

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

研究分担者 石坂 信和 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨

われわれは、以前、検診受診者のデータを解析し、慢性C型肝炎が、早期動脈硬化病変のリスクを増大することを報告した。検診受診者においても慢性肝炎症例では、非肝炎症例に比較して動脈硬化の危険因子である総コレステロールや中性脂肪はむしろ低値である。そこで、慢性C型肝炎と動脈硬化の関連に、どのような因子が関与している可能性があるか検討した。

まず、慢性C型肝炎は、インスリン抵抗性を亢進していることが明らかになった。インスリン抵抗性の亢進はメタボリックシンドロームの背景因子となることが知られているが、慢性C型肝炎はメタボリックシンドロームの頻度は減少しており、インスリン抵抗性の表現系が前面にでない「Masked insulin resistance（かくれインスリン抵抗性）」の状態を呈していることが明らかになった。

さらに、慢性C型肝炎は、慢性腎臓病のコンポーネントとして考えられている、マイクロ/マクロalbumin尿や、eGFR(糸球体ろ過率)低下のリスクも上昇していることが明らかになった。eGFRの低下、マイクロ/マクロalbumin尿とも心血管イベントを増加することが知られている。インスリン抵抗性、蛋白尿、eGFR低下などの病態が慢性C型肝炎と早期動脈硬化病変を関連付ける因子である可能性が示唆された。

インスリン抵抗性、蛋白尿、eGFR低下は、レニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性亢進によっても誘導されることが知られている。近年の研究により、慢性C型肝炎やNAFLDの肝機能障害の進展に、RASの阻害が抑制的に働く可能性が示されている。そこで、アンジオテンシンIIの持続投与がラットの肝臓において、脂質含量、および脂質代謝関連遺伝子の発現に関して、どのような影響を与えるかについて検討したところアンジオテンシンIIは、ラット肝の中性脂肪含量を減少することがあきらかになった。われわれの以前の研究では、アンジオテンシンII投与は心、腎においては、逆に脂質含量を増加していた。これらのことから、過剰量のアンジオテンシンIIは、非脂肪組織における脂質のre-distributionを誘導する可能性があると考えられた。

A. 研究目的
(2006年)

われわれは、以前、検診受診者のデータを解析し、慢性C型肝炎が、早期動脈硬化

病変のリスクを増大することを報告した。慢性肝炎症例では、総コレステロールや中性脂肪などの動脈硬化の危険因子が、非肝炎症例に比較してむしろ低値であるにもかかわらず、このような傾向が認められたのは想定外であった。慢性C型肝炎が存在すると、血中脂質量を増加していないにもかかわらず、インスリン抵抗性を亢進しているのではないかと、という可能性について検証した。

(2007年)

前年度の検討から、検診者においても、慢性C型肝炎は、インスリン抵抗性を亢進することが明らかになった。インスリン抵抗性亢進は、蛋白尿増加につながるなどから、いわゆる慢性腎臓病(Chronic kidney disease, CKD)のリスクを増大することが知られている。検診受診者のデータをもとに、慢性C型肝炎とCKDの関連について検討した。

(2008年)

慢性C型肝炎やNAFLDの肝機能障害の進展に、レニン・アンジオテンシン系(RAS)の阻害が抑制的に働く可能性が示唆されている。RASの活性化は、また、インスリン抵抗性の亢進や、CKDの惹起など、慢性C型肝炎症例で認められた病態に類似する病態を促進することが知られている。当該年度の検討では、基礎研究による病態の解明に焦点をうつし、アンジオテンシンIIの持続投与がラットの肝臓において、脂質含量、および脂質代謝関連遺伝子の発現に関して、どのような影響を与えるかについて検討した。

B. 研究方法

(2006年)

三井記念病院総合検診センターを受診した12837症例を対象とした。HCVコア抗原はルミスポット‘栄研’HCV抗原を用いて判定した。インスリン抵抗性の指標はHOMA-IR指数を用いた。

(2007年)

三井記念病院総合健診センターを受診し、アルブミン尿定量を含む健康評価を行った12535症例を対象とした。慢性肝炎の存在と、CKDのコンポーネントの関連を解析した。CKDのコンポーネントは、以下の2点とした。

●推定GFR(eGFR)が60 mL/min/1.73m²未満(=eGFR低下)

●アルブミン尿量が、30 mg/[1gの尿クレアチニン]以上(=マイクロ/マクロアルブミン尿)

(2008年)

ラットの皮下に浸透圧ミニポンプを埋め込み、アンジオテンシンIIを0.7 mg/kg/日の用量で7日間持続投与した。肝臓への脂質集積については、オイルレッドO染色による局在の検討と、肝組織からの脂質抽出後、EテストWAKOを用いた定量的検討を行った。また、脂質代謝関連遺伝子の発現について、定量RT-PCR法を用いて検討した
(倫理面への配慮)

(2006年、2007年)

疫学的検討では、健診が施行されている、三井記念病院、およびデータ解析がなされる東京大学医学部において理審査委員会を通過している。

(2008年)

動物を用いた研究では動物モデルを用いた検討である。東京大学医学部動物実験施設により認可されたプロトコールにより動物に対し、愛護的な配慮を行い実験を遂行している。

C. 研究結果

(2006年)

対象 12837 症例中、HCV コア抗原陽性を 73 症例 (0.57%) に認めた。

対象症例の臨床像を表 1 に示す。男女とも、HCV コア蛋白陽性症例は、陰性症例と比較して若年であることがわかる。

	男性		女性	
	HCV陰性 (n=8138)	HCV陽性 (n=46)	HCV陰性 (n=4246)	HCV陽性 (n=27)
年齢, 歳	54 (11)	58 (11)	52 (11)	62 (10)
BMI, kg/m^2	24 (3)	23 (3)	21 (3)	21 (2)
収縮期血圧, mmHg	125 (19)	124 (24)	116 (19)	123 (20)
白血球数, $\times 10^3/\text{mL}$	5.5 (1)	5.3 (2)	4.9 (1)	4.6 (1)
ヘモグロビン, g/dL	15.4 (1)	14.8 (2)	13.3 (1)	13.7 (1)
血小板数, $\times 10^3/\text{mL}$	22.5 (5)	16.4 (5)	23.6 (5)	17.6 (7)
総コレステロール, mg/dL	208 (32)	170 (32)	215 (36)	184 (30)
HDLコレステロール, mg/dL	55 (13)	51 (10)	68 (15)	57 (12)
中性脂肪, mg/dL	135 (34)	90 (39)	85 (48)	89 (31)
AST, U/L	24 (14)	51 (32)	20 (7)	44 (19)
ALT, U/L	27 (21)	62 (54)	18 (10)	46 (26)
γ GTP, mg/dL	58 (79)	82 (64)	25 (23)	30 (17)
空腹時血糖, mg/dL	100 (21)	100 (16)	91 (14)	90 (12)
ヘモグロビンA1C, %	5.4 (0.8)	5.4 (0.8)	5.1 (0.5)	4.9 (0.4)
空腹時インスリン, $\mu\text{U}/\text{mL}$	6.8 (5.5)	9.6 (6.7)	5.3 (3.1)	9.6 (5.7)

表1. HCV抗体の有無別の症例の臨床像
()内は標準偏差

また、コア蛋白陽性症例では、陰性症例と比較して、空腹血糖やヘモグロビン A1C 値に大きな差はないものの、空腹時のインスリン値が高値であることがわかる。すなわち、HCV 陽性症例において、インスリン抵抗性が亢進していることがわかる。一方、HCV コア蛋白陽性症例において、中性脂肪値は低い。これらのことから、図 1 のように、HCV 陽性症例では、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) は高値であるものの、メタボリックシンドロームの頻度は低い、ということになる。HCV 陽性、陰性群でかなりの年齢差があることから、年齢補正を加えても、

HOMA-IR が 2 以上のインスリン抵抗性保有者は HCV 陽性群で男女とも多いことがわかる (図 1)。また、年齢補正後も、HCV 陽性は、インスリン抵抗性上昇 (HOMA-IR ≥ 2) のリスクを増大している。一方、HCV 陽性は、メタボリックシンドロームの頻度を男女とも減少していることが明らかになった。

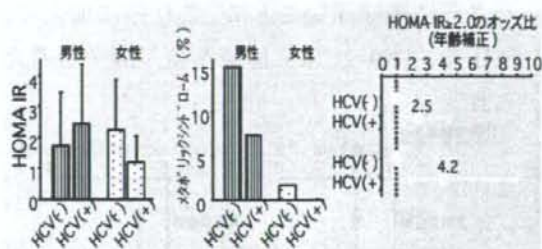


図1. HCV陽性・陰性症例のインスリン抵抗性とメタボリックシンドローム

(2007年)

対象症例は、アルブミン尿の測定を行っている、など、前提とされている条件が異なるため、オーバーラップするものもあるが前年度と若干異なる。12535 症例中、HCV コア抗原陽性を 72 症例 (0.57%) に認めた。

HCV コア蛋白陽性症例では、CKD のいずれのコンポーネント (eGFR の低下、マイクロ/マクロアルブミン尿) の頻度も上昇していることが示された (図 2)。

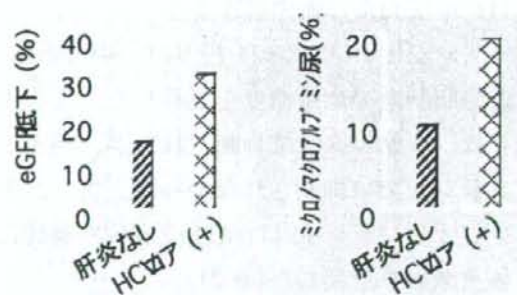


図2. HCV陽性によるCKDの頻度上昇

次に、HCV による CKD のリスク上昇、他の因子に独立した現象かどうかについて、ロジスティック回帰分析で検討した(図3)。

その結果、性別・年齢補正後も HCV コア陽性は、eGFR の低下(傾向)、マイクロ/マクロアルブミン尿(有意)のリスクを増大していることが明らかになった。

さらに興味深いことに、これらに加えて、血圧や、CKD と HCV 感染を結ぶ因子と考えられ



図3. ロジスティック回帰モデルによる慢性 C型肝炎とCKDのリスクの解析

る、インスリン抵抗性(HOMA-IR)を調節因子としても、HCV コア陽性は、eGFR の低下、マイクロ/マクロアルブミン尿のリスクを増大する傾向にあった。

(2008年)

(1) 血圧および血中脂質濃度

アンジオテンシン II 投与は、中性脂肪、遊離脂肪酸の血中濃度を上昇した。この上昇は、ロサルタンで抑制されたが、ハイドララジンでは抑制されなかった。また、アンジオテンシン II は、AT1 受容体特異的に体重減少を惹起した(表2)。

	コントロール (n=6)	7% 脂肪酸 (n=8)	7% 脂肪酸 +AT1 受容体拮抗薬 (n=5)	7% 脂肪酸 +AT1 受容体拮抗薬 (n=5)	AT1 受容体拮抗薬 (n=4)
体重 [g]	323±12	255±5†	231±10†	316±4	300±17
収縮期血圧 [mmHg]	131±3	192±4†	126±3	126±2	189±3†
総コレステロール [mg/dL]	44.2±2.2	44.2±4.4	48.0±12.6	39.3±8.0	42.2±4.3
中性脂肪 [mg/dL]	20.4±1.5	28.0±3.6*	27.0±3.3†	21.3±2.7	15.5±3.4
遊離脂肪酸 [mEq/L]	347±44	525±24†	753±58†	419±55	386±63

表2. 各群の血中脂質濃度、体重、血圧

(2) 脂質(オイルレッドO)染色

Overnight の絶食後、非治療ラットの肝臓においては、オイルレッドO 陽性の脂質の集積が認められた。一方、アンジオテンシン II 投与ラットの肝臓においては、ほとんどオイルレッドO 陽性 droplet を認めなかった(図4)。この現象は、ハイドララジンでは抑制されず、ロサルタンで抑制された。アンジオテンシン II の投与は、心臓、腎臓においては、これとは逆に、ロサルタンでのみ抑制される脂質集積を誘導した(data not shown)。

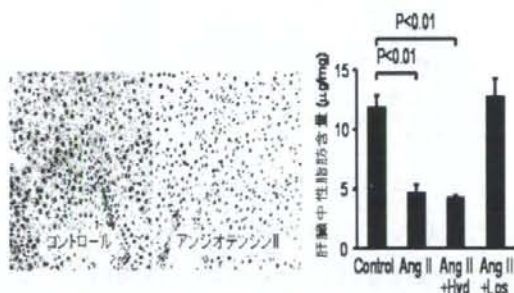


図4. オイルレッドO染色と肝臓中性脂肪含量

(3) 肝臓における脂質含量

アンジオテンシン II 投与の肝臓では、組織中の中性脂肪含量が低下しており、この現象もハイドララジンでは抑制されず、ロサルタンで抑制された(図4)。ノルエピネフリン投与による高血圧ラットでは、肝臓の中性脂肪含量は $11.7 \pm 2.1 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($n=7$) とコントロールとの間に有意な差を認めな

かった。

(4) 肝臓における脂質関連遺伝子の発現検討

RT-PCRによる検討では、アンジオテンシン II は脂質合成に参与する遺伝子 (SREBP-1、脂肪酸合成酵素 [Fatty acid synthase, FAS]、HMG-CoA還元酵素) の発現に有意な変化を与えなかった。また、 β 酸化に参与する遺伝子では、acyl-CoA oxidase [ACO]、uncoupling protein [UCP]2 の発現を有意に変化させず、また、carnitine palmitoyltransferase [CPT]1、PPAR- α の発現は低下させていた (図5)。

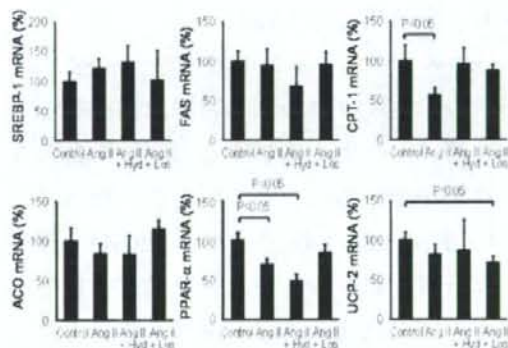


図5. RT-PCRによる脂質代謝関連遺伝子の発現調節の検討

(5) アンジオテンシン II は AMP-activated protein kinase の蛋白発現、活性をいずれも抑制しており、この現象は、ロサルタンで完全に抑制されたが、ハイドララジンでの抑制は部分的であった。

D. 考察

(2006年)

慢性 C 型肝炎例においては、中性脂肪が非肝炎例より低値であるなど、動脈硬

化の危険因子もむしろ少なく、冠動脈、抹消動脈の動脈硬化性疾患の罹患率が少ない印象をもたれている。実際、非代償性の肝機能障害を有する症例で、急性心筋梗塞を発症してくる症例はあまり経験しない。

肝障害があっても程度の軽い慢性 C 型肝炎例の動脈硬化性疾患の罹患率は、非代償性の肝障害を有する症例とは異なる可能性があることを、以前報告した (Ishizaka N. Lancet, 2002)。HCV 感染症が動脈硬化性疾患を増加するかどうかについては、依然として議論のあるところであるが、他の施設からの最近の検討でも、blood donor において HCV seropositive の症例では、心血管死のリスクが増大していること (Guiltinan AM. Am J Epidemiol. 2008 Mar 15;167(6):743-50) が報告されており、肝機能障害の程度によって、動脈硬化に対する影響が異なる可能性があることを支持している知見であると考えられる。

HCV 感染症が、動脈硬化性疾患の頻度をいくばくかでも増加するのであれば、その機序は何であろうか。HCV 感染による慢性炎症なのか、動脈局所における病理的变化なのか、興味のあるところである。HCV 陽性のドナーからの心臓を移植されたレシピエントでは、心臓の coronary vasculopathy が、より高率におこり、死亡率が高くなっていた、という報告もあり、かならずしも systemic な問題ではない可能性を示唆している (Gasink LB. JAMA. 2006 Oct 18;296(15):1843-50)。

われわれの研究は、これらの切り口とは、若干ことなり、慢性 C 型肝炎例におけるインスリン抵抗性とメタボリックシンドロ

ームに注目した。インスリン抵抗性の亢進は、動脈硬化の促進因子として知られている。HCV 症例では、インスリン抵抗性が亢進しているにもかかわらず、メタボリックシンドロームとしての表現形をとるものが、むしろ少ないことが明らかになった。このことは、血圧、糖・脂質代謝の異常の程度から類推するよりも HCV 感染症例ではインスリン抵抗性が強く存在していることを意味している。このような現象をわれわれは「Masked insulin resistance(かくれインスリン抵抗性)」と名づけた。

すなわち、HCV と動脈硬化の関連を多変量で解析する場合に、中性脂肪や血糖などの動脈硬化の危険因子で補正するが、このときに、HCV 感染のために、インスリン抵抗性が高い割に明らかな表現系が出現しないため、中性脂肪や血糖などの補正が、さらに HCV と動脈硬化性疾患の関連のオッズ比を上昇している可能性があると考えた。この点について、更なる検討が必要であると考えられる。

(2007 年)

検診受診者において、慢性 C 型肝炎は、eGFR の低下、マイクロ/マクロalbumin尿の双方のリスクを増大させることが明らかになった。対象には基本的には、重篤な肝機能障害を呈している症例は存在していない。すなわち、検診で施行された腹部超音波検査では、肝硬変の所見を有している症例は存在していなかった。

前年の検討では、慢性 C 型肝炎がインスリン抵抗性を増大していることを示した。インスリン抵抗性亢進や糖尿病状態では、

蛋白尿の増加が認められやすいことから、マイクロ/マクロalbumin尿に関しては予想通りの結果であったといえる。一方、インスリン抵抗性亢進や糖尿病状態では、初期には、eGFR はむしろ増大する、いわゆる hyperfiltration の状態を呈することがあるのに対して、慢性 C 型肝炎は eGFR の低下のリスクを増大している。

このことは、慢性 C 型肝炎が、インスリン抵抗性亢進以外の機序でも腎障害との関連を有している可能性を示唆している。実際、多変量解析において、HOMA-IR を調整因子として検討しても、慢性 C 型肝炎の CKD コンポーネントへのオッズ比がさほど変わらないことは、このコンセプトを示唆しており、印象的である(図 3)。

CKD のコンポーネントである、eGFR の低下、マイクロ/マクロalbumin尿は、将来的な、心血管イベントを増加する可能性のあるリスク因子であることが、明らかになってきている(Go AS. N Engl J Med. 2004)。慢性 C 型肝炎と動脈硬化性疾患を結びつける因子として、(かくれ)インスリン抵抗性に加え、eGFR の低下、マイクロ/マクロalbumin尿という要素が絡んでいる可能性もあり、更なる検討が必要であると考えられた。

(2008 年)

過去 2 年間の研究では、慢性 C 型肝炎をインスリン抵抗性や CKD という観点から解析検討した。インスリン抵抗性、CKD という病態には、RAS が関与していることが知られている。

近年の研究では、アンジオテンシン II AT1 受容体拮抗薬が、NAFLD の肝機能障害の

進展や肝臓の steatosis の発症そのものを抑制する可能性や、慢性 C 型肝炎の肝障害を緩和する可能性が指摘されている (Yamamoto E. Hypertension. 2008 Sep;52(3):573-80)。また、糖尿病などの疾患では、AT1 受容体拮抗薬が、脂肪肝を改善する可能性が指摘されている。HCV 感染症と、hepatic steatosis の関連も多くの論文で指摘されていることを考えると、「慢性 C 型肝炎」→「RAS 活性化」→「hepatic steatosis」→「肝障害」というスキームを working hypothesis として想定することができる。このスキームを念頭に置き、当該年度の検討では、アンジオテンシン II 投与がラット肝臓における脂含量に対してどのような影響を与えるかについて検討している。当該年度の検討では、予想に反して、アンジオテンシン II の投与がむしろ肝臓の脂質含量を減少する、という結果が得られた。このことは、糖尿病などで、「内因性の」RAS 活性が亢進している状態と、過剰量の「外因性の」アンジオテンシン II を投与している場合では、RAS が肝脂肪代謝に与える影響が異なる可能性を示唆していると考えられる。

過剰量の外因性のアンジオテンシン II が肝臓の脂質含量を減少した原因については、いくつかの可能性はある。第一には、アンジオテンシン II が代謝の亢進や交感神経系の活性化につながることで、体重の減少が生じ、それが肝臓脂肪量を減少した可能性、第二には、アンジオテンシン II 投与が摂食量を減少したことによる体重の減少が生じた結果、同様に肝脂肪が減少した可能性、第三には、アンジオテンシン

II がリポライシスを惹起した可能性、などである。われわれは以前、アンジオテンシン II 投与が、腎臓(Saito K, Ishizaka N. Hypertension 2005; Ishizaka N. Lab Invest, 2006)や心臓において(Hongo M, Ishizaka N. Eur J Pharmacol, 2009)脂質含量を増加することを報告している。今回の結果を合わせて考えると、アンジオテンシン II の投与は、非脂肪組織における、脂質の re-distribution を惹起することが理解される。類似の現象は、カロリー制限モデルなどでも認められることが報告されている、アンジオテンシン II による体重の減少そのもの、あるいは、その原因が脂質の re-distribution を介在している可能性が推定される。

RAS の活性化のパターンによって肝臓の脂質量に与える影響がことなる、という今回の知見は、AT1 受容体による NAFLD の進展予防というコンセプトを考えていく上でも参考にすべき知見であると考えられる。

E. 結論

(2006 年)

人間ドック受診症例において、HCV コア蛋白陽性は、インスリン抵抗性を亢進するが、中性脂肪値はむしろ低いことなどから、メタボリックシンドロームの表現型はむしろ減少する。慢性 C 型肝炎は、表現系の明らかでない「Masked insulin resistance (かくれインスリン抵抗性)」のリスクを上昇する可能性が示唆された。

(2007 年)

HCV コア蛋白陽性は、ミクロ/マクロ球

ミン尿や、eGFR 低下のリスクを上昇させる可能性が示唆された。前年度の検討により、慢性 C 型肝炎はインスリン抵抗性を増大させること、インスリン抵抗性が、マイクロ/マクロalbumin尿のリスク増大に働くことから、ある程度予想された結果であるといえる。一方で、HOMA-IR で補正したモデルにおいても、HCV コア蛋白陽性が CKD のリスクを増大しており、HCV 感染症のインスリン抵抗性とは別の機序による腎障害が存在する可能性も示唆され、HCV 関連腎炎との関連についても今後の検討課題であると考えられる。

(2008 年)

アンジオテンシン II の投与は、ラット肝臓において、中性脂肪含量を減少した。心、腎においては、アンジオテンシン II 投与が逆に脂質含量を増加していたことを考えると、過剰量のアンジオテンシン II の投与は（非脂肪細胞における）脂質の re-distribution を誘導すると考えられた。類似の現象は、カロリー制限モデルでも報告されている。

アンジオテンシン II は、肝臓における脂質合成関連遺伝子の発現は低下せず、また、 β 酸化関連遺伝子の発現も亢進しない。以上から、アンジオテンシン II による肝臓脂質含量の低下は、摂食量の低下やリポリシスなどによる二次的な現象であることが示唆された。なお、本検討で用いた過剰量のアンジオテンシン II の作用から、ACE 阻害薬や AT1 受容体拮抗薬が、内因性の RAS を抑制し肝臓の脂質量を増加する、という結論にはつながらない点に関しては注意が必

要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito and Ryoza Nagai : How and Why Do We Diagnose Metabolic Syndrome? *Ningen doc* 2006; 20(6):1-5.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Kazuhiko Koike, Eisei Noiri, Ryoza 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.
- 7) Nobukazu Ishizaka. Carotid ultrasonography in general health screening : Noninvasive assessment of early atherosclerosis. Ningen Dock 2007; 21(6):41-49.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozo 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.
- 15) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo 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.
- 16) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryozo 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.
- 17) 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.
- 18) 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): 893-896.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Yasutomi Higashikuni, Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-ichi Toda, Ryoza 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.
- 25) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hiroji Shimomura, Kazuhiko Koike, George Seki, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Association between cigarette smoking with chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertension Res* 2008; 31(3): 485-492.
- 26) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, George Seki, Ryoza 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
2. 学会発表
- 1) 石坂信和：本邦におけるメタボリックシンドロームの頻度と動脈硬化病変への関与. 東京高血圧研究会 シンポジウム、東京、2005.
- 2) 石坂裕子、石坂信和、山門実：人間ドック受診者におけるメタボリックシンドロームの頻度と頸動脈硬化との関連. 日本総合健診医学会第33回大会、大阪、2005.
- 3) 石坂裕子、石坂信和、山門実、永井良三：喫煙とメタボリックシンドローム、頸動脈硬化の関連について. 第69回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2005.
- 4) 石坂裕子、石坂信和、山門実、永井良三：脈波速度と高尿酸血症の関連について. 第46回人間ドック学会、秋田、2005.
- 5) 石坂裕子、石坂信和：飲酒はメタボリックシンドローム、動脈硬化の危険因子か. 第53回日本心臓病学会、大阪、2005.
- 6) 石坂信和：Metabolic syndromeにおける高血圧の頻度と早期動脈硬化病変への関与. 第53回日本心臓病学会 [シンポジウム]、大阪、2005.
- 7) 石坂裕子、石坂信和：Subclinical Inflammation Links Smoking and Metabolic Syndrome. 第70回日本循環器学会総会・学術集会、名古屋、2006.

- 8) 石坂信和：代謝・血行動態異常が軽度な症例においてもメタボリックシンドロームは動脈硬化の危険因子であるか。第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2006。
- 9) 石坂裕子、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。第47回人間ドック学会、沖縄、2006。
- 10) 石坂裕子、石坂信和：血清アルブミン高値はメタボリックシンドロームの頻度を増加し、頸動脈硬化の頻度を減少する。第47回人間ドック学会、沖縄、2006。
- 11) 石坂裕子、石坂信和：非高血圧症例におけるメタボリックシンドロームと動脈硬化。第47回人間ドック学会、沖縄、2006。
- 12) 石坂信和：メタボリックシンドロームの診断基準と動脈硬化。第54回日本心臓病学会学術集会、鹿児島、2006。
- 13) 石坂信和：メタボリックシンドロームと早期動脈硬化病変の関連の検討。京都成人血管病シンポジウム 井村臨床研究奨励賞受賞講演、京都、2006。
- 14) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryoza Nagai. Altered iron homeostasis as an underlying mechanism of Angiotensin II-induced cardiovascular damage. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 15) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryoza Nagai. Regulation of iron metabolism-related genes in the kidney by angiotensin II. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 16) Nobukazu Ishizaka, Toru Aizawa, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryoza Nagai. Angiotensin II induces upregulation of heme oxygenase-1 and deposition of iron in the kidney of rat—possible link to oxidative stress and cellular apoptosis. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 17) 石坂信和、坂本愛子、齋藤 幹、武田憲文、平田泰信、永井良三。FDG-PETが診断、治療効果判定に有用であった後腹膜線維症の一例。第17回日本心血管画像動態学会、東京、2007。
- 18) Kan Saito, Nobukazu Ishizaka, Ryoza Nagai. Upregulation of PDGF and its receptor in renal cells containing lipid deposits in Angiotensin II-infused rats. 第71回日本循環器学会総会・学術集会、神戸、2007。
- 19) 石坂信和、永井良三。アンジオテンシンII投与動物モデルにおける脂質代謝障害と臓器障害について。第8回 Aging Science Forum、大阪、2007。
- 20) 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三。慢性腎臓病は頸動脈硬化の危険因子か。第55回日本心臓病学会学術集会、浦安、2007。
- 21) 石坂裕子、石坂信和、山門 実。アルブミン尿は早期動脈硬化病変の危険因子か。第55回日本心臓病学会学術集会、浦安、2007。
- 22) 石坂信和、石坂裕子、永井良三、山門 実。慢性腎臓病が高血圧と頸動脈壁肥厚

- の関連におよぼす影響の検討. 第30回日本高血圧学会、沖縄、2007.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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型肝炎と代謝に関する研究

研究分担者 森屋 恭爾 東京大学医学部附属病院感染制御部 講師

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）感染患者は、約180万人にのぼるといわれており、本邦においては社会問題となり、国を挙げて肝炎の撲滅、感染者対策を行っている。HCV感染は慢性化率が高く、慢性HCV感染により肝硬変へ進展し、肝臓が発症することは臨床的によく知られているが、その分子生物学的機序は未だ詳細に解明されていない。

また慢性C型肝炎患者においては肝病変だけでなく、インスリン抵抗性、脂質代謝異常も認められることが報告されている。我々はこれまでに、HCVコア遺伝子トランスジェニックマウスを作製し、そのマウスにおいて、肝臓の脂肪化（Moriya et al. J Gen Virol 1997）、肝細胞癌（Moriya et al. Nat Med 1998）が認められることだけでなく、インスリン抵抗性（Shintani et al. Gastroenterology 2004）やHCV感染患者と類似した脂質代謝異常（Moriya et al. Biophys Biochem Res Commun 2001）も認められることを報告しC型肝炎は代謝疾患としての病態を有していることを示してきた。

このモデルを使用し代謝異常の機構解明と代謝改善薬の検討を行った。今回の検討において分枝鎖アミノ酸投与によってコア遺伝子トランスジェニックマウス肝臓内脂質含有量低下、インスリン抵抗性改善が示された。機序として解糖系、および脂質代謝関連酵素の発現変化が認められた。

インターフェロン、リバビリン治療が受けられない高齢者、副作用出現者に新しい治療の開発可能性を示唆した。

また鉄負荷時において誘導される抗酸化系ヘムオキシゲナーゼ1（HO-1）がHCV core 蛋白によって誘導阻害が生じていることを示し、肝炎による酸化ストレスの亢進の機序の一端を解明した。

A. 研究目的

HCVのコア蛋白質を恒常的に発現するトランスジェニックマウスに肝発癌がみられたことから、コア蛋白質が発癌に深く関与していることが我々の研究により示された。そしてこのトランスジェニックマウスにおいてコ

ア蛋白質がミトコンドリアに局在すること、肝臓の脂肪化やインスリン抵抗性、酸化ストレスの増加を認めることも我々は報告した。今回HCVコア遺伝子トランスジェニックマウスにおいて、脂質代謝異常、糖質代謝異常の病態解明と薬剤による各代謝異常

の軽減による肝硬変進展遅延、肝発癌の抑制を目指した。

B. 研究方法

1)分枝鎖アミノ酸投与を行い糖質および脂質代謝に関与する蛋白質の発現ならびに酵素活性の解析を中心に行った。2)また鉄負荷時の抗酸化系変化を検討した。

2)HCV コア遺伝子発現トランスジェニックマウスおよびコントロールマウスに対し3ヶ月間 窒素含量、カロリー量を一致させた BCAA および通常食を投与後肝臓から脂質を抽出、含有量変化検討を行った。また投与開始前後の血糖、インスリン値を測定しインスリン抵抗性改善を検討するとともにプロテオーム解析を行った。肝臓のみならず筋肉、脂肪組織において発現変化が認められた遺伝子発現、蛋白質について詳細な検討をおこなった。BCAA によりコア蛋白質による影響が抑制可能か否かを検討し、治療薬としての効果を評価した。

3)鉄代謝については腹腔内鉄投与を行い酸化ストレスの変化、抗酸化系変化を HO-1 蛋白発現、遺伝子発現変化を検討した。(平成 20 年度報告)

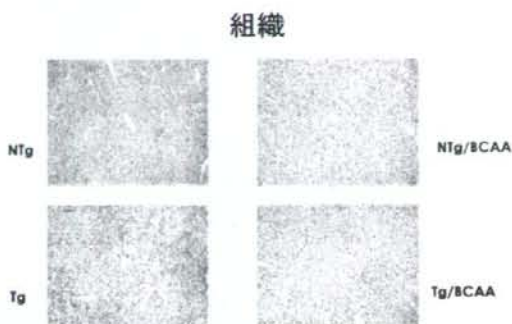
倫理面の配慮)

動物に対し不必要な痛みを与えず、薬剤投与を行った。

C. 研究結果

1)BCAA 投与によりコア遺伝子トランスジェニックマウスにおける肝臓内脂質含有量増加、構成脂肪酸不飽和化が有意に軽減された。またインスリン抵抗も有意に改善した。

遺伝子レベルで解糖系、ミトコンドリア関連遺伝子、脂質代謝遺伝子の変化が見られ解析中である。特に core 蛋白存在下で亢進していた FAS (脂肪酸合成酵素) 等の mRNA レベルの発現低下が認められた。



鉄負荷においてコア遺伝子トランスジェニックマウスは HO-1 誘導が阻害されていた。HO-1 遺伝子発現に関与する Nrf2 と core 蛋白との直接結合は認められなかった。

D. 考察

BCAA が HCV による脂質、糖質代謝異常を改善することをマウスモデルで初めて示した。BCAA の代謝改善機序の解明とともに、多くの高齢 C 型肝炎患者の肝硬変進展遅延、発癌抑制をもたらす可能性が強く示唆される。

またコア蛋白により鉄負荷時抗酸化系 HO-1 誘導が抑制されることは初めての知見であり、HO-1 誘導薬の開発および血液中の鉄低下が酸化ストレス抑制をもたらす肝炎進展抑制、発癌抑制をもたらす可能性を示した基礎データである。

E. 結論

C型肝炎に伴う脂質、糖質代謝異常の改善に BCAA が、また C型肝炎に伴う酸化ストレス抑制として肝臓での特異的 HO-1 発現亢進薬がそれぞれ有効である可能性を強く示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Tomoko Ichibangase, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Kazuhiko Imai Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics *Biomedical Chromatography* Published Online 2008: 27.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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 S(1):S87-91.
- 7) 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.
- 8) Hashimoto, Masao, Sugawara, Yasuhiko, Tamura, Sumihito, Kaneko, Junichi, Matsui, Yuichi, Togashi, Junichi, Moriya Kyoji,

- Koike Kazuhiko, M. Makuuchi.
Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus infection
after living -donor liver
transplantation in adults.
Transplant Infectious Disease
2007;10(2):110 - 116
- 9) Miyamoto Hironobu; Moriishi
Kohji; Moriya Kyoji; Murata
Shigeo; Tanaka Keiji; Suzuki
Tetsuro; Miyamura Tatsuo; Koike
Kazuhiko; Matsuura
Yoshiharu Involvement of the
PA28gamma-dependent pathway in
insulin resistance induced by
hepatitis C virus core
protein. Journal of
virology 2007;81(4):1727-35.
- 10) Moriishi Kohji; Mochizuki
Rika; Moriya Kyoji; Miyamoto
Hironobu; Mori Yoshio; Abe
Takayuki; Murata Shigeo; Tanaka
Keiji; Miyamura Tatsuo; Suzuki
Tetsuro; Koike Kazuhiko; Matsuura
Yoshiharu Critical role of
PA28gamma in hepatitis C
virus-associated steatogenesis
and
hepatocarcinogenesis. Proceedings
of the National Academy of
Sciences of the United States of
America 2007;104(5):1661-6.
- 11) 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(6):964-9.
- 12) 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 a cute hepatitis.
Hepatol Res. 2007;37(9):731-9.
- 13) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida
T, Okamura N, Moriya K, Koike K.
Detection of plasmid -mediated
quinolone resistance associated
with qnrA in an Escherichia coli
clinical isolate producing
CTX-M-9 beta-lactamase in Japan.
Int J Antimicrob Agents.
2007;29(5):600-2.
- 14) Saito R, Okugawa S, Kumita W,
Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya
K, Koike K: Clinical epidemiology
of ciprofloxacin-resistant
Proteus mirabilis isolated from
urine samples of hospitalised
patients. Clin Microbiol
Infect. 2007;13:1204-6
- 15) Misawa Y, Yoshida A, Saito R,
Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada
M, Moriya K, Koike K. Application
of loop-mediated isothermal
amplification technique to rapid
and direct detection of
methicillin-resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) in
blood cultures. J Infect Chemother.
2007 Jun;13(3):134 -40.
- 16) Ichibangase T, Moriya K, Koike

- K, Imai K. A proteomics method revealing disease-related proteins in livers of hepatitis-infected mouse model. *J Proteome Res.* 2007;6(7):2841-9.
- 17) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):673-7.
- 18) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. *J Hepatol.* 2005;43(5):757-63.
- 19) Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 11):1037-41.
- 20) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol.* 2005;40(4):329-36.
- 21) Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral antiviral immunity within the Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(4):520-4.
- ## 2.学会発表
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) HCV 関連肝発癌における酸化ストレスの役割とその制御. 三好秀征 森屋恭爾 小池和彦. 第42回日本肝臓学会総会、シンポジウム、

2006

- 4) HCV コア蛋白によるレドックス
変化. 三好秀征 森屋恭爾 小池
和彦. 第36回 日本肝臓学会東
部会 パネルディスカッション、2006

G. 知的所有権の取得状況

なし