

- Toda, Ryoza Nagai, Hideki Hashimoto, Minoru Yamakado. Comparison of several metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in Japanese men. *Atherosclerosis* 2007;195(2):e216-217.
- 92) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. *Hypertension Res* 2007;30(11):1035-1041.
- 93) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: Difference in gender and hypertensive status? *Hypertension Res* 2007;30(11):1059-1064.
- 94) Nobukazu Ishizaka, Gen Matsuzaki, Kan Saito, Kyoko Furuta, Ichiro Mori, Ryoza Nagai. Downregulation of klotho gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Geriatrics & Gerontology International* 2007; 7: 221-228.
- 95) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Minoru Yamakado, Ryoza Nagai. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(1):160-165.
- 96) Daiju Fukuda, Masataka Sata, Nobukazu Ishizaka, Ryoza 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.
- 97) 石坂信和, 山門実. 至適、正常、正常高値血圧者のメタボリックシンドロームと頸動脈硬化. *血圧* 2007;14(2): 24-25.
- 98) 石坂信和, 石坂裕子, 遠田栄一, 橋本秀樹, 永井良三, 山門実. 日本人において血清尿酸値の上昇は動脈スティフネスの亢進と関連している. *Arterial Stiffness* 2007;12:100-101.
- 99) 石坂信和. メタボリックシンドロームの診断基準と頸動脈肥厚の関連について. *血圧* 2007;14(9): 35-38.
- 100) 石坂信和. 肥満がひき起こすメタボリックシンドローム. *現代化学* 2007;440(11): 12-17.
- 101) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado : Association between Smoking, Hematological Parameters, and Metabolic Syndrome in Japanese Men. *Diabetes Care* 2006; 29(3):741.
- 102) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito and Ryoza Nagai : How and Why Do We Diagnose Metabolic Syndrome? *Ningen doc* 2006; 20:1-5.
- 103) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Hideki Hashimoto, Ei-Ichi Toda, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado: Metabolic Syndrome May Not Associate With Carotid Plaque in Subjects With Optimal, Normal, or High- Normal Blood Pressure. *Hypertension* 2006; 48(3):411-417.
- 104) 石坂裕子, 石坂信和, 山門実 : メタボリックシンドロームと喫煙. *臨床栄養* 2006; 108(6):784-787.
- 105) 石坂裕子, 石坂信和, 山門実 : メタボリックシンドローム診療における禁煙指導の重要性. *日本臨床増刊号* 2006; 905:

589-593.

106) 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.

107) 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.

108) 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.

109) 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.

110) 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.

111) Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K.,

Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., and Matsuura Y. Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *PNAS*, 2007, 104, 1661-1666.

112) Abe T., Kaname Y., Hamamoto I., Tsuda Y., Wen X., Taguwa S., Moriishi K., Takeuchi O., Kawai T., Kanto T., Hayashi N., Akira S., and Matsuura Y. Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A Modulates TLR-MyD88-Dependent Signaling Pathway in the Macrophage Cell Lines. *J. Virol.*, 2007, 81, 8953-8966.

113) Mori Y., Yamashita T., Tanaka Y., Tsuda Y., Abe T., Moriishi K., and Matsuura Y. Processing of Capsid Protein by Cathepsin L Plays a Crucial Role in Replication of the Japanese Encephalitis Virus in Neural and Macrophage Cells. *J. Virol.*, 2007, 81, 8477-8487.

114) Tani H., Komoda Y., Matsuo E., Suzuki K., Hamamoto I., Yamashita T., Moriishi K., Fujiyama K., Kanto T., Hayashi N., Owsianka A., Patel A.H., Whitt M.A., and Matsuura Y. Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins. *J. Virol.*, 2007, 81, 8601-8612.

115) Yamamoto M., Uematsu S., Okamoto T., Matsuura Y., Sato S., Kumar H., Satoh T., Saitoh T., Takeda K., Ishii K.J., Takeuchi O., Kawai T., and Akira S. Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency. *J. Exp. Med.*, 2007, 204, 2233-2239.

- 116) Moriishi K., and Matsuura Y. Host factors involved in the replication of hepatitis C virus. *Rev. Med. Virol.*, 2007, 17, 343-354.
- 117) Shirakura M., Murakami K., Ichimura T., Suzuki R., Shimoji T., Fukuda K., Abe K., Sato S., Fukasawa M., Yamakawa Y., Nishijima M., Moriishi K., Matsuura Y., Wakita T., Suzuki T., Howley P.M., Miyamura T., and Shoji I. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J. Virol.* 2007 ; 81 : 1174-1185 .
- 118) Nakai K., Okamoto T., Kimura-Someya T., Ishii K., Lim C-K., Tani H., Matsuo E., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Miyamura T., Nunberg J.H., Moriishi K., and Matsuura Y. Oligomerization of hepatitis C virus core protein is crucial for interaction with cytoplasmic domain of E1 envelope protein. *J. Virol.* 2006 ; 80 : 11265-11273 .
- 119) Okamoto T. Nishimura Y., Ichimura T., Suzuki K., Miyamura T., Suzuki T., Moriishi K., and Matsuura Y. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90. *EMBO J*, 2006 ; 25 : 5015-5025 .
- 120) Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K. J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.-S., Sousa C. R., Matsuura Y., Fujita T., and Akira S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*, 2006 ; 441 : 101-105 .
- 121) 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.
- 122) 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
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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.
- 126) 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.
- 127) 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.
- 128) Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Kato H, Naito S, Maeyama J-I, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Mochizuki M, Ochiai M, Yamamoto A, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx could prove useful for pertussis vaccine safety control, *Vaccine, In press.*
- 129) Masumi A, Fukazawa H, Shimazu T, Toshida M, Ozato K, Komuro K, Yamaguchi K.: Nucleolin is involved in interferon regulatory factor-2-dependent transcriptional activation. *Oncogene* 25:5113-5124,2006
- 130) Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Yamaguchi K.: Evaluation of 10 commercial diagnostic kits for in vitro expressed hepatitis B virus (HBV) surface antigens encoded by HBV of genotypes A to H. *J Virological methods* 136,254-256,2006
- 131) Hamaguchi I, Morisada T, Azuma M, Murakami K, Kuramitsu M, Mizukami T, Ohbo K, Yamaguchi K, Oike Y, Dumont DJ, Suda T.:Loss of Tie2 receptor compromises embryonic stem cell-derived endothelial but not hematopoietic cell survival. *Blood* 107:1207-1213, 2006
- 132) 水落利明, 岡田義昭, 梅森清子, 水沢左衛子, 佐藤進一郎, 山口一成: 国内で販売されている10種類の高感度キットを用いた異なるHBV genotype由来HBs抗原の検出。臨床検査 2006
- 133) 浜口 功, 山口一成: 輸血・移植と感染症。小児感染症学 2006
- 134) 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.
- 135) 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.
- 136) 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.
- 137) 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.
- 138) 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.
- 139) M. Kaito, S. Watanabe, H. Tanaka, N. Fujita, M. Konishi, M. Iwasa, Y. Kobayashi, E.C. Gabazza, Y. Adachi, K. Tsukiyama-Kohara, and M. Kohara. Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy. *Int J Mol Med.* 2006; 4: 673-678.
- 140) Y. Inoue, Y. Nomura, T. Haishi, K. Yoshikawa, T. Seki, K. Tsukiyama-Kohara, C. Kai, T. Okubo, and K. Ohtomo. Imaging of Living Mice Using a 1-T Compact Magnetic Resonance Imaging System. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006; 24(4):901-907.
- 141) M. Masuda, H., Sato, H. Kamata, T. Katsuo, A. Takenaka, R. Miura, M. Yoneda, K. Tsukiyama-Kohara, K. Mizumoto, and Kai C. Characterization of monoclonal antibodies directed against the canine distemper virus nucleocapsid protein. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2006; 29 (2-3): 157-165.
- 142) K. Fujita, R. Miura, M. Yoneda, F. Shimizu, H. Sato, Y. Muto, Y. Endo, and K. Tsukiyama-Kohara, and C. Kai. Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement heparin-like molecule in CDV infection. *Virology* 2007; 359:324-335.
- 143) H. Sato, M. Masuda, M. Kanai, K. Tsukiyama-Kohara, M. Yoneda, and C. Kai. Measles virus N protein inhibits host translation by binding to eIF3-p40. *J Virol.* 2007; 81(21):11569-11576.
- 144) 小原 恭子 C型肝炎ウイルスの発揮する腫瘍原性 黎明 2007;16: i-ii.
- 145) M. Kaito, S. Watanabe, H. Tanaka, N. Fujita, M. Konishi, M. Iwasa, Y. Kobayashi, E.C. Gabazza, Y. Adachi, K. Tsukiyama-Kohara, and M. Kohara. Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy. *Int J Mol Med.* 2006; 4: 673-678.
- 146) Y. Inoue, Y. Nomura, T. Haishi, K. Yoshikawa, T. Seki, K. Tsukiyama-Kohara, C. Kai, T. Okubo, and K. Ohtomo. Imaging of Living Mice Using a 1-T Compact Magnetic Resonance Imaging System. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006; 24(4):901-907.
- 147) M. Masuda, H., Sato, H. Kamata, T. Katsuo, A. Takenaka, R. Miura, M. Yoneda, K. Tsukiyama-Kohara, K. Mizumoto, and Kai C. Characterization of monoclonal antibodies directed against the canine distemper virus nucleocapsid protein. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2006; 29 (2-3): 157-165.
- 148) 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.

149) 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.

150) 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.

151) 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.

152) 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.

153) 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.

154) 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、155) 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 -2b/リバビリン治療(併用療法)の検討. *肝臓*, 49, 145-152, 2008.

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

157) Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I., Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology*, 2006, 351:381-92.

158) Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I., Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing hepatitis C virus core protein. *J. Biochem*, 2006, 139: 921-30.

159) Polyak SJ, Kevin C. Klein, Shoji I., Miyamura T, Lingappa JR. Assemble and Interact: Pleiotropic Functions of the HCV Core Protein *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* (Seng-Lai Tan ed.) Horizon Scientific Press, Norwich, UK, 89-119, 2006.

- 160) Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J. Virol*, 2007; 81:1174-1185.
- 161) Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b. *Virology*, 2006, 351:381-92.
- 162) Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M. Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing hepatitis C virus core protein. *J. Biochem*, 2006, 139: 921-30.
- 163) Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I. The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *J. Virol*, 2007, 81:1174-1185.
- 164) 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.
- 165) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons: a 12-year prospective study. *Int J Mol Med* 2006; 17: 827-832.
- 166) Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Nagamatsu H, Ando E, Shimamatsu K, Okamura T, Sata M. Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Acta Haematol*. 2006; 116: 266-271.
- 167) Wang Y, Takao Y, Harada M, Yutani S, Ide T, Sata M, Itoh K, Yamada A. New epitope peptides derived from hepatitis C virus (HCV) 2a which have the capacity to induce cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2+ HCV-infected patients. *Microbiol Immunol*. 2006; 50: 857-865.
- 168) Taniguchi E, Kawaguchi T, Shimada M, Kuwahara R, Nagao Y, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Itou M, Oriishi T, Kumashiro R, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Branched-chain amino Acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *Digest Dis Sci* 2006; 51:1057-1060.
- 169) Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Akiyoshi J, Itano S, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Oriishi T, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in

patients with metastatic liver tumor: a case report. Kurume Med J 2006; 53: 41-46.

170) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M. A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP. Dig Dis Sci. 2006; 51: 808-812.

171) Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J Gastroen Hepatol in press.

172) 長尾由実子, 佐田通夫. 肝癌の発症予防-その対策と治療-. 筑紫医師会報 2006; 30: 41-45.

173) 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 -インターフェロン療法の普及とその現状- 政策研ニュース 2006; 19: 21-23.

174) 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして -C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法の受療の現状と考察-. リサーチペーパーシリーズ 2006; 32: 1-81.

175) 佐田通夫, 長尾由実子. C型肝炎はなぜ恐いのか. 五絃舎 東京 2006; 131-143.

176) 佐田通夫. Q6 最近口内炎がよく出来ます。肝臓が悪いことと関係があるのでしょうか? 南山堂 東京 2006; 18-20.

177) 佐田通夫. Q55 キャリアの血液に触れたのですが, どのように対処したらよいのでしょうか? 南山堂 東京 2006; 180-182.

178) 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問. 新興医学出版社 東京 2006; 1-129.

口頭発表

(省略)

I. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

「ウイルスの複製に関する宿主因子」特願: 2008-66158、発明者: 小原恭子、小原道法、佐藤正明、西村知裕、出願日: 平成20年3月14日、出願人: 国立大学法人 熊本大学、(財) 東京都医学研究機構、(財) 化学及血清療法研究所

「C型肝炎治療用抗体」、特願: 2006-49572、発明者: 小原恭子、甲斐知恵子、西村友裕、出願日: 平成18年2月27日、出願人: 国立大学法人 熊本大学、甲斐知恵子、(財) 化学及血清療法研究所

1) 「ウイルスの複製に関する宿主因子」発明者: 小原恭子、小原道法、佐藤正明、西村知裕。出願人: 国立大学法人 熊本大学、(財) 化学及血清療法研究所

J. その他

なし

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
分担研究報告書

C型肝炎の糖脂質代謝異常についての研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院
研究協力者 光吉 博則 京都府立医科大学大学院 消化器内科学助教
安居 幸一郎 京都府立医科大学大学院 消化器内科学講師

研究要旨：C型肝炎の糖脂質代謝異常について検討を行った。インスリン抵抗性は酸化ストレスと悪循環を形成し、肝脂肪化を介して線維化を促進させている可能性が考えられた。この病態は非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と類似するが、実際、C型肝炎とNAFLDでは肝線維化進展と共に生活習慣病関連因子の合併数が増加していた。インスリン抵抗性と酸化ストレスは肝線維化と独立して相関することから、両者の悪循環は生活習慣病の進展にも関与している可能性がある。一方、インスリン抵抗性と抗ウイルス療法の治療成績には直接の関連性はなかった。インスリン抵抗性は肝の脂肪化と密接に関連するが、脂質代謝異常の解析では肥満、性別（男性）などの宿主因子が肝脂肪変性に重要であった。宿主因子を除外して検討した結果、肝線維化が脂肪化に重要であった。これらの成績から、HCVが脂質代謝に直接関与している可能性も考えられる。

A. 研究目的

糖脂質代謝異常はC型肝炎の重要な肝外病変の一つである。C型肝炎で高率に認められる肝脂肪変性は肝線維化を促進させ、耐糖能異常が肝発癌の危険因子になることや、抗ウイルス療法の障害になることが報告されている。したがって、これらの代謝異常のメカニズムの解明と対策は、C型肝炎の予後を改善する上で重要な課題である。

糖脂質代謝異常の病態基盤はインスリン抵抗性であり、最も重要な因子は肥満である。しかし、それだけでC型肝炎の脂質代謝異常を説明することは難しい。すなわち、宿主以外の因子も代謝異常の合併に重要な役割を果たしている。例えば、Genotype3a HCVは脂質代謝に直接関与し、著明な肝脂肪変性を起こすことが報告されている。

酸化ストレスはC型肝炎の病態促進

因子として注目されているが、インスリン感受性低下の原因になることが知られている。そこで、初年度の研究では肥満などの宿主因子を除外した症例を対象とし、インスリン抵抗性の成立における酸化ストレスの意義を検討した。次年度ではC型肝炎と非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を対比させながら、肝病態と生活習慣病の進展に着目し、酸化ストレスとインスリン抵抗性の意義を検討した。さらに、抗ウイルス療法の著効率に与えるインスリン抵抗性の意義を解析した。最終年度では脂質代謝異常に着目し、宿主因子とウイルスの両因子の関与について検討した。

A. 研究方法

平成 18 年度

肥満 (BMI > 25kg/m²)、糖尿病合併、週 40g 以上の飲酒歴、遺伝子型 3a を除外した 197 名の C 型肝炎症例で、HOMA-IR (空腹時血糖値 mg/dl × 血中インスリン濃度 μU/ml ÷ 405) と血清チオレドキシニン値 (Trx) を測定し、BMI、肝機能検査、肝生検組織 (stage, grade, steatosis、鉄蓄積スコア) と比較検討した。これらの症例のうち、101 名の肝生検組織を用いて RT-PCR 法で Trx の発現レベルを定量した。さらに、19 名の症例で瀉血を実施し、治療前後で HOMA-IR と Trx の変化を比較した。

平成 19 年度

C 型肝炎患者 203 名と NAFLD 患者 79

名 (単純性脂肪肝 23 名、非アルコール性脂肪肝炎; NASH56 名) を対象に、肥満 (BMI > 25kg/m²)、高脂血症 (中性脂肪 ≥ 150mg/dl または HDL コレステロール < 40mg/dl または高脂血症薬服用)、高血圧 (降圧剤服用中) などの生活習慣病関連因子を検討した。一部の症例では肝生検組織を用いて RT-PCR 法でインスリン受容体基質 (IRS) 遺伝子の発現解析を行った。次に、京都府立医科大学とその関連施設で PEG-IFN/Rib 療法を受けた 175 名の 1b 高ウイルス血症の C 型肝炎患者で著効例 (SVR) と非著効例 (non-SVR) でインスリン抵抗性関連因子を含む項目を比較した。さらに、SVR 群と non-SVR 群で有意差のあった項目で多変量解析による SVR 規定因子を解析した。

平成 20 年度

297 名の C 型肝炎患者を肝脂肪変性の有無で 2 群にわけ、肝脂肪化に関連する宿主因子、ウイルス因子について単変量解析と多変量解析を用いて検討した。さらに、肥満 (BMI > 25kg/m²)、糖尿病、飲酒歴 (20g/日以上) などの肝脂肪化の危険因子を除外した 100 名の症例で、同様に肝脂肪化に関連する因子を単変量解析と多変量解析を用いて検討した。100 名の症例の肝生検組織を用いて、計 18 個の脂質代謝関連遺伝子の発現を定量した。

B. 研究結果

平成 18 年度

インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は F score ($r = 0.394$, $p < 0.001$) や A score ($r = 0.395$, $p < 0.001$) と正に相関した。酸化ストレスマーカーである血清 Trx 値も F score ($r = 0.392$, $p < 0.001$) や A score ($r = 0.327$, $p < 0.005$) と正に相関した。肝脂肪化面積 (%) は HOMA-IR ($r = 0.346$, $p < 0.001$) や Trx ($r = 0.349$, $p < 0.005$) と正に相関し、F score ($r = 0.409$, $p < 0.001$) や A score ($r = 0.380$, $p < 0.001$) と正に相関していた。軽度線維化群と高度線維化群の比較では、ALT 値、血小板数、4 型コラーゲン 7S、ヒアルロン酸、血清フェリチン値、HOMA-IR、血清 Trx 値に有意差が認められた。これらの項目について多変量解析を行った結果、HOMA-IR と Trx が線維化進展と独立して相関していた (表 1)。

HOMA-IR は Trx 値、F score、A score、肝脂肪化面積、BMI、ALT 値、中性脂肪と有意に相関したが (表 2)、多変量解析では Trx 値、A score、ALT 値が HOMA-IR の独立した説明変数であった (表 2)。HOMA-IR は肝組織中の Trx 発現と正に相関したが ($r = 0.273$, $p = 0.014$)、BMI とは相関しなかった ($r = 0.199$, $p = 0.077$)。生活習慣病関連因子の合併数は HOMA-IR ($r = 0.286$, $p < 0.001$) や F score ($r = 0.227$, $p < 0.001$) と正に相関した。

瀉血を行った 19 名の症例では、血清フェリチン値の改善と同時に

($409.5 [125 - 1028]$ vs $20 [20 - 53]$ 、 $p < 0.001$)、ALT 値 ($42.5 [27 - 121]$ vs $29.5 [24 - 53]$ 、 $p < 0.001$)、HOMA-IR ($3.5 [0.9 - 4.6]$ vs $2.4 [0.8 - 3.7]$ 、 $p = 0.022$)、Trx ($36.1 [20.2 - 79.4]$ vs $26.7 [18.1 - 32.7]$ 、 $p = 0.023$) はいずれも有意に改善した。

平成 19 年度

C型肝炎では線維化スコアと年齢、BMI、生活習慣病関連因子、Trx、A score、I score、steatosis (%)、ALT、血小板、フェリチン、HOMA-IR が有意に相関した (表 3)。NAFLD では線維化スコアは年齢、生活習慣病関連因子、A score、Trx、血小板、総コレステロールと有意に相関した (表 3)。多変量解析の結果では、血清 Trx 値と HOMA-IR が線維化進展の独立した因子であった (表 3)。C型肝炎患者の肝生検組織中の IRS2 発現レベルは線維化進展によって発現が低下したが、血中のウイルス量と有意な相関は認めなかった。

175 名の PEG-IFN/Rib 療法の SVR 率は 51% であった。レプチンとアディポネクチンはいずれも non-SVR 群が SVR 群と比較して有意に高値であった (表 4)。HOMA-IR は両群間で有意差はなかった。多変量解析では性別、sage、EVR 達成率が独立して SVR に寄与する因子であった (表 5)。HOMA-IR は全体で投与終了 24 週後に有意に改善していたが、SVR 群と non-SVR 群に分けて比較した結果、いずれの群も低下傾向はあるものの有意差は認めなかった (図 1)。

平成 20 年度

297 名の症例を肝の脂肪化の有無で 2 群に分け、肝の脂肪化に関連する因子を比較した。その結果、年齢、性別（男性）、BMI、AST、ALT、 γ -GTP、空腹時血糖値、中性脂肪、肝組織の炎症（activity）と線維化（fibrosis）で有意差を認めた（表 6）。多変量解析解析では、BMI、中性脂肪、activity、fibrosis が肝の脂肪化と独立して相関した（表 7）。

脂肪肝を来たす因子（肥満、糖尿病、飲酒歴）を除いた 100 名で同様の解析を行った。単変量解析では、AST、ALT、 γ -GTP、activity、fibrosis で有意差を認めた（表 8）。肝生検組織を用いた脂質代謝遺伝子の発現レベルは PPARA（PPAR α ）、NR1H3（LXR）、ACADS（ミトコンドリア β 酸化酵素）、EHHADH（ペルオキシ- μ β 酸化酵素）、SLC27A5（FATP5）、MTP、ACACA（脂肪酸合成酵素）が肝脂肪化を認める群で有意に低かった（図 2）。これら 100 名の症例で肝の脂肪化と独立して相関した因子は fibrosis のみであった（表 9）。

D. 考察

初年度の研究では遺伝子型を I または II 型に限定し、インスリン感受性に与える宿主側の因子（肥満や糖尿病）は除外した。それにもかかわらず線維化や炎症の進展と共にインスリン抵抗性は増悪し、脂肪蓄積が 10%未満の症例も含めて、約 50%の症例に肝脂肪変性を伴っていた。すなわち、イ

ンスリン抵抗性にウイルスや宿主以外の要因が関与する可能性が強く示唆された。本研究分担者らはその要因の一つとして酸化ストレスに着目している。実際、HOMA-IR と Trx は有意に相関し、多変量解析でも Trx は HOMA-IR と独立して相関した。さらに、肝組織中の Trx の発現レベルも HOMA-IR と有意に相関していた。これらの成績より、肝酸化ストレス障害がインスリン抵抗性の増悪因子であることが推測される。さらに、HOMA-IR、Trx、肝脂肪化面積が相互に相関し、脂肪化と線維化も密接に相関したことから、インスリン抵抗性と酸化ストレスは互いに影響を受けながら、肝脂肪化を解して線維化を進展させていると考えられる。この病態モデルは NASH と類似している

C 型肝炎の生活習慣病関連因子の合併数は HOMA-IR や F score と密接に関連していた。瀉血は Trx と HOMA-IR を有意に改善することから、インスリン抵抗性や生活習慣病関連因子の合併を改善させ可能性がある。

次年度では、C 型肝炎の病態モデルが NASH と類似することを検証する目的で、C 型肝炎と NAFLD の生活習慣病関連因子を検討した。その結果、いずれも疾患も線維化進展と共に生活習慣病関連因子の数が増加することが判明した。しかし、生活習慣病と肝線維化は単変量で相関したものの、多変量解析では酸化ストレスやインスリン抵抗性が肝線維化と独立して相関

した。すなわち、生活習慣病の結果で肝障害が増悪するのではなく、むしろ肝障害の結果で生活習慣病が増悪する可能性が考えられる。C型肝炎のインスリン抵抗性にHCVが直接関与する可能性もあるが、今回の検討ではIRS2の発現とウイルス量に相関はなかった。

インスリン抵抗性とPEG-IFN/Rib療法の著効率の間には相関がなかった。さらに、ウイルスの排除とHOMA-IRの改善に直接の関連性も認めなかった。インスリン抵抗性の改善が抗ウイルス療法の著効率を改善させる可能性は重要な問題だが、今回の検討から、PEG-IFN/Rib療法による肝炎の沈静化がインスリン抵抗性の改善につながった可能性が示唆された。

最終年度では肝の脂肪化を検討した。脂肪化はインスリン抵抗性と密接な関係にあるが、とくに、脂質代謝異常を宿主因子とウイルス因子の両面から検討した。一般的には、本邦の主なHCV遺伝子型である1、2型では宿主側因子の影響が脂肪化に関与し、3型ではウイルスが脂肪化に関与すると考えられている。そこで、最初に全体の症例を肝の脂肪化の有無で2群に分けて、脂肪化に関連する因子を解析した。その結果、脂肪化と独立して相関する宿主因子は、年齢、性別(男性)、BMIであった。つぎに、宿主の影響(肥満、糖尿病、飲酒歴)を除いた100名の症例で同様の解析を行った。その結果、肝線維化が脂肪化の重要な因子で

あった。

HCVによる肝脂肪化の原因はMTPの抑制やSREBP1cの活性化が報告されている。実際、肝脂肪化を認める群では、MTPの発現低下やPPAR α と脂肪酸酸化酵素(ACADS、EHHADH)の発現低下を認めた。しかし、SREBP1cの発現には差がなかった。この原因は不明だが、McPhersonらはHCV患者と正常肝ではSREBP1cの発現レベルに差がないことを報告している。MTPやSREBP1c以外に、肝の脂肪化を認める群ではLXR、FATP5、ACACAの発現が有意に低値であった。これらの遺伝子は肝脂肪化を促進させるため、矛盾するように思われるが、negative feedbackによって遺伝子発現が低下したと考えられる。総合的に考えれば、本邦では肝の脂肪化には肥満と性別(男性)が重要と考えられる。しかし、宿主因子を除外した結果、脂肪化は線維化と密接に相関していたことから、HCVの直接作用も含めてHCVによる肝障害と脂質代謝異常について検討する必要がある。

E. 結論

1. C型肝炎のインスリン抵抗性や生活習慣病の合併に酸化ストレスが関与する。
2. 瀉血はC型肝炎の肝外病変の進展を抑制する治療法になる可能性がある。
3. C型肝炎の糖代謝異常や生活習慣病の合併はNAFLDに類似し、酸化ストレスが重要な役割を果た

していると推測される。

4. C型肝炎の糖代謝異常の改善には、抗ウイルス療法によるHCVの排除ではなく、肝炎の沈静化が重要と推測される。
5. C型肝炎では肥満などの宿主因子以外に、肝の線維化進展が肝脂肪化と密接に関連する。
6. C型肝炎では脂肪酸酸化の低下や中性脂肪の分泌障害が肝脂肪化に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2006;26: 23-31
- 2) 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* 2006;26: 613-620
- 3) 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* 2006;36: 94-99
- 4) 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* 2008;38:27-36
- 5) 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* 2008;38: 52-59
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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 pres s.
2. 学会発表
- 1) 光吉博則, 伊藤義人, 中島智樹, 安居幸一郎, 南 祐人, 光藤章二, 岩井眞樹, 吉田憲正, 片岡慶正, 岡上 武. C型肝炎における酸化ストレスとインスリン抵抗性の解析. 第103回に本内科学会総会、横浜、2006.
- 2) 光吉博則, 伊藤義人, 岡上 武. ウルソデオキシコール酸はミトコンドリア起因性酸化ストレスを制御して肝細胞アポトーシスを抑制する. 第42回日本肝臓学会総会, 京都, 2006.
- 3) 光吉博則, 伊藤義人, 岡上 武. ウルソデオキシコール酸による酸化ストレスシグナル制御の検討. DDW-Japan 2006、札幌、2006.
- 4) H. Mitsuyoshi, Y. Itoh, T. Okanoue. Ursodeoxycholic acid protects liver mitochondria against oxidative stress and inhibits hepatocyte apoptosis via suppression of the JNK pathway. 57th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases, Boston, 2006.
- 5) 光吉博則 伊藤義人 岡上 武. シンポジウム ; NAFLD の病態・予後・治療. 第94回 日本消化

器病学会総会、福岡、2008

G. 知的所有権の取得状況

なし。

表 1 非肥満者における高度線維化予測因子の解析

	軽度線維化群	高度線維化群	univariate	multivariate	Odd's ratio
年齢	57.0 (27 - 70)	57.5 (36 - 66)	0.113	-	-
性別：男/女*	50 / 103	16 / 28	0.718	-	-
BMI (kg/m ²)	21.3 (16.5 - 24.7)	22.3 (19.3 - 24.8)	0.302	-	-
IFN 歴：有/無*	40 / 113	13 / 31	0.701	-	-
ALT (IU/L)	52 (17 - 194)	88 (33 - 298)	<0.001	0.957	-
中性脂肪 (mg/dl)	70 (32 - 209)	85 (44 - 131)	0.321	-	-
血小板数 (万/ μ l)	17.2 (5.3 - 29.8)	12.7 (5.9 - 22.5)	<0.001	0.185	-
4型コラーゲン 7S (ng/ml)	4.1 (2.4 - 7.6)	5.4 (3.4 - 6.8)	<0.001	0.102	-
ヒアルロン酸 (ng/ml)	26 (9 - 556)	105 (28 - 480)	<0.001	0.263	-
血清フェリチン (ng/ml)	112 (20 - 318)	132 (20 - 410)	0.008	0.554	-
HOMA-IR	1.4 (0.2 - 4.8)	3.5 (0.7 - 6.6)	<0.001	0.025	1.1
Trx (ng/ml)	25.6 (10.0 - 43.7)	35 (18.2 - 83.4)	0.001	0.029	2.439

univariate: Mann-Whitney's U test (*Fisher's exact probability test),
 multivariate: logistic regression analysis

表2 インスリン抵抗性予測因子の解析

	相関係数	univariate	multivariate
Trx	0.266	0.034	0.004
F score	0.394	<0.001	0.159
A score	0.395	<0.001	0.024
steatosis	0.346	<0.001	0.053
BMI	0.222	0.008	0.659
ALT	0.326	<0.001	0.012
中性脂肪	0.299	0.02	0.085

univariate: Spearman's test, multivariate: multiple regression analysis

表 3 線維化促進因子

C型肝炎	係数	単変量解析	重回帰解析
年齢	0.163	p < 0.05	p = 0.958
BMI	0.199	p < 0.005	p = 0.903
生活習慣病関連因子	0.273	p < 0.0001	p = 0.943
Trx	0.365	p < 0.0001	p < 0.05
A score	0.868	p < 0.0001	p < 0.001
I score	0.155	p < 0.05	p = 0.443
steatosis (%)	0.412	p < 0.0001	p = 0.757
ALT	0.416	p < 0.0001	p = 0.262
血小板	-0.376	p < 0.0001	p = 0.122
フェリチン	0.189	p < 0.05	p = 0.231
HOMA-IR	0.406	p < 0.0001	p < 0.05
NAFLD	係数	単変量解析	重回帰解析
年齢	0.36	p < 0.005	p = 0.324
生活習慣病関連因子	0.339	p < 0.005	p = 0.402
A score	0.850	p < 0.0001	p < 0.01
Trx	0.45	p < 0.001	p < 0.05
血小板	-0.474	p < 0.001	p = 0.566
総コレステロール	-0.376	p < 0.001	p < 0.05

表4 SVR群・non SVR群における背景因子の比較

	SVR	non SVR	P
M/F	61/28	38/48	0.001
Age (yrs)	51.3±10.9	56.5±8.2	0.001
EVR/non EVR	83/5	39/39	<0.001
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	4/29/29/9/2	0/18/34/28/1	0.001
Grade (1/2/3/4)	29/42/1/1	19/47/12/0	0.007
Hb (g/dl)	14.8±1.4	14.2±1.2	0.002
WBC (/mm ³)	5416.3±1512.9	4752.8±1222.1	0.003
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	18.5±5.5	15.8±4.5	0.001
HCV RNA 量 (KIU/mL)	1451.3±1354.6	1770.7±1082.9	0.007
レプチン (ng/ml)	6.9±5.3	9.1±6.2	0.025
アディポネクチン (μg/ml)	9.8±5.2	11.7±5.4	0.033