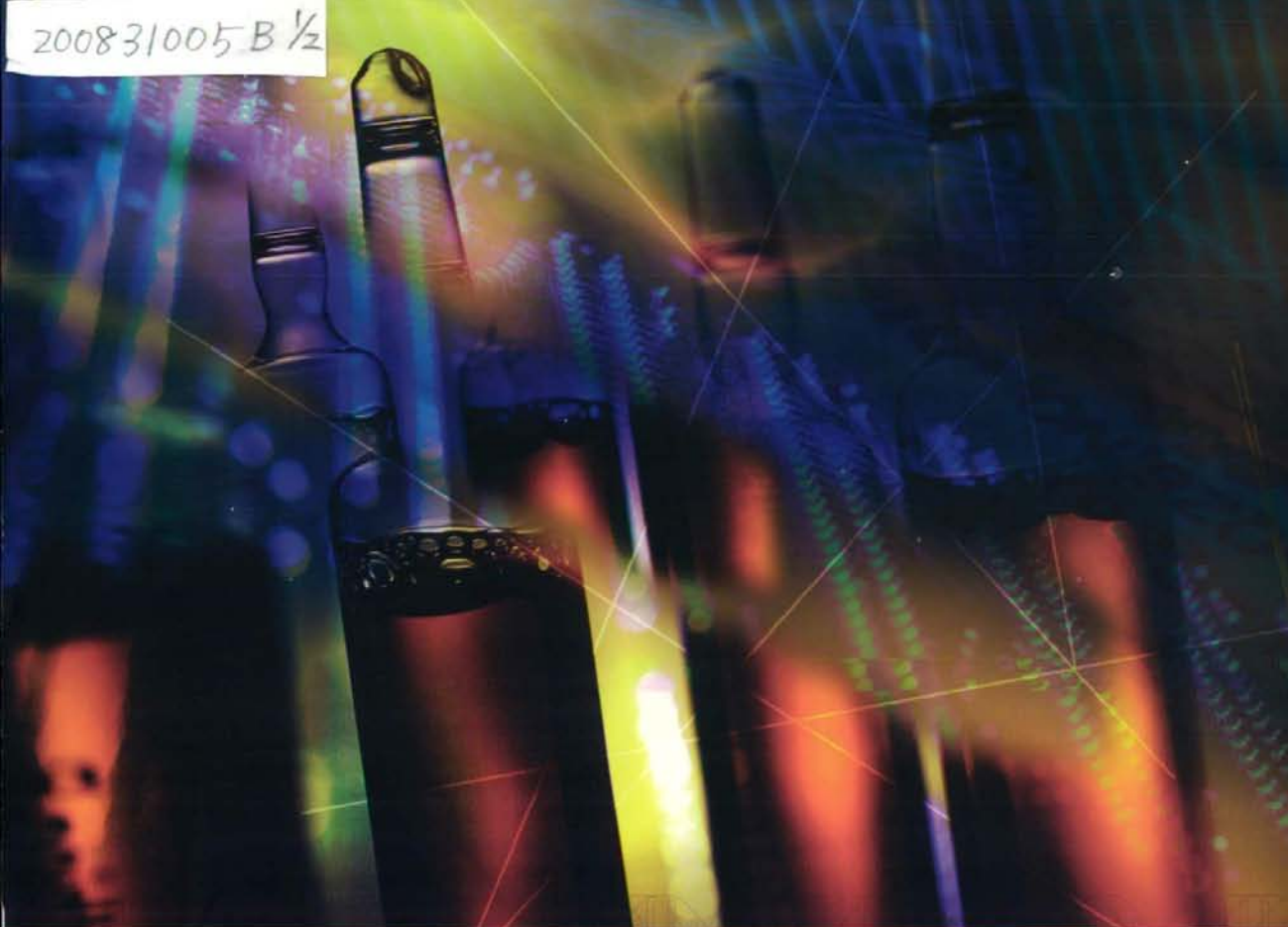


200831005B 1/2



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18-20年度 総括・分担研究報告書

第1分冊

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18～20年度 総括・分担研究報告書
(第1分冊)

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ないことも、それらの発見の比較的初期から見いだされてきている。すなわち、「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なのである。HCV発見の比較的初期から、HCV感染者では特発性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(sicca)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報告されているが、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型慢性肝炎例は、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に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型慢性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と言わざるをえない。

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ことにした。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する。更に、これらの「肝外病変」が肝病変と患者の予後に与える影響を評価し、臨床的な健康障害の状況を明らかにして、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。本報告書では、3

年間の研究の成果を記させていただいた。多くの疑問点が解明されたと考えている。まだ、いくつかの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する。

最後に、本研究に御貢献いただ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18～20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
佐田 通夫	久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授（平成18、19年度）
岡村 孝	久留米大学医学部 内科学講座 教授（平成20年度）

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型肝炎の糖脂質代謝異常についての研究 -----23
岡上 武
2. HCV-1b core aa70/91 置換の肝病態・抗ウイルス療法における臨床的意義 -----43
熊田 博光
3. C型慢性肝炎におけるインスリン抵抗性 ----- 49
林 純
4. 慢性C型肝炎による Masked Insulin Resistance とアンジオテンシンIIによる
脂質の再分布----- 57
石坂 信和
5. C型肝炎と代謝に関する研究 ----- 71
森屋 恭爾
6. HCV コア蛋白質の成熟と病原性発現の分子機構 ----- 77
松浦 善治
7. HCV感染とBリンパ腫発症機構の解明 ----- 85
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 ----- 95
小原 恭子

9. HCV 非肝細胞培養系の樹立と肝外病変 -----	105
勝二 郁夫	
10. C 型慢性肝疾患患者におけるインスリン抵抗性と扁平苔癬 -----	117
佐田 通夫	
HCV 陽性者における末梢血 B リンパ球の clonality 解析	
岡村 孝	
III. 研究成果に関連した刊行物 (総説抜粋) -----	127

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 140 万人が B 型肝炎ウイルス (HBV) に、約 200 万人の人が C 型肝炎ウイルス (HCV) 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、HBV 感染症や HCV 感染症を単に肝臓だけの感染症と考えると、見過ごされてしまう病態が存在しうる。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症が多いことが HCV 発見後の比較的早期から指摘されてきた。また、シェーグレン症候群、扁平苔癬も 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。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 (肝線維化) の進展因子が明らかにされ、肝硬変、肝癌への進展をよりよく制御することが可能となる。また、肝炎ウイルスによる肝外病変は患者の QOL を著しく低下させる。本研究においては、まず、ウイルス肝炎における全身的病変の頻度を疫学的に明らかにし、次いで、基礎的研究によってその原因を究明することを目的とした。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も目的とした。最終年度である本年度までに、HCV 感染症と扁平苔癬、肝脂肪化、インスリン抵抗性との間の関連性、肝脂肪化やインスリン抵抗性と肝線維化との関連性、肝脂肪化とリバビリン併用ペグインターフェロン治療に対する抵抗性との関連性などが明らかにされてきた。C 型肝炎における全身病変について、より新しい知見が得られてきている。HCV 感染症は全身疾患である。この様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。

分担研究者 (所属施設名・職名)

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）

佐田通夫（久留米大学医学部消化器情報学講座・教授）（平成18、19年度）

岡村 孝（久留米大学医学部内科学講座血液内科部門・教授）（平成20年度）

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、なお約200万人の人がHCVに、約140万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと到る連鎖に苦しめられている。一方、HCV感染症、HBV感染症が単に肝臓だけの感染症では無いことも、それらの発見の比較的初期から見いだされてきている。HCV感染者では本態性クリオグロブリン血症が多く見いだされ、また膜性増殖性腎炎の発生が多い。また、シェーグレン症候群、扁平苔癬もHCV感染症との関連性が疑われ、B細胞リンパ腫との関わりも地域によっては存在しているが、日本における実態は全く不明である。HBV感染者では膜性腎症との関連性が存在する。最近になり、C型肝炎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。

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ことを目的とした。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。

B. 方法

1. C型肝炎における扁平苔癬の合併とその意義について、臨床的側面から明らかにする。治療への影響と患者のQOLについても明らかにする。
2. C型肝炎における肝脂肪化の合併とその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。
4. 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。
5. 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。
6. 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。
7. HCV感染症と糖・脂質・アミノ酸代謝異常の関係を明らかにする。
8. HCV感染が抗酸化系へ与える影響を明らかにする。
9. C型肝炎ウイルスコア蛋白質によるインスリン抵抗性発現の分子機構の解明を行なう。
10. 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。
11. 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。
12. 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。
13. マウスモデルを用いてHCV誘発性リン

パ腫発生機序の解析を行なう。

C. 結果

1. 住民検診の結果、HCV感染者においては扁平苔癬の合併頻度が有意に高いこと、逆に扁平苔癬患者ではHCV感染が有意に多いことが明らかになった。
2. 甲状腺機能異常、関節リウマチ等の肝外徴候もHCV感染者では多いことが明らかになった。
3. C型肝炎においては肝脂肪化の合併が有意に多いことが明らかになった。
4. C型肝炎においては、インスリン抵抗性の合併が有意に多いことが明らかになってきた。
5. インスリン抵抗性の合併は、肝線維化悪化の独立予測因子であった。
6. 肝脂肪化の合併は、肝線維化悪化の独立予測因子であった。
7. 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効果の陰性の独立予測因子であった。
8. 日本人のコホートにおいては、これまでのところ、インスリン抵抗性がC型肝炎の治療効果に及ぼす有意な因子であることは示されていない。
9. 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。
10. 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。
11. 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、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。
12. C型肝炎において分岐アミノ酸投与によって耐糖能、インスリン抵抗性が改善傾向となり、肝脂肪化を明瞭に改善することが明らかになった。
13. 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、抗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。
14. C型肝炎ウイルス(HCV)のコア蛋白質は、宿主のシグナルペプチダーゼによって前駆体蛋白質から切り出され、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によるコア蛋白質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。
15. HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現のためには、プロテアゾームアクチベーターPA28 γ が必須であることが明らかとなった。コア蛋白が核に移行して分解されるという一連の現象が、インスリン抵抗性の発生をもたらす。HCV病原性の抑制法の開発に通じる重要な発見である。
16. B細胞リンパ腫患者においてHCV抗体の陽性率は高いが、患者年齢で補正すると優位な高値とはいえなかった。しかしながら、HCV感染者の長期観察においては、

HBV 感染者に比して有意に B 細胞リンパ腫が高頻度であった。更に、インターフェロン治療によって HCV が排除された例においては、B 細胞リンパ腫が有意に減少することが示された。

17. 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。
18. 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。hnRNPH の過剰発現で HCV 産生は増加し、hnRNPH のノックダウンで HCV 産生は減少したことから、hnRNPH は HCV 産生を制御している可能性が示された。
19. HCV 構造蛋白質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 蛋白質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、各項目について、ほぼ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。また、代謝性因子に関しては、NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) との関係もあり、今後も継続して検討が必要であると考えられた。

F. 結論

HCV 感染症は全身疾患である。その様な認識をもって HCV 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 alpha 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 alpha-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) 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.
- 14) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 γ -Dependent Pathway. *J Virol* 2007;81:1727-1735.
- 15) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:1661-1666.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:S108-111.
- 19) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepatol Res* 2007;37:S38-S43.
- 20) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* 2007;37:731-739.
- 21) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. *J Proteome Res* 2007;6:2841-2849.
- 22) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *J Gastroenterol* 2007;42:857-865.
- 23) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:3271-3275.
- 24) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing

- insulin resistance. *Intervirology* 2006;49:51-57.
- 25) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. *Hepatol Res* 2006;34:65-76.
- 26) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. *J Gastroenterology* 2006;41:292-294.
- 27) 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* 2006;12:3759-3759.
- 28) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* 2006;12:227-232.
- 29) 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* 2006;41:981-986.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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
- 35) 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.
- 36) Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Nakajima T, Yasui K, Minami M, Itoh Y. A follow-up study to

- determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for HCV carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 43: 599-605, 2005.
- 37) Nakajima T, Moriguchi M, Katagishi T, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanoue T. Premature telomere shortening and impaired regenerative response in hepatocytes of individuals with NAFLD. *Liver Int* 26: 23-31, 2006.
- 38) Harano Y, Yasui K, Toyama T, Nakajima T, Mitsuyoshi H, Minami M, Hirasawa T, Itoh Y, Okanoue T. Fenofibrate, a peroxisome proliferators-activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver Int* 26: 613-620, 2006.
- 39) Makiyama A, Itoh Y, Yasui K, Mori K, Okita M, Nakayama M, Yamaoka J, Minami M, Nakajima T, Okanoue T. First phase viral kinetic parameters and prediction of response to interferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 36: 94-99, 2006.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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).
- 43) 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.
- 44) Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Kumada H. Serum KL-6 level is elevated in chronic hepatitis C patients with combination therapy of pegylated interferon and ribavirin. *Intern Med* 2007;46:1155-1160.
- 45) Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H. Viral elimination reduces incidence of malignant

- lymphoma in patients with hepatitis C. *Am J* 2007;120:1034-1041.
- 46) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 2007;50:361-368.
- 47) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007;46:403-410.
- 48) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2007;79:1686-1695.
- 49) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2007;46:1357-1364.
- 50) Okamoto K, Akuta N, Kumada H, Kobayashi M, Matsuo Y, Tazawa H. A nucleotide sequence variation detection system for the core region of hepatitis C virus-1b. *J Virol Methods* 2007;141:1-6.
- 51) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2006;78:83-90.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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 学療法の領域 2008;24(2):80 - 85.
- 55) 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.

- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 林純. 性感染症としての肝炎 Medical ASAHI 2008;37(11):78 - 80.
- 60) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatol Res* 2007;37 (12): 1002-1010.
- 61) Furusyo N, Sawayama Y, Maeda S, Toyoda K, Takeoka H, Murata M, Ohnishi H, Hayashi J. High molecular weight form of adiponectin levels of Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 2007;37 (12): 1052-1061.
- 62) Takeoka H, Furusyo N, Toyoda K, Murata M, Sagara Y, Kashiwagi S, Hayashi J. Antibody to the Human T-Lymphotropic Virus Type 1(HTLV-1) Envelop Protein Gp46 Patients Co-infected with HCV and HTLV-1. *Am Trop Med Hyg* 2007;77(1):192-196
- 63) Yamaji K, Nabeshima S, Murata M, Chong Y, Furusyo N, Ikematsu H, Hayashi J: Interferon- α/β upregulate IL-15 expression in vitro and in vivo: analysis in human hepatocellular carcinoma cell lines and in chronic hepatitis C patients during interferon- α/β treatment. *Cancer Immunol Immunother* 55:394-403,2006.
- 64) Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Tanabe Y, Kajiwara E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Nomura H, Nakamuta M, Takahashi K, Shimoda S, Azuma K, Sakai H, Hayashi J: Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* 12(4):561-567,2006.
- 65) Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, Yamaji K, Furusyo N, Hayashi J: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine* 33:121-128,2006.
- 66) Furusyo N, Katoh M, Tanabe Y, Kajiwara E, Maruyama T, Shimono J, Sakai H, Nakamuta M, Nomura H, Masumoto A, Shimoda S, Takahashi K, Azuma K, Hayashi J: Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of Japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *World J Gastroenterol* 12(5):784-790,2006.
- 67) Bo Ahang, Maeda N, Okada K, Tatsukawa M, Sawayama Y, Matsunaga A, Kumagai K, Miura S, Nagao T, Hayashi J, Saku K: Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery. *Atherosclerosis*

187:205-212,2006.

68) Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J: Both Hepatitis C Virus and Chlamydia Pneumoniae Infection are Related to the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients Undergoing Lipids Lowering Therapy. *Fukuoka Acta Med* 97(8):245-255,2006.

69) Hayashi J, Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Etoh Y: Efficacy of Intravenous Glycyrrhizin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Comparison of the Original and Generic Drugs. *Gen Med* 7(1):1-8,2006.

70) 林 純、古庄 憲浩、村田 昌。C型慢性肝炎に対するインターフェロンβの意義。臨床と研究 83(5) : 770-777,2006.

71) 林 純、古庄 憲浩、村田 昌之、貝沼 茂三郎 インターフェロンの副作用とその対策 臨床と研究 83(9) : 1301-1305,2006.

72) 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.

73) 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.

74) 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.

75) 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.

76) 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.

77) 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.

78) 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.

79) 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.

80) 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.

81) 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..

82) 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.

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

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

85) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Higher serum uric acid is

associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2007;192(1):131-137.

86) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ryozo Nagai, Ei-ichi Toda, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado. Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals. *Atherosclerosis* 2007; 193(2):373-379.

87) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Is metabolic syndrome a risk factor for carotid atherosclerosis in normotensive and prehypertensive individuals? *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2007;14(2):72-77.

88) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Minoru Yamakado. Albuminuria in general health screening in Japan --- Relationship with insulin resistance and atherosclerosis. *Ningen Dock* 2007;21(6):51-55.

89) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Association between cigarette smoking and white blood cell count, and metabolic syndrome defined by Japan criteria in Japanese men. *Internal Medicine* 2007;46(15): 1167-1170.

90) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozo Nagai, Kazuhiko Koike, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(1):72-76.

91) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi