

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

(H18-肝炎-一般-005)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小池 和彦
東京大学医学部感染症内科 教授

平成20（2008）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、約200万人の人がHCVに、約140万人がHBVに感染しているとされ、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞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。「肝炎ウイルス」と名付けたのは人間であり、HCV、HBVが肝臓にしか病変を起こさないと考えるのは早計である。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も多い。シェーグレン症候群もHCV感染症との強い関連性が示されてきている。HCV感染症とB細胞リンパ腫との関わりも欧州等では存在しているが、日本における実態は不明である。HBV感染者では糸球体腎炎との関連性が存在する。

更に、最近になって、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示唆されてきている。B型肝炎や自己免疫性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ている。さらにヒトC型肝炎患者において、血清脂質異常が多い可能性も報告された。最近では、肝脂肪化の強いC型肝炎例は、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2型糖尿病との関連性も示唆されてきている。しかし、我が国における、これらの間の関連性は全く不明であり、欧米に比すれば肥満の程度の軽い我が国においても同様な関係が存在するか否かの決着をつけなくてはならない。脂質代謝異常やインスリン抵抗性が、C型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。また、C型肝炎における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。

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合併を、肝とは直接に関連性のない皮膚病変やリンパ腫と、代謝異常のごとく肝疾患そのものの予後にも影響を与えるものに分けて明らかにし、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是正を行ない、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2年目として、かなりの疑問点が改善されたと考えている。最終年度には、更に、残された疑問点の解消へ向けて仕事を進めて行きたい。

最後に、本研究に貢献いただいている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ている多くの方々に心から篤く御礼申し上げたい。

平成20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 消化器疾患情報講座 教授
岡上 武	大阪府済生会吹田病院 院長
熊田 博光	虎ノ門病院 分院 院長
石坂 信和	東京大学医学部 循環器内科 助教
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 感染症内科 准教授
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	神戸大学大学院医学系研究科 微生物学分野 准教授

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. HCV 感染と扁平苔癬-----	19
佐田 通夫	
2. C 型肝炎における糖代謝異常と抗ウイルス療法-----	24
岡上 武	
3. C 型肝炎の肝外病変（悪性リンパ腫・肺線維症・脂質/糖代謝）の検討と対策 -----	36
熊田 博光	
4. 慢性肝炎、インスリン抵抗性、慢性腎臓病に関する研究 -----	40
石坂 信和	
5. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(Peg-IFN)- α 2b・リバビリン(RBV)併用療 法と耐糖能異常の関連について-----	46
林 純	
6. HCV の複製に關与する宿主因子 hB-ind1 の機能解析 -----	55
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-----	58
森屋 恭爾	
8. HCV 感染と B リンパ腫発症機構の解明-----	63

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-----69

小原 恭子

10. リンパ球培養細胞でのC型肝炎ウイルス増殖系の開発

-----73

勝二 郁夫

III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋）-----77

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）

平成19年度 総括担研究報告書

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

我が国においては、約 200 万人の人が C 型肝炎ウイルス (HCV) に、約 150 万人が B 型肝炎ウイルス (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。しかしながら、「肝炎ウイルス」と名付けたのは人間であり、HCV 感染症、HBV 感染症を単に肝臓だけの感染症と考えることによって見過ごされる病態が存在する。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症が多いことが HCV 発見後の比較的早期から指摘されてきた。また、シェーグレン症候群、扁平帯癬も HCV 感染症との関連性が疑われ、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、日本における実態は全く不明である。最近になり、HCV 感染症には、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 感染症は全身感染症・全身疾患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、肝癌への進展をよりよく制御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。本年度までに、HCV 感染症と扁平帯癬、肝脂肪化、インスリン抵抗性との間の強い関連性、肝脂肪化、インスリン抵抗性と肝線維化、インターフェロン治療に対する抵抗性との強い関連性などが明らかにされてきた。C 型肝炎における全身病変について、より新しい知見が得られてきているといえる。

分担研究者 (所属施設名・職名)

佐田通夫 (久留米大学医学部消化器疾患情報講座・教授)

岡上武 (大阪府済生会吹田病院・院長)

熊田博光 (虎ノ門病院・分院・院長)

石坂信和 (東京大学医学部循環器内科・助教)

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症内科・准教授)

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（神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野・准教授）

A. 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200万人の人がHCVに、150万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、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、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。また、シェーグレン症候群、扁平苔癬もHCV感染症との関連性が疑われ、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、日本における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する。

B. 方法

1. C型肝炎における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。治療への影響と患者のQOLについても明らかにする。
2. C型肝炎における肝脂肪化・インスリン抵抗性の合併とそのC型肝炎進展における意義について、臨床的側面から明らかにする。
3. C型肝炎に合併する肝脂肪化・インスリン抵抗性が抗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. HCV感染症が脳血管病変の発生に与える影響を明らかにする。
6. HCV感染症と糖・脂質・アミノ酸代謝異常の関係を明らかにする。
7. 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。
8. 我が国におけるHCV感染とB細胞リンパ腫との関連性を明らかにし、更にBリンパ腫発症機序の解明を行なう
9. 非肝細胞HCV培養系の樹立と肝外病変発症機序の解明を行なう。
10. マウスモデルを用いてHCV誘発性リンパ腫発症機序の解析を行なう。

C. 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有意に高いこと、逆に扁平苔癬患者ではHCV感染が有意

- に多いことが明らかになった。
2. 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った。
 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ってきた。
 4. インスリン抵抗性の合併は、肝線維化の悪化因子であり、かつC型肝炎に対するインターフェロン治療の陰性予測因子であった。肝脂肪化については、これまでのところC型肝炎の治療効果に及ぼす効果は判然としない。
 5. HCV コア蛋白の 70 番目と 91 番目のアミノ酸変異と LDL コレステロール値はリバビリン併用インターフェロン治療の効果決定因子であった。
 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 コレステロール値は HBV 感染症に比して有意に低いことが明らかとなった。しかしながら、頸動脈で評価した動脈硬化は、HBV 感染症に比して軽減されていないことが示された。
 7. 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たが、メタボリック症候群を増加させているというデータは得られなかった。
 8. 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り、肝脂肪化を明瞭に改善することが明らかになった。
 9. B 細胞リンパ腫患者において HCV 抗体の陽性率は高いが、患者年齢で補正すると優位な高値とはいえなかった。しかしながら、HCV 感染者の長期観察においては、HBV 感染者に比して有意に B 細胞リンパ腫が高頻度であった。更に、インターフェロン治療によって HCV が排除された例においては、B 細胞リンパ腫が有意に減少することが示された。
 10. 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。
 11. 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チベーター 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。
 12. HCV ゲノムの全長あるいは構造蛋白を発現するトランスジェニックマウスを確立した。IRF1 ノックアウトマウスでは B 細胞リンパ腫が発生するが、HCV トランスジェニックマウスと掛け合わせると、B 細胞リンパ腫発生が有意に増加した。

D. 考察

1. 肝炎ウイルス感染症の肝外徴候としては認識されていなかった疾患が、HCV 感染症に有意に関連していることが明らかとなった。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。
2. 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

にされたことから、体重過多の是正を指導することによって、C型肝炎のリバビリン併用ペグ・インターフェロン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と考えられる。

3. HCV 感染症は血清コレステロール値を下げるが、動脈硬化は軽減されない。しかし、HCV 感染症にはインスリン抵抗性が高頻度に合併するものの、メタボリック症候群は増加しない。HCV 感染症と代謝の関係には、未知の因子が介在している可能性が存在する。
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。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ふ当班の研究目的は、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。

E. 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。

F. 結論

HCV 感染症は全身疾患である。このよう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。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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;13:964-969.
- 5) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. *J Gastroenterol* 2007;42:329-335.
- 6) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
- 7) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007;37:S38-S43.
- 8) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 2007;37:731-739.
- 9) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. *J Proteome Res* 2007;6:2841-2849.
- 10) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
- 11) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3271-3275.
- 12) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-131.
- 13) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan. *Hep Res* 2008;38:310-314.
- 14) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008 118:683-694.
- 15) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008;38:252-258.
- 16) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. *Transpl Infect Dis* 2008 in press.

- 17) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular Basis for the Synergy between Alcohol and Hepatitis C Virus in Hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 in press.
- 18) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatol Res* 2008 in press.
- 19) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008 in press.
- 20) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res* 38:27-36,2008
- 21) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takeraha T, Tamura S, Kasaraha A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 38: 52-59, 2008.
- 22) Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res*, in press.
- 23) Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Serum KL-6 level is elevated in chronic hepatitis C patients with combination therapy of pegylated interferon and ribavirin. *Intern Med* 2007;46:1155-1160.
- 24) Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J* 2007;120:1034-1041.
- 25) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 2007;50:361-368.
- 26) 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.

- 27) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2007;79:1686-1695.
- 28) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007;46:1357-1364.
- 29) 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* 2007;141:1-6.
- 30) Du XM, Sun NY, Furusho N, Hayashi J, Shoyama Y. Effect of in vitro cultured *Anoectochilus formosanus* on lipid metabolism in clinical uses. *Am J Chin Med* 2007;35(5):735-41.
- 31) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis *Hepatology* 2007;37 (12): 1002-1010.
- 32) Furusyo N, Sawayama Y, Maeda S, Toyoda K, Takeoka H, Murata M, Ohnishi H, Hayashi J. High molecular weight form of adiponectin levels of Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection *Hepatology* 2007;37 (12): 1052-1061.
- 33) Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K, Murata M, Sagara Y, Kashiwagi S, Hayashi J. Antibody to the Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Envelop Protein Gp46 Patients Co-infected with HCV and HTLV-1 *Am Trop Med Hyg* 2007;77(1):192-196
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.

39) Kawaguchi T, Taniguchi E, Ito 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.

40) 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.

41) Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J Gastroen Hepatol in press.

42) 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.

43) 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.

44) 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.

45) 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.

46) 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.

47) 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.

48) 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.

49) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Kazuhiko Koike, Eisei Noiri, Ryozo Nagai. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-- Related genes in the rat kidney. Hypertension Res 2007;30(2):195-202.

50) Nobukazu Ishizaka. Carotid ultrasonography in general health screening : Noninvasive assessment of early atherosclerosis. Ningen Dock 2007; 21(6):41-49.

51) 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;192(1):131-137.

52) 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; 193(2):373-379.

53) 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;14(2):72-77.
- 54) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Minoru Yamakado. Albuminuria in general health screening in Japan --- Relationship with insulin resistance and atherosclerosis. *Ningen Dock* 2007;21(6):51-55.
- 55) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association between cigarette smoking and white blood cell count, and metabolic syndrome defined by Japan criteria in Japanese men. *Internal Medicine* 2007;46(15):1167-1170.
- 56) 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;78(1):72-76.
- 57) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozo Nagai, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado. Comparison of several metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in Japanese men. *Atherosclerosis* 2007;195(2):e216-217.
- 58) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertension Res* 2007;30(11):1035-1041.
- 59) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: Difference in gender and hypertensive status? *Hypertension Res* 2007;30(11):1059-1064.
- 60) Nobukazu Ishizaka, Gen Matsuzaki, Kan Saito, Kyoko Furuta, Ichiro Mori, Ryozo Nagai. Downregulation of klotho gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Geriatrics & Gerontology International* 2007; 7: 221-228.
- 61) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Minoru Yamakado, Ryozo Nagai. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(1):160-165.
- 62) Daiju Fukuda, Masataka Sata, Nobukazu Ishizaka, Ryozo Nagai. Critical role of bone marrow angiotensin II type 1 receptor in the pathogenesis of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(1):90-96.
- 63) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hiroji Shimomura, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association of cigarette smoking with chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertension Res* 2008 in press.
- 64) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, George Seki, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado, Kazuhiko Koike. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals

- undergoing general health screening.
Hepatology Research 2008 in press.
- 65) 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.
- 66) 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;12:100-101.
- 67) 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の関連について. 血圧 2007;14(9): 35-38.
- 68) 石坂信和. 肥満がひき起こすメタボリックシンドローム. 現代化学 2007;440(11): 12-17.
- 69) Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K., Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., and Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. PNAS, 2007, 104, 1661-1666.
- 70) Abe T., Kaname Y., Hamamoto I., Tsuda Y., Wen X., Taguwa S., Moriishi K., Takeuchi O., Kawai T., Kanto T., Hayashi N., Akira S., and Matsuura Y. Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A Modulates TLR-MyD88-Dependent Signaling Pathway in the Macrophage Cell Lines. J. Virol., 2007, 81, 8953-8966.
- 71) Mori Y., Yamashita T., Tanaka Y., Tsuda Y., Abe T., Moriishi K., and Matsuura Y. Processing of Capsid Protein by Cathepsin L Plays a Crucial Role in Replication of the Japanese Encephalitis Virus in Neural and Macrophage Cells. J. Virol., 2007, 81, 8477-8487.
- 72) Tani H., Komoda Y., Matsuo E., Suzuki K., Hamamoto I., Yamashita T., Moriishi K., Fujiyama K., Kanto T., Hayashi N., Owsianka A., Patel A.H., Whitt M.A., and Matsuura Y. Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins. J. Virol., 2007, 81, 8601-8612.
- 73) Yamamoto M., Uematsu S., Okamoto T., Matsuura Y., Sato S., Kumar H., Satoh T., Saitoh T., Takeda K., Ishii K.J., Takeuchi O., Kawai T., and Akira S. Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency. J. Exp. Med., 2007, 204, 2233-2239.
- 74) Moriishi K., and Matsuura Y. Host factors involved in the replication of hepatitis C virus. Rev. Med. Virol., 2007, 17, 343-354.
- 75) 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 .
- 76) 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.

- Virology, 2006 ; 80 : 11265-11273 .
- 77) 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 .
- 78) 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 .
- 79) 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*.
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 浜口 功., 山口一成: 輸血・移植と感染症。小児感染症学 印刷中
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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.

- 88) 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. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein.: *J. Virol*, 2007; 81:1174-1185.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) 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.
- 93) Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, and Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol.*, 2007, 42: 411-423.
- 94) Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, and Suzuki T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system., 2007, *J Virol Methods.*, 2007, Dec 27; Epub ahead of print.
- 95) 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* 2007; 359:324-335.
- 96) 2. H. Sato, M. Masuda, M. Kanai, K. Tsukiyama-Kohara, M. Yoneda, and C. Kai. Measles virus N protein inhibits host translation by binding to eIF3-p40. *J Virol*. 2007; 81(21):11569-11576.
- 97) . M. Matsumura, H. Inoue, T. Matsumoto, T. Nakano, S. Fukuyama, K. Matsumoto, K. Takayama, M. Saito, K. Kawakami, Y. Nakanishi. Endogenous metalloprotease solubilizes IL-13 receptor alpha2 in airway epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2007) 360:464-469.
- 98) T. Nishimura, M. Saito, T. Takano, A. Nomoto, M. Kohara, and K. Tsukiyama-Kohara. Comparative aspects on

the role of polypyrimidine tract-binding protein in internal initiation of hepatitis C virus and picornavirus RNAs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, in press.

99) S. Yamaguchi, H. Ishihara, T. Yamada, A. Tamura, M. Usui, R. Tominaga, Y. Munakata, C. Satake, H. Katagiri, F. Tashiro, H. Aburatani, K. Tsukiyama-Kohara, J. Miyazaki, N.

Sonenberg and Y. Oka. ATF4-Mediated Induction of 4E-BP1 Contributes to Pancreatic β Cell Survival under Endoplasmic Reticulum Stress. *Cell Metabolism*, in press.

100) 小原 恭子 C型肝炎ウイルスの発揮する腫瘍原性 黎明 2007;16: i-ii.

口頭発表

1) Koike K. Oxidative stress and iron in HCV-associated hepatocarcinogenesis. *BioIron 2007. 2nd Congress of the International BioIron Society*, Kyoto, 2007.

2) K Moriya, H Miyoshi, S Shinzawa¹ T Tsutsumi, H Fujie, Y Shintani, H Yotsuyanagi, T Suzuki, T Miyamura, Y. Matsuura, K Koike. FK506 ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress in hepatitis C virus infection. 42nd Annual Meeting of the EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, Barcelona, 2007.

3) K Moriya, H Miyoshi, S Shinzawa¹ T Tsutsumi, H Fujie, Y Shintani, H Yotsuyanagi, T Suzuki, T Miyamura, Y. Matsuura, K Koike. Amelioration of Metabolic Disturbances and Oxidative Stress in Hepatitis C Viral Infection by FK506 (Tacrolimus). *HepDart*, Maui, 2007.

4) Koike K. Molecular Basis for Synergy

between HCV Infection and Alcohol in Hepatocarcinogenesis. 2nd International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis (ALPD), Kobe, 2007.

5) Yotsuyanagi H, Yamada N, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Itoh F, Yasuda K, Iino S, Koike K. Nucleoside and amino acid sequences determining the fate of persistent hepatitis B virus infection with seroconversion to anti-HBe antibody. *Asian Pacific Digestive Week (APDW)*, Kobe, 2007.

6) Takeya Tsutsumi, Mami Matsuda, Kyoji Moriya, Hideyuki Miyoshi, Hajime Fujie, Yoshizumi Shintani, Hiroshi Yotsuyanagi, Tetsuro Suzuki, Tatsuo Miyamura, Kazuhiko Koike. Proteomics Analysis Reveals Overexpression of Prohibitin in Cultured Cell and Mouse Expressing Hepatitis C Virus Core Protein. *International Liver Cancer Association, 1st annual Meeting*, Barcelona, 2007.

7) Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in HCV Infection. *Hepatic Inflammation and Immunity 2008*, Galveston, 2008.

8) 澤山 泰典. C型慢性肝炎における動脈硬化についての検討 第81回日本感染症学会学術総会 京都、2007.

9) 古庄 憲浩. C型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染における血清アディポネクチン値の意義 第81回日本感染症学会学術総会 京都、2007.

10) 古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、田邊雄一、増本陽秀、佐藤丈顕、丸山俊博、中牟田 誠、遠城寺宗近、東 晃一、