究所血液・安全性研究部・部長）

小原恭子（熊本大学医学薬学感染症阻止学・特任教授）

勝二郁夫（国立感染症研究所ウイルス第二部第三室・室長）

1. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）やB型肝炎ウイルス（HBV）は肝臓に病気を起こすウイルスである。我が国でも、なお180万人の人がHCVに、100万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌へと到る連鎖に苦しめられている。一方、HCV感染症、HBV感染症が単に肝臓だけの感染症では無いことも、それらの発見の比較的初期から見いだされてきている。HCV感染者ではクリオグロブリン血症が多く見いだされ、また膜性増殖性腎症の発生が多い。シェーグレン症候群、扁平苔癬もHCV感染症との強い関連性があり、B細胞リンパ腫との関わりも地域によっては存在しているが、日本においてはその実態は全く不明である。HBV感染者では糸球体腎炎との関連性が存在する。最近になり、脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行に影響を与えることも示唆されてきている。

そこで、本研究においては、まず、ウイルス肝炎における全身的病変の頻度を疫学的に明らかにし、次いで、基礎的研究によってその原因を究明する。更に、肝臓病と患者の予後に対する影響を明らかにし、臨床的な健康障害の状況を明らかにして国民の健康増進に寄与することを目的とする。

2. 方法

1. C型肝炎におけるシェーグレン症候群、扁平苔癬の合併とその意義について、臨床的側面から明らかにする。
2. 糖尿病、肝脂肪化とC型肝炎進展につい

て明らかにする。

3. C型肝炎に合併するインスリン抵抗性と抗HCV治療の効果へ与える影響を明らかにする。
4. C型肝炎における脂質代謝異常、インスリン抵抗性が心血管病変の発生に与える影響を明らかにする。
5. C型肝炎と脳・心臓血管病変についての疫学調査を行ない、我が国におけるその実態を明らかにする。
6. HCV感染によるBリンパ腫発症機序の解明を行なう。
7. HCV非肝細胞培養系の樹立と肝外病変発症機序の解明を行なう。
8. HCV感染症と糖・脂質代謝異常。
9. C型肝炎ウイルスコア蛋白質によるインスリン抵抗性発現の分子機構の解明を行なう。
10. マウスモデルを用いたHCV誘発性リンパ腫発生機序の解析を行なう。

3. 結果

1. 住民検診の結果、HCV感染者においては扁平苔癬の合併頻度が高いことが明らかになった。
2. 糖尿病、インスリン抵抗性、甲状腺機能異常、関節リウマチ等の肝外徴候もHCV感染者では多いことが明らかになりつつある。
3. C型肝炎においては、糖尿病、インスリン抵抗性、肝脂肪化の合併が多く、酸化ストレスの産生を通して慢性肝炎の進行に関与していることが明らかになりつつある。
4. インスリン抵抗性と脂質代謝異常がC型

肝炎の治療効果に及ぼす効果について、データを収集した。今後、詳細な検討を行なう。

5. HCV 感染がメタボリック症候群の頻度を増加させているかについて、人間ドックデータを用いて解析を行なっている。
6. 住民検診の結果、HCV 感染症では血清総コレステロール値、LDL コレステロール値有意に低いことが明らかとなった。
7. C 型肝炎において分岐アミノ酸投与によって耐糖能、インスリン抵抗性が改善傾向となることが明らかになった。
8. HCV 感染と B リンパ腫の関連性について臨床データを収集している。
9. HCV コア蛋白を持続的に発現するヒト B 細胞株を樹立した。
10. HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現のためには、プロテアゾームアクティベーター PA28 γ が必須であることが明らかとなった。コア蛋白が核に移行して分解されるという一連の現象が、インスリン抵抗性の発生をもたらす。HCV 病原性の抑制法の開発に通じる重要な発見である。
11. HCV ゲノムの全長をコンディショナルに発現するトランスジェニックマウスを確立した。今後これを用いて肝外病変、特にリンパ性病変について検討を行なう。

4. 考察

1. 肝炎ウイルス感染症は全身疾患であるという認識をもって感染者の管理・治療に当ることにより、患者の予後、QOL を大幅に改善することが期待される。
2. 肝炎ウイルス感染症の肝外徴候として認

識されていなかった疾患が、抗ウイルス治療によって治癒される可能性があり、患者の予後、QOL を大幅に改善することが期待される。

3. インスリン抵抗性、肝脂肪化等が HCV 感染症の治療効果に与える影響が明らかにされれば、例えば、体重過多の是正を指導することによって、C 型肝炎の治療効果を上げることが可能となる。その結果、肝硬変、肝癌の治療に要する医療費を抑制できる可能性がある。
4. HCV は肝臓のみならず皮膚、唾液腺、腎臓、糖代謝、脂質代謝等に影響を与える。これらのことは、患者の QOL を悪化させることは無論であるが、翻って肝臓疾患の進展を速めるという悪循環を引き起こすのである。したがって、肝炎ウイルスによる肝外病変を詳細に検討し、その機構を解析し、治療に役立てるという当班の研究目的は、C 型肝炎患者の予後を改善する上で、非常に大きな意味をもつものと考えられる。

5. 自己評価

1. 達成度について：当初設定した目標について、ほぼ各項目について、目標通りに研究が実行されたと考える。
2. 研究成果の学術・国際・社会的意義について：C 型肝炎を全身疾患として捉えるという概念のもつ社会的な意義は大きいと考えられる。
3. 今後の展望について：抗 HCV 療法に関しては、より長期にわたる治療期間が必要であると考えられる。生体肝移植に関しては適応基準が次第に明らかになってき

ているが、より明確な指針の作成を目指す必要がある。

6. 結論

肝炎ウイルス感染症は全身疾患である。その様な認識をもって感染者の管理・治療に当ることにより、患者の予後、QOL を大幅に改善することが期待される。来年度以降、詳細な機序の検討を行う。

7. 健康危険情報

なし

8. 研究発表

論文発表

- 1) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006;49:51-57.
- 2) Koike K., Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
- 3) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.
- 4) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K., Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:3759-3759.
- 5) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- 6) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K., Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. *J Gastroenterol* 2006;41:981-986.
- 7) Koike K., Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:2-5.
- 8) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007 in press.
- 9) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 in press.
- 10) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K., Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
- 11) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K., Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
- 12) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C

- viruses. *J Gastroenterol* 2007 in press.
- 13) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. *World J Gastroenterol* 2007 in press.
- 14) Nakajima T, Moriguchi M, Katagishi T, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanoue T. Premature telomere shortening and impaired regenerative response in hepatocytes of individuals with NAFLD. *Liver Int* 26: 23-31, 2006.
- 15) Harano Y, Yasui K, Toyama T, Nakajima T, Mitsuyoshi H, Minami M, Hirasawa T, Itoh Y, Okanoue T. Fenofibrate, a peroxisome proliferators-activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver Int* 26: 613-620, 2006.
- 16) Makiyama A, Itoh Y, Yasui K, Mori K, Okita M, Nakayama M, Yamaoka J, Minami M, Nakajima T, Okanoue T. First phase viral kinetic parameters and prediction of response to interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 36: 94-99, 2006
- 17) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2006;78:83-90.
- 18) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007;46:403-410.
- 19) Okamoto K, Akuta N, Kumada H, Kobayashi M, Matsuo Y, Tazawa H. A nucleotide sequence variation detection system for the core region of hepatitis C virus-1b. *J Virol Methods* 2006, Dec 19 [Epub ahead of print].
- 20) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons: a 12-year prospective study. *Int J Mol Med* 2006; 17: 827-832.
- 21) Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Nagamatsu H, Ando E, Shimamatsu K, Okamura T, Sata M. Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Acta Haematol.* 2006; 116: 266-271.
- 22) Wang Y, Takao Y, Harada M, Yutani S, Ide T, Sata M, Itoh K, Yamada A. New epitope peptides derived from hepatitis C virus (HCV)

- 2a which have the capacity to induce cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2+ HCV-infected patients. *Microbiol Immunol.* 2006; 50: 857-865.
- 23) Taniguchi E, Kawaguchi T, Shimada M, Kuwahara R, Nagao Y, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Itou M, Oriishi T, Kumashiro R, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Branched-chain amino Acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *Digest Dis Sci* 2006; 51:1057-1060.
- 24) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Akiyoshi J, Itano S, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Oriishi T, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in patients with metastatic liver tumor: a case report. *Kurume Med J* 2006; 53: 41-46.
- 25) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M. A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 808-812.
- 26) Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroen Hepatol* in press.
- 27) 長尾由実子, 佐田通夫. 肝癌の発症予防-その対策と治療-. 筑紫医師会報 2006; 30: 41-45.
- 28) 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 -インターフェロン療法の普及とその現状- 政策研ニュース 2006; 19: 21-23.
- 29) 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして -C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法の受療の現状と考察-. リサーチペーパーシリーズ 2006; 32: 1-81.
- 30) 佐田通夫, 長尾由実子. C型肝炎はなぜ恐いのか. 五絃舎 東京 2006; 131-143.
- 31) 佐田通夫. Q6 最近口内炎がよく出来ます。肝臓が悪いことと関係があるのでしょうか? 南山堂 東京 2006; 18-20.
- 32) 佐田通夫. Q55 キャリアの血液に触れたのですが, どのように対処したらよいのでしょうか? 南山堂 東京 2006; 180-182.
- 33) 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問. 新興医学出版社 東京 2006; 1-129.
- 34) Yamaji K, Nabeshima S, Murata M, Chong Y, Furusyo N, Ikematsu H, Hayashi J: Interferon- α/β upregulate IL-15 expression in vitro and in vivo: analysis in human hepatocellular carcinoma cell lines and in chronic hepatitis C patients during interferon- α/β treatment. *Cancer Immunol Immunother* 55:394-403,2006
- 35) Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Tanabe Y, Kajiwara E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Nomura H, Nakamuta M, Takahashi K, Shimoda S, Azuma K, Sakai H, Hayashi J: Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of Kyushu University Liver Disease Study. *World J*

- Gastroenterol 12(4):561-567,2006
- 36) Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, Yamaji K, Furusyo N, Hayashi J: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. Cytokine 33:121-128,2006
- 37) Furusyo N, Katoh M, Tanabe Y, Kajiwara E, Maruyama T, Shimono J, Sakai H, Nakamuta M, Nomura H, Masumoto A, Shimoda S, Takahashi K, Azuma K, Hayashi J: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. World J Gastroenterol 12(5):784-790,2006
- 38) Bo Ahang, Maeda N, Okada K, Tatsukawa M, Sawayama Y, Matsunaga A, Kumagai K, Miura S, Nagao T, Hayashi J, Saku K: Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery. Atherosclerosis 187:205-212,2006
- 39) Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J: Both Hepatitis C Virus and Chlamydia Pnermoniae Infection are Related to the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients Undergoing Lipids Lowering Therapy. Fukuoka Acta Med 97(8):245-255,2006
- 40) Hayashi J, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Etoh Y: Efficacy of Intravenous Glycyrrhizin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Comparison of the Original and Generic Drugs. Gen Med 7(1):1-8,2006
- 41) 林 純、古庄 憲浩、村田 昌. C型慢性肝炎に対するインターフェロン β の意義. 臨牀と研究 83(5) : 770-777,2006
- 42) 林 純、古庄 憲浩、村田 昌之、貝沼 茂三郎 インターフェロンの副作用とその対策 臨牀と研究 83(9) : 1301-1305,2006
- 43) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado : Association between Smoking, Hematological Parameters, and Metabolic Syndrome in Japanese Men. Diabetes Care 2006; 29(3):741.
- 44) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito and Ryozo Nagai : How and Why Do We Diagnose Metabolic Syndrome? Ningen doc 2006; 20:1-5.
- 45) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Hideki Hashimoto, Ei-Ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado: Metabolic Syndrome May Not Associate With Carotid Plaque in Subjects With Optimal, Normal, or High- Normal Blood Pressure. Hypertension 2006; 48(3):411-417.
- 46) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ryozo Nagai, Ei-ichi Toda, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado : Association between Serum Albumin, Carotid Atherosclerosis, and Metabolic Syndrome in Japanese Individuals. Atherosclerosis 2007 in press.
- 47) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado: Is Metabolic Syndrome a Risk Factor for Carotid Atherosclerosis in Normotensive and Prehypertensive Individuals? Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2007 in press.
- 48) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi

- Toda, Ryozo Nagai, Kazuhiko Koike, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado : Relationship between Smoking, White Blood Cell Count and Metabolic Syndrome in Japanese Women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 in press.
- 49) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado : Higher Serum Uric Acid is Associated with Increased Arterial Stiffness in Japanese Individuals. *Atherosclerosis* 2007 in press.
- 50) 石坂裕子、石坂信和、山門実 : メタボリックシンドロームと喫煙. *臨床栄養* 2006; 108(6):784-787.
- 51) 石坂裕子、石坂信和、山門実 : メタボリックシンドローム診療における禁煙指導の重要性. *日本臨床増刊号* 2006; 905: 589-593.
- 52) 石坂信和、山門実 : 至適、正常、正常高値血圧者のメタボリックシンドロームと頸動脈硬化. *血圧* 2007; 14(2): 24-25.
- 53) 石坂信和、石坂裕子、遠田栄一、橋本秀樹、永井良三、山門実 : 日本人において血清尿酸値の上昇は動脈スティフネスの亢進と関連している. *Arterial Stiffness* 2007 in press.
- 54) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:673-7.
- 55) Shirakura M., Murakami K., Ichimura T., Suzuki R., Shimoji T., Fukuda K., Abe K., Sato S., Fukasawa M., Yamakawa Y., Nishijima M., Moriishi K., Matsuura Y., Wakita T., Suzuki T., Howley P.M., Miyamura T., and Shoji I. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J. Virol.* 2007 ; 81 : 1174-1185 .
- 56) Nakai K., Okamoto T., Kimura-Someya T., Ishii K., Lim C-K., Tani H., Matsuo E., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Miyamura T., Nunberg J.H., Moriishi K., and Matsuura Y. Oligomerization of hepatitis C virus core protein is crucial for interaction with cytoplasmic domain of E1 envelope protein. *J. Virol.* 2006 ; 80 : 11265-11273 .
- 57) Okamoto T. Nishimura Y., Ichimura T., Suzuki K., Miyamura T., Suzuki T., Moriishi K., and Matsuura Y. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *EMBO J*, 2006 ; 25 : 5015-5025 .
- 58) Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K. J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.-S., Sousa C. R., Matsuura Y., Fujita T., and Akira S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 2006 ; 441 : 101-105 .
- 59) Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Kato H, Naito S, Maeyama J-I, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Mochizuki M, Ochiai M, Yamamoto A, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx could

- prove useful for pertussis vaccine safety control, *Vaccine, In press.*
- 60) Masumi A, Fukazawa H, Shimazu T, Toshida M, Ozato K, Komuro K, Yamaguchi K.: Nucleolin is involved in interferon regulatory factor-2-dependent transcriptional activation. *Oncogene* 25:5113-5124,2006
- 61) Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Yamaguchi K.: Evaluation of 10 commercial diagnostic kits for in vitro expressed hepatitis B virus (HBV) surface antigens encoded by HBV of genotypes A to H. *J Virological methods* 136,254-256,2006
- 62) Hamaguchi I, Morisada T, Azuma M, Murakami K, Kuramitsu M, Mizukami T, Ohbo K, Yamaguchi K, Oike Y, Dumont DJ, Suda T.: Loss of Tie2 receptor compromises embryonic stem cell-derived endothelial but not hematopoietic cell survival. *Blood* 107:1207-1213, 2006
- 63) 水落利明、岡田義昭、梅森清子、水沢左衛子、佐藤進一郎、山口一成：国内で販売されている10種類の高感度キットを用いた異なるHBV genotype由来HBs抗原の検出。臨床検査 印刷中
- 64) 浜口 功、山口一成：輸血・移植と感染症。小児感染症学 印刷中
- 65) Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology*, 2006, 351:381-92.
- 66) Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing hepatitis C virus core protein. *J. Biochem*, 2006, 139: 921-30.
- 67) Polyak SJ, Kevin C. Klein, Shoji I, Miyamura T, Lingappa JR. Assemble and Interact: Pleiotropic Functions of the HCV Core Protein *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* (Seng-Lai Tan ed.) Horizon Scientific Press, Norwich, UK, 89-119, 2006.
- 68) The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein.: Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I. *J.Virol*, 2007, 81:1174-1185.
- 69) M. Kaito, S. Watanabe, H. Tanaka, N. Fujita, M. Konishi, M. Iwasa, Y. Kobayashi, E.C. Gabazza, Y. Adachi, K. Tsukiyama-Kohara, and M. Kohara. Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy. *Int J Mol Med.* 2006; 4: 673-678.
- 70) Y. Inoue, Y. Nomura, T. Haishi, K. Yoshikawa, T. Seki, K. Tsukiyama-Kohara, C. Kai, T. Okubo, and K. Ohtomo. Imaging of Living Mice Using a 1-T Compact Magnetic

Resonance Imaging System. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2006; 24(4):901-907.

71) M. Masuda, H., Sato, H. Kamata, T. Katsuo, A. Takenaka, R. Miura, M. Yoneda, K. Tsukiyama-Kohara, K. Mizumoto, and Kai C. Characterization of monoclonal antibodies directed against the canine distemper virus nucleocapsid protein. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2006; 29 (2-3): 157-165.

72) K. Fujita, R. Miura, M. Yoneda, F. Shimizu, H. Sato, Y. Muto, Y. Endo, and K. Tsukiyama-Kohara, and C. Kai Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement heparin-like molecule in CDV infection. *Virology* in press.

2. 口頭発表

1) Moriishi K, Moriya K, Miyamoto H, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y: Critical role of PA28gamma-in hepatitis C virus-associated steatosis and hepatocarcinogenesis. p130, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.

2) Moriya K, Shinzawa S, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K: Iron-reactive overexpression of anti-oxidative hemeoxygenase-1 is spoiled by the effect of HCV core protein in vivo. p131, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.

3) Miyoshi H, Moriya K, Shinzawa S,

Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K: Mitochondrial dysfunction by HCV core protein and its restoration by tacrolimus. p118, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.

4) Tsutsumi T, Tomobe K, Suzuki T, Mizumoto K, Miyamura T, Koike K: HCV core protein transactivates IL-8 via ATF-6 pathway. p188, 13th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Cairns, 2006.

5) 光吉博則, 伊藤義人, 中島智樹, 安居幸一郎, 南 祐人, 光藤章二, 岩井眞樹, 吉田憲正, 片岡慶正, 岡上 武. C型肝炎における酸化ストレスとインスリン抵抗性の解析. 第103回に本内科学会総会, 横浜, 2006.

6) 光吉博則, 伊藤義人, 岡上 武. ウルソデオキシコール酸はミトコンドリア起因性酸化ストレスを制御して肝細胞アポトーシスを抑制する. 第42回日本肝臓学会総会, 京都, 2006.

7) 光吉博則, 伊藤義人, 岡上 武. ウルソデオキシコール酸による酸化ストレスシグナル制御の検討. DDW-Japan 2006, 札幌, 2006.

8) H. Mitsuyoshi, Y. Itoh, T. Okanoue. Ursodeoxycholic acid protects liver mitochondria against oxidative stress and inhibits hepatocyte apoptosis via suppression of the JNK pathway. 57th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases, Boston, 2006.

9) Kawaguchi T, Taniguchi E, Ito M, Oriishi T, Sata M. Body cell mass, a useful new

marker assessing nutritional status and severity of disease in patients with liver cirrhosis.

Digestive Disease Week-2006 107th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases, Los Angeles, 2006.

10) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected people; a 12-year prospective study.

11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on Molecular Medicine. Crete, Greece, 2006.

11) 犬塚貞孝, 池上素樹, 池田 悟, 榊 宗徳, 田中俊彦, 土橋清高, 松尾 功, 森 倫人, 西田多津子, 岩崎亮二, 古川次男, 古賀満明, 有島恒明, 長尾由実子, 佐田通夫. 佐賀県南部医療圏 (杵藤地区) における肝癌撲滅を目指した取り組み第76回日本感染症学会 西日本地方会総会, 岡山, 2006.

12) 川口 巧, 住江修治, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス (HCV) 感染をともなう耐糖能異常の機序と意義. 第14回日本消化器関連学会週 DDW-Japan, 札幌, 2006.

13) 伊藤 実, 居石哲治, 川口 巧, 谷口 英太郎, 上野隆登, 豊永 純, 佐田 通夫. 糖代謝調節消化管ホルモン (GLP-1) のC型慢性肝炎における変化. 第14回日本消化器関連学会週 DDW-Japan, 札幌, 2006.

14) 安東栄治, 黒松亮子, 佐田通夫. 早期肝細胞癌における血小板数の予後への影響と脾摘後インターフェロン (IFN) 療法の有用性. 第14回日本消化器関連学会週 DDW-Japan, 札幌, 2006.

15) 安東栄治, 黒松亮子, 田中正俊, 高田

晃男, 福嶋伸良, 住江修治, 黒木淳一, 長岡 栄, 田尻能祥, 秋吉順史, 井上欣哉, 鳥村拓司, 佐田通夫. 初発肝細胞癌および再発肝細胞癌のスクリーニングにおける定期的腫瘍マーカー測定の有用性. 第42回日本肝癌研究会, 東京, 2006.

16) 住江修治, 黒松亮子, 安東栄治, 高田晃男, 福嶋伸良, 鳥村拓司, 佐田通夫. C型慢性肝炎に合併した肝悪性リンパ腫の一例. 第42回日本肝癌研究会, 東京, 2006.

17) 池園 友, 火野坂淳, 安倍満彦, 春田剛, 和田史孝, 安東栄治, 黒松亮子, 坂本雅晴, 鳥村拓司, 佐田通夫. 肝内に同時期に発生した肝細胞癌と悪性リンパ腫の1例. 第274回日本内科学会九州地方会, 鹿児島, 2006.

18) 倉岡 圭, 奥雄一朗, 宮原健輔, 澤田昌幸, 酒見亮介, 是此田博子, 安東栄治, 黒松亮子, 坂本雅晴, 佐田通夫. 高度進行肝細胞癌と胃癌の同時重複癌の治療奏効例. 第274回日本内科学会九州地方会, 鹿児島, 2006.

19) 村田 昌之, 林純: 一般住民におけるC型肝炎ウイルス (HCV) 感染自然経過の長期大規模疫学研究 第14回日本総合診療医学会学術集会 2006、山口

20) 豊田 一弘, 林純: 狩猟者におけるE型肝炎ウイルス (HEV) 感染状況. 第14回日本総合診療医学会学術集会 2006、山口

21) 古庄 憲浩, 林純: 沖縄県石垣市保育園児におけるB型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染の推移 - 25年間の前向き追跡調査 - 第80回日本感染症学会総会 2006、東京

22) 古庄 憲浩, 林純: 九州大学関連肝疾患研究会におけるペグ IFN α -2b・リバビリン

- 併用療法(Peg-IFN/RIB)の臨床成績 第 80 回日本感染症学会総会 2006、東京
- 23) 武岡 宏明、林純 : C 型肝炎ウイルス (HCV)・成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 重複感染肝臓癌における HTLV-1 外被蛋白抗体 (抗 gp46-197 抗体) の推移 第 80 回日本感染症学会総会 2006、東京
- 24) 古庄 憲浩、林純 : Inverse Correlation between Serum HCV RNA and Adiponectin Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Prague Hepatology Meeting 2006 Sep 2006、Prague
- 25) 村田 昌之、林純 : A Comparison of the Antitumor Effect of Interferon- α and β on Human Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. Prague Hepatology Meeting 2006 Sep 2006、Prague
- 26) 豊田 一弘、林純 : Risk Factors for Hepatitis E Virus Infection: A Study of Wild Boar Hunters in Okinawa, Japan. Prague Hepatology Meeting 2006 Sep 2006、Prague
- 27) 武岡 宏明、林純 : Atherosclerosis in healthy residents is not associated with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection. Prague Hepatology Meeting 2006 Sep 2006、Prague
- 28) 武岡 宏明、林純 : 一般住民における血液由来ウイルス持続感染の動脈硬化への影響 第 76 回日本感染症学会西日本地方会総会 2006、岡山
- 29) 古庄憲浩、林純 : Circulating Adiponectin and Chronic hepatitis C Virus infection
- 30) 第 10 回 Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. 2006、福岡
- 31) 豊田 一弘、林純 : Risk factors of Hepatitis E virus infection; A study of wild boar hunters in Okinawa, Japan. 第 10 回 Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. 2006、福岡
- 32) 武岡 宏明、林純 : Antibody to the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) envelope protein Gp46 in patients co-infected with HCV and HTLV-1. 第 10 回 Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. 2006、福岡
- 33) 石坂信和 : 本邦におけるメタボリックシンドロームの頻度と動脈硬化病変への関与. 東京高血圧研究会 シンポジウム、東京、2005.
- 34) 石坂裕子、石坂信和、山門実 : 人間ドック受診者におけるメタボリックシンドロームの頻度と頸動脈硬化との関連. 日本総合健診医学会第 33 回大会、大阪、2005.
- 35) 石坂裕子、石坂信和、山門実、永井良三 : 喫煙とメタボリックシンドローム、頸動脈硬化の関連について. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2005.
- 36) 石坂裕子、石坂信和、山門実、永井良三 : 脈波速度と高尿酸血症の関連について. 第 46 回人間ドック学会、秋田、2005.
- 37) 石坂裕子、石坂信和 : 飲酒はメタボリックシンドローム、動脈硬化の危険因子か. 第 53 回日本心臓病学会、大阪、2005.
- 38) 石坂信和 : Metabolic syndrome におけ

る高血圧の頻度と早期動脈硬化病変への関与. 第 53 回日本心臓病学会 [シンポジウム]、大阪、2005.

39) 石坂裕子、石坂信和: Subclinical Inflammation Links Smoking and Metabolic Syndrome. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会、名古屋、2006.

40) 石坂信和: 代謝・血行動態異常が軽度な症例においてもメタボリックシンドロームは動脈硬化の危険因子であるか. 第 38 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2006.

41) 石坂裕子、石坂信和: メタボリックシンドロームの診断基準と頸動脈肥厚. 第 47 回人間ドック学会、沖縄、2006.

42) 石坂裕子、石坂信和: 血清アルブミン高値はメタボリックシンドロームの頻度を増加し、頸動脈硬化の頻度を減少する. 第 47 回人間ドック学会、沖縄、2006.

43) 石坂裕子、石坂信和: 非高血圧症例におけるメタボリックシンドロームと動脈硬化. 第 47 回人間ドック学会、沖縄、2006.

44) 石坂信和: メタボリックシンドロームの診断基準と動脈硬化. 第 54 回日本心臓病学会学術集会、鹿児島、2006.

45) 石坂信和: メタボリックシンドロームと早期動脈硬化病変の関連の検討. 京都成人血管病シンポジウム 井村臨床研究奨励賞受賞講演、京都、2006.

46) HCV 関連肝発癌における酸化ストレスの役割とその制御. 三好秀征 森屋恭爾 小池和彦. 第 42 回日本肝臓学会総会シンポジウム

47) HCV コア蛋白によるレドックス変化. 三好秀征 森屋恭爾 小池和彦. 第 36

回 日本肝臓学会東部会 パネルディスカッション

48) 四柳宏, 新谷良澄, 森屋恭爾, 小池和彦. Lamivudine 耐性株肝炎に対する対応について—Vidarabine 投与の有効性—感染症誌 2005. 79 臨時増刊号: 170.

49) Toru Okamoto, Yorihiro Nishimura, Tohru Ichimura, Kensuke Suzuki, Tatsuo Miyamura, Tetsuro Suzuki, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, June 18-23, 2006.

50) Tetsuo Yamashita, Yoshio Mori, Hideaki Unno, Kohji Moriishi, Tomitake Tsukihara and Yoshiharu Matsuura: Crystal Structure of Catalytic Domain of Japanese Encephalitis Virus NS3 Helicase/Nucleoside Triphosphatase at a Resolution 1.8 Å. 同上。

51) Toru Okamoto, Yorihiro Nishimura, Tohru Ichimura, Kensuke Suzuki, Tatsuo Miyamura, Tetsuro Suzuki, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. 13th International Meeting on HCV and Related Viruses, Cairns, August 27-31, 2006.

52) Kohji Moriishi, Kyoji Moriya, Hironobu Miyamoto, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Kazuhiko Koike, and Yoshiharu Matsuura: Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. ditto.

53) Yoshio Mori, Yoshimi Tsuda, Tetsuya Yamashita, Yoshinori Tanaka, Kohji Moriishi