

- 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.
- 4) 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.
- 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) 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.
- 7) Okuse C, Yotsuyanagi H, Ikeda H, Takahashi H, Suzuki M, Kondo S, Kimura K, Koike J, Itoh F. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol*. 2006;65:5 3-56.
- 8) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. 2006;26:90-96.
- 9) 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 the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res*. 2007;37:731 -9.
- 10) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res*. 2007;37:661-6.
- 11) 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;38:252-8.
- 12) 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 Japanese patients with HIV. *Hepatol Res.* 2008;38:310-4.
- 13) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, 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.* 2008;38:27-36.
- 14) Koike K, Tsutsumi T, Shinzawa S, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23 Suppl 1:S87-91.
- 15) 奥瀬千晃, 池田裕喜, 長瀬良彦, 山田典栄, 岡本賢, 小林稔, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 四柳宏, 小池和彦, 飯野四郎, 鈴木通博, 伊東文生. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法におけるインターフェロン網膜症の検討 *肝臓* 49:520-523:2008
- 16) 奥瀬千晃, 公文大輔, 小林稔, 遠藤陽, 木下雄一, 野口陽平, 伊澤直樹, 小澤俊一郎, 中原一有, 山田典栄, 岡本賢, 高橋秀明, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 石井俊哉, 四柳宏, 飯野四郎, 鈴木通博, 伊東文生. ペグインターフェロン・リバビリン 72週併用療法後の再燃に対し、インターフェロン単独療法の追加にて著効を得たC型慢性肝炎の1例 *肝臓* 49:495-500:2008
- 17) 四柳宏 テノホビルのHBV感染症に対する効果(海外での最近の知見) *細胞* 40:575-583:2008
- 18) 四柳宏 肝炎シリーズ B型急性肝炎の現状 感染制御 4:271-274:2008
- 19) 四柳宏 【核酸アナログ時代のB型肝炎治療】核酸アナログをどう使う? HIVとの重感染に対して 肝・胆・膵 56:749-752:2008
- 20) 四柳宏 テノホビルのHBV感染症に対する効果(海外での最近の知見) *BIO Clinica* 23:342-350:2008
- 21) 四柳宏, 小池和彦 ウイルス性肝炎の最新治療 B型肝炎ウイルスの変異と治療 *日本消化器病学会雑誌* 105:199-205:2008
著書
四柳宏. HBVキャリアの指導・管理お

2. 学会発表

- 1) 四柳宏, 鈴木由佳, 小池和彦. B 型肝炎に対する抗ウイルス療法(年齢等の背景因子と治療選択) HBV-DNA 塩基配列に基づいたインターフェロン(IFN)療法の効果予測に関する検討: 第 92 回日本消化器病学会、小倉、2006.
- 2) 四柳宏, 新谷良澄, 小池和彦. 若年者における B 型急性肝炎の実態: 第 80 回日本感染症学会、東京、2006.
- 3) 四柳宏, 青野淳子, 三好秀征, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 奥瀬千晃, 鈴木通博, 安田清美, 飯野四郎, 小池和彦. B 型急性肝炎の症例における B 型肝炎ウイルス S 領域の変異に関する検討 第 10 回日本肝臓学会大会 2006 年 札幌
- 4) 高橋秀明, 鈴木通博, 池田裕喜, 小林稔, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 奥瀬千晃, 四柳宏, 飯野四郎, 伊東文生. B 型急性肝炎(AH-B)症例における HBVcrAg の臨床的意義 第 42 回日本肝臓学会総会、京都、2006
- 5) 奥瀬千晃, 四柳宏, 高橋秀明, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 石井俊哉, 松永光太郎, 高橋泰人, 鈴木通博, 小池和彦, 伊東文生. HBs 抗原低力価陽性例の臨床像 第 42 回日本肝臓学会総会、京都、2006.
- 6) 四柳宏, 小池和彦. HIV/HBV・HCV の重複感染について HIV・HBV/HCV の重複感染の本邦における実態: 第 21 回日本エイズ学会、広島、2007.
- 7) 四柳宏, 新谷良澄, 小池和彦. 諸感染症に対するワクチン B 型肝炎ウイルス S 領域のアミノ酸変異に関する検討: 第 81 回日本感染症学会、京都、2007.
- 8) 山田典栄, 四柳宏, 三好秀征, 堤武也, 藤江肇, 新谷良澄, 森屋恭爾, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎, 小池和彦. B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスコアプロモーター領域、プレコア領域およびコア領域の変異に関する検討 第 43 回日本肝臓学会総会、東京、2007.
- 9) 四柳宏, 新谷良澄, 森屋恭爾, 小池和彦. 肝機能検査. B 型慢性肝疾患におけるコアプロモーター領域、プレコア領域およびコア領域の変異に関する検討. 第 82 回日本感染症学会、松江、2007
- 10) 後藤耕司, 畠山修司, 岡本耕, 阿部克俊, 糸山智, 四柳宏, 細川雅孝, 渡辺卓郎, 市川幹, 坂谷貴司, 太田聡, 小池和彦. 中枢神経原発 B 細胞性リンパ腫を合併した HIV 関連末梢性 T 細胞リンパ腫の 1 例. 日本エイズ学会、2008 大阪
- 11) 山田典栄, 四柳宏, 小坂橋優, 長瀬良彦, 高橋秀明, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 飯野四郎, 小池和彦. 首都圏における B 型急性肝炎の最近の動向 第 12 回日本肝臓学会大会、2008 東京

- 12) 岡本賢, 奥瀬千晃, 中原一有, 山田典栄, 池田裕喜, 小林稔, 福田安伸, 高橋秀明, 長瀬良彦, 片倉芳樹, 松永光太郎, 松本伸行, 鈴木通博, 四柳宏, 小池和彦, 安田清美, 飯野四郎, 伊東文生. Serogroup2・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2b・リバビリン 24週併用療法の治療成績と臨床背景の検討第12回日本肝臓学会大会、2008 東京
- 13) 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博. ペグインターフェロンを用いた慢性C型肝炎治療 インターフェロン・リバビリン併用療法のアドヒアランス向上のための工夫第12回日本肝臓学会大会、2008 東京

HIV感染症患者に対する生体部分肝移植

研究分担者 菅原 寧彦 東京大学肝胆臓外科, 人工臓器移植外科 准教授

研究要旨

東京大学にて施行した HIV 感染症患者に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は HIV 陽性の肝硬変患者 6 例で、肝硬変の原因はいずれも C 型肝炎。全て男性で、年齢は 28-41 歳であった。全例 Child-Pugh C に相当する肝硬変で、2 例は肝性脳症 II 度を呈しており、緊急移植を行った。全て右肝グラフトによる移植を行い、術後 3-57 ヶ月の経過観察で 2 例を失った。直接死因は CMV 腸炎、HAART による肝障害であったが、いずれも拒絶反応に対する免疫抑制を追加しており、C 型肝炎再燃も否定できない状況であった。耐術症例 4 例では、急性心不全、腎障害、肺炎などの合併症を認めたが、いずれも保存的加療にて軽快した。肝不全状態の 2 例は CHDF にて腎不全は離脱し、また術後 IFN α 2b+ribavirin、HAART を開始して退院し、順調にウィルスコントロールができていた。このうち 1 例はその後 cholestatic hepatitis で術後 4 年 6 ヶ月で死亡した。肝不全の程度そのものより、周術期にいかに関与し、拒絶反応をコントロールするかが予後に影響する可能性が示唆された。

A. 研究目的

HIV 感染患者は、HBV、HCV を始めとした他腫ウイルスを合併感染している事が多く、従って肝硬変に至り肝移植が必要となる症例も増えつつある。HAART の発達により、HIV 陽性例の肝移植は決して禁忌とはならない東京大学における HIV 感染を伴う肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

case	genotype	HCV-RNA (kcopy/m)
1	2a	2.8
2	2a, 2b	1410
3	1b, 3a	740
4	3a, 1b	200
5	1a	747
6	1a, 1b	41

B. 研究対象と方法

東京大学では1996年1月より2008年5月までに336例の成人生体部分肝移植を施行している。HIV陽性患者に対しては、2001年2月に国内で初症例となるHCV、HIV合併感染の肝硬変症例の肝移植を行い、以来、現在までに6例を経験した。この6症例の内訳は、平均33歳(28-41)のいずれも男性。血友病A3例、血友病B3例で、いずれも、非加熱製剤からHIV、HCV感染している。HIV、HCVの病期期間は各々12.5(8-19)年、14.5(10-21)、但し、2例では詳細不明)。HAARTは全症例で施行されており、移植直前のHIV-RNA、CD4陽性T細胞数は、7855(検出未満-33000)copy/ml、719(120-2290)/ μ lであった。HCVのgenotype、RNA levelは右表の通りで、non1bの症例が半数を占めた。肝細胞癌を合併している例は無かった。当科入院時の肝機能は、TB8.9(3.0-22.1)mg/dl、Alb2.6(2.1-3.0)g/dl、PT%29.2(12.5-48.0)%, plt6.8(3.0-9.8)/ mm^3 、Child-Pugh scoreは12.3(11-15)点で、いずれもChild-Pugh Cに分類された。MELD(Model for end stage liver disease) scoreは25.6(14.9-48.2)点であった。

ドナーの内訳は、母親3例(54歳、55歳、60歳)、父親(61歳)、兄(48歳)、妹(35歳)がそれぞれ1例ずつであった。

グラフトは、3例で右肝グラフト、3例で中肝静脈付き拡大右肝グラフトを用いた。

術後の免疫抑制は、タクロリムス+メ

チルプレドニゾロンの二剤を基本とし、後者は、3.0mg/kgから、半年間で0.6mg/kgまで減量し、以後この量で継続した。

HAARTを再開する条件は、術後1ヶ月以上経過し、CTにて十分なグラフト再生(SLVの80%以上)が確認されることとした。

レシピエント、ドナー、及び家族には、通常のHCV陽性の移植手術のリスク(大量出血、後出血、胆汁漏、胆管狭窄、拒絶反応、血栓症、感染症、免疫抑制剤の副作用、術後C型肝炎の再燃)に加え、AIDS発症の危険性も含めて十分に説明し、同意を得た上で、生体肝移植を施行した。

C. 研究結果

4例は予定手術、2例は、レシピエントが肝性脳症II度を伴う肝不全状態で受診したため、緊急手術として施行した。グラフトはすべて予定通りの右肝グラフトにて施行し、実際のグラフト重量は611(519-696)g、レシピエント標準肝容積に対して53(42-66)%のグラフトを移植した。手術は全例凝固因子を持続静注しながら施行し、手術時間は16時間04分(13時間40分-19時間10分)、術中出血量は12815(5822-26780)mlであった。術後は全例で1ヶ月以内にVIIIないしIX因子活性が80%以上に落ち着き、凝固因子の補充が不要となった。

術後経過観察期間は3-57ヶ月であった。1例が術後3ヶ月でサイトトメガロウイルス腸炎にて死亡。1例がHAARTの副作用と思われる肝障害にて術後5ヶ月でgraft failureとなった。この2例はいず

れも、術後、急性拒絶反応を起こし、追加免疫抑制(前者ではOKT3使用)しており、死亡直前の肝生検では繊維化の所見があったことから、HCVの再燃も否定できない状況であった。さらに、前者は、唯一、術前HIVのコントロールが不良

(HIV-RNA33000copy/ml)な症例であった。この2例を除く4例は、平均21.5(3-45)ヶ月生存中である。この4例の術後合併症としては、1例で急性拒絶反応、ステロイドリサイクル療法後のC型肝炎再燃

(TB8.9mg/dlまで上昇、IFN α 2b+Ribavirinにて軽快)。1例で、急性心不全(タクロリムス \rightarrow シクロスポリンの変更で軽快)、3例でCHDFを必要とする腎障害、1例で肺炎が起こった。再手術は死亡例2例で行っており、1例で腹腔内膿瘍ドレナージ1回、後出血の止血1回、腸管出血に対する小腸部分切除3回、もう1例では膿瘍に対する開腹ドレナージ1回施行している。

血管合併症、胆汁漏、胆管狭窄は現在までのところ、1例も認めていない。

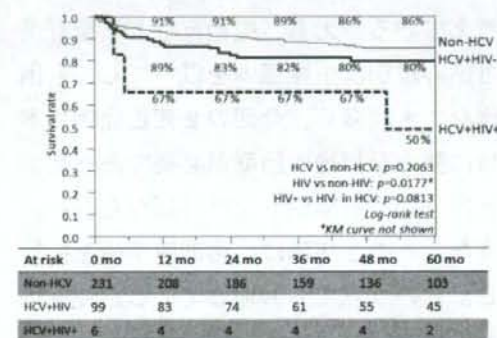
CMV腸炎での死亡症例を除く5例で術後39(10-70)日でインターフェロン+リバビリン療法を開始。1例で副作用(うつ傾向)のため7ヶ月で中止したが、この症例では、HCV-RNA(genotype2a)陰性をその後36ヶ月間、維持している。他の生存3例では治療継続しており、HCV-RNAは1例で陰性化、2例で陽性継続している。

HAARTは4例で術後再開し、死亡例1例以外で継続中。2004年12月時点でHIV-RNAは267(検出未満-530)copy/ml、CD4陽性T細胞数は364(206-543)/ μ lに

コントロールされている。

ドナーは、術後肝不全や胆汁漏等の重篤な合併症を起こすことなく順調に経過し、術後13(11-15)日で退院した。

以下に累積生存率をしめす。対照群はC型肝炎ウイルス陰性の198例およびHIV陰性C型肝炎陽性の81例である。5年生存率はHIV陽性患者で67%、一方、C型肝炎ウイルス陰性患者で86%、HIV陰性C型肝炎陽性患者で84%であった。



D. 考察

HIV陽性患者に対する肝移植は、HAARTによる良好なウイルスコントロールが可能となり、禁忌ではないという考えが欧米では普及しつつある。国内では、脳死肝移植においては適応外とされていないが実施症例はない。生体肝移植は当院の他は、広島大学、京都大学で施行されたがいずれも耐術していない。

HIV陽性例で、肝移植の適応疾患として最も多いのはHCVによる肝硬変であり、HCV、HIV両者のコントロールが必要となる。ウイルス増殖を抑えるため、免疫抑制を弱める、特にステロイドの早期中止

が一部で叫ばれているが、一方で、HCV-RNA はステロイドを早く減量した群で有意に高かったという報告もあり、その意義は確立されていない。我々の結果では、死亡、及びグラフト不全に陥った2例ではいずれもステロイド不応性の拒絶反応を起し、OKT3による強力な免疫抑制がかけられた。従って、術後如何に拒絶を起さずに経過させるかが重要で、拒絶の危険を高めかねないステロイドの早期中止の意義には未だ検討の余地があると考えている。尤も、拒絶反応とC型肝炎再燃の鑑別は生検標本を以ってしても困難なことは多く、今回の2死亡症例で本当に強力な拒絶の治療が必要であったかという問題も検討しなければならない。また、この2症例は、再開腹手術を施行したという点でも共通している。免疫抑制過剰な状況下での過大侵襲がウイルス増殖を助長した可能性も考えられる。

緊急手術として移植を施行した2例は、いずれもTB14.8、22.1mg/dlと著名高値で、脳症発症、肝腎症候群(Cre2.57、2.19mg/dl)も合併していた。術後CHDFによる補助が必要となったが、拒絶反応をはじめとした重篤な合併症を起さずことなく順調に経過し、術後61日、44日でHAARTを開始し、71日、78日で軽快退院している。術前の全身状態が不良であれば、術後の状態改善も当然遷延するが、それ以上に、術後に拒絶反応をはじめとした合併症を起さない管理が重要であることが示唆された。

E. 結論

HIV陽性患者に対する肝移植は禁忌とはいえない。術後、拒絶反応を抑え、かつ、ウィルコントロールが順調になされれば、長期生存も期待できると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Makuuchi M. Spleen size of live donors for liver transplantation. *Surg Radiol Anat* 2008 Aug;30(6):515-8.
- 2) Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Kokudo N, Omata M, Makuuchi M. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure intransplant recipients *Hepatol Res* 2008 Aug 28. [Epub ahead of print]
- 3) Kishi Y, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Makuuchi M. Histologic eosinophilia as an aid to diagnose acute cellular rejection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2007;21(2):214-8.
- 4) Kishi Y, Sugawara Y, Kaneko J, Tamura S, Matsui Y, Makuuchi M. Blood

eosinophilia after living donor liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Transplant Proc.* 2007 Jun;39(5):1540-3.

- 5) Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2006 Jul 28;12(28):4461-5.
- 6) Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M. Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 2006 Aug 27;82(4):579-80.

HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究

分担研究報告書

I HIV/HBV重感染症例の検討

II SDA-1株の正常肝臓細胞への感染

研究分担者	服部 俊夫	東北大学大学院医学系研究科 感染症態学分野	教授
研究協力者	芦野 有悟	東北大学病院 感染症科	講師
	鈴木 康弘	東北大学大学院医学系研究科 感染症態学分野	講師
	Haorile Y Chagan	東北大学大学院医学系研究科	大学院生
	Li Shengwei	エイズ予防財団	リサーチレジデント
	白澤 基紀	エイズ予防財団	リサーチレジデント

研究要旨: I. HIV/HBV の重感染症例の検討を来ない、HIV/HBV の重感染症例において、AIDS 発症例、非 AIDS 例にて、治療上それぞれの問題があることを示した。II. エイズ患者より分離した HIV 株の一つ (SDA-1) が肝臓由来細胞に感染し増殖することを見いだした。これが HIV/HCV 重感染病態に及ぼす影響を明らかにするために SDA-1 の感染能を検討し、正常肝臓細胞に感染することを示した。

A. 研究目的

HIV 感染に伴われた肝炎の治療には困難な点がつきまとう。AIDS の治療は日和見感染症の治療を優先するが、日和見感染症の治療薬の中には HIV の耐性をもたらすものもある。当科では HIV/HBV 重感染で、AIDS 発症例、非 AIDS 例の両方を経験した。

非 AIDS 例であるが Entecavir (ETV)により逆転写酵素変異導入(M184V)が認められ、やむを得ず HAART を導入した例(07年成果)と、AIDS 発症により日和見感

染症の治療後に HAART を導入した例である(08年成果)。

並行して、HIV-1 の肝臓細胞への感染実験を行った。末期に肝臓機能障害を示した AIDS 患者から HIV (SDA-1) を分離しその感染と増殖の機構を明らかにしてきた。その結果、SDA-1 が CD4 非依存であることを示した。我々は、SDA-1 が肝臓細胞に感染・増殖して、肝臓機能障害に関与しているのではないかという仮説を立て、SDA-1 が Huh7 などの細胞に感染するかどうかを実験的に検討した。その結果、SDA-1 は Huh7 細胞に感染・

増殖し、仮説を支持する証拠を得た (06年成果)。より生体に近い環境で SDA-1 が正常肝臓細胞に感染するか否かを検討した。(07年成果)。

I. HBV 症例

I-B. 研究方法

I. HIV・HBV 重複感染の AIDS 発症例 症例 20 歳代の男性。

主訴、呼吸困難。既往、18 歳時に HBV、尿路感染を指摘される。24 歳時帯状疱疹。

家族歴、母、HCV 感染症

現病歴、H20 年 6 月下旬、発熱呼吸困難があり、近医を受診。CT にてスリガラス影があり、異型肺炎として抗生剤の投与をうける。しかし、軽快せず、血清中の β -D グルカンが高値のため、PCP(Pneumocystis jiroveci Pnermonia)を疑われ当院呼吸器内科受診。HIV 抗体陽性にて、感染症科転科となる。

入院時現症、身長 162.5cm、体重 51.3kg、意識清明、体温 37.3 度、血圧 99/66mmHg、心拍 92/分、心雑音なし、呼吸音、終末に fine crackles あり。頸部リンパ節腫脹なり腹部所見異常なし。

血液・生化学検査所見、

白血球 $4600/\text{mm}^3$ 、Seg 60%、Eosi2%、Baso%1%、Lymp30%、 CD_4 8.8% ($121/\text{mm}^3$)、 CD_8 68.8% ($949/\text{mm}^3$)、赤血球 $550 \text{万}/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 14.5g/dL、ヘマトクリット 43.5%、血小板 23.5 万、総ビリルビン 0.5mg/dL、ALP275IU/L、 γ -GTP21 IU/L、ALT41 IU/L、AST26 IU/L、Tcho116mg/dL、TG82116mg/dL、TP8.6g/dL、Alb2.6g/dL、UN13g/dL、Cr0.8 g/dL、

Na140mEq/L、Cl102mEq/L、K4.1 mEq/L、CRP1.0mg/dL、KL-6 1436U/ml、 β -D グルカン 382pg/ml、HIV (VL) 441S/CO HBV (VL) 7.6LC/ml、HBe-Ag1458、HBe-Ab0.1、HBs-Ag250、HBs-Ab0.1。喀痰 PCR 検査にて PCP 5×10^3 copy/ml。胸部 X-P 写真；両側下肺野にスリガラス陰影を認める。動脈血酸素分圧は、鼻カニューラ 3 L/min 酸素投与にて PaO₂108Torr、PaCO₂36 Torr、PH7.46 であった。

入院後経過；

sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 9g とプレドニン 40mg 投与。プレドニンは 1 週間で漸減した。ST 合剤投与一週間で全身発赤、発熱あり、pentamidine200mg へ変更し、2 週間投与した。

治療後の胸部レントゲン写真；

両側びまん性陰影は消失し、酸素濃度も室内酸素濃度と SpaO₂98%と改善した。

PCP 治療後 3 週間経過し HAART 治療開始した。治療は DHHS2006 ガイドラインに従い、HBV の治療の必要性はないと判断したが、HIV への治療上 TDF・FTC を含み、FPV を 1400mg+RT100mg にて加療をおこなう。尚、IRIS による、HAART 中絶を考慮し ETV も併用した。3 ヶ月を経過し、HIV (VL) 10^2 copies/ml、 CD_4 227/ml、HBV (VL) 4.9 LC/ml と良好である。

II. HIV/HBV 症例

症例 40 歳代の男性。主訴はなく、抗 HIV 治療の導入と抗 HBV 治療法の変更を目的とした入院。既往は、平成 2 年に肝膿瘍でドレナージと開腹手術を行った。

平成7年に交通外傷による頭部外傷により、前頭骨をプラスチック置換した。H15と17にそれぞれ腸閉塞。輸血歴はない。

現病歴 慢性B型肝炎/肝硬変(HBV/LC)で地元総合病院にてフォロー中、先天性耳瘻孔の治療目的に06.10.に当院耳鼻科紹介。術前のスクリーニングでHIV抗体陽性を指摘され、11月に当科紹介、HIV感染症/無症候性キャリア(HIV/AC)と診断された。CD4 465/mm³、HIV-viral load (VL) 2.4×10⁴ copies/ml。

HAART治療開始までの経過 HIV/ACに対しては治療を必要としなかったが、HBV/LCに対する治療が必要であったため、この時点では他の抗HIV薬に耐性を誘導しないとされていたETVによる治療を開始した(07.1.23.～)。

これによりHBV-DNAは7.6LC/mlから3.7LC/mlに低下した(07.6.26.)(図1)。

しかし、07.4.30.にHIV/HBV重複感染患者にETV単独で治療を行うと、HIV M184Vに変異が誘導されることが報告された。(DHHS2006ガイドライン変更)

本症例でもETV開始前には見られなかったHIVのM184Vの変異が認められ(07.5.15.)、今後ETV単剤で治療を継続した場合、更にNRTIに耐性が入る可能性が否定できない状況となった。

- ①HBV VLのコントロール
 - ②抗HIV薬に対する耐性誘導の阻止
 - ③HIV VLのコントロール
- を目的としてHAART導入を決定した。

HAART導入時、B型肝炎に対する免疫再構築症候群が発症する可能性を考慮し、HAART開始は入院監視下に行った。

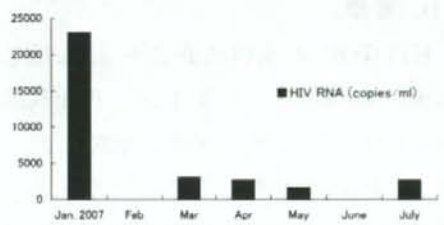
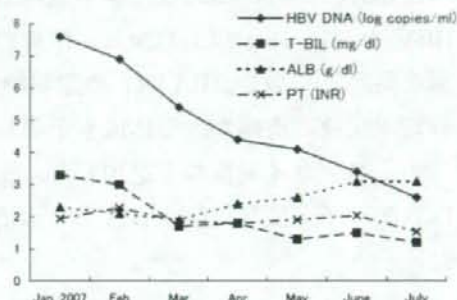


図1:HAART治療前ETVのみ投与時の経過
ETVによりHBV DNA量が減少(上)するとともに、HIV RNA量も減少(下)した。

入院時所見 ALP459IU、g-GTP197IU、GOT 117IU、GPT 59IUと肝機能の悪化が認められた。HBVのDNA量は10^{3.7}LC/ml、HIVのRNA量は2.6×10³であった。慢性B型肝炎に対する評価では、ChildB相当で肝炎治療も必要であったため、プロテアーゼ阻害剤の投与は必要であるが、減量を考慮しなければならない状況であった。

抗HIV薬の選択 以上をふまえ、以下の基準により抗HIV治療薬の選択候補を検討した。

- ①抗HBV作用を持つもの
- ②肝機能障害への影響の少ないもの

ETVは継続、ATV(400mg)+TDF/FTCでHAARTを開始した。

I-C. 結果

HAART治療開始後、ウイルス量はHIV、HBVともに1log以上減少し、治療の効果をえた。しかし、HAART治療開始15日後、全身に皮疹が生じ体温も上昇したため、ステロイド投与を追加した。皮疹はステロイド投与開始3日後より消退した。

I-D. 考察

HIV/HBVの重複感染症例は、しばしば治療に難渋する。症例1は、日和見感染症を起こし、これを優先に加療した。治療中、HBVの増悪はなかったが、かりに肝機能の上昇が認められた場合は、HBVへの加療をしなければならない。抗HIV薬のETVは、HIVにM184/Vの耐性遺伝子を誘導する恐れがあるが、症例2が示すように、HIVは2剤でのコントロールされることもあり、緊急処置としての選択の余地を残すべきと考える。症例2はDHHSガイドライン変更時期と重なり薬剤選択に苦労した。国内のほかのHIV/HBV重複感染でETV投与のなされた例が平成19年度班会議で報告されたが、HIVの耐性株をもたらしたという報告はなく、本症例がわが国初のものと思われる。また、重度の肝機能障害者のHAARTは薬の選択と投与量が問題となり、PIに限っては深く検討されてない。今回も途中、肝機能改善があり、投与量の変更が必要と考えられた。しかし、逆の見方をすれば、

M184/Vの耐性遺伝子誘導の問題があるが、重度でも先に肝炎の治療を行い、待機的にHAARTを行なうことも提言できると思われる。

II. SDA-1の感染実験

II-B. 研究方法

細胞株と細胞の培養 CD4陽性細胞として、293T細胞とヒトグリオーマ細胞U87細胞を用いた。これらの細胞は、CD4のほかCXCR4あるいはCCR5を発現している。これらの細胞株をDMEM(Invitrogen)、300 μ g/mlのG-418(Promega)と1 μ g/mlのピュロマイシン(Sigma)、10%ウシ胎児血清を含む培地で培養した。

CD4陰性細胞としてヒト骨肉腫(HOS)細胞¹とNP2細胞²を用いた。これらの細胞は、CXCR4かCCR5のいずれかを発現している。HOS細胞はDMEM、10%、ウシ胎児血清、1 μ g/mlピュロマイシン培地で、NP2細胞はDMEM、10%ウシ胎児血清、0.5 μ g/mlピュロマイシン培地で培養した。CD4陰性のヒト肝臓癌由来細胞Huh7とHepG2³はDMEMと10%ウシ胎児血清で培養した。

SDA-1のEnvを発現させた疑似ウイルスを用いた感染実験を行った。疑似ウイルス以外の条件は、昨年度報告したキメラウイルスを用いた実験と同じであった。細胞株と細胞の培養

¹ Dr. Landau から NIH AIDS Research and Reference Reagent Program により提供を受けた。

² 群馬大学星野浩郎博士から提供を受けた。

³ これらは、東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センターから提供を受けた。

ヒト肝臓細胞は初代培養細胞を用いた。抗アルブミン抗体(Cedarlane Laboratories Ltd. Hornby, ON, Canada より入手)、抗サイトケラチン 18 フィコエリスリンおよび抗 α -フエト蛋白質 FITC 抗体(SANTA CRUZ Biotechnology 社 Santa Crus, CA より入手)を測定し、培養細胞が正常肝細胞の表現系であることを確認した。

疑似ウイルス作成 HIV ウイルスを鋳型として、SDA-1env cDNA(2900bp)をNested-PCR 法により増幅し、SDA-1env 発現プラスミド(pSM-SDA-1)を作成した。これを、GFP 発現プラスミッド pNL4-3-Luc-E-R-と 293T 細胞に共導入した。48 時間培養し上清を回収して SDA-1env 発現疑似ウイルスを得た。また昨年報告した NL432-SDA キメラウイルスも用いた。

ウイルスストックの生成 すべてのウイルスストックは Lipofectamine 2000 (Invitrogen)を用いて、293T 細胞へトランスフェクトで生成した。48 時間後に上清を濾過し-80°C 保管した。ウイルス濃度は p24 抗原酵素免疫測定法により測定した (RETRO-TEK, ZeptoMetrix Corp.)。

感染実験 感染前日、細胞を 96-well plates に 6×10^3 cells/well 播種した。翌日培地を除去し、10 ng の p24 量に相当するウイルスをそれぞれのウェルに追加した。37°C で 1 時間静置し細胞洗浄を 3 回行い遊離しているウイルスを除去した。感染実験はそれぞれのウイルスについて少なくとも 2 回実施した。ウイルスの複製は、3 日後に p24 ELISA kit にて p24 抗原生成を測定することで確認した。

II-C. 結果

SDA-1 の感染実験 共焦点顕微鏡による観察で、GFP の発現が確認された(図 3)。



図 2: SDA-1 の肝臓細胞への感染
SDA-1 で見られる GFP の発色部位が細胞と重なる(上右)

SDA-1 の Env を持つ疑似ウイルスは、これまでの検討で CD4 陰性の細胞には、CXCR4あるいはCCR5を介して感染することがわかっている。そこで、肝臓細胞への感染も同様の経路を利用しているかを明らかにするため、p24 の発現が AMD3100 で抑制されるかどうかを検討した。その結果、SDA-1 疑似ウイルスの感染は AMD3100 で濃度依存的に抑制された(図 4)。

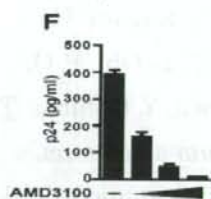


図 3:p24 の発現と AMD3100 濃度

II-D. 考察

SDA-1は肝臓細胞に感染し増殖することが示された。しかし、HIVの肝臓細胞への感染がすなわちHIVによる肝臓障害の原因であるとは言い切れない。

HIV と HCV の重感染例では肝硬変への進行が早いことが知られている。我々は in vitro で HTLV-1 の tax が HCV の増殖を促進することを見いだした (Zhang et al. *Virology*. 2007, 369(1): 198-205)。HIV の tat も HCV のレプリコンの増殖を弱いながら促進する。これらのことから、HIV が間接的にも肝臓機能障害に関与している可能性がある。

E. 結論

SDA-1 を用いて HIV の正常肝臓細胞への感染を見るための系を確立した。今後 HCV レプリコンの増殖系を立ち上げる。これらにより HIV/HCV の重感染における分子機構の解明に挑む。臨床においては、HIV に合併する肝炎の治療ガイドライン作成などに貢献するために、症例の検討を継続する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, T. Hattori. *Peltophorum africanum*, a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid, The Tohoku Journal of Experimental Medicine, In press.
- 2) Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; Toshio Hattori; Kunitada Shimotohno. Human T-cell leukemia

virus type 1 Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300. *Virology*, 379(2), 306-313, 2008.

- 3) Peng Xiao, Osamu Usami, Yasuhiro Suzuki, Hong Ling, Nobuaki Shimizu, Hiroo Hoshino, Min Zhuang, Yugo Ashino, Hongxi Gu and Toshio Hattori. Characterization of a CD4-independent clinical HIV-1 that can efficiently infect human hepatocytes through CXCR4. *AIDS*, 22, 1749-1757, 2008.
- 4) Mizusawa M, Kawamura M, Takamori, M Kashiyama T Fujita A, Usuzawa M, Saitoh H, Ashino Y, Yano I, Hattori T. Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis. *Clinical Vaccine and Immunology*. 15(3), 544-8, 2008.
- 5) Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, Hattori T, Sugamura, K. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J. Virology*. 2007. Aug;81(16):8722-9.
- 6) Zhang J, Yamada O, Kawagishi K, Yoshida H, Arakia H, Yamaoka S, Hattori T, and Shimotohno K.

- Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology*, 369(1): 198-205,2007
- 7) Usami O, Ashino Y, Komaki Y, Tomaki M, Irokawa T, Tamada T, Hayashida T, Teruya K, Hattori T. Efavirenz-induced neurological symptoms in rare homozygote CYP2B6 *2/*2 (C64T). *Int. J. STD AIDS*. 2007 Aug;18(8):575-6.
- 8) Zhang J,Hattori T. Small RNA Molecules as Therapeutic Gents for Viral Infectious Diseases, *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 103-113,2007
- 9) Tamada T, Nara M, Tomaki M, Ashino J, Hattori T. Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia. *Thorax*, Jan. 62: 100,2007
- 10) Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *pulmonary pharmacology & Therapeutics*. 20: 596-605, 2007
- 11) Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A, Hattori T. Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Tuberc Lung Dis*. 11(12): 1334-8, 2007
- 12) Usami O, Nara M, Tamada T, Kitamura T, Tomaki M, Ashino Y, Onodera K, Miyazaki S, Moriya T and Hattori T. Systemic Sarcoidosis Associated with Double Cancers of the Esophagus and Stomach. *Internal Medicine*, Vol.46 (2007) , No. 24. (case report)
- 書籍
- 1) 服部俊夫, AIDS とはどのような病気か, 井村裕夫(編), わかりやすい内科学 (第3版), 文光堂,東京, 441-443, 2008.
- 2) 服部俊夫, 岡田信司. HIV 感染症. 佐藤徳太郎(編) 内部障害のリハビリテーション. 医歯薬出版株式会社 213-228,2007
- 2.学会発表
- 1) Y Ashino, Chagan H-Y, T. Hattori. A case report of HIV and HBV coinfection administrated entecavir without ART(antiretroviral therapy), 7th *Japan-China International Conference of Virology*, 2008.6.2, Tokyo.
- 2) Haorile Y Chagan, 齋藤弘樹, 芦野有悟, Shenwei Li, 有川智博, 平島光臣, 臼澤基紀, 服部俊夫. HIV 感染者の治療と血漿中のOPNの変動の関連 第8回オステオポンチン研究会, 2008.9.27. 札幌.
- 3) Hattori T, Peng X, Usami O, Ling H, Zhuang M, Suzuki H. Isolation of

- CD4-independent HIV-1 from a patient with Pneumocystis pneumonia that can efficiently enter and replicate in primary cultured human hepatocytes through CXCR4. Late breaker presentation. 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, Treatment and Prevention., Sydney, Australia, 22-25 July 2007
- 4) T. Hattori, Y. Suzuki, O. Usami, H. Saitoh, Y. Ashino, A. Theo, H. Kikuchi, Y. Oshima, L. Obi. Towards the discovery of novel anti-HIV agents in South-African herbs Application of a novel CD4 independent isolate SDA-1 1st Tohoku University Innovation Forum, San Francisco, 招待講演, 2007.
- 5) Usuzawa M, Haorile, Imamura J, Pyanoot J, Warunya P, Medina P, Demetria CS, Miranda ME, Suzuki Y, Oshitani H, Hattori T. Anti-Rabies Antibodies in Japanese Volunteers Immunized with Imported Vaccine. Joint International Tropical Medicine Meeting. Bangkok, 29-30 November 2007
- 6) Theo Andros, 鈴木康弘, 菊地晴久, 今村淳治, 大島吉輝, 服部俊夫. 南アフリカの薬用植物からの抗 HIV 成分の単離. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島 2007.
- 7) 今村淳治, 鈴木康弘, 肖鵬, 宇佐美修, Warunya Promjunyakulki, 服部俊夫. 初代培養正常ヒト肝細胞および B 細胞に感染増殖する CD4 非依存性 HIV-1 臨床株 SDA-1 の検討. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会. 広島, 2007.
- 8) 鈴木康弘, 横山勝, 佐藤祐徳, Warunya Promjunyakulki, 今村淳治, 服部俊夫. CD4 非依存性 HIV-1 臨床分離株 SDA-1 の責任領域のコンピューター及び分子生物学的な解析. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会, 広島, 2007.
- 9) Min Zhuang, Hiroyuki Suzuki, Toshio Hattori. Medicinal herb extract inhibits internalization of Transferrin receptor. Toward Advanced Use of African Resources in Plant Science, 横浜 2007.
- 10) 井上雄喜, 田中伸幸, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. ACE2 細胞内領域欠損受容体を介した SARS-CoV 感染機構. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌 2007.
- 11) 庄 敏, 鈴木康弘, 蔣 虹, 張 連峰, 秦 川, 服部俊夫. 桂皮のブタノール画分とタンニン酸はトラスフェリンのエンドサイトーシスを阻害し、SARS ウイルスの感染も阻止する. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 札幌, 2007.
- 12) 服部俊夫. ウイルス感染とバイオディフェンス—注目される補中益気湯の可能性—. インフルエンザ ストラテジー 2007 ~漢方医学から考える~. 2007. 盛岡
- 13) 井上雄喜, 田中伸幸, 田中義乃, 井上真吾, 森田公一, 庄 敏, 服部俊夫, 菅村和夫. SARS-CoV 感染における受容体 ACE2 細胞内領域の役割. 第 61 回日本細菌学会東北支部総会, 仙台 2007

書籍

研究成果の刊行に関する一覧表

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
髙修平	ペグ化インターフェロン	戸田剛太郎、 沖田極、 門田守人	肝臓病の最新治療	先端医療技術研究所	東京都	2006	34-39
髙修平	A型・B型急性肝炎	菅野健太郎 上西紀夫 井廻通夫	消化器疾患最新の治療 2007-2008	南江堂	東京都	2007	271-274
髙修平	腹水大量排液時のアルブミン点滴は意味があるのか？腎機能温存への寄与、また、その至適補充量は？	跡見裕 上村直実 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	75-77
髙修平	肝細胞癌患者の肝移植適応評価と起因ウイルス	市田隆文	肝細胞癌と肝移植	アークメディア	東京都	2007	97-104
髙修平、中西満、中馬誠、浅香正博	肝硬変の成因別実態 2008	恩地森一	肝硬変の成因別実態 2008	中外医学社	東京	2008	62-65
服部俊夫	AIDSとはどういう病気か	井村裕夫	わかりやすい内科学（第3版）	文光堂	東京	2008	441-443
服部俊夫、岡田信司	HIV感染症	佐藤徳太郎	内部障害のリハビリテーション	医歯薬出版	東京	2007	213-228
四柳宏	HBVキャリアの指導・管理および院内感染事故対策		今日の治療指針2008年度版	医学書院	東京	2008	
茶山一彰			名医のわかりやすい肝臓の病気 B型・C型肝炎から肝がんまで	同文書院	東京都	2006年	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, <u>Koike K</u> , Gonzalez FJ, Aoyama T.	PPAR-alpha is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein.	J Clin Invest	118	683-694	2008
Newell P, Villanueva A, Friedman SL, <u>Koike K</u> , Llovet JM.	Experimental models of hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	48	858-879	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	23	S87-91	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	38	775-783	2008
Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, <u>Koike K</u> , 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	38	252-258	2008
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 alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis.	Int J Cancer	122	124-131	2008
Ichibangase T, Moriya K, <u>Koike K</u> , Imai K.	Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics.	Biomed Chromatogr		Nov 27. [Epub ahead of print]	2008
Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test.	Atherosclerosis		Oct 30. [Epub ahead of print]	2008
<u>Koike K</u> .	Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection.	J Gastroenterol	44	S82-88	2008
<u>Koike K</u> , Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya	Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus in Japan.	Hep Res	38	310-314	2008

K, Yotsuyanagi H.					
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, <u>Koike K</u>	Chronic hepatitis C in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis	Hepatology Res		in press	2009
Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, <u>Koike K</u> , Okazaki K	Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B	Hepatology		in press	2009
<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	Hepatology Res	37	2-5	2007
Bi X, Gatanaga H, <u>Koike K</u> , Kimura S, Oka S.	Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy.	AIDS Res Hum Retro	23	43-50	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</u>	Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis	Proc Natl Acad Sci USA	104	1661-1666	2007