

(5)HCV ポリプロテインのNS3/4A プロテアーゼによるプロセッシング

HCV ポリプロテインのプロセッシングをウエスタンブロット法で解析したところ、いずれの細胞においても Huh-7 細胞と同じ大きさにプロセスされた NS3, NS5A, NS5B 蛋白を検出できた。このことから、リンパ球系細胞においても NS3/4A プロテアーゼのプロセスが適切に起こることが示された。

D. 考察

HCV JFH1株と8種類のBリンパ球系細胞および1種類のTリンパ球系細胞を用い、感染、複製、IRES依存性翻訳、ポリプロテインのプロセッシングを解析した。HCV JFH1株のリンパ球系細胞への吸着は細胞により効率が異なり、BL41, C1R, P3HR1, Raji細胞で比較的効率が良いことがわかった。

続いてHCV JFH1株による感染を解析したが、Huh-7細胞に比べて著しく感染効率が低かった。この原因を明らかにするためにサブゲノムレプリコンRNAをもちいて複製効率を解析したところ、いずれの細胞においても複製効率は低かった。次にHCV IRES依存性翻訳を解析したところ、C1R, IB4, Namalwa, P3HR1でHuh-7細胞と同等の高い翻訳効率が認められた。また、HCV NS3/4Aプロテアーゼによるウイルス蛋白のプロセッシングはHuh-7細胞と同様に効率よく予想されたサイズのバンドが検出された。

今回の解析ではHCV粒子の吸着、IRES依存性翻訳の効率がよい細胞にC1R,

P3HR1があることが分かった。これら細胞株はヘテロな細胞集団であるので、限界希釈法などでクローンを選択し、HCV感染効率の良い細胞を集めて同様な検討を行うと効率が改善する可能性があると考えられた。また、今回検討したリンパ球系細胞以外の細胞系でも更に検討する必要がある。近年、HCV JFH1株の構造領域を他のHCV株と置換したキメラウイルスがHuh-7細胞において効率よく感染増殖する培養系が報告されるようになった。今後は、構造領域を他のHCV株と置換したキメラウイルスでも検討を進める必要があるものと考えられる。

E. 結論

HCV JFH1株を用いた検討ではBリンパ球系培養細胞、Tリンパ球系培養細胞ではIRES依存性翻訳、ウイルス蛋白のプロセッシングは効率よく起こるが、吸着、複製の効率が低かった。より効率の良いHCVウイルス株と細胞の組み合わせを探索する必要がある。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, and Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. J Gastroenterol., 2007, 42: 411-423.
- 2) 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.

2.学会発表

- 1) Virological characterization of HCV JFH-1 strain in B-lymphocytes. Murakami K, Shoji I, Hamamoto I, Suzuki T, Miyamura T, and Wakita T. 14th International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses, Glasgow, UK, September 9 -13, 2007
- 2) Shoji I, Murakami K, Fukuda K, Osaki M, Suzuki T, Miyamura T, and Wakita T. Molecular determinants of E6AP-dependent degradation of hepatitis C virus

core protein. AASLD, Boston, November 2-6, 2007.

- 3) 血球系細胞におけるHCV JFH-1株の感染および複製の検討.村上恭子、勝二郁夫、木村敬郎、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字.第55回日本ウイルス学会、2007年11月21-23日、札幌。
- 4) HCVコア蛋白と結合する新規宿主因子hnRNPH1/H2の同定と相互作用解析. 阿部克俊、村上恭子、市村徹、高宮智史、大崎一直、鈴木哲朗、宮村達男、小池和彦、脇田隆字、勝二郁夫. 第55回日本ウイルス学会、2007年11月21-23日、札幌。

H. 知的所有権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
荒瀬康司 鈴木文孝 熊田博光	抗ウイルス療法の安全性と治療効果	岡上武 小俣政男 林紀夫 熊田博光	コンセンサス 肝疾患 2007	日本メディカルセンター	東京都	2007	110~115
池田健次 熊田博光	肝発癌予防	林紀夫 日比紀文 上西紀夫 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2007	中外医学社	東京都	2007	123~128
熊田博光	はじめに	熊田博光	B 型慢性肝炎のマネジメント(改訂版)	医薬ジャーナル社	大阪府	2007	
熊田博光	肝疾患の病態と最新の治療	(財)日本薬剤師研修センター	新オキウム対応研修 講義研修テキスト 肝疾患	(財)日本薬剤師研修センター	東京都	2007	1~28
鈴木義之 熊田博光	lamivudine 長期投与の効果と変異ウイルス対策	岡上武 小俣政男 林紀夫 熊田博光	コンセンサス 肝疾患 2007	日本メディカルセンター	東京都	2007	27~32
鈴木義之 熊田博光	C 型慢性肝炎		必携 女性の医学-外来で役立つ実践ガイド	永井書店	大阪府	2007	486~490
鈴木義之 熊田博光	B 型慢性肝炎に対する経口ウイルス薬の投与はいつまで必要か?	跡見裕 上村直美 白鳥敬子 正木尚彦	臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス	文光堂	東京都	2007	2~5
野村 秀 幸、林 純	高齢者 C 型肝炎に対する Peg-IFN/ribavirin の併用療法	岡上 武、 小俣 政 男、林 紀 夫、熊 田 博光	コンセンサス肝疾患-B 型肝炎・C 型肝炎の治療	日本メディカルセンター		2007	116-119
Furusyo N, Murata M, Hayashi J.	Interferon Treatment of Hepatitis C Virus Infection:From Basic Biology to Clinical Application.	Emilio Jirillo	Hepatitis C Virus Disease Immunobiology and Clinical Applications.	Springer	United States of America	2007	149-167
小原恭子	C 型肝炎ウイルスの発揮する腫瘍原性		黎明(化血研所報平成19年第16巻)	(財)化学及び血清療法研究所	熊本	2007	i-ii

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Koike K</u> , 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	37	2-5	2007
<u>Koike K</u>	Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling	Hepatol Res	37	S38-43	2007
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways	J Gastroenterol Hepatol	22	S108-111	2007
Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, <u>Koike K</u> , Matsuura Y	Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway	J Virol	81	1727-1735	2007
Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, <u>Koike K</u> , Matsuura Y	Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis	Proc Natl Acad Sci USA	104	1661-1666	2007
Yotsuyanagi H, <u>Koike K</u>	Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses	J Gastroenterol	42	329-335	2007
Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, <u>Koike K</u> , Iino S, Itoh F	Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report	World J Gastroenterol	13	964-969	2007

Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, <u>Koike K.</u>	Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis.	Hepatol Res	37	731-739	2007
Ichibangase T, Moriya K, <u>Koike K.</u> , Imai K	A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model.	J Proteome Res	6	2841-2849	2007
Okuse C, Yotsuyanagi H, <u>Koike K.</u>	Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations.	J Gastroenterol	42	857-865	2007
Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, <u>Koike K.</u> , Makuuchi M.	Impact of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage postoperatively after living donor liver transplantation.	Transplant Proc	39	3271-3275	2007
Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, <u>Koike K.</u> , Aoyama T.	Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor α in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis.	Int J Cancer	122	124-31	2007
<u>Koike K.</u> , 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	38	310-314	2007
Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, <u>Koike K.</u> , Gonzalez FJ, Aoyama T.	PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein.	J Clin Invest	118	683-694	2008

Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, <u>Koike K</u> , Makuuchi M.	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after living-donor liver transplantation in adults	Transpl Infect Dis		In press	2008
<u>Koike K</u> , 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		In press	2008
Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, <u>Koike K</u> .	Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening.	Hepatol Res		In press	2008
Newell P, Villanueva A, Friedman SL, <u>Koike K</u> , Llovet JM.	Experimental models of hepatocellular carcinoma	J Hepatol		In press	2008
Takao Y, Yamada A, Yutani S, Ono T, Nagao Y, Ando E, Ide T, Itoh K, <u>Sata M</u> .	Serum levels of IgG to the peptide of HCV1b core at positions 35-44 correlated with persistent infection, while levels of IgG to the peptide of NS5A at positions 2132-2140 correlated with better prognosis in HCV-infected patients.	Med Microbiol Immunol	196	157-164	2007
Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, <u>Sata M</u> .	Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2.	Am J Gastroenterol	102	570-576	2007
Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Oriishi T, Matsuoka H, Nagao Y, <u>Sata M</u> .	Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: report of two cases.	Liver Int	27	1287-1292	2007
Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, <u>Sata M</u> .	Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003.	Oncol Rep	18	1177-1181	2007
Nagao Y, Kawasaki K, <u>Sata M</u> .	Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases.	J Gastroenterol Hepatol		in press	2008

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
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
Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T	T Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	in press		
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	46	1357-64	2007
Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitou S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Koyama R, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H.	Long-Term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C.	Intervirology	50	16-23	2007
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	46	403-10	2007

Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Long-Term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis b patients with HBsAg Seroclearance.	Intervirolgy	50	161-65	2007
Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Sezaki H, Akuta N, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Factors associated with the virological response of Lamivudineresistnt hepatitis B virus during combination therapy with adefovir dipivoxil plus lamivudine.	J Gastroenterol	42	368-74	2007
Kawaoka T, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Arase Y, Sezaki H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis B infection.	J Gastroenterol	42	395-401	2007
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Selection of a virus strain resistant to entecavir in a nucleoside-naïve patient with hepatitis B of genotype H.	J Clin Virol	39	149-52	2007
Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Prolonged-Interferon therapy reduce hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C.	J Med Virol	79	1095-1102	2007
Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy.	Hepatol Res	37	661-66	2007

Suzuki F, <u>Kumada H.</u>	Interferon and lamivudine monotherapy on chronic hepatitis B in Japan.	Hepatol Res	37	S42-S46	2007
Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load.	Hepatol Res	37	787-92	2007
Hasegawa E, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Efficacy and anticarcinogenic activity of interferon for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis in patients with genotype 1b low viral load or genotype 2.	Hepatol Res	37	793-800	2007
Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u>	Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine.	J Med Virol	79	1472-77	2007
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol	79	1686-95	2007
Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	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	50	361-68	2007

Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, Hatakeyama T, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Suzuki F, Kumada H, Chayama K.	Successful treatment of an Entecavir-resistant hepatitis B virus variant.	J Med Virol	79	1811-17	2007
Chihara E, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H.	Prologed Hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus.	Int Med	46	1847-51	2007
Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H.	Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active hepatitis C.	Hepatol Res	37	287-93	2007
Kawamura Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, Kumada H.	Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C.	Am J Med	120	1034-41	2007
Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, Hayashi N, Sakai T.	Virolongical response in patinets with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load.	Clin Drug Invest	28	9-16	2007
Omata M, Yoshida Haruhiko, Toyota J, Tomita E, Nishiguchi S, Hayashi N, Iino S, Makino I, Okita K, Toda Gotaro, Tanikawa Kyuichi, Kumada H.	A large-scale, multicentric, doble-blind trial of ursodeoxvcholic acid in patients with chronic hepatitis C.	Gut	10	1-7	2007
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H,	Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy.	Hepatol Res	In print		2007

Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>					
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Changes in serum KL-6 level after combination therapy of peglated of interferon and rivabirin.	Ann Int Med	In print		2007
Tomohiro Nishide Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Koyama R, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Clinicopathological improvement of non-alcoholic steatohepatitis associated with weight loss during a 14-year follow-up period (CASE REPORT)	Liver International	In print		2007
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Discontinuation due to side effects of combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C.	Ann Int Med	In print		2007
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Sezaki H, Sato J, Kobayashi M, Ikeda K, <u>Kumada H.</u>	Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C infection.	J Med Virol	In print		2007
Hirakawa Miharū, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>	New ablation procedure for a radiofrequency liver tissue coagulation system using an expandable needle.	Liver International ISSN	In print	1478-3223	2007
Kawamura Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N,	The efficacy of short -term interferon therapy for chronic hepatitisC patients with low virus load.	Ann Int Med	In print		2007

Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u>					
<u>Nobukazu Ishizaka</u>	Carotid ultrasonography in general health screening --- Noninvasive assessment of early atherosclerosis	Ningen Dock	21	47-49	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado.	Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals.	Atherosclerosis	192(1)	131-137	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryoza Nagai, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado.	Comparison of several metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in Japanese men.	Atherosclerosis	195(2)	e216-217	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryoza Nagai, Kazuhiko Koike, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado.	Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women.	Diabetes Res Clin Pract	78(1)	72-76	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado.	Association between cigarette smoking and white blood cell count, and metabolic syndrome defined by Japan criteria in Japanese men.	Internal Medicine	46(15)	1167-1170	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ryoza Nagai, Ei-ichi Toda, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado	Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-- Related genes in the rat kidney.	Hypertension Res	30(2)	195-202	2007
<u>I. Nobukazu Ishizaka,</u> Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Kazuhiko Koike, Eisei Noiri, Ryoza Nagai.	Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals.	Atherosclerosis	193(2)	373-9	2007
<u>Nobukazu Ishizaka,</u> Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado	Is metabolic syndrome a risk factor for carotid atherosclerosis in normotensive and prehypertensive individuals?	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	14 (2)	72-77	2007
Yuko Ishizaka, <u>Nobukazu Ishizaka,</u> Minoru Yamakado	Albuminuria in general health screening in Japan --- Relationship with insulin resistance and atherosclerosis	Ningen Dock	21	51-55	2007

<u>Nobukazu Ishizaka</u> , Gen Matsuzaki, Kan Saito, Kyoko Furuta, Ichiro Mori, Ryozo Nagai	Downregulation of klotho gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats.	Geriatrics & Gerontology International	7	221-228	2007
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	30	1035-1041	2007
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	30	1059-1064	2007
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	28(1)	160-165	2008
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	in press		2008
Daiju Fukuda, Masataka Sata, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	28(1)	90-96	2008
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	in press		2008
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	14(2)	24-25	2007
石坂信和、石坂裕子、 遠田栄一、橋本英樹、 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	12	100-101	2007
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	14(9)	35-38	2007

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	440(11)	12-17	2007
Du XM, Sun NY, Furusho N, <u>Hayashi J</u> , Shoyama Y.	Effect of in vitro cultured <i>Anoectochilus formosanus</i> on lipid metabolism in clinical uses.	Am J Chin Med	35(5)	735-41	2007
Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, Murata M, Sawayama Y, <u>Hayashi J</u> .	Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis	Hepatol Res	37(12)	1002-1010	2007
Furusyo N, Sawayama Y, Maeda S, Toyoda K, Takeoka H, Murata M, Ohnishi H, <u>Hayashi J</u> .	High molecular weight form of adiponectin levels of Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection	Hepatol Res	37(12)	1052-1061	2007
Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K, Murata M, Sagara Y, Kashiwagi S, <u>Hayashi J</u> .	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	77(1)	192-196	2007
Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamuta M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, <u>Hayashi J</u> .	An association between the treatment length and cumulative dose of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group.	Gastroenterol Hepatol	(in press)		
林 純.	ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実際-トライアルの結果をもとに- 難治性 C 型慢性肝炎に対するウイルスの早期陰性化率-九州大学関連肝疾患研究会 (KLUDS) の中間成績から-	肝胆膵	53	33-34	2007

林 純、古庄 憲浩、 澤山 泰典	C 型肝炎ウイルス感染症-肝癌 発症と生活習慣病-	MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW	52(1)	48-54	2007
林 純、古庄 憲浩、 澤山 泰典、村田 昌 之.	性感染症-診断・治療 肝炎	臨床と研究	84(5)	34-40	2007
Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K., Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., and <u>Matsuura Y.</u>	Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis.	PNAS	104	1661-1666	2007
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 <u>Matsuura Y.</u>	Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A Modulates TLR-MyD88-Dependent Signaling Pathway in the Macrophage Cell Lines.	J. Virol.	81	8953-8966	2007
Mori Y., Yamashita T., Tanaka Y., Tsuda Y., Abe T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	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.	81	8477-8487	2007
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 <u>Matsuura Y.</u>	Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins.	J. Virol.	81	8601-8612	2007
Yamamoto M., Uematsu S., Okamoto T., <u>Matsuura Y.</u> , 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.	204	2233-2239	2007
Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	Host factors involved in the replication of hepatitis C virus.	Rev. Med. Virol.	17	343-354	2007
K.Fujita, R. Miura, M. Yoneda, F. Shimizu, H. Sato, Y. Muto, Y. Endo, and	Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement heparin-like molecule in CDV infection.	Virology	359	324-35	2007

<u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , and C. Kai.					
H. Sato, M. Masuda, M. Kanai, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , M. Yoneda, and C. Kai.	Measles virus N protein inhibits host translation by binding to eIF3-p40.	Journal of Virology	81(21)	11569-76	2007
M. Matsumura, H. Inoue, T. Matsumoto, T. Nakano, S. Fukuyama, K. Matsumoto, K. Takayama, <u>M. Saito</u> , K. Kawakami, Y. Nakanishi.	Endogenous metalloprotease solubilizes IL-13 receptor alpha2 in airway epithelial cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	360	464-469	2007
T. Nishimura, M. Saito, T. Takano, A. Nomoto, M. Kohara, and K. <u>Tsukiyama-Kohara</u>	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		
S. Yamaguchi, H. Ishihara, T. Yamada, A. Tamura, M. Usui, R. Tominaga, Y. Munakata, C. Satake, H. Katagiri, F. Tashiro, H. Aburatani, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , 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		
Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, <u>Shoji I</u> , and Wakita T.	Molecular biology of hepatitis C virus.	J Gastroenterol.	42	411-423	2007
Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, <u>Shoji I</u> ,	Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system.	J Virol Methods	Epub ahead of print		2007

Miyamura T, and Suzuki T.					
------------------------------	--	--	--	--	--

コンセンサス

肝疾患

B型肝炎・C型肝炎の治療

監修


坪内 博仁

編集

岡上 武 / 小俣 政男

林 紀夫 / 熊田 博光

2007

 日本メディカルセンター

コンセンサス肝疾患 2007

B型肝炎・C型肝炎の治療

2007年6月11日 第1版1刷発行

監修 坪内 博仁
編集 岡上 武, 小俣 政男, 林 紀夫, 熊田 博光
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 壮光舎印刷株式会社

ISBN978-4-88875-197-1 ¥3400E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

UCIS < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

2 Peg-IFN/ribavirin 併用療法

4 抗ウイルス療法の安全性と治療効果

荒瀬康司, 鈴木文孝, 熊田博光

ポイント

- | | |
|--------|--|
| コンセンサス | ● HCV RNAが100 KIU/ml以上の高ウイルス例に対しては, Peg-IFN/ribavirin 併用療法が第一選択である。 |
| コンセンサス | ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法では, ウイルス, 宿主, 治療の3面よりウイルス排除の可能性を予測して治療導入することが望ましい。 |
| コンセンサス | ● トランスアミナーゼ正常例に対しても Peg-IFN/ribavirin 併用療法はトランスアミナーゼ異常例と同様に治療効果が期待できる。 |
| 要検討 | ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法中, HCV RNAが陽性であってもトランスアミナーゼが正常であれば治療終了後のトランスアミナーゼ正常化を期待できる。 |
| 要検討 | ● Peg-IFN/ribavirin 併用療法開始後, HCV RNAの陰性化が12週以降の場合には, 72週など長期的な治療を行うことによりウイルス排除率を改善できる。 |
| コンセンサス | ● Peg-IFN/ribavirin 併用においては, ① 高齢者(65ないし70歳以上), ② 糖尿病・高血圧合併症例, ③ 血球減少例などはとくに副作用による脱落に注意が必要である。 |

はじめに

C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は, 近年飛躍的な進歩がみられている。1998年ヨーロッパおよび米国より interferon (IFN) /ribavirin 併用療法の治療効果が発表されてより, もっとも抗ウイルス作用の強い療法として広まってきた。さらに IFN にポリエチレングリコール (PEG) を共有結合させた Peg-IFN が登場し, 2004年12月よりは, genotype 1型高ウイルス量に対しては,

Peg-IFN/ribavirin 併用療法での1年間投与の保険認可がなされてきた。さらに2005年12月よりは, genotype 1bかつ高ウイルス量以外の症例に対して, Peg-IFN/ribavirin 併用療法での24週投与の治療が認可されるようになってきた。

そこで今回は, Peg-IFN/ribavirin 併用療法における安全性とその治療効果などにつき, 現在の動向を記していく。