

Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u>	Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy.	Hepatol Res	38	132-140	2008
Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazaki F, Kage M, Seriu T, Omata M, <u>Kumada H.</u>	Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: Randomized controlled trial in Japanese patients.	J Gastro Hepatol	29(9)	1-7	2008
Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u>	Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: Two-year follow-up.	J Hepatol	48	923-931	2008
Hirakawa M, Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, <u>Kumada H.</u>	Hepatocarcinogenesis Following HCV RNA Eradication by Interferon in Chronic Hepatitis Patients.	Int Med	47	1637-1643	2008
Kasahara A, Kita K, Tomita E, Toyota J, Imai Y, <u>Kumada H.</u>	Repeated administration of recombinant human serum albumin caused no serious allergic reactions in patients with liver cirrhosis a multicenter clinical study.	J Gastroenterol	43	464-472	2008
Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi s, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, <u>Kumada H.</u>	Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts.	Hepatol Res	38	27-36	2008
Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, <u>Kumada H.</u> Hayashi N, Sakai T.	Virological Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b and a High Viral Load.	Clin Drug Invest	28,1	9-16	2008

Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang D, Camargo A, Gupta S, Moore J, Wrobel M, Lerner J, Reich M, Chan J, Glickman J, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Daidone M, Roayaie S, Schwartz M, Thung S, Salvesen H, Gabriel S, Mazzaferro V, Bruix J, Friedman S, <u>Kumada H</u> , Llovet J, Golub T.	Gene Expression in Fixed tissues Outcome in Hepatocellular Carcinoma.	New England J Med	359(19)	1995-2004	2008
Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Nomura H, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> .	Natural human interferon $\beta$ plus rivavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and high viral load.	Internal Medicine	47	1827-2834	2008
Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> .	Correlation between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA in Chronic Hepatitis B Patients.	J Med Virol	81	27-33	2008
Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, <u>Kumada H</u> .	Change of Hepatitis B Virus Genotypes in Acute and Chronic Infections in Japan.	J Med Virol	80	1880-1884	2008
Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H</u> .	Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads.	Dig Dis Sci	in print	in print	2009
Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> .	Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C.	Hepatology	49	1-6	2009

林 純、古庄 憲浩	肝炎ウイルスマーカー	臨床と研究	83 (2)	188-192	2006
林 純、古庄 憲浩、村田 昌之	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
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
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	37 (12)	1002-1010	2007
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	37 (12)	1052-1061	2007
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	77(1)	192-196	2007
林 純.	ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実際-トライアルの結果をもとに- 難治性C型慢性肝炎に対するウイルスの早期陰性化率-九州大学関連肝疾患研究会 (KLUDS) の中間成績から-	肝胆膵	53	33-34	2007
林 純、古庄 憲浩、澤山 泰典	C型肝炎ウイルス感染症-肝癌発症と生活習慣病-	MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW	52 (1)	48-54	2007

林 純、古庄 憲浩、 澤山 泰典、村田 昌 之。	性感染症-診断・治療 肝炎	臨床と研究	84 (5)	34-40	2007
Furusyo N. Kajiwara E. Takahashi K. Nomura H. Tanabe Y. Masumoto A. Maruyama T. Nakamuta M. Enjoji M. Azuma K. Shimono J. Sakai H. Shimoda S. <u>Hayashi J.</u>	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	23	1094-1104	2008
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		43-50	2008
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	24 (2)	80-85	2008
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	99 (4)	67-73	2008
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	85 (7)	56-62	2008
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	85 (5)	695-700	2008
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	85 (10)	148-152	2008

林純.	感染症としての肝炎	Medical ASAHI	37 (11)	78-80	2008
Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado	Association between smoking, hematological parameters, and metabolic syndrome in Japanese men.	Diabetes Care	29(3)	741	2006
Kan Saito, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , and Ryozo Nagai.	How and why do we diagnose metabolic syndrome?	Ningen doc	20(6)	1-5	2006
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado	Metabolic syndrome may not associate with carotid plaque in subjects with optimal, normal, or high-normal blood pressure.	Hypertension	48(3)	411-417	2006
石坂裕子、 <u>石坂信和</u> 、山 門 実	メタボリックシンドロームと 喫煙	臨床栄養	108(6)	784-787	2006
石坂裕子、 <u>石坂信和</u> 、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 臨時増 刊号	905	589-593	2006
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	30(2)	195-202	2007
<u>Nobukazu Ishizaka</u>	Carotid ultrasonography in general health screening --- Noninvasive assessment of early atherosclerosis.	Ningen Dock	21(6)	41-49	2007
Yuko Ishizaka, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Minoru Yamakado	Albuminuria in general health screening in Japan --- Relationship with insulin resistance and atherosclerosis.	Ningen Dock	21(6)	51-55	2007
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	46(15)	1167-1170	2007

Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, and Minoru Yamakado	Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals.	Atherosclerosis	192(1)	131-137	2007
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	193(2)	373-379	2007
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	14(2)	72-77	2007
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	78(1)	72-76	2007
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	195(2)	e216-217	2007
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	30(11)	1035-1041	2007
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	30(11)	1059-1064	2007
Nobukazu Ishizaka, Gen Matsuzaki, Kan Saito, Kyoko Furuta, Ichiro Mori, Ryozo Nagai	Downregulation of klotho gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats.	Geriatrics & Gerontology International	7(3)	285-292	2007
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	14(2)	24-25	2007
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	12	100-101	2007

<u>石坂信和</u>	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	14(9)	893-896	2007
<u>石坂信和</u>	肥満がひき起こすメタボリックシンドローム	現代化学	440(11)	12-17	2007
Daiju Fukuda, Masataka Sata, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	28(1)	90-96	2008
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	28(1)	160-165	2008
Yasutomi Higashikuni, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	31(2)	213-219	2008
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	31(3)	485-492	2008
<u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	38(8)	775-783	2008
Yuko Ishizaka, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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	31(3)	164-170	2008
Gen Matsuzaki, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Kyoko Furuta, Makiko Hongo, Kan Saito, Ryota Sakurai, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai	Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome.	Eur J Pharmacol	587(1-3)	237-242	2008

Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado, Eiichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryoza Nagai	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test.	Atherosclerosis	in press		2008
George Seki, Hideomi Yamada, Yuehong Lia,, Shoko Horita, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Kazuhiko Koike, Toshiro Fujita	Roles of MEK/ERK pathway in vascular and renal tubular actions of angiotensin II.	Vascular Disease Prevention	in press		2008
Makiko Hongo, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Kyoko Furuta, Naoya Yahagi, Kan Saito, Ryota Sakurai, Gen Matsuzaki, Kazuhiko Koike, Ryoza Nagai	Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart.	Eur J Pharmacol	604(1-3)	87-92	2009
Yuko Ishizaka, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Mizuki Tani, Akiko Toda, Ei-Ichi Toda, Kazuo Koike, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado	Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals.	Kidney Blood Press Res	in press		2009
Okamoto K., Mori Y., Komoda Y., Okamoto T., Okochi M., Takeda M., Suzuki T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	Intramembrane processing by signal peptide peptidase regulates the membrane localization of hepatitis C virus core protein and viral propagation.	J. Virol.	82	8349-8361	2008
Masaki T., Suzuki R., Murakami K., Aizaki H., Ishii K., Murayama A., Date T., <u>Matsuura Y.</u> , 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.	82	7964-7976	2008
Aizaki H., Morikawa K., Fukasawa M., Hara H., Inoue Y., Tani H., Saito K., Hanada K., <u>Matsuura Y.</u> , 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.	82	5715-5724	2008
Okamoto T., Omori H., Kaname Y., Abe T., Nishimura Y., Suzuki T., Miyamura T., Yoshimori T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	A single amino acid mutation in hepatitis C virus NS5A disrupting FKBP8 interaction impairs viral replication.	J. Virol.	82	3480-3489	2008



Taguwa S., Okamoto T., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	Human butyrate-induced transcript 1 interacts with hepatitis C virus NS5A and regulates viral replication.	J. Virol.	82	2631-2641	2008
Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K., Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., and <u>Matsuura Y.</u>	Critical role of PA28 $\gamma$ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis.	PNAS	104	1661-1666	2007
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 <u>Matsuura Y.</u>	Hepatitis C Virus Nonstructural Protein 5A Modulates TLR-MyD88-Dependent Signaling Pathway in the Macrophage Cell Lines.	J. Virol.	81	8953-8966	2007
Mori Y., Yamashita T., Tanaka Y., Tsuda Y., Abe T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	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.	81	8477-8487	2007
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 <u>Matsuura Y.</u>	Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins.	J. Virol.	81	8601-8612	2007
Yamamoto M., Uematsu S., Okamoto T., <u>Matsuura Y.</u> , Sato S., Kumar H., Satoh T., Saitoh T., Takeda K., Ishii K.J., Takeuchi O., Kawai T., and Akira S.	Enhanced TLR-mediated NF- $\kappa$ B dependent gene expression by Trib1 deficiency.	J. Exp. Med.	204	2233-2239	2007
Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u>	Host factors involved in the replication of hepatitis C virus.	Rev. Med. Virol.	17	343-354	2007
Miyamoto H., Moriishi K., Moriya K., Murata S., Tanaka K., Suzuki T., Miyamura T., Koike K., and <u>Matsuura Y.</u>	Involvement of PA28 $\gamma$ -dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein.	J. Virol.	81	1727-1735	2007

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.	81	1174-1185	2007
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.	80	11265-11273	2006
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.	25	5015-5025	2006
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	441	101-105	2006
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	351	381-92	2006
Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T.	Proteomic profiling of lipid droplet proteins in hepatoma cell lines expressing	Journal of Biochemistry	139	921-30	2006

Nishijima M.	hepatitis C virus core protein.				
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, <u>Shoji I.</u>	The E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein.	<i>Journal of Virology</i>	81	1174-85	2007
Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, <u>Shoji I.</u> and Wakita T.	Molecular biology of hepatitis C virus.	J Gastroenterol.	42	411-423	2007
Murakami, K., Inoue, Y., Hmwe, S.S., Omata, K., Hongo, T., Ishii, K., Yoshizaki, S., Aizaki, H., Matsuura, T., <u>Shoji, I.</u> , 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.	<i>Journal of Virological Methods</i>	148	174-181	2008
Murakami, K., Kimura, T., Osaki, M., Ishii, K., Miyamura, T., Suzuki, T., Wakita, T., and <u>Shoji, I.</u>	Virological characterization of the HCV JFH-1 strain in lymphocytic cell lines.	<i>Journal of General Virology</i>	89	1587-92	2008
Sasase, N., Kim, S.R., Kim, K.I., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hotta, H., <u>Shoji, I.</u> , 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.	<i>Intervirolgy</i>	51	70-75	2008

Deng, L., Adachi, T., Kitayama, K., Bungyoku, Y., Kitazawa, S., Ishido, S., <u>Shoji, I.</u> and Hotta, H.	Hepatitis C virus infection induces apoptosis through a Bax-triggered, mitochondria-mediated, Caspase-3-dependent pathway.	<i>Journal of Virology</i>	82	10375-85	2008
Suzuki, R., Moriishi, K., Fukuda, K., Shirakura, M., Ishii, K., <u>Shoji, I.</u> , 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.	<i>Journal of Virology</i>	[epub ahead of print]		2008
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 <u>Shoji, I.</u>	Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation.	<i>Journal of Cellular Biochemistry</i>	in press		2009
金守良、井本勉、婦木秀一、金啓二、谷口美幸、長野基子、堀田博、 <u>勝二郁夫</u> 、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 $\alpha$ -2b/リバビリン治療（併用療法）の検討。	肝臓	49	145-152	2008
M. Kaito, S. Watanabe, H. Tanaka, N. Fujita, M. Konishi, M. Iwasa, Y. Kobayashi, E. C. Gabazza, Y. Adachi, <u>K. Tsukiyama-Kohara,</u> and M. Kohara.	Morphological identification of hepatitis C virus E1 and E2 envelope glycoproteins on the virion surface using immunogold electron microscopy.	<i>Int J Mol Med.</i>	4	673-678	2006
Y. Inoue, Y. Nomura, T. Haishi, K. Yoshikawa, T. Seki, <u>K. Tsukiyama-Kohara,</u>	Imaging of Living Mice Using a 1-T Compact Magnetic Resonance Imaging System.	<i>Journal of Magnetic Resonance Imaging</i>	24(4)	901-907	2006

C. Kai, T. Okubo, and K. Ohtomo.					
M. Masuda, H., Sato, H. Kamata, T. Katsuo, A. Takenaka, R. Miura, M. Yoneda, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , K. Mizumoto, and Kai C	Characterization of monoclonal antibodies directed against the canine distemper virus nucleocapsid protein.	<i>Comp Immunol Microbiol Infect Dis.</i>	29 (2-3):	157-165	2006
K. Fujita, R. Miura, M. Yoneda, F. Shimizu, H. Sato, Y. Muto, Y. Endo, and <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , and C. Kai	Host range and receptor utilization of canine distemper virus analyzed by recombinant viruses: Involvement heparin-like molecule in CDV infection.	<i>Virology</i>	359	324-335	2007
H. Sato, M. Masuda, M. Kanai, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , M. Yoneda, and C. Kai.	Measles virus N protein inhibits host translation by binding to eIF3-p40.	<i>Journal of Virology</i>	81(21)	11569-11576	2007
M. Matsumura, H. Inoue, T. Matsumoto, T. Nakano, S. Fukuyama, K. Matsumoto, K. Takayama, <u>M. Saito</u> , K. Kawakami, Y. Nakanishi.	Endogenous metalloprotease solubilizes IL-13 receptor alpha2 in airway epithelial cells.	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	360	464-469	2007
S. Yamaguchi, H. Ishihara, T. Yamada, A. Tamura, M. Usui, R. Tominaga, Y. Munakata, C. Satake, H. Katagiri, F. Tashiro, H. Aburatani, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , J. Miyazaki, N. Sonenberg and Y. Oka.	ATF4-Mediated Induction of 4E-BP1 Contributes to Pancreatic $\beta$ Cell Survival under Endoplasmic Reticulum Stress.	<i>Cell Metabolism</i>	7(3)	269-276	2008

T. Nishimura, M. Saito, T. Takano, A. Nomoto, M. Kohara, and <u>K. Tsukiyama-Kohara.</u>	Comparative Aspects on the Role of Polypyrimidine Tract Binding Protein in Internal Initiation of Hepatitis C Virus and Picornavirus RNAs.	<i>Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.</i>	5	435-448	2008
H. Sato, R. Honma, M. Yoneda, R. Miura, <u>K. Tsukiyama-Kohara,</u> F. Ikeda, T. Seki, S. Watanabe, and C. Kai.	Measles virus induces cell-type specific changes in gene expression.	<i>Virology</i>	375 (2)	321-330	2008
Y. Terao-Muto, M. Yoneda, T. Seki, A. Watanabe, <u>K. Tsukiyama-Kohara,</u> K. Fujita, and C. Kai.	Heparin-like glycosaminoglycans prevent the infection of measles virus in SLAM-negative cell lines.	<i>Antiviral Res.</i>	80(3)	370-376	2008
Y. Inoue, <u>K. Tsukiyama-Kohara,</u> M. Yoneda, H. Sato, and C. Kai.	Inhibition of host protein synthesis in B95a cells infected with the HL strain of measles virus.	<i>Comp Immunol Microbiol Infect Dis</i>	32(1)	29-41	2009
Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, <u>Sata M.</u>	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.	<i>Int J Mol Med</i>	17	827-832	2006
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, <u>Sata M.</u>	Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis.	<i>Acta Haematol</i>	116	266-271	2006
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.	<i>Microbiol Immunol</i>	50	857-865	2006
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,	Branched-chain amino Acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis.	<i>Digest Dis Sci</i>	51	1057-1060	2006

Saruwatari Y, <u>Sata M.</u>					
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, <u>Sata M.</u>	Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in patients with metastatic liver tumor: a case report.	Kurume Med J	53	41-46	2006
Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, <u>Sata M</u>	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	51	808-812	2006
長尾由実子, <u>佐田通夫.</u>	肝癌の発症予防-その対策と治療-	筑紫医師会報	30	41-45	2006
長尾由実子, <u>佐田通夫</u> , 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上 裕.	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	19	21-23	2006
Takao Y, Yamada A, Yutani S, Ono T, Nagao Y, Ando E, Ide T, Itoh K, <u>Sata M.</u>	Serum levels of IgG to the peptide of HCV1b core at positions 35-44 correlated with persistent infection, while levels of IgG to the peptide of NS5A at positions 2132-2140 correlated with better prognosis in HCV-infected patients.	Med Microbiol Immunol	196	157-164	2007
Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, <u>Sata M.</u>	Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2.	Am J Gastroenterol	102	570-576	2007
Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Oriishi T, Matsuoka H, Nagao Y, <u>Sata M.</u>	Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: report of two cases.	Liver Int	27	1287-1292	2007
Seki R, <u>Okamura T</u> , Ide T, Kage M, <u>Sata M.</u> , Uyesaka N, Maruyama T.	Impaired filterability of erythrocytes from patients with chronic hepatitis C and effects of eicosapentaenoic acid on the filterability.	J Physiol Sci	57	43-49	2007

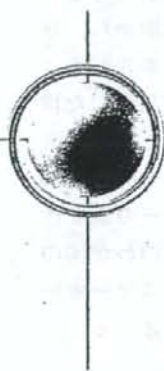
Nagao Y, Kawasaki K, Sata M.	Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases.	J Gastroenterol Hepatol	23	580-585	2008
内藤嘉紀 久米徹 藤雅康 橋口道俊 村孝 江里口直文 藤壽則 大島孝一 野博久	内 脾辺縁帯リンパ腫の1切除例 圃 内 矢	日本消化器外科学 会雑誌	41	229-234	2008



# 肝臟病学

井廻道夫・熊田博光・坪内博仁・林 紀夫

[編集]



朝倉書店

## 4. 肝機能検査とその評価

わが国の肝障害の主体はウイルス肝炎である。肥満や糖尿病のための脂肪肝や飲酒過剰によるアルコール性肝障害もあるが、最も重要なのはウイルス肝炎である。肥満による脂肪肝は体重減少により可逆的であり、放置していても肝硬変に進行するのは一部である。アルコール性肝障害は、禁酒によって肝病変の進行を抑えることができるという「特效薬」がある。このような理由から、日本の肝臓病診療で問題となるのはウイルス肝炎というわけである。さらに、肝細胞癌が発癌した状態まで考えると、90%以上がB型かC型の肝炎ウイルスに由来する病態である。そこで肝疾患の理解のためには、肝炎ウイルスマーカーの重要性は違けて通れない。そこで今回は現在のわが国の臨床病院で使用されている肝炎ウイルスマーカーについて、次いで肝機能検査について述べる。

### 4.1 ウイルスマーカー

#### a. A型肝炎ウイルスマーカー

##### 1) HA抗体

i) IgG型HA抗体 本抗体はA型急性肝炎発症1か月後に出現し、その後3~6か月後をピークに低下するが、以後一生涯血中に存在し、中和抗体として感染防御に関与する。IgG型HA抗体のみ陽性(IgM型抗体が陰性)であれば、過去にA型肝炎に罹患した既往を示すのみで、現在起きている肝障害がA型肝炎であることが否定できる。

ii) IgM型HA抗体 本抗体はA型肝炎感染発症早期から出現するためA型急性肝炎の診断に使用する。ただし発症後1週目では約10~20%の症例ではIgM型HA抗体が陰性である。したがって、初回検査でIgM型HA抗体が陰性でもA

型急性肝炎が疑われる際にはもう一度測定してみるとよい。IgM型HA抗体はA型急性肝炎では発症3~6か月後に陰性化する。

#### b. B型肝炎ウイルスマーカー

##### 1) 抗原抗体系

i) HBs抗原 HBs抗原陽性とは、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)の外被蛋白でHBV感染状態を意味する。急性肝炎の一時期やHBVによる慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌のときに陽性を示す。日本人の約1~2%に陽性者が存在する。

ii) HBs抗体 HBs抗原に対する抗体で抗体陽性とは、過去にHBVに罹患してこれが治癒した状態を示す。最近では、HBワクチンにより抗体が陽転した人も増加している。日本人の20~30%の人がHBs抗体陽性である。HBVに対する感染防御抗体(感染中和抗体)であり、HBs抗体陽性であれば新規にHBVが侵入しても発病を防ぐことのできる抗体である。当然、きわめて抗体価の低い状態であれば、大量のHBVが誤った輸血などで体内に入った場合には中和しきれないで発病することがある。

HBs抗原とHBs抗体の両者陽性というまれな状態も時にみられるが、HBs抗原サブタイプとHBs抗体が認識するHBs抗原サブタイプが異なるためであることが多い。また、B型急性肝炎の回復期にRIA法(ラジオイムノアッセイ)などの高感度な検査を行うと一時的にHBs抗原・HBs抗体の共存状態がみられることがある。これらのような特殊な状態を除いては、肝疾患が存在してHBs抗体陽性であれば、HBV以外の原因を考える。

iii) e抗原/e抗体 e抗原はHBVに感染し

た際に HBV 粒子とは別に可溶性抗原蛋白として検出される抗原である。e 抗体は e 抗原に対する抗体である。e 抗原を産生する HBV は wild type であり、HBV DNA に変異は存在しない。HBV 感染者は、一般に HBe 抗原 (+)・HBe 抗体 (-) の時期と、HBe 抗原 (-)・HBe 抗体 (+) の時期とに大別される。前者 (HBe 抗原陽性) では、HBV 量が多く感染性が高い状態であり、慢性肝炎の際には一般的に活動性の強い状態である。一方、後者 (HBe 抗原陰性) では、HBV 量が少なく感染性が低く、慢性肝炎の際には一般的に活動性の弱い状態である。

B 型慢性肝炎での治療に際しては、HBV そのものを排除してしまう (HBs 抗原を陰性化させる) ことは非常に困難なので、HBe 抗原陽性の状態からこれを陰性化させることを目指して行われ、e 抗原・e 抗体系は臨床上重要なマーカーになっている。

最近では、HBV の precore 部分の遺伝子に突然変異の起こっている precore mutant が存在し、たとえ HBe 抗原が消失しても、肝炎の活動性が持続することのあることが知られている。

iv) **HBc 抗体** HBV の芯 (core) の部分を HBc と表現するが、HBc 抗原は血中で測定できず、その抗体 (HBc 抗体) のみが測定可能である。HBV が現在体内に存在する場合も、既往に HBV に感染して治癒したあとの場合にも陽性となる。すなわち、HBs 抗原陽性者はすべて HBc 抗体強陽性であり、HBs 抗体陽性者でも HBc 抗体は陽性のことが多い (しかし低値のことがあり、古い過去の HBV 感染であれば陰性化していることもある。また、HBV キャリアでも肝炎の発症を経験していない例では低値である)。問題となるのは、HBs 抗原も HBs 抗体も陰性のときの HBc 抗体の考え方で、HBc 抗体が高い力価を示すとき (たとえば 200 倍希釈血清でも陽性を示す) には、HBV の持続感染状態と診断される。

HBc 抗体があるのに HBV 感染が持続しているのは、HBc 抗体がウイルスの中和抗体ではないためであり、HBs 抗体とは異なった役割になっている

るからである。IgM 型 HBc 抗体は、HBV 感染の初期に出現する抗体で、これが高値であればワンポイントの採血で急性 B 型肝炎と診断可能である。ごくまれに、B 型慢性肝炎の急性増悪の際に IgM 型 HBc 抗体が高値となることがあるので注意を要する。IgM 型 HBc 抗体は急性の B 型肝炎においては比較的長期にわたって陽性であり、発症後半年から 2 年前後までは陽性が続くことが多い。

## 2) ウイルス定性定量系検査

i) **HBV DNA** HBV DNA は HBV の核酸を直接定量測定するもので、DNA-polymerase と同様の意義がある。肝炎の活動性・治療効果の判定の指標として用いられる。

現在 HBV DNA の定量検査では branched DNA probe 法 (以下 probe 法)、Taq Man amplification (TMA) 法、Amplicor monitor 法などが保険適応となっている。

## 3) ウイルスタイプ分類系検査

i) **HBs 抗原サブタイプ** HBV は、HBs 抗原コードしている S 遺伝子の部分の 2 か所の核酸配列の違いにより、adr, adw, ayr, ayw の 4 種類のサブタイプに分けられることが知られている。これらのサブタイプの違いは主として地理的な相違によっているが、臨床的な違いを起こすことも知られている。たとえば、adw 型の HBV によって起こった慢性肝炎は、自然経過で e 抗原が消失しやすく、またインターフェロンなどの治療にも反応しやすいため、予後が良好であることなどである。最近では、adwr などの compound 型 HBs 抗原サブタイプも見つかっている。

わが国の慢性肝炎では、adr 型によるものが多く、adw 型がこれに次ぐ。

ii) **HBV 遺伝子型** HBV 遺伝子型は HBV の preS 2 領域における遺伝子型に特異的な preS 2 モノクローナル抗体を用いた EIA 法、あるいは PCR product を用いる Multiplex-PCR 法、Line Probe Assay 法にて判定され、A から H までの 8 種類存在する。HBV 感染において遺伝子型を測定することの意義はその予後、治療効果などを予測しうるマ-

とよりインターフェロンの効果予測, 治療選択上有用である。わが国では1bが約70%と最も多く, 次いで2aが20%, 2bが7%を占める。インターフェロン治療では2a, 2bはウイルス排除がみられやすく, 1bではウイルス排除はみられにくい。

ii) HCV血清型 NS4領域をもとにELISA法により遺伝子型1a, 1bと2a, 2bとを分ける方法で, 前者をグループ1, 後者をグループ2とする。遺伝子型の測定に比し, 簡便・安価である。

iii) NS5A領域の変異 C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療においては, 遺伝子型1bで高ウイルス量 (probe法で1 Meq/ml以上) が難治例である。わが国ではこのような難治例が50%強存在する。榎本らはNS5A領域のアミノ酸配列2209-2248に注目し, この領域がインターフェロンの感受性に関与するとしてinterferon-determining region (ISDR) と呼称した。この領域のアミノ酸の変異を遺伝子型1bのprototypeと比較し, この部の変異数によって3群に分けられる。すなわち, wild型: 変異0, intermediate型: 変異1~3, mutant型: 変異4以上, とし, mutant型ほどインターフェロンによりウイルスは排除されやすいとされている。

#### d. D型肝炎ウイルスマーカー

抗HDV抗体はデルタ抗原を用いたELISA法により検出される。持続感染では高い抗体価が持続する。ウイルス血症では, RT-PCRにてHDV RNA陽性を呈する。

#### e. E型肝炎ウイルスマーカー

遺伝子組換え蛋白質または合成ペプチドを用いたELISA法により, 急性期の血清でのIgM型抗HEV抗体の存在を証明される。また, 急性期のウイルス血症の確認にはRT-PCRにてHEV RNA陽性を呈する。

## 4.2 肝の生化学検査

### —肝機能異常を鋭敏に反映する生化学検査法—

肝の状態をみるための生化学検査には, 肝予備能検査 (アルブミン・ビリルビン・ICG15分値), 肝細胞破壊状態の検査 (AST・ALT), 胆道系酵素 (ALP・ $\gamma$ GTP) などがある。 $\gamma$ GTPはアルコールの指標としての役割も大きい。

#### a. ビリルビン代謝と肝機能検査

##### 1) ビリルビン

古くから肝疾患の徴候として黄疸が重視されてきたが, この黄疸を起こす黄色の色素がビリルビンである。ビリルビンは赤血球に含まれるヘモグロビンがヘムに代謝され, 最終的にはビリルビンに変化し, 肝でのグルクロン酸抱合の後, 胆汁となって, 胆管を経て排泄される。

ビリルビンは, 肝でのグルクロン酸抱合の代謝を受ける前の「間接ビリルビン」と抱合を受けた後の「直接ビリルビン」という2つの状態があり, この両者を合わせて「総ビリルビン」と呼ばれる。間接ビリルビンは脂溶性で血液中においてはアルブミンと結合しているが, 直接ビリルビンは水溶性なので血液中に溶解して存在しうる。

血清総ビリルビンの正常値は, 0.2~1.1 mg/dl程度であるが, 実際には2.0~3.0 mg/dl以上にならないと臨床的な「黄疸」としては認められない。眼球の白目の部分 (眼球結膜) が黄色化してくることが早期の変化で, そののちに皮膚の黄染に気づかれるようになる。同様な黄疸をきたす病態は溶血性黄疸であるが, この場合には肝疾患の黄疸とは異なりレモンイエローの明るい黄色で, 肝疾患の黄褐色と異なるとされているが, 肝疾患でも急性肝炎など黄染の期間が短い場合には明るい黄色である。

黄疸が出た場合には, ①ヘモグロビンの破壊亢進 (溶血性貧血のようなビリルビンの産生過剰), ②肝細胞性黄疸 (肝硬変・急性肝炎のような肝細胞機能の低下), ③閉塞性黄疸 (胆管癌・胆石のよ