

図3 肝組織中(101名)のTrx発現レベルとHOMA-IRの比較

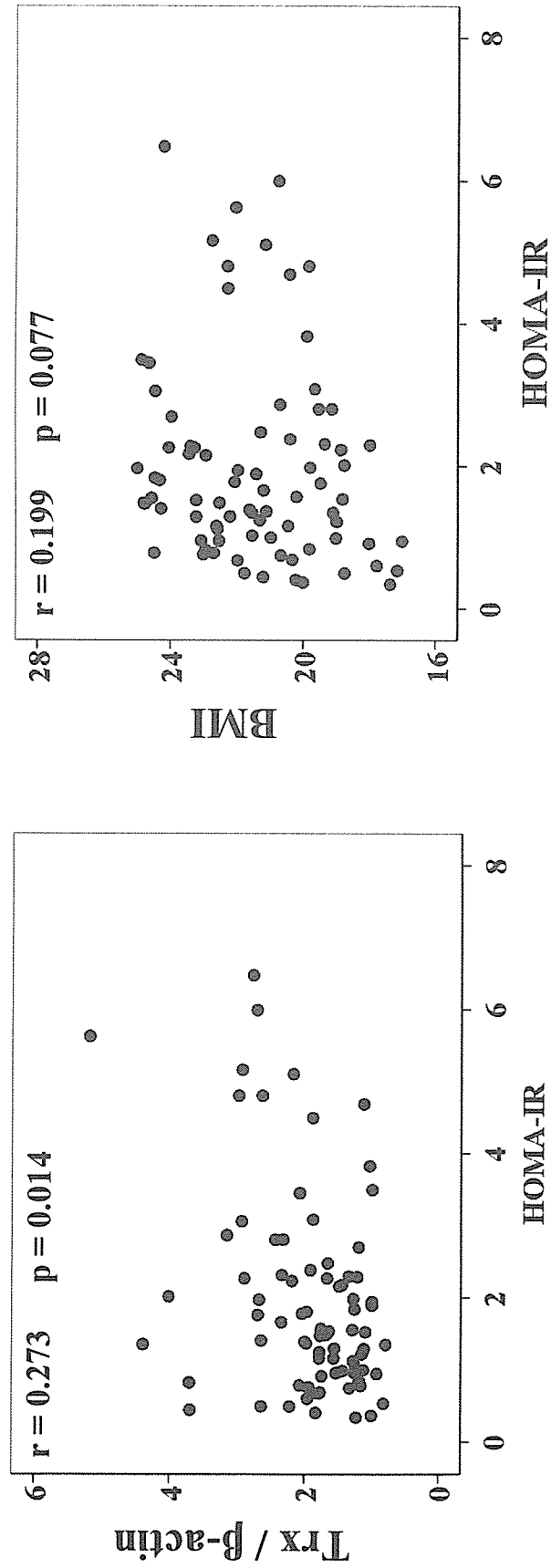


図4 非肥満C型肝炎例における生活習慣病関連因子の合併

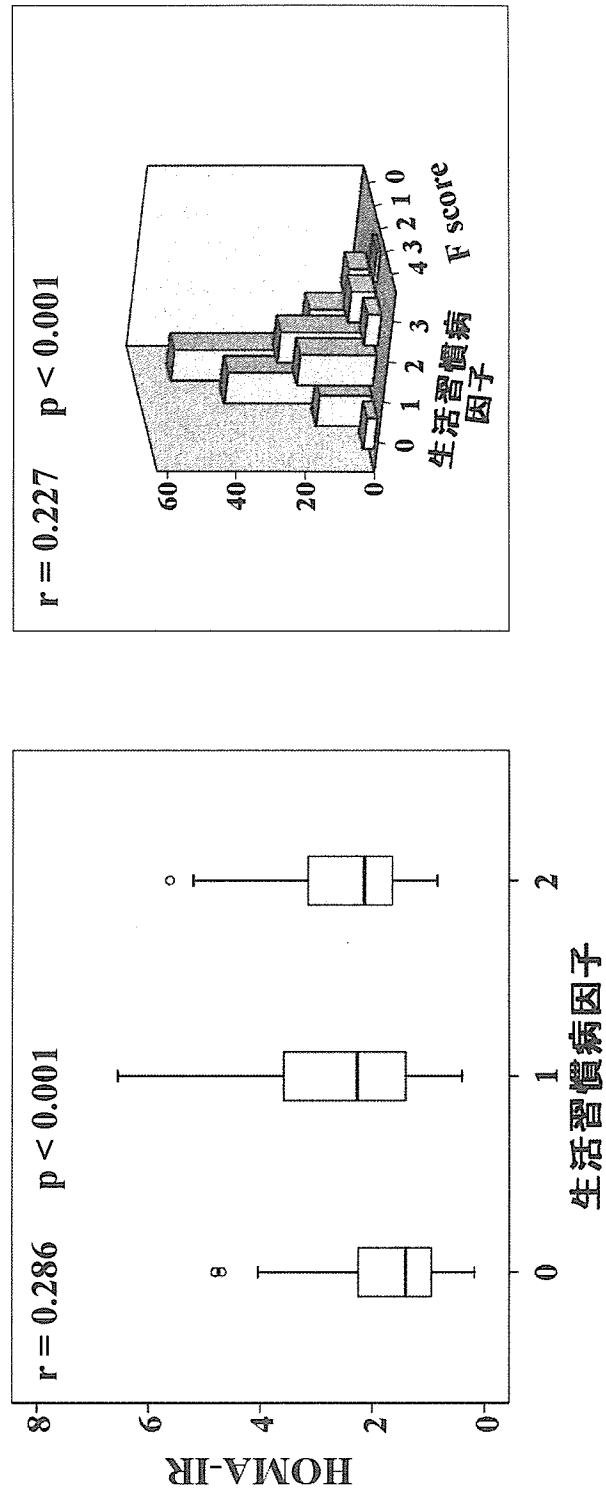
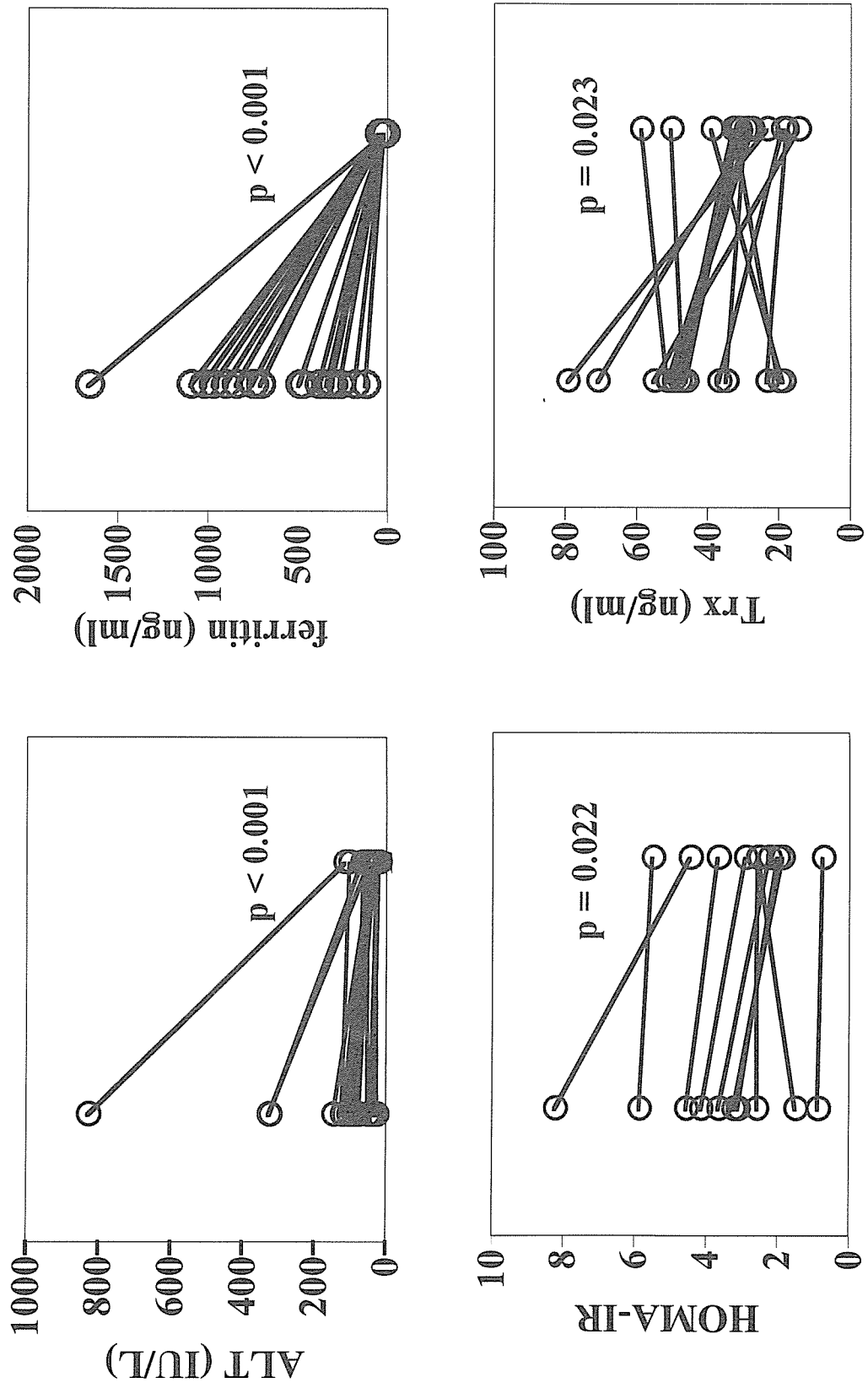


図5 瀉血(19名)によるHOMA-IRとTrxの変化



Wilcoxon signed-ranks test

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
分担研究報告書

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

分担研究者 熊田 博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 副院長

研究要旨：当院では Peginterferon/Ribavirin 併用療法の治療前効果予測因子として HCV core region(aa70・aa91の置換)・LDL コレステロール(LDL-C)の重要性を報告してきたが、今回は更に糖代謝・インスリン抵抗性、脂質代謝要因が治療成績に及ぼす影響について検討した。各種代謝要因から治療成績を単変量解析で検討した結果、脂質要因は重要な治療効果予測因子になり得たが、インスリン抵抗性・糖代謝要因から有力な効果予測因子を同定するまでには至らなかった。今後は症例数を増やしたより詳細な検討が必要である。治療効果に寄与する独立要因を多変量解析で検討した結果、ウイルス(Core region)・宿主(LDL-C,性別,ICG, γ GTP,白血球数)・治療(Ribavirin 投与量)の3要因が絡み合っただけで治療成績が決定されることが分かった。治療効果判定に特に重要な2因子である Core region・脂質要因の LDL-C を組み合わせて治療効果予測をすると良好な Sensitivity, Specificity, PPV, NPV が得られた。

A. 研究目的

当院では

Peginterferon(PEG-IFN)/Ribavirin(RBV)併用療法の治療前効果予測因子として HCV core region(aa70・aa91の置換)・LDL コレステロール(LDL-C)の重要性を報告してきた。また、IFN単独療法においては肝細胞脂肪化が重要な治療前効果予測因子であることも報告してきた。今回は、当院で PEG-IFN/RBV 併用療法 48 週間を施行した HCV genotype 1b・高ウイルス量(≥ 100 KIU/ml)の症例を対象として糖代謝・インスリン抵抗性、脂質代謝要因が治療成績に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

PEG-IFN/RBV 併用療法 48 週間 (PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/週, RBV 10.9mg/kg/日の投与量中央値)を施行した genotype 1b・高ウイルス量(≥ 100 KIU/ml)の日本人 114 例を対象とした。治療効果判定は治療開始後 12 週目の HCV RNA 量が $2\log_{10}$ 以上低下もしくは HCV RNA が陰性化した症例を Early virologic response(EVR)、治療終了後 24 週目の HCV RNA 陰性の症例を Sustained virological response(SVR)とした。

(検討 1)各種代謝要因から見た治

療成績を単変量解析で検討した(chi-squared test)。糖代謝要因としては空腹時血糖、空腹時インスリン、HOMA-IR を検討。脂質代謝要因としては Total cholesterol(TC), HDL-C, LDL-C, 中性脂肪, body mass index(BMI), 肝細胞脂肪化, Adipocytokine(adiponectin・leptin・resistin)を検討。その他、鉄代謝要因の血清鉄、血清フェリチンと尿酸も検討。HOMA-IR・Adipocytokine は評価可能な連続 75 例を検討。

(検討 2)治療前 33 要因を用いて多変量解析(logistic regression analysis)を行い EVR・SVR に寄与する独立要因を多方面から検討した。Core region は我々が開発した変異特異的 primer を用いた PCR 法で aa70 と aa91 を各々測定し、double wild type(aa70:arginine かつ aa91:leucine)とそれ以外に分類して解析を行った。本測定系は検出率 94%・検出感度 10 KIU/ml・日差再現性良好・検出可能例におけるダイレクトシーケンシング法との相関試験は 97%で一致することが確認されている。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報等の守秘義務、患者の権利保護等について十

分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

全体の治療成績は EVR 70%、SVR(ITT) 45%。

(検討1)EVRで有意差・傾向差($P<0.1$)を示す代謝要因は TC(≥ 170 mg/dl)($P=0.038$), LDL-C(≥ 86 mg/dl)($P<0.001$), 中性脂肪(<100 mg/dl)($P=0.059$), adiponectin(<15 μ g/ml)($P=0.034$), 空腹時インスリン(≤ 12 μ U/ml)($P=0.032$)の5因子。SVRで有意差・傾向差を示す要因は脂質要因である LDL-C(≥ 86 mg/dl)($P=0.063$), adiponectin(<15 μ g/ml)($P=0.005$)の2因子であった。この様に代謝要因の中でも脂質要因は重要な治療効果予測因子になり得たが、インスリン抵抗性・糖代謝・鉄代謝要因から有力な効果予測因子を同定するまでには至らなかった。

(検討2)多変量解析でEVRに寄与する独立因子は LDL-C(≥ 86 mg/dl)($P<0.001$), Core region(double wild type)($P=0.003$), γ GTP(<109 IU/l)($P=0.023$), RBV投与量(≥ 11.0 mg/kg)($P=0.039$), 白血球数($\geq 4,500$ / mm^3)($P=0.041$)の5因子であった。SVRに寄与する独立因子は Core region(double wild type)($P=0.004$), LDL-C(≥ 86 mg/dl)($P=0.005$), 性別(男性)($P=0.005$), ICGR15($<10\%$)($P=0.018$), γ GTP(<109 IU/l)($P=0.032$), RBV投与量(≥ 11.0 mg/kg)($P=0.032$)の6因子であった。この様に併用療法治療効果はウイルス・宿主・治療要因が絡み合っただけで決定されることが分かる。各種治療効果判定に共通した特に重要な2因子(Core region, LDL-C; $P<0.01$)を組み合わせて治療効果予測をすると、EVRで良好な Sensitivity(97%), Specificity(100%), PPV(100%), NPV(85%)が得られ、SVRでも良好な Sensitivity(100%), Specificity(88%), NPV(100%)が得られた。

D. 考察

今回の検討では、HCV core regionと脂質要因が本邦の genotype1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN/RBV併用療法の重要な治療前効果予測因

子であることは確認されたが、インスリン抵抗性・糖代謝要因は有力な治療前効果予測因子にはならなかった。今後には症例数を増やしたより詳細な検討が必要である。

血清中のHCV粒子はHCV-LDL複合体を形成し、LDL receptor(LDLr)を介して endocytosisにより細胞内に進入する経路が報告されている。この様な感染メカニズムに重要な LDL-Cが本邦の genotype 1bに対する PEG-IFN/RBV治療反応性に影響するという成績は非常に重要である。LDL-Cが異常低値(<86 mg/dl)の状態では細胞内コレステロールも低下し LDLrが up-regulateする。その結果 endocytosisが増加し感染肝細胞の増加からIFN治療抵抗性となる可能性が考えられるが、これは血中コレステロールを減少させる statinが in vitroでHCV replicationを減少させるという報告とは異なった機序に由来する可能性があり今後更なる検討を必要とする。

E. 結論

PEG-IFN/RBV併用療法治療効果はウイルス・宿主・治療要因が絡み合っただけで決定されており、特にHCV core regionと脂質要因は本邦の genotype1b・高ウイルス量における重要な治療前効果予測因子であることが確認された。今回の検討でインスリン抵抗性・糖代謝要因から有力な治療前効果予測因子を同定するまでには至らなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akuta N, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan; Therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. J Hepatol 2002;37:831-836.
- 2) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Hepatocyte

steatosis is an important predictor of response to interferon (IFN) monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a. Virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis. *J Med Virol* 2005;75:550-558.

- 3) 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. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005;48:372-380.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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].

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

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
分担研究報告書

C型慢性肝炎とメタボリックシンドローム

分担研究者 石坂 信和 東京大学医学部附属病院・特任講師

研究要旨

人間ドック受診者において、慢性C型肝炎の血清学的陽性が早期動脈硬化病変の危険因子となっている。今回の検討で明らかになったこととして、人間ドック受診症例においても、C型肝炎が存在すると、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)が増大することが明らかになった。また、ALT値で対象を層別化した場合、HOMA-IRの増大の程度は、非肝炎症例とC型肝炎症例との間で、大きな差がなかった。以上の知見は、慢性肝炎が動脈硬化の頻度を増加する理由として、インスリン抵抗性の増大が関与している可能性があること、C型肝炎によるインスリン抵抗性の亢進は、肝障害に続発したものであり、C型肝炎に特異的なものではない可能性が示唆された。

A. 研究目的

人間ドックを受診したC型肝炎症例におけるインスリン抵抗性を評価する。

東京大学医学部、三井記念病院において倫理委員会を通過している。

B. 研究方法

三井記念病院総合健診センターを健康評価のため受診した症例のデータベースを収集する。

C型肝炎が、インスリン抵抗性(HOMA-IRで計算)亢進、およびメタボリックシンドロームの危険因子であるかどうか明らかにする。

次にALTまたはASTで対象を層別化し、トランスアミナーゼ値とインスリン抵抗性の関連の検討、および、ALTまたはASTで層別した群においても、C型肝炎の存在が、インスリン抵抗性の亢進に寄与しているかどうかについて検討する。

(倫理面への配慮)

C. 研究結果

1. 対象症例

2005年4月から2006年8月までの間に三井記念病院総合健診センターを受診した12837症例を対象とした。HCVコア蛋白(抗原)陽性を73症例(0.57%)に認めた。

コア蛋白陽性症例の平均年齢は、58±11歳(男性)、62±10歳(女性)で陰性症例の平均年齢54±11歳(男性)、52±11歳(女性)より高かった。

2. C型肝炎症例のインスリン抵抗性

コア蛋白陽性例においては男女とも、陰性例よりHOMA-IRが高かった。

[陽性症例：2.4±1.9(男性)、2.2±1.6(女性)；陰性症例：1.7±1.7(男性)、

1.2±0.8(女性)]. 次に HOMA-IR ≥2 を従属因子とし、年齢を共変量とするロジスティック回帰分析を施行したところ HCV コア蛋白陽性は、インスリン抵抗性状態 (HOMA-IR ≥2) と正の関連を有し、オッズ比は、男性 2.5 (95% CI 1.4-4.5)、女性 4.2 (95%CI 1.9-9.1)であった。

一方、コア蛋白陽性ではメタボリックシンドロームの頻度が減少していた[陽性症例:7%(男性)、0%(女性);陰性症例:15%(男性)、2%(女性)].

3. ALT とインスリン抵抗性

対象症例を ALT 値により層別化した(<20, 20-39, 40-59, 60≤)。ALT<20 の群をレファレンスとした場合、その他の群の HOMA-IR 2.5 以上のインスリン抵抗性をもつオッズ比は、ALT20-39 群 3.3(男性)、3.3(女性)

ALT40-59 群 12.2(男性)、10.0(女性)

ALT60≤群 28.8(男性)、23.8(女性)

と ALT 値の高値群ではインスリン抵抗性を有する症例の頻度は非常に増加することが理解できる。ALT<20 をレファレンスにしたメタボリックシンドロームのオッズ比は以下のとおり。

ALT20-39 群 2.1(男性)、5.1(女性)

ALT40-59 群 5.0(男性)、24.8(女性)

ALT60≤群 7.7(男性)、37.4(女性)

4. ALT で層別化した HCV コア蛋白の有無とインスリン抵抗性

ALT で層別化した後 HOMA-IR を計算した。

[HCV コア蛋白あり/ HCV コア蛋白なし]

ALT<20 群 [1.1±0.7/1.2±1.8](男性)

[1.1±0.0/1.1±0.6](女性)

ALT20-39 群 [1.5±0.7/1.8±1.3](男性)

[2.21±2.0/1.4±1.0](女性)

ALT40-59 群 [2.6±1.6/2.6±1.6](男性)

[2.2±1.0/2.3±1.7](女性)

ALT60≤群 [3.3±2.5/3.5±2.2](男性)

[2.5±1.4/3.1±2.6](女性)

D. 考察

人間ドック受診症例の HCV コア蛋白陽性症例では非陽性症例に比較してインスリン抵抗性が亢進している。しかし ALT で層別化した場合、コア蛋白の陽性・陰性にかかわらず、HOMA-IR 値は近接した値であった。ALT 上昇は、メタボリックシンドロームの頻度の増加とも関連していたが、コア蛋白養成者ではメタボリックシンドロームの頻度は低下していた。

E. 結論

HCV コア蛋白陽性症例におけるインスリン抵抗性亢進は、HCV 感染症に特異的なものではなく、肝機能障害に続発したものの可能性もある。また HCV コア蛋白症例では、メタボリックシンドロームが存在しない、すなわち血糖や中性脂肪、HDL-C などの異常が存在しない症例においても、インスリン抵抗性が亢進している可能性がある。そのことが、動脈硬化性疾患の頻度増加と関連があるかどうか、今後検討していく予定である。

F. 研究発表

【論文発表】

1. 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.
2. Nobukazu Ishizaka, Kan Saito and Ryozo Nagai : How and Why Do We Diagnose Metabolic Syndrome? *Ningen doc* 2006; 20:1-5.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
- 【学会発表】
1. 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.

2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
- G. 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

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
分担研究報告書

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

分担研究者 林 純 九州大学病院 総合診療部(感染環境医学) 教授
研究協力者 古庄 憲浩、澤山 泰典、村田 昌之、前田 晋至、
武岡 宏明、豊田 一弘、大西八郎 九州大学病院 総合診療部

研究要旨 いくつかの病原体の持続感染は、血清脂質上昇や炎症誘発物質放出を来とし、動脈硬化進展と関連すると言われている。今回、住民検診においてHCV感染と動脈硬化との関連を調査した。対象は、検診受診1272例(男性511例、女性761例)で、総コレステロール(TC)、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、脈波伝搬速度(PWV)、頸部動脈内膜肥厚(IMT値)を測定した。HCV感染をHCV抗体陽性かつHCV RNA陽性とした。HCV感染群98例、7.7%、コントロールは1152例であった。TC値(mg/dl)(以下平均)はHCV感染群176.3、コントロール208.0で、LDL-C値(mg/dl)は、感染群100.8、コントロール124.0で、感染群のTCとLDL-Cはコントロールに比べ有意に低値であった。PWV値(m/s)はHCV感染群1610.7、コントロール1643.9で、最大IMT値(mm)は感染群1.08、コントロール1.14で、感染群の値はコントロールと比べ差はなかった。HCV感染群は明らかな動脈硬化への影響は認めなかったが、血清脂質の低値を認めつつも生理学的な動脈硬化指標は非感染例と同等であり、さらなる解析が必要である。

A. 目的

動脈硬化症は、持続炎症の要素が関わり、細菌・ウイルスなどの持続感染症により、血清脂質やフィブリノーゲン値の上昇、炎症誘発物質の放出などが起こり、動脈硬化の進展につながると言われている。

C型肝炎ウイルス(HCV)持続感染による脂質異常やそれに伴う動脈硬化症への影響については、今のところ明らかになっていない。

今回、HCV感染と、脂質異常および動脈硬化症の評価としての脈波伝達速度(PWV)、頸動脈内膜中膜複合体(IMT)との関連について、population-based studyを行った。

B. 方法

対象は、長崎県壱岐市検診を受診した

1272例(男性511例、女性761例、20-93才)である。

受診時に、血清総コレステロール(TC)、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)、中性脂肪(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、AST、ALT、gGTP、高感度CRPなどを測定し、合わせて、動脈硬化症の評価として、頸動脈内膜肥厚(Intima-Media Thickness, IMT値)および脈波伝搬速度(Pulse Wave Velocity, PWV)も測定した。

IMT値(mm)の測定には、頸動脈超音波検査にて行い、標準的な5 MHzのプロベを用いたBモード超音波を使用し、内頸・外頸・頸動脈洞・総頸動脈の内膜中膜の厚さを測定した。プラーク中で最大値を最大IMT値とし、その値が1.1以上を動脈硬化症と判定した。

PWV(cm/秒)の測定はform PWV / ABI :

BP-203 RPE II (日本コーリン)を用い、四肢(両上腕、両足首)に巻いた血圧測定カフの容積脈波からABI(Ankle Brachial Index)とともに算出した。PWVは、いわゆる、血管の硬さを意味し、その異常(>1400)は動脈硬化症の初期病変とも考えることができる。なお、閉塞性動脈硬化症の診断であるABI 0.9未満は、今回の検討より除外した。

HCV抗体陽性かつHCV RNA陽性をHCV感染例とし、HCV感染例およびB型肝炎ウイルス感染例以外をコントロールとした。

本研究の遂行にあたっては患者のプライバシーを厳守し、患者に不利益が生じないよう細心の注意を払った。各患者にインフォームドコンセントを行ない、書面での同意を得、九州大学倫理委員会の承認を得た。

統計学的有意差を $P < 0.05$ とした。

C. 結果

HCV感染群は98例(7.7%)、コントロールは1152例であった。各群間比較において、年齢、男性比、BMI値、血圧値、食前血糖値、HbA1c値、喫煙率などに有意差はなかった。

(1) 一般住民非HCV感染例の脂質異常

男女別に各年齢層で比較検討した。TC

値は、男性では各年齢層で190-210 mg/dlを推移したが、女性では49才未満では低値だが、50才以上で210 mg/dl以上に増加した。TG値は、男女差はなく、39才未満で低値、40才以上で高値の傾向であった。HDL-C値は、男性での年齢による変動はなく、女性では20-49才で男性より高値であった。LDL-C値は、20-49才において男性が女性に比べ高値で、50才以降は女性が男性に比べ高値となり、この違いがTC値に反映されていた。(図1)

(2) HCV感染と脂質異常

TC値(mg/dl)(以下平均)はHCV感染群176.3、コントロール208.0で、LDL-C値(mg/dl)は111.9、HCV感染100.8、コントロール124.0で、HCV感染群のTCとLDL-Cは非感染群に比べ有意に低値であった。

(3) HCV感染と動脈硬化症

PWV値(m/s)はHCV感染群1610.7、コントロール1643.9で、最大IMT値(mm)はHBV感染0.9、HCV感染群1.08、コントロール1.14で、感染群の値はコントロールと比べ差はなかった。

(4) 動脈硬化症に寄与する因子

最大IMT > 1.1mmにおける多変量解析では、加齢、男性、高血圧、LDL-Cが動脈硬化起因の独立因子として認められた。

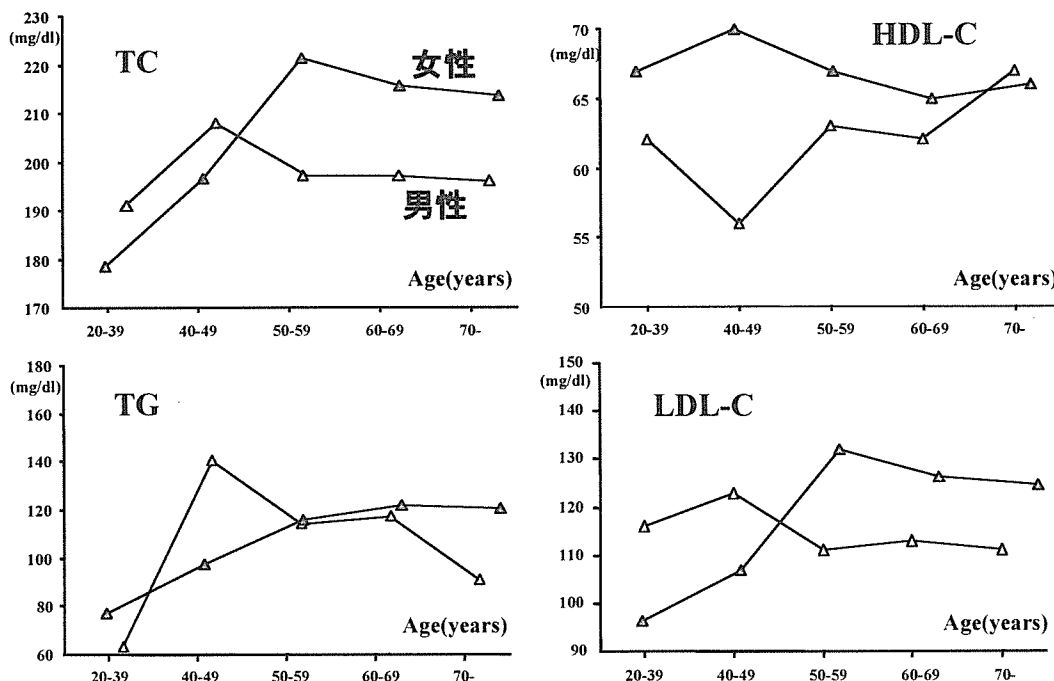


図1. HCV非感染の一般住民の血脂質

D. 考察

一般に、TC、LDL-C、HDL-Cは、男性では年齢との関連はないが、女性は性ホルモンに左右され、閉経前後で脂質異常(TCおよびLDL-C高値、HDL-C低値)をきたしやすく、本研究での一般住民でも同様な傾向であった。

HCV感染は、非感染群に比べ血清脂質マーカーにおいて有意に低値であった。これは肝疾患の進行とともに脂質合成に障害が生じることによるであろうが、本研究は疫学研究であり、個々の症例について肝硬変の有無や程度を詳細に把握することは難しい。しかし、今後、血小板などマーカーを用いて、簡易的な評価は可能かもしれない。

PWVやIMTは非侵襲的で、動脈硬化症の評価においてひろく用いられ、その程度の把握には臨床的有用性は高い。動脈硬化症に寄与する因子として、加齢、男性、高血圧、LDL-Cが動脈硬化起因の独立因子として認められ、HCV感染は関連を認めなかった。しかし、本研究で興味深い点に、HCV感染は、TCとLDL-Cが有意に低値であるにも関わらず、動脈硬化指標マーカーにおいて、非感染例と差を認めなかったことである。したがって、動脈硬化症による急性冠動脈症候群や脳卒中などの大血管イベントの発症についてHCV持続感染が関わるか否かの前向き調査が必要であろう。

E. 結論

HCV感染は、脂質異常がないにも関わらず、動脈硬化進展において非感染例と同程度であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 1. 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

2. 学会発表

1) 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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 古庄 憲浩、林純 : Circulating Adiponectin and Chronic hepatitis C Virus infection

12) 第10回 Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Disease. 2006、福岡

13) 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

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

G. 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。

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
分担研究報告書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

分担研究者 松浦 善治 大阪大学微生物病研究所 教授

研究要旨 C型肝炎ウイルス(HCV)のコア蛋白質を発現するトランスジェニックマウス(CoreTg)が顕著なインスリン抵抗性が示すことが報告されている。HCV コア蛋白質の一部は核へ移行し、プロテアソームアクチベーターである、PA28g 依存的に分解されることが知られている。PA28g 遺伝子をノックアウトした CoreTg (CoreTg-PA28gKO) を用い、HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現における PA28g の役割を解析した。CoreTg は有意に高値の血中インスリン濃度を示したが、CoreTg-PA28gKO は対照の B6 マウスと同等であった。また、インスリン負荷試験においても CoreTg マウスは、有意に低いインスリン感受性を示したが、CoreTg-PA28gKO マウスは対照の B6 マウスと同等の反応性を示した。さらに、CoreTg で観察される IRS-1 のリン酸化の低下や IRS-2 の発現量の低下は、CoreTg-PA28gKO では認められなかった。以上の成績から、PA28g は HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性の誘導に必要な宿主因子であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、多くの臨床研究によって、C型肝炎ウイルス(HCV)感染と糖尿病、特にインスリン抵抗性との関連性が明らかにされている。また、HCVのコア蛋白質を発現するトランスジェニックマウス(CoreTg)でも、顕著なインスリン抵抗性が観察される。我々はこれまでに、HCV コア蛋白質が核内のプロテアソームアクチベーター11S γ (PA28 γ) と特異的に結合し、PA28 γ 依存的に分解されることを報告している。今回、PA28 γ 遺伝子をノックアウトさせた CoreTg (CoreTg/PA28 γ KO) を用いて、HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現における PA28 γ の役割を解析した。

B. 研究方法

CoreTg と PA28 γ 欠損マウスを交配し、CoreTg/PA28 γ KO マウスを作製した。血中グルコース濃度、血中インスリン濃度、インスリン負荷試験を行った。また、肝臓内のインスリンシグナル分子である IRS-1 と IRS-2 のリン酸化および発現量を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては、医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントを必要とする材料は含まれない。

C. 研究結果

血中グルコース濃度について CoreTg および CoreTg/PA28 γ KO の両マウス間に差は認められなかった。血中インスリン濃度について CoreTg は、有意に高値を示したが、CoreTg/PA28 γ KO は対照の B6 マウスと同等であった。また、インスリン負荷試験においても CoreTg マウスは、インスリンに対し有意に低い反応性を示したが、CoreTg/PA28 γ KO マウスは対照の B6 マウスと同等の反応性を示した。いずれの試験でも、PA28 γ 遺伝子ノックアウトマウスは B6 マウスと同等の成績を示した。

D. 考察

本研究により、HCV 感染と 2 型糖尿病の発症にも PA28 γ 依存的なコア蛋白質の分解との関連が明らかになってきた。HCV コア蛋白質

の成熟阻害 (SPP の阻害剤あるいはコア蛋白質の SPP による切断に必須な領域の拮抗剤) や核内での PA28 γ 依存的な分解阻害剤の開発は、全く新しい慢性 C 型肝炎の治療薬となる可能性を秘めている。

E. 結論

PA28g は HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性の誘導に必要な宿主因子である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Miyamoto H., Moriishi K., Moriya K., Murata S., Tanaka K., Suzuki T., Miyamura T., Koike K., and Matsuura Y. Involvement of PA28 γ -dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J. Virol.* 2007 ; 81 : 1727-1735 .
- 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 .
- 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 .
- 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 .

- 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 .

2. 学会発表

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

5. Yoshio Mori, Yoshimi Tsuda, Tetsuya Yamashita, Yoshinori Tanaka, Kohji Moriishi and Yoshiharu Matsuura: Biological significance of nuclear localization of Japanese encephalitis virus core protein. 同上。
 6. Takayuki Abe, Shyu-hei Taguwa, Yuhki Kaname, Kohji Moriishi, Osamu Takeuchi, Kawai Taro, Tatsuya Kanto, Norio Hayashi, Shizuo Akira, and Yoshiharu Matsuura: Modulation of Toll-like receptor signaling in immune cells by expression of hepatitis C virus non-structural proteins. 同上。
 7. 岡本 徹、西村順裕、市村 徹、鈴木哲朗、宮村達男、森石恆司、松浦善治: C型肝炎ウイルスの複製におけるFKBP8の役割、第54回日本ウイルス学会総会、名古屋、2006。
 8. 阿部隆之、田鍬修平、要 祐喜、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、審良静男、松浦善治: C型肝炎ウイルス蛋白質による免疫細胞における自然免疫シグナルの阻害機構の解析、同上。
 9. 田鍬修平、岡本 徹、阿部隆之、森 嘉生、森石恆司、松浦善治: C型肝炎ウイルスの複製に關与する新規宿主因子の解析、同上。
 10. 森 嘉生、山下哲生、田中佳典、森石恆司、松浦善治: カテプシンLによって
コア蛋白質がプロセスされない日本脳炎ウイルスの性状、同上。
 11. 津田祥美、森 嘉生、阿部隆之、山下哲生、岡本 徹、市村 徹、森石恆司、松浦善治: 核小体蛋白質 B23 は日本脳炎ウイルスのコア蛋白質と結合しウイルス複製に關与する、同上。
 12. 谷 英樹、菰田泰正、山下哲生、松尾栄子、岡本 徹、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、松浦善治: HCV エンベロープ遺伝子を組み込んだ組換え VSV、同上。
 13. 山下哲生、海野英明、森 嘉生、森石恆司、月原富武、吾郷昌信、松浦善治: 日本脳炎ウイルスの RNA ヘリケースドメインの X 線結晶構造解析、同上。
 14. 森石恆司、森屋恭爾、宮本大伸、鈴木哲朗、宮村達男、小池和彦、松浦善治: HCV コア蛋白質による脂肪酸合成促進と肝細胞癌発症における PA28 γ の役割、同上。
 15. 松永朋子、谷 英樹、佐藤 薫、森石恆司、藤原晴彦、松浦善治: カイコ幼虫へ遺伝子導入可能な水疱性口内炎ウイルスベクターの開発、同上。
 16. 松浦善治、森屋恭爾、田中啓二、宮村達男、鈴木哲朗、小池和彦、森石恆司: C型肝炎ウイルスによる脂肪肝および肝癌発症における PA28 γ の役割、第 65 回日本癌学会学術総会、横浜、2006。
- H. 知的所有権の出願・登録状況
特になし

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
分担研究報告書

アミノ酸によるC型肝炎病態抑制に関する研究

分担研究者 森屋 恭爾 東京大学感染制御学 講師

研究要旨：

C型肝炎のみならずNASH、糖尿病においても肝臓脂肪化 steatosis が病態で大きな意味を持つことが研究者の共通認識となってきた。特にC型肝炎において steatosis と電子伝達系障害に起因する酸化ストレスが発癌に関与することを我々はHCV core 遺伝子発現トランスジェニックマウスで示してきた。肝臓 steatosis の軽快をきたす製剤は国民癌死3位を占める肝細胞癌の死者数を低下させるのみならず、NASHひいては増大する糖尿病患者の抑制をもたらす可能性が高い。今回電子伝達系に共役する TCA サイクルについて TCA サイクル平衡を変化させ効率を上昇させるサクシニル CoA を新生する分枝鎖アミノ酸（イソロイシン、バリン）を HCV core 遺伝子発現マウスに投与し、steatosis について検討し有意に改善させるあるデータを得た。インスリン抵抗性についても現在検討中である。

A. 研究目的

HCVの病態において肝臓の脂肪化とミトコンドリア電子伝達系の障害が関与することを我々は示してきた。電子伝達系に共役するTCAサイクルについてもマウスの検討においてTCAサイクルに関連する遺伝子発現が変化し平衡を変化させているデータを得ている。(図1) TCAサイクルでは脂肪代謝において産生されたアセチルCoAを代謝する。SteatosisはTCAサイクルの効率を改善させることで軽快する可能性がある。今回TCAサイクルの平衡に関与するサクシニルCoAを新生する分枝鎖アミノ酸（イソロイシン、バリン）をHCVcore遺伝子発現マウスに投与し、steatosisおよびインスリン抵抗性の改善の有無について検討した。

B. 研究方法

対象) 3ヶ月齢♂HCV core 遺伝子発現マウスおよび 3ヶ月齢♂コントロールマウス

投与食) 1) コントロール餌: 通常食+1.7% カゼイン添加

(カゼイン添加によりBCAA餌と同一N含量) 361.0Kcal/100g (通常食 360Kcal/100g)

2) BCAA添加餌 通常食+2.5%BCAA 361.0Kcal/100g 添加BCAAアミノ酸組成

Ile:Leu:Val=1:2:1.2

3) 投与方法と測定

3ヶ月齢 通常食絶食後 5時間後 血糖
インスリン測定 体重測定

1日絶食後 BCAA食、カゼイン含有食開始 3ヶ月(12週) 連続投与

最終日 絶食5時間後 採血
血糖 インスリン測定 体重測定

(倫理面の配慮) 動物実験に関する倫理遵守 苦痛を与えない頸椎亜脱臼で対応

C. 研究結果

BCAA食によって有意に肝臓の脂肪化抑制が認められた。(図2)

実験開始時と終了時にマウス体重において有意な差は認められなかった。

BCAAはHCV core蛋白発現マウスにおいてコントロール食と比較し血糖を低下傾向であった。

血中アミノ酸組成変化については検討中である。

D. 考察

肝臓が糖、脂質、アミノ酸代謝の中心臓器である。またHCVにおいて脂質、糖代謝の直接的变化がもたらされることを我々は示してきた。アミノ酸代謝において以前より進行した肝障害において分枝鎖アミノ酸と芳香族アミノ酸費の変化(分鎖鎖アミノ酸の低下)が知られ肝性脳症改善薬、栄養補給剤として非代償製肝硬変で使用されて安全性も長年確認されている。今回、HCV core蛋白による電子伝達系障害からTCAサイクルの変化がもたらされることから、直接的なTCAサイクル平衡改善変化を分枝鎖アミノ酸直接投与の方法で検討した。分枝鎖アミノ酸TCAサイクル平衡変化は予測のように肝臓脂肪化を改善させた。今後インスリン抵抗性、血中アミノ酸の構成変化、肝発癌についても検討を加えていく。

E. 結論

BCAAはC型肝炎における肝臓の脂肪化を軽減し、insulin抵抗性の進行を抑制し、糖尿病の発症を遅延させる可能性がある。

F. 研究発表

論文発

1. 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.
2. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Involvement of PA28 γ -Dependent Pathway in Insulin Resistance Induced by Hepatitis C Virus Core Protein. J Virol. 2006 Nov 29; [Epub ahead of print]
3. Kohji Moriishi, Rika Mochizuki, Kyoji Moriya, Hironobu Miyamoto, Yoshio Mori, Takayuki Abe, Shigeo Murata, Keiji Tanaka, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Kazuhiko Koike, Yoshiharu Matsuura. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2007 in press.

2. 学会発表

1. 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

2. 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

3. 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.

G. 知的所有権の出願・登録状況
なし