

<u>K, Matsuura Y</u>					
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways	J Gastroenterol Hepatol	22	S108-111	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
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	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
<u>Koike K</u>	Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance	Intervirology	49	51-57	2006
<u>Koike K</u> , Miyoshi H	Oxidative stress and hepatitis C viral infection	Hepatol Res	34	65-73	2006
<u>Koike K</u>	Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue	J Gastroenterology	41	292-294	2006

Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, <u>Koike K</u> , Iino S, Suzuki M, Itoh F	Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C	World J Gastroenterol	12	3759-3759	2006
Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, <u>Koike K</u> , Kimura K, Oka S	<i>Gag</i> substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication	Antiviral Res	70	51-59	2006
<u>Koike K</u>	Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects	J Infect Chemother	12	227-232	2006
<u>Yamamoto K</u> , <u>Honda T</u> , <u>Matsushita T</u> , <u>Kojima T</u> , <u>Takamatsu J</u> .	Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin.	Journal of Thrombosis and Haemostasis.	4	469-470	2006
本多 隆、片野 義明、後藤 秀実、 <u>高松 純樹</u> .	血友病における HCV 感染症の実 態と新しい治療	血液フロンテ ィア	16	61-68	2006
Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u> .	Effect of Ribavirin, Combination with Interferon in Patients with Hepatitis C, on the Bleeding Risk Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.	The Journal of Clinical Psychiatry	69	67-9-680	2008
Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u> , Saito H.	<u>Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a critical review.</u>	Int J Hematol.	85	284-293	2007
Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, <u>Takamatsu J</u> , Yamamoto K, Naoe T, Kojima T.	<u>L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers: an analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease.</u>	Haemophilia.	14	556-563	2008

Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J.	<u>Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia.</u>	Intervirolgy.	51	21-25	2008
Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H.	<u>Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV.</u>	Hepatol Res	38	310-314	2008
Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Makuuchi M.	Spleen size of live donors for liver transplantation.	Surg Radiol Anat	30(6)	515-8	2008
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 in transplant recipients.	Hepatol Res	In press		2008
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.	21(2)	214-218	2007
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	39(5)	1540-3	2007
Sugawara Y, Makuuchi M.	Living donor liver transplantation to patients with hepatitis C virus cirrhosis.	World J Gastroenterol	12(28)	4461-4465	2006
Sugawara Y, Kaneko J, Makuuchi M.	Cyclosporin a for treatment of hepatitis C virus after liver transplantation.	Transplantation.	82(4)	579-580	2006
山田典栄, 四柳宏	ウイルス感染症 UPDATE 肝炎 ウイルス わが国における B 型 急性肝炎の現状	医学のあゆみ	218	895-898	2006

Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F	Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C	World J Gastroenterol	12	3756-3759	2006
Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F	Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan	J Gastroenterol	41	981-986	2006
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	37	2-5	2007
Yotsuyanagi H, Koike K	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, Koike K, 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
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	65	53-56	2006
Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance	Liver Int	26	90-96	2006

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					
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	37	731-739	2007
Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanou 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	37	661-666	2007
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	38	252-258	2008

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	38	310-314	2008
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	38	27-36	2008
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	23 Suppl 1	S87-S91	2008
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
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	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

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.					
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
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
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
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
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
Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, Tanuma J, Yazaki H, Watanabe T, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S.	Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor.	Clin Infect Dis	48(2)	260-2	2008
Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H.	Clinical and radiological features of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study.	Intern Med	47(10)	915-23.	2008

Tanuma J, Fujiwara M, Teruya K, Matsuoka S, Yamanaka H, Gatanaga H, Tachikawa N, <u>Kikuchi Y</u> , Takiguchi M, Oka S.	HLA-A*2402-restricted HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and escape mutation after ART with structured treatment interruptions	Microbes Infect.	10(6)	689-98.	2008
<u>Honda M</u> , <u>Yogi A</u> , <u>Ishizuka N</u> , <u>Genka I</u> , <u>Gatanaga H</u> , <u>Teruya K</u> , <u>Tachikawa N</u> , <u>Kikuchi Y</u> , <u>Oka S</u> .	Effectiveness of subcutaneous growth hormone in HIV-1 patients with moderate to severe facial lipodatrophy.	<u>Intern Med.</u>	46(7)	359-362	2007
<u>Koike K</u> , <u>Tsukada K</u> , <u>Yotsuyanagi H</u> , <u>Moriya K</u> , <u>Kikuchi Y</u> , <u>Oka S</u> , <u>Kimura S</u> .	Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan.	Hepato Res	37(1)	2-5	2007
<u>Gatanaga H</u> , <u>Yazaki H</u> , <u>Tanuma J</u> , <u>Honda M</u> , <u>Genka I</u> , <u>Teruya K</u> , <u>Tachikawa N</u> , <u>Kikuchi Y</u> , <u>Oka S</u> .	HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine.	AIDS	21(2)	264-265	2007
Gatanaga H, Tachikawa N, <u>Kikuchi Y</u> , Teruya K, Genka Y, Honda M, Tanuma J, Yazaki H, Ueda A, Kimura S, Oka S	Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate	AIDS Res Hum Retroviruses.	22	744-748	2006
Masaki N, Imamura M, <u>Kikuchi Y</u> , Oka S	Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus.	Hepato Res.	35	135-139	2006

Kawaoka T, Takahashi S, Aikata H, Azakami T, Saneto H, Takaki S, Jeong SC, Asahara T, Ito K, <u>Chayama K</u> .	Beneficial effects of living-donor liver transplantation on esophageal varices.	JGastroenterol	43(12)	982-9	2008
Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, <u>Chayama K</u>	Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: A randomized clinical trial.	J Gastroenterol Hepatol.	In press		2008
Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Mackawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, <u>Chayama K</u>	Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice.	J Gen Virol.	89(Pt9).	2108-13	2008
Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, Takaki S, Jeong SC, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S,	Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma.	JGastroenterol.	43(7)	550-7	2008

Itamoto T, Asahara T, Arihiro K, <u>Chayama K</u>					
Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Takahashi I, <u>Chayama K</u>	Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: a nested case-control study.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	17(4)	846-54	2008
Jeong S, Kawakami Y, Kitamoto M, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Uka K, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, <u>Chayama K.</u>	Prospective study of short-term peginterferon-alpha-2a monotherapy in patients who had a virological response at 2 weeks after initiation of interferon therapy.	JGastroenterol Hepatol.	23(4)	541-5	2008
Takaki S, Kawakami Y, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Ishihara H, Tsuji K, Aimitsu S, Kawakami H, Nakanishi T, Kitamoto M, Moriya T, Satoh K, <u>Chayama K.</u>	Eicosapentaenoic acid could permit maintenance of the original ribavirin dose in chronic hepatitis C virus patients during the first 12 weeks of combination therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin. A prospective randomized controlled trial.	Intervirolgy.	50(6)	439-46.	2007
Utoh R, Tateno C, Yamasaki C, Hiraga N, Kataoka M, Shimada T, <u>Chayama K.</u> Yoshizato K.	Susceptibility of chimeric mice with livers repopulated by serially subcultured human hepatocytes to hepatitis B virus.	Hepatology.	47(2)	435-46	2008

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, <u>Chayama K</u>	Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant.	J Med Virol.	79(12)	1811-7	2007
Jeong S, Aikata H, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Saneto H, Uka K, Mori N, Takaki S, Kodama H, Waki K, Imamura M, Shirakawa H, Kawakami Y, Takahashi S, <u>Chayama K</u> .	Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma.	World J Gastroenterol.	13(39)..	5188-95	2007
Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Kawakami Y, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Kawakami H, Yatsuji H, Aisaka Y, Kohno H, Aimitsu S, <u>Chayama K</u> .	Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine.	Hepatology.	45(5)	1179-86.	2007
Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H,	Dual effect of APOBEC3G on Hepatitis B virus.	J Gen Virol.	88	432-40	2007

Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K.					
Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K.	Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses.	J Clin Microbiol.	44	4593-5	2006
Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K.	Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif.	Antimicrob Agents Chemother	50	3867-74	2006
Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K.	Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load.	Intervirology.	49	362-9	2006
高橋祥一、茶山一彰	ウイルス性肝炎：B型肝炎2インターフェロン療法	治療学	42 (1)	19-23	2008
高橋祥一、茶山一彰	我が国における最新の治療ガイドライン	Modern Physician	28(1)	8-10	2008
高橋祥一、茶山一彰	肝臓病の原因とメカニズム	からだの科学	258	15-18	2008

高橋祥一, 茶山一 彰.	C型肝炎治療の進歩.	総合臨床.	56	3099-100	2007
高橋祥一, 茶山一 彰.	B型肝炎. 消化器薬の使い方 Update.	medicina	44	1707-10	2007
高橋祥一, 茶山一 彰	2. B型肝炎. IV. 性感染症. 注目 される感染症: 診断と治療の進 歩.	日本内科学会 雑誌	96	2450-55	2007
高橋祥一, 茶山一 彰	肝疾患. 特集 内科診療最前線 2007-この1年の動向を踏まえ て.	内科	98	967-74	2006
高橋祥一, 茶山一 彰	薬の知識 バラクルード 0.5mg 錠 (エンテカビル)	臨床消化器内 科	22	134-36	2006
Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsunashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.	Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection.	Hepatology	44	326-334	2006
Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, Sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S; The Virus Reduction Therapy Study Group	Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load	Hepatol Res.	37	701-710	2007

Higashiyama H, Harabayashi T, Shinohara N, Chuma M, <u>Hige S</u> , Nonomura K	Reactivation of Hepatitis in a Bladder Cancer Patient Receiving Chemotherapy.	Int Urol Nephrol.	39	461-463	2007
Taguchi H, Sakuhara Y, <u>Hige S</u> , Kitamura K, Osaka Y, Abo D, Uchida D, Sawada A, Kamiyama T, Shimizu T, Shirato H, Miyasaka K	Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	69	376-380	2007
<u>髙修平</u> 、 <u>荘拓也</u> 、 山本洋一、中西満、 中馬誠、浅香正博	ラミブジン投与 B 型慢性肝炎症 例の耐性株出現予測におけるウ イルスマーカーの評価。	臨床消化器内 科	22	607-611	2007
<u>髙修平</u>	E 型肝炎について知っておくべ きこと	Medicina	44	923-925	2007
中馬誠、 <u>髙修平</u>	肝炎ウイルスキャリアにおける 化学療法や分子標的薬は安全 か？	Medical Practice	24	657-660	2007
<u>髙修平</u> 、中西満、 中馬誠、山本義也、 永坂敦、浅香正博	C 型慢性肝炎に対するインター フェロン治療と HCV 抗体価の変 動	臨床消化器内 科	22	1401-1404	2007
Yoshida S, <u>Hige S</u> , Yoshida M, Yamashita N, Fujisawa S, Sato K, Kitamura T, Nishimura M, Chuma M, Asaka M, Chiba H	Quantification of lamivudine-resistant HBV mutants by a type-specific TaqMan minor groove binder probe assay in patients with chronic hepatitis B	Ann Clin Bio	45	59-64	2008
Chuma M, <u>Hige S</u> , Nakanishi M, Ogawa K, Natsuizaka M, Yamamoto Y, Asaka	8-OHdG is a Risk Factor for Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection	J Gastroenterol Hepatol	23	1431-1436	2008

M					
髙修平、中馬誠、山本桂子、山本洋一、中西満、浅香正博	血液中にて測定される HCV-RNA 定量値の意味	臨床消化器内科	23	132-136	2008
髙修平	ウイルス肝炎(壊死炎症の繰り返し)の線維進展	肝胆膵	57	241-247	2008
Masaki N, Imamura M, Kikuchi Y, Oka S.	Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus.	HepatoI Res	35	135-139	2006
Jing Zhang; Osamu Yamada; Kenji Kawagishi; Hiromasa Araki; Shoji Yamaoka; Toshio Hattori; Kunitada Shimotohno.	Human T-cell leukemia virus type I Tax modulates interferon-alpha signal transduction through competitive usage of the coactivator CBP/p300.	Virology	379(2)	306-313	2008
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
A. Theo, T. Masebe, Y. Suzuki, H. Kikuchi, S. Wada, C. L. Obi, P. O. Bessong, M. Usuzawa, Y. Oshima, T. Hattori.	<i>Peltophorum africanum</i> , a traditional South African medicinal plant that contains an anti HIV-1 constituent, betulinic acid	<i>The Tohoku Journal of Experimental Medicine</i> ,	In press		2009
Masako Mizusawa, Mizuoho Kawamura, Mikio Takamori, Tetsuya Kashiyama, Akira Fujita, Motoki Usuzawa, Hiroki Saitoh, Yugo Ashino, Ikuya Yano and Toshio Hattori	Increased synthesis of anti-TBGL IgG and IgA with cavity formation in pulmonary tuberculosis.	Clinical Vaccine and Immunology	15(3)	544-8	2008

Zhang J and <u>Hattori T</u>	Small RNA molecules as therapeutic genes for viral infectious diseases.	Journal of Pharmacology and Toxicology	2	103-113	2007
Y. Inoue, N. Tanaka, Y. Tanaka, S. Inoue, K. Morita, M. Z.huang, <u>T Hattori</u> , K. Sugamura	Clathrin-dependent Entry of SARS Coronavirus into Target Cells Expressing Cytoplasmic Tail-deleted ACE2	J. Virol	81(16)	8722-8729	2007
Jing Zhang , Osamu Yamada , Kenji Kawagishi , Hiroshi Yoshida , Hiromasa Arakia, Shoji Yamaoka , <u>Toshio Hattori</u> , and Kunitada Shimotohno	Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T-cell leukemia virus type I-encoded Tax protein	Virology	369(1)	198-205	2007
Tamada T, Nara M, Tomaki M, Ashino J, <u>Hattori T</u>	Secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with carbamazepine-induced hypogammaglobulinemia.	Thorax	62	100	2007
Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, <u>Hattori T</u> , Ichinose M	Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung	pulmonary pharmacology & Therapeutics	20	596-605	2007
Shishido Y, Mitarai S, Otomo K, Seki M, Sato A, Yano I, Koyama A, <u>Hattori T</u>	Anti-tuberculosis drug susceptibility testing of Mycobacterium bovis BCG.	Int J Tuberc Lung Dis	11(12)	1334-8	2007
服部俊夫、巽浩一郎、岩垣博己、佐久間光江	ウイルス感染とバイオデフェンス	Mebio別冊	24	16-21	2007
Usami, O., Xiao, P., Hong Ling, H. and <u>Hattori, T</u>	Competitive Study of Monoclonal Antibodies Against the HIV-1 Gp41 Core Structure	Microbiology and Immunology	50	131-134	2006
Di Li, Hong-Xi Gu, Shu-Yun Zhang, Zhao-Hua Zhong, Min Zhuang ¹ , <u>Toshio Hattori</u>	YMDD mutations and genotypes of HBV in Northern China	J J Infectious Diseases	59	42-45	2006
Guio, H.; Okayama, H.; Ashino, Y.; Saitoh, H.; Xiao, P.; Miki, M., Yoshijara, N., Nakanowatari, S., <u>Hattori, T</u>	Method for efficient storing and transport of sputum specimens for molecular testing of tuberculosis	The Int J Tb Lung Dis	10	906-10	2006

Nara M, Sano K, Ogawa H, Tamada T, Nagaoka M, Okada K, Watanabe M, Moriya T, Miki H, Nakata K, Ichinose M, Hattori T	Serum Antibody Against Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor and KL-6 in Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis	Tohoku J Exp Med	208(4)	349-54	2006
服部俊夫、芦野有悟、宇佐美修、古田里佳	HIVの感染と増殖のメカニズム	診断と治療	94	2208-2212	2006

第2章 新しい抗ウイルス薬と抗ウイルス療法

1. ペグ化インターフェロン

1.1 蛋白のペグ化 (Pegylation)

ポリエチレングリコール (PEG) は、エチレンオキサイド・サブユニットの繰り返し単位から構成される分子のことで、PEG に治療用蛋白などの分子を化学結合させることを PEG 化 (pegylation) と呼ぶ。蛋白の PEG 化による投与後の体内吸収遅延、分解の遅延、腎臓からの排泄遅延、抗原性の低下、などの効果により、血中半減期の延長が生じる。結合する PEG の分子量が大きくなるほど、血中での半減期は延長するが、一方で、薬物の活性は低下する傾向を認める。従って、臨床的に使用可能な製剤においては、両者のバランスが得られる分子量・構造を決定することが必要である。

現在、治療薬として検討されているものには、インターフェロン (IFN)- α 、ademase、aspargase などの PEG 化製剤があり、それぞれ、ウイルス性肝炎、重症免疫不全、白血病に対する治療効果が検討されている。わが国では、2003年にC型慢性肝炎に対する治療薬として PEG-IFN α -2a が使用可能となった。その後、PEG-IFN α -2b がリバビリンとの併用によるC型慢性肝炎の治療薬として(2004年から genotype 1型かつ高ウイルス量症例に、2005年からその他の再治療および genotype 2型高ウイルス量症例の初回投与に) 保険適応となった。

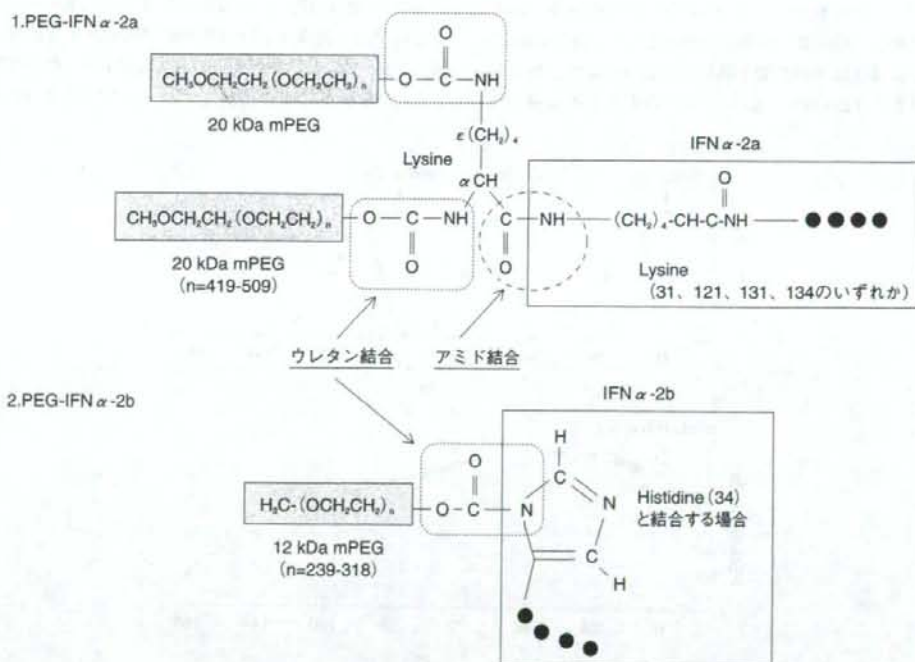


図 2.1.1 PEG-IFN α -2a および 2b の構造

1.2 PEG-IFN α の構造と種類

ペグ化されたIFNにはPEG-IFN α -2aとPEG-IFN α -2bの2種類がある(図2.1.1)。

PEG-IFN α -2aは分子量20kDa(ダルトン)のモノメトキシPEG(mPEG)鎖2本をリジン分子の α および ϵ アミノ基に連結させた40kDaの分枝型PEGをIFN α -2aのリジン残基とアミド結合させたものである。IFN α -2aは11個のリジン残基を有するが、mPEGが立体的に複雑な構造をとるため、実際には31、121、131、134番目のリジンのうちのいずれか1つに結合する。アミド結合は非常に強い結合で、容易には離れないため、安定した活性を示す。

一方、PEG-IFN α -2bは12kDaの直鎖型mPEGをIFN α -2bとウレタン結合させたものである。実際には、165個のアミノ酸からなるIFN α -2bの14個のアミノ酸残基のうちのいずれかと結合する。両者には分子量やPEG分子とIFNの結合様式に差異がみられるため、体内の薬物動態も異なる。

1.3 PEG-IFN α の薬物動態

1.3.1 PEG-IFN α の薬物動態と特徴

PEG-IFN α -2aには40kDaのPEG分子が結合しているが、この比較的大きなPEG分子は水溶液中で高度に水和し、細胞間を容易に通過できない。IFN α -2aの場合には主に毛細血管を通して吸収されるが、皮下投与されたPEG-IFN α -2aはリンパ系を介して緩徐に吸

取され、主に血管内や血液供給の多い臓器(肝、腎、脾など)に分布する。PEG-IFN α -2aの排泄は肝および腎より行われるが、ペグ化により分子量の増大したPEG-IFN α -2aの腎クリアランスは、IFN α -2aのクリアランスの1/100以下に低下する。結果として、PEG-IFN α -2aの肝への曝露はより長期になる。PEG-IFN α -2aの多くは腎臓で緩やかに分解され、PEG部分はそのまま尿中へ、IFN部分はプロテアーゼによって分解される。以上の違いにより、結果的には、PEG-IFN α -2aの単回投与では、IFN α -2aの単回投与に比べて、血清中薬物濃度の消失半減期が約10倍程度延長した。その結果、C型慢性肝炎の治療においてはIFN α -2aの週3回投与が標準であったが、PEG-IFN α -2aは週1回投与で血中濃度を十分維持することが可能となった(図2.1.2)。一方、mPEGとIFN α -2bのウレタン結合部位は皮下投与後、加水分解を受けやすく、脳を除く各組織に広範に分布する。これらの相違が結果的に薬物の体内動態の違いに影響を及ぼしている。

1.3.2 PEG-IFN α 単回投与時の血中濃度

わが国の健康成人男性への単回投与では、PEG-IFN α -2a(90、180、270 μ g)の投与では、投与後約70時間で血中濃度は最高に達し、40時間前後の半減期で消失した¹⁾。PEG-IFN α -2b(0.5、0.7、1.0、1.5、2.0 μ g/kg)の投与では、投与後22~37時間で血中濃度は最高に達し、28~37時間の半減期で消失しており、PEG-IFN α -2aの方が長時間の持続を示した。どちらのPEG-

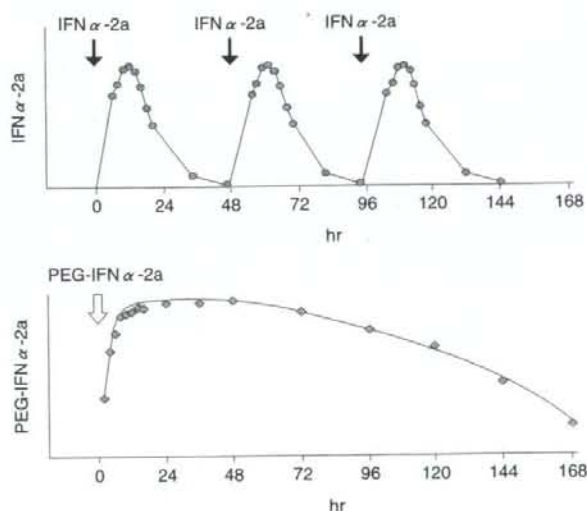


図2.1.2 IFN α -2a および PEG-IFN α -2a 投与による血中濃度の推移

表 2.1.1 2種類の PEG-IFN α と非結合 IFN α の単回投与時の薬物動態

	rIFN α -2a (9MU)	rIFN α -2b (10MU)	PEG-IFN α -2a (180 μ g)	PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg)
最高血中濃度到達時間 (t max)	3.6 (hr)	6.0 (hr)	70.9 (hr)	23.1 (hr)
最高血中濃度 (C max)	45.6 (IU/mL)	170 (IU/mL)	10.7 (ng/mL)	0.9 (ng/mL)
血中濃度曲線下面積 (AUC)	462 (IU \cdot hr/mL)	1,978 (IU \cdot hr/mL)	1,530 (ng \cdot hr/mL)	70 (ng \cdot hr/mL)
消失半減期 (t 1/2)	3.2 (hr)	5.2 (hr)	32.5 (hr)	40.2 (hr)
全身クリアランス (CL/F)	—	—	212 (mL/hr)	1,584 (mL/hr)

rIFN α は筋肉内投与、PEG-IFN α は皮下投与。また、rIFN α は健康成人、PEG-IFN α は健康成人男性への投与(各製剤の医薬品情報による)。

IFN α 製剤も、従来型の IFN と比較して、数倍以上の最高血中濃度到達時間の遅延、血清中消失半減期の延長を認めた(表 2.1.1)。

1.3.3 PEG-IFN α 反復投与時の血中濃度

PEG-IFN α -2a を週 1 回で 24 週間反復投与すると、4～8 週間定常状態に到達し、血清中濃度の蓄積率は約 2～3 倍であった。一方、PEG-IFN α -2b を 48 週間反復投与した成績では、8 週目までに血清中濃度はほぼ定常状態に到達した。初回投与時と 48 週目投与時における PEG-IFN α -2b の投与開始 168 時間後の血清中濃度および開始から 168 時間までの AUC を比較すると、累積係数はそれぞれ 2.11 および 1.12 であり、PEG-IFN α -2b の方が蓄積傾向は低い。

1.3.4 腎機能障害患者への投与と薬物動態

PEG-IFN α -2a 投与の場合、クレアチニン・クリアランス (Ccr) が 20 mL/分以上の例での薬物動態は健康成人とはほぼ同様であった²⁾。一方、PEG-IFN α -2b 投与時は中等度腎障害患者 (Ccr: 30～49 mL/分) および高度腎障害患者 (Ccr: 10～29 mL/分) において、腎障害の程度に応じた血中濃度上昇あるいは消失半減期延長などが認められ、PEG-IFN α -2a 製剤との違いがみられた。また、血液透析施行中の患者への PEG-IFN α 製剤投与の検討からは本剤の血液透析による除去はほとんどないことが確認された。

1.4 PEG-IFN α による治療

1.4.1 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 治療の実際

現在、わが国で PEG-IFN α 製剤の使用が承認されている疾患は C 型慢性肝炎のみである。

PEG-IFN α -2a は、C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善を目的に通常は患者体重によらず 1 回 180 μ g を週 1 回、皮下投与する。わが国では 48 週間投与が標

準治療である。今後、リバビリンとの併用治療も可能となる見通しである。

PEG-IFN α -2b は現在ではリバビリンの併用下でのみ使用が可能である。当初は、HCV セログループ 1 型で血中 HCV-RNA 量が高値の患者に対して 48 週間の併用投与が可能となったが、最近、genotype 2 型(初回治療低ウイルス量例を除く)および genotype 1 型の低ウイルス量症例に対しても 24 週間の併用治療が可能となった。本剤は 1.5 μ g/kg を目安として、患者体重により投与量を調整する。投与量の目安は、体重 35～45 kg、46～60 kg、61～75 kg、76～90 kg、91～120 kg の患者に対しては PEG-IFN α -2b をそれぞれ、60 μ g、80 μ g、100 μ g、120 μ g、150 μ g 投与する。

1.4.2 PEG-IFN α における投与量の設定基準

投与した IFN の抗ウイルス活性の臨床的な評価法として、2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5 AS) の測定がある。2-5 AS は、ウイルス増殖過程で形成される 2 本鎖 RNA と結合して活性化されるが、合成されたアデニル酸のオリゴマー (2-5A) が RNase を活性化し、ウイルス mRNA を分解することにウイルスの増殖が阻害される。現在、使用可能な 2 種類の PEG-IFN の投与量は、PEG-IFN α -2a では患者体重によらず、一定量 (180 μ g) を、PEG-IFN α -2b は体重により投与量を調整する (1.5 μ g/kg) のが標準とされている。一定量を投与する PEG-IFN α -2a において、基本的な投与量である 2.0～3.5 (μ g/kg/回) の範囲では、治療開始後 4 週以降の時期の 2-5 AS 活性と体重とに相関はみられなかった³⁾。従って、2-5 AS 活性を指標にした場合には、極端な肥満や痩せの患者以外への PEG-IFN α -2a の投与量は画一的でも支障は認められなかった。

1.4.3 ウイルス学的効果

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a の有効性について、Reddy らが、至適投与量の設定や IFN α -2a との