

200831005A

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **小池和彦**

東京大学 感染症内科 教授

平成21(2009)年3月

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小池 和彦

東京大学医学部感染症内科 教授

平成21(2009)年3月

まえがき

B型肝炎ウイルス (HBV) や C型肝炎ウイルス (HCV) は肝臓に疾病を起こすウイルスである。我が国でも、約 140 万人が HBV に、約 200 万人の人が HCV 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、HBV 感染症や HCV 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」と名付けられていても 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 発見の比較的初期から、HCV 感染者ではクリオグロブリン血症や膜性増殖性腎症との関連性が指摘されてきた。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 感染者では膜性腎症との関連性が存在する。

最近になり、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。C 型慢性肝炎では、B 型肝炎や自己免疫性肝炎の組織像と比較検討すると肝脂肪化 (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や培養細胞においても再現されている。さらにヒト C 型肝炎患者においては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る。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連性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、心血管疾患等の動脈硬化性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、本研究班においては、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との二つに分けて明らかにする。次いで、基礎的研究によって HCV による病原性発揮の原因を解明したい。更に、これらの「肝外病変」が、肝病変と患者の予後に対する影響を評価し、臨床的な健康障害の状況を明らかとして、是正に向けた方策の開発を行ない、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 年計画の最終

年度として、かなりの疑問点が解明されたと考えている。まだ、いくつか積み残された疑問点が存在するが、それは今後また検討されていくことを期待したい。

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

平成21年3月

研究代表者 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20年度 班の構成

- | | |
|-------|--------------------------|
| 小池 和彦 | 東京大学医学部 感染症内科 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 |
| 林 純 | 九州大学大学院医学研究院 感染環境医学分野 教授 |
| 石坂 信和 | 東京大学医学部 循環器内科 講師 |
| 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 |
| 岡村 孝 | 久留米大学医学部 内科学講座 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. C型肝炎の脂質代謝異常についての解析 ----- 19
岡上 武
2. インスリン抵抗性から見たC型肝炎治療効果 ----- 31
熊田 博光
3. C型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性 ----- 35
林 純
4. アンジオテンシンIIによる非脂肪組織における脂質含量の変化 ----- 43
石坂 信和
5. HCV コア蛋白質の成熟機構とその生物学的意義 ----- 51
松浦 善治
6. C型肝炎と鉄代謝に関する研究 ----- 55
森屋 恭爾
7. HCV感染とBリンパ腫発症機構の解明 ----- 59
山口 一成
8. 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 ----- 67
小原 恭子

9. HCV 産生に関する宿主因子 hnRNPH の機能解析 -----	73
勝二 郁夫	
10. HCV 陽性者における末梢血 B リンパ球の clonality 解析 -----	79
岡村 孝	
III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋) -----	83

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）

総括研究報告書

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

研究代表者 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 140 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、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しうる。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の究明を目指した。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た。本研究の結果、HCV 感染症と扁平帯癬、シェーグレン症候群、肝脂肪化、インスリン抵抗性との間の強い関連性が明らかにされた。肝脂肪化やインスリン抵抗性が肝線維化に及ぼす影響についても次第に明らかにされてきた。肝脂肪化やインスリン抵抗性とインターフェロン治療に対する抵抗性との関連性は、やや解明されてきたが、我が国における関連性はまだ確立されたとはいえない。C 型肝炎における代謝性変化を含めた全身病変について、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)

岡村 孝 (久留米大学医学部内科学講座
血液内科部門・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・講師)

林純 (九州大学大学院医学研究院感染環境
医学分野・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、140万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝臓がん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症が多い。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、肝臓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型肝炎における肝脂肪化の合併とその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。
2. C型肝炎における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感染が抗酸化系へ与える影響を明らかにする。
7. C型肝炎ウイルスコア蛋白質プロセッシング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関連リンパ腫発症機序の解析を行なう。

C. 結果

1. C型肝炎においては肝脂肪化の合併が多いことが明らかになった。
2. C型肝炎においては、糖尿病、インスリン抵抗性の合併が多いことが明らかになってきた。
3. インスリン抵抗性の合併は、肝線維化の悪化因子であった。

4. 肝脂肪化の合併は、肝線維化の悪化因子であった。
5. 肝脂肪化は、C型肝炎に対するリバビリン併用ペグインターフェロン治療の陰性予測因子であった。
6. 日本人のコホートにおいて、インスリン抵抗性については、これまでのところC型肝炎の治療効果に及ぼす有意な影響は検出されていない。
7. 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有意な効果決定因子であった。
8. 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。
9. 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。
10. HCV酸化ストレスを増加させるが、活性酸素を増加させるだけではなく、酸化系を減弱させることによって酸化ストレスを悪化させていることが明らかとなった。
11. C型肝炎ウイルス(HCV)のコア蛋白は、宿主のシグナルペプチダーゼによって前駆体蛋白から切り出され、そのシグナル配列がシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)によって切断されて成熟する。SPPによるコア蛋白のプロセッシングは、HCVの粒子形成に重要な役割を演じていることが示された。
12. 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。
13. HCV感染者においてはリンパ球のclonalityが認められる例が存在し、Bリンパ腫発生との関連性が示唆された。
14. 肝細胞およびB細胞に共通に発現している宿主因子の中からHCVコア蛋白およびHCV RNAのIRES領域に結合する宿主因子hnRNP Hを同定した。hnRNP Hの過剰発現でHCV産生は増加し、hnRNP HのノックダウンでHCV産生は減少したことから、hnRNP HはHCV産生を制御している可能性が示された。
15. HCV構造蛋白遺伝子を生後任意の時期からCreアデノウイルスで発現誘導するマウス(CN2 IRF-1^{-/-})は、肝臓でのHCV蛋白発現が長期に渡って持続しリンパ腫を形成する事が明らかとなった。

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感染症の進行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型肝炎の肝硬変・肝癌への進展を抑制させ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う当班の研究目的は、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療法の効果に与える代謝性因子の評価に関しては、より長期にわたる治療期間が必要である

と考えられる。

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) Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, Koike K, Nagai R. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]
- 2) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, Koike K, Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. *J Biol Chem* 2008 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis* 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 4) Koike K. Steatosis, Liver Injury and Hepatocarcinogenesis in Hepatitis C Viral Infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
- 5) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K.

Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. *Biomed Chromatogr* 2008 Nov 27. [Epub ahead of print]

6) 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.

7) 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 α in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-31.

8) 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.

9) 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 α -2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2008;38:252-258.

10) 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;23:S87-91.

11) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:858-879.

12) 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;38:775-783.

13) 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*. 2008;38:348-53.

14) Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009;48:109-20.

15) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* 2009 ; 275 : 27-34.

16) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes

involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, in press.

- 17) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Substitution of amino acid 70 in the hepatitis C virus core region of genotype 1b is an important predictor of elevated alpha-fetoprotein in patients without hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 2008;80:1354-1362.
- 18) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Efficacy of low-dose intermittent interferon-alpha monotherapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b who were predicted or failed to respond to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol* 2008;80:1363-1369.
- 19) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Ikeda K, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* (in press).
- 20) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: Amino acid substitutions in HCV core region as predictor

of sustained virological response. *J Med Virol* 2009;81:452-458.

- 21) Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamura M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1094 - 1104
- 22) 林純、古庄憲浩、村田昌之. 院内で問題となる微生物と感染症－ウイルス感染症－薬剤師のための感染制御標準テキスト 2008;43 - 50
- 23) 林純、古庄憲浩、村田昌之、貝沼茂三郎、梶原英二. インターフェロン無効のC型慢性肝炎に対する治療 学療法領域 2008;24(2):80 - 85
- 24) 林純、古庄憲浩、澤山泰典、村田昌之. 消化器病と動脈硬化症の病因としての感染症 福岡医学雑誌 2008;99(4):67 - 73
- 25) 林純、古庄憲浩、梶原英二、中牟田誠、野村秀幸、高橋和弘、丸山俊博、増本陽秀、田邊雄一、遠城寺宗近. C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法 臨床と研究 2008;85(7):56 - 62.
- 26) 林純、古庄憲浩. ウイルス感染症の現況と対策 HCV 臨床と研究 2008;85(5):695 - 700
- 27) 林純、古庄憲浩、小川栄一. FibroScan の臨床的有用性について 臨床と研究 2008;85(10):148 - 152 林純. 性感染症として

の肝炎 Medical ASAHI 2008;37(11):78 - 80

28) 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.

29) 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.

30) Yasutomi Higashikuni, Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Relationship between blood pressure and chronic kidney disease in the Japanese population: The lower the better even in individuals without hypertension? *Hypertension Res* 2008; 31(2):213-219.

31) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hiroji Shimomura, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association between cigarette smoking with chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertension Res* 2008; 31(3): 485-492.

32) 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; 38(8):775-783.

33) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Mizuki

Tani, Akiko Toda, Ei-ichi Toda, Kazuhiko Koike, Minoru Yamakado. Relationship between albuminuria, low eGFR, and carotid atherosclerosis in Japanese women. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(3):164-170.

34) Gen Matsuzaki, Nobukazu Ishizaka, Kyoko Furuta, Makiko Hongo, Kan Saito, Ryota Sakurai, Kazuhiko Koike, and Ryozo Nagai. Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol* 2008; 587(1-3):237-242.

35) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado, Eiichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis* 2008 in press.

36) George Seki, Hideomi Yamada, Yuehong Lia, Shoko Horita, Nobukazu Ishizaka, Kazuhiko Koike, Toshiro Fujita. Roles of MEK/ERK pathway in vascular and renal tubular actions of angiotensin II. *Vascular Disease Prevention* 2008 in press.

37) Makiko Hongo, Nobukazu Ishizaka, Kyoko Furuta, Naoya Yahagi, Kan Saito, Ryota Sakurai, Gen Matsuzaki, Ryozo Nagai. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2009; 604(1-3):87-92..

38) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Mizuki Tani, Akiko Toda, Ei-Ichi Toda, Kazuo Koike, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association

- between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009 in press.
- 39) Okamoto K., Mori Y., Komoda Y., Okamoto T., Okochi M., Takeda M., Suzuki T., Moriishi K., and Matsuura Y. Intramembrane processing by signal peptide peptidase regulates the membrane localization of hepatitis C virus core protein and viral propagation. *J. Virol.* 2008;82:8349-8361.
- 40) Masaki T., Suzuki R., Murakami K., Aizaki H., Ishii K., Murayama A., Date T., Matsuura Y., Miyamura T., Wakita T., and Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J. Virol.* 2008;82:7964-7976.
- 41) Aizaki H., Morikawa K., Fukasawa M., Hara H., Inoue Y., Tani H., Saito K., Hanada K., Matsuura Y., Lai M.M.C., Miyamura T., Wakita T., and Suzuki T. A critical role of virion-associated cholesterol and sphingolipid in hepatitis C virus infection. *J. Virol.* 2008;82:5715-5724.
- 42) Okamoto T., Omori H., Kaname Y., Abe T., Nishimura Y., Suzuki T., Miyamura T., Yoshimori T., Moriishi K., and Matsuura Y. A single amino acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupting FKBP8 interaction impairs viral replication. *J. Virol.* 2008;82:3480-3489.
- 43) Taguwa S., Okamoto T., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Moriishi K., and Matsuura Y. Human butyrate-induced transcript 1 interacts with hepatitis C virus NS5A and regulates viral replication. *J. Virol.* 2008;82:2631-2641.
- 44) Masao Hashimoto, Yasuhiko Sugawara, Sumihito Tamura, Junichi Kaneko, Yuichi Matsui, Junichi Togashi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Masatoshi Makuuchi Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study *BMC Infectious Diseases*, 2008;8:155.
- 45) Tomoko Ichibangase, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Kazuhiro Imai Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics *Biomedical Chromatography* Published Online: 2008
- 46) 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(1):124-31.
- 47) Tanaka N, Moriya K., Kiyosawa K, Koike K, Gonzalez FJ, Aoyama T. PPARalpha activation is essential for HCV core protein-induced hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(2):683-94.
- 48) 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;23 Suppl 1:S87-91.

- 49) 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;23 Suppl 1:S87-91.
- 50) 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 in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res*. 2008;38(3):310-4.
- 51) 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* 2008, 7(3):269-276.
- 52) 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.* 2008, 5:435-448.
- 53) Y. Terao-Muto, M. Yoneda, T. Seki, A. Watanabe, K. Tsukiyama-Kohara, K. Fujita, and C. Kai. Heparin-like glycosaminoglycans prevent the infection of measles virus in SLAM-negative cell lines. *Antiviral Res*. 2008, 80(3):370-376.
- 54) H. Sato, R. Honma, M. Yoneda, R. Miura, K. Tsukiyama-Kohara, F. Ikeda, T. Seki, S. Watanabe, and C. Kai. Measles virus induces cell-type specific changes in gene expression. *Virology* 2008, 375(2):321-330.
- 55) Y. Inoue, K. Tsukiyama-Kohara, M. Yoneda, H. Sato, and C. Kai. Inhibition of host protein synthesis in B95a cells infected with the HL strain of measles virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2009, 32(1):29-41.
- 56) Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S.S., 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. *Journal of Virological Methods*, 148, 174-181, 2008.
- 57) Murakami, K., Kimura, T., Osaki, M., Ishii, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Wakita, T., and Shoji, I. Virological characterization of the HCV JFH-1 strain in lymphocytic cell lines. *Journal of General Virology*, 89, 1587-92, 2008.
- 58) Sasase, N., Kim, S.R., Kim, K.I., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hotta, H., Shoji, I., El-Shamy, A., Kawada, N., Kudo, M., and Hayashi, Y. Usefulness of a new immunoradiometric assay of HCV core antigen to predict virological response during PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis with high viral load of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology*, 51, 70-5, 2008.
- 59) Deng, L., Adachi, T., Kitayama, K.,

Bungyoku, Y., Kitazawa, S., Ishido, S., Shoji, I., and Hotta, H. Hepatitis C virus infection induces apoptosis through a Bax-triggered, mitochondria-mediated, Caspase-3-dependent pathway. *Journal of Virology*, 82, 10375-85, 2008.

60) Suzuki, R., Moriishi, K., Fukuda, K., Shirakura, M., Ishii, K., Shoji, I., Wakita, T., Miyamura, T., Matsuura, Y., and Suzuki, T. Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by dual mechanisms, ubiquitin-dependent and ubiquitin-independent but PA28gamma-dependent. *Journal of Virology*, [epub ahead of print], 2008.

61) Shimoji, T., Murakami, K., Sugiyama, Y., Matsuda, M., Inubushi, S., Nasu, J., Shirakura, M., Suzuki, T., Wakita, T., Kishino, T., Hotta, H., Miyamura, T., and Shoji, I. Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation. *Journal of Cellular Biochemistry*, in press.

62) 金守良、井本勉、婦木秀一、金啓二、谷口美幸、長野基子、堀田博、勝二郁夫、

63) 寒原芳浩、前川陽子、工藤正俊、林祥剛。1b型高ウイルス量高齢者C型慢性肝炎に対するPEG IFN α -2 b/リバビリン治療(併用療法)の検討。肝臓, 49, 145-152, 2008.

64) 内藤嘉紀 久米徹 内藤雅康 橋口道俊 岡村孝 江里口直文 内藤壽則 大島孝一 矢野博久 脾辺縁帯リンパ腫の1切除例 日本消化器外科学会雑誌 2008; 41: 229-234.

口頭発表

1) Koike K: Steatosis, liver injury and

hepatocarcinogenesis in HCV infection.

Hepatic Inflammation and Immunity 2008, Galveston, 2008.

2) Abe K, Murakami K, Takamiya S, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Shoji I: Identification of hnRNPH1 and hnRNPF as binding partners for HCV core protein. p210, 15th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, San Antonio, 2008.

3) Yotsuyanagi H, Yamada N, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Itoh F, Iino S, Koike K. Hepatitis B virus splicing variants emerge and dominate in the immune clearance phase of chronic hepatitis B. #677, 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Milan, 2008.

4) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K: Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. #1071, 59TH Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Disease, San Francisco, 2008.

5) 光吉博則 伊藤義人 岡上 武. シンボジウム; NAFLDの病態・予後・治療. 第94回 日本消化器病学会総会、福岡、2008.

6) 芥田憲夫他: HCV core aa 70/91置換の抗ウイルス療法・肝病態における臨床的意義 第12回日本肝臓学会大会 東京 2008. 10

7) Nobukazu Ishizaka. Angiotensin II induces

cardiac lipid accumulation and regulates expression of lipid metabolism-related genes. 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Berlin, Germany, 2008.

8) 石坂信和. アンジオテンシン II による臓器への鉄集積および鉄輸送関連蛋白の調節. 日本薬学会第 128 年会、横浜、2008.

9) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Cardiac lipid accumulation in the rat model of angiotensin II-infusion. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、2008.

10) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Is metabolic syndrome a risk factor for carotid atherosclerosis in individuals with normal fasting glucose. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、2008.

11) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Does risk factor properties of serum uric acid for carotid atherosclerosis differ according to the status of chronic kidney disease? 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、2008.

12) 石坂裕子、山門実、石坂信和、永井良三. Albuminuria and decreased eGFR are associated positively and negatively, respectively, with carotid atherosclerosis in Japanese women. 第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、2008.

13) 石坂信和、石坂裕子、山門実、永井良三. 高血圧・糖代謝障害が存在しない、または軽度な場合のメタボリックシンドローム

と頸動脈硬化病変. 第 56 回日本心臓病学会学術集会、東京、2008.

14) 石坂裕子、谷 瑞希、戸田晶子、石坂信和、山門実. BMI、腹囲の変化が慢性腎臓病の出現・解消にあたる影響についての検討. 第 56 回日本心臓病学会学術集会、東京、2008.

15) 本郷真紀子、石坂信和、齋藤幹、松崎弦、永井良三. アンジオテンシン II 投与ラットの心臓におけるリポトキシティ. 第 56 回日本心臓病学会学術集会、東京、2008.

16) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Are annual changes in BMI or waist circumference associated with annual changes in blood pressure in Japanese individuals? 第 31 回日本高血圧学会、札幌、2008.

17) 本郷真紀子、石坂信和、齋藤幹、古田恭子、松崎弦、桜井良太、永井良三. PPAR アゴニスト投与がアンジオテンシン II 投与ラット腎への脂質集積に与える影響の検討. 第 31 回日本高血圧学会、札幌、2008.

18) 松崎弦、石坂信和、齋藤幹、本郷真紀子、桜井良太、永井良三. 糖尿病動物モデルの血管障害におけるカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の効果の比較. 第 31 回日本高血圧学会、札幌、2008.

19) 本郷真紀子、石坂信和、齋藤幹、古田恭子、松崎弦、桜井良太、永井良三. アンジオテンシン II 投与ラットの心臓における脂質集積とその生理的意義. 第 31 回日本高血圧学会、札幌、2008.

20) 石坂信和、本郷真紀子、齋藤幹、松崎弦、桜井良太、永井良三. 2 型糖尿病ラットにおけるカルシウム拮抗薬とアンジオテンシ

ン II 受容体拮抗薬の血管内皮保護作用の比較. 第 49 回日本脈管学会総会、東京、2008.

21) 本郷真紀子、石坂信和、齋藤幹、松崎弦、桜井良太、永井良三. アンジオテンシン II による血管障害への鉄キレーター治療の可能性についての検討. 第 49 回日本脈管学会総会、東京、2008.

22) 本郷真紀子、石坂信和、齋藤幹、古田恭子、松崎弦、桜井良太、永井良三. アンジオテンシン II による腎・心への脂質集積. 第 9 回アンジオテンシン研究会、東京、2008. (本研究の一部を報告した)

23) 古庄憲浩、村田昌之、大田黒 滋、貝沼茂三郎、小川栄一、草椰はる、永楽訓三、海野麻美、澤山泰典、林純. 慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PEG-IFN)・リバビリン (RBV) 併用療法における初期ウイルス減衰について. 第 82 回日本感染症学会総会、松江、2008

24) 古庄憲浩、村田昌之、大田黒 滋、貝沼茂三郎、小川栄一、草椰はる、武岡宏明、豊田一弘、前田晋至、大西八郎、澤山泰典、野村秀幸、林純. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン alpha-2b・リバビリン併用療法と耐糖能異常. 第 82 回日本感染症学会総会、松江、2008

25) 古庄憲浩、小川栄一、豊田一弘、武岡宏明、前田晋至、大西八郎、村田昌之、貝沼茂三郎、澤山泰典、林純. C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療における経時的インスリン抵抗性の推移. 第 82 回日本感染症学会総会、松江、2008

26) 古庄憲浩、小川栄一、林純. 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経時的非侵襲的肝線維化評価. 第 44 回日本肝臓学会総会 ワークショップ、松山、2008

27) 古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、田邊雄一、増本陽秀、丸山俊博、中牟田 誠、遠城寺宗近、東 晃一、下野淳哉、酒井浩徳、下田慎治、林純. 65 歳以上の Genotype1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン alpha-2b・リバビリン併用療法の臨床成績. 第 44 回日本肝臓学会総会、松山、2008

28) 吉本剛志、中牟田 誠、古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、田邊雄一、増本陽秀、丸山俊博、遠城寺宗近、東 晃一、下野淳哉、酒井浩徳、下田慎治、林純. ALT 値 30 IU/mL 未満の Genotype1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン alpha-2b・リバビリン併用療法の臨床成績. 第 44 回日本肝臓学会総会、松山、2008

29) 酒井健司、下田慎治、古庄憲浩、梶原英二、高橋和弘、野村秀幸、田邊雄一、増本陽秀、丸山俊博、中牟田 誠、遠城寺宗近、東 晃一、下野淳哉、酒井浩徳、林純. Genotype1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン alpha-2b・リバビリン併用療法の規定総投与量による臨床成績. 第 44 回日本肝臓学会総会、松山、2008

30) 古庄憲浩、村田昌之、小川栄一、林純. C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン a2b・リバビリン併用療法と耐糖能異常. 第 91 回日本消化器病学会九州支部例会 パネルディスカッション 2、福岡、2008

31) 多田靖哉、古庄憲浩、梶原英二、中牟田 誠、野村秀幸、高橋和弘、丸山俊博、佐藤