

200924014B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

ウイルスを標的とする発がん予防の研究

平成19～21年度 総合研究報告書

研究代表者 神田 忠仁

平成22(2010)年5月

目次

I. 総合研究報告	
ウイルスを標的とする発がん予防の研究	----- 1
神田 忠仁	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 5

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
総合研究報告書

ウイルスを標的とする発がん予防の研究

研究代表者：神田 忠仁  
国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・センター長

高リスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）の潜伏持続感染が基盤となって E6/E7 ウイルス癌遺伝子の細胞染色体への組み込みがおこり、子宮頸がんの原因となる。従って HPV 非感染者にはワクチンによる感染阻止が、既感染者に対しては潜伏持続感染細胞の排除が子宮頸がん予防対策となる。欧米で開発されたワクチンは 15 種の高リスク型 HPV のうち 16、18 型にしか効果がないので、全ての高リスク型に有効な次世代ワクチンの開発を行った。HPV の E7 蛋白質が高発現する前がん病変を、E7 蛋白質を標的とする CTL で排除する治療方法を開発し、安全性と有効性を調べる臨床試験を始めた。抗 HPV 剤の開発に役立てるために、HPV の潜伏持続感染状態を再現する三次元培養細胞系を開発した。

C 型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染が肝がんの原因となる。体内では膨大な数の変異体（準種）が存在するので、インターフェロン（IFN）療法が奏功しない患者の HCV ゲノムを包括的に調べ、IFN 抵抗性に関わる HCV 準種の存在を検討した。HCV ゲノムの複製がおこるレプリコン細胞を作製し、複製反応の素過程を詳細に調べた。抗 HCV 剤の標的となる反応過程を多数見出した。

研究分担者

神田忠仁 国立感染症研究所・センター長  
川名 敬 東京大学医学部・助手  
酒井博幸 京都大学ウイルス研究所・准教授  
松本光司 つくば大学産婦人科・准教授  
近藤一也 NTT 東病院産婦人科・医師  
松浦善治 大阪大学微生物病研究所・教授  
鈴木哲朗 国立感染症研究所・室長  
加藤宣之 岡山大学医学部・教授  
林 紀夫 大阪大学大学院・教授  
内田茂治 日本赤十字社血液事業本部・課長

A. 研究目的

子宮頸がんは、我が国では毎年 12,000 人が発症し 2,500 人が死亡している。高リスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）の潜伏持続感染が原因なので、HPV 感染予防と潜伏持続感染細胞からの HPV 排除を検討した。これまでの研究で見いだした 15 種の高リスク HPV 群に共通の中和エピトープを応用した次世代ワクチン抗原の開発、実用化をめざした。HPV による前が

ん病変で高発現する HPV E7 蛋白質を標的とする CTL を病変部に誘導する治療ワクチンの開発を進めた。HPV 潜伏持続感染の成立・維持の分子機構を詳細に調べ、そこに介入する方策を探った。

我が国の肝がんの 80% は C 型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染と関連しているので、慢性感染患者から HCV を排除する方法を検討した。HCV は肝細胞での増殖・再感染を繰り返すので、阻害剤の標的探索を念頭に、ウイルスの肝細胞への吸着・侵入からゲノムの複製、ウイルス粒子の形成に至るすべての素過程を詳しく調べた。IFN とリバビリンの併用療法の有効性は HL28 の遺伝子型で推定できるが、予想に反して HCV を排除できない患者では、IFN の効果を阻害する HCV 準種が存在する可能性を検討した。

輸血により伝播する HBV、HCV、ヒトリンパ球向性ウイルス（HIV、HTLV-1）の感染は発がんと密接な関係がある。新規感染者のウイルス遺伝子を解析して、感染者の背景を明らかにし、輸血によるウイルス感染の実状把握を目的と

した。

## B. 研究方法

1) HPV16 型 L2 蛋白質の型共通中和エピトープを、HPV16 型 L1 蛋白質に挿入したキメラ蛋白質によるキメラ粒 (VLP) を作製し、ワクチン抗原候補とした。この抗原を、粒子構造を維持したまま精製し、ウサギ、マウスに接種して抗血清を得た。HPV16、18、31、35、51、52、58 型の偽ウイルスを作り、抗血清の中和活性を測定した。HPV16 型感染性偽ウイルスに抗血清を結合させ、細胞への吸着、侵入、ゲノムの核への移行等を追跡し、抗体による感染阻害の機構を調べた。

一方、我が国女性の HPV 感染実態を把握するために、全ての高リスク型を含む 31 種の HPV を定量的に高感度で検出する方法を導入して、頸部擦過細胞中の HPV を調べた。HPV に感染している頸部軽度異形成 (CIN1) 患者の血清中の抗 HPV 中和抗体を調べた。

ヒト初代角化細胞に HPV ゲノム DNA を導入後、三次元培養で表皮様構造を作り、分化に連動する HPV 増殖を再現する実験系を作った。この系で、HPV 増殖の素過程を詳細に調べた。

2) ヒトの腸内から採取された乳酸菌株の表面に、HPV16 型の E7 蛋白質を提示した乳酸菌 E7 (LacE7) を作製し、加熱処理で殺菌後、ワクチン抗原とした。C57BL6 マウスへの経口投与で CTL 誘導能を確認し、HPV16 型陽性の前癌病変患者を対象に第 I/IIa 相臨床試験を、東京大学医学部産婦人科で開始した。

3) HCV による慢性肝炎患者血清中の HCV ゲノムは多数の準種の集団である。少数準種の性質を知るために、患者血清から RNA を抽出し、cDNA に変換後 250 塩基長の断片として包括的に塩基配列を調べた。重複部位を利用して少数準種 HCV ゲノム全長の塩基配列とした。

HCV ゲノム及びサブゲノム RNA が複製する細胞株を作り、HCV ゲノムの複製と遺伝子の発現調節を詳細に調べた。HCV コア蛋白質、NS5A 蛋白質と複合体を作る細胞蛋白質を探索し、キャプシド蛋白質の集合と粒子形成等の HCV 増殖における高分子の相互作用を検討した。

C 型慢性肝炎患者および非感染者の末梢血からミエロイド樹状細胞 (MDC) を分離し、各 TLR/RIG-I に特異的なアゴニストによる刺激で

産生されるサイトカインを検討した。

PCR-Array を用いてシグナル関連分子を網羅的に比較した。TLR/RIG-I のアダプター分子の発現量を比較した。

4) 東京都、茨城県、栃木県、神奈川県、福岡県の 5ヶ所の血液センターで、初回献血者を対象に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、および HTLV-I 抗体の陽性率を調査した。(内田)

## 倫理面への配慮

動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管に関する基準」、「国立感染症研究所動物実験に関する基本方針」、「大学等における実験動物について」等を踏まえ、動物実験が適切に行われるよう配慮した。

患者試料を使う場合は、提供者、その家族、および同様の肝疾患患者の人権、尊厳、利益が保護されるよう十分に配慮する。厚生労働省より示された「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り各研究実施機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、また提供試料、個人情報等を厳格に管理、保存した。

## C. 研究結果

1) 交差性の L2 中和エピトープを組み込んだキメラ VLP をカチオンイオン交換クロマトグラフィーとゲル濾過で、粒子構造を維持したまま精製した。これをウサギに接種して得た抗血清は、HPV16、18、31、35、51、52、58 型偽ウイルスを中和した。抗 L2 抗体の中和活性は、L1/L2 キャプシドとの結合活性と平行したので、臨床試験で得られる被験者血清中の中和抗体を、ELISA で短時間に簡便に測定できる。抗 L2 中和抗体が結合した HPV16 型偽ウイルスは細胞内に侵入したが、偽ウイルス粒子に組み込まれたレポーター DNA は核に到達しなかった。抗体は HPV の脱殻を阻害することを示している。

新たに開発した HPV DNA 高感度検出系によって、子宮頸部擦過細胞 543 検体のうち 266 検体で HPV が検出された。検出頻度が高いのは、HPV52、16、58、56、51 であった。そのうち、30%で複数の HPV が検出された。

CIN1、2 患者の少なくとも 65%は HPV16、18、31、52、58 のいずれかに対する中和抗体を持つ

ていた。複数の型に対する中和抗体を持つ例もあった。中和抗体陽性価は40から2,560程度で、24ヶ月間ほぼ一定していた。採血時にHPV増殖(HPVDNA検出)があっても、中和抗体が検出できない例があり、また中和抗体価の上昇も見られなかった。中和抗体価と病態の経過に関連性は認められなかった。

HPV18DNA導入細胞のラフト培養によって、上皮部分の過形成誘導と分化に伴うHPV複製が確認できた。皮膚モデル構築の過程でIFN $\beta$ を添加すると、強い抗腫瘍効果と抗ウイルス作用が見られた。一方TNF $\alpha$ ではウイルス複製の活性化と、上皮の浸潤促進が観察された。また、HPVのE7が分化を抑制し、同時に発現させたE4はその効果を打ち消すことが示された。また、HPVのE4、E5、E6、E7遺伝子は三次元培養された角化細胞でのHPVゲノム維持に関わらないことがわかった。また、間質細胞として用いた繊維芽細胞でRas経路下流の活性化が生じると、上皮組織の悪性形質が助長されることが分かった。

2) マウス実験ではLacE7の経口投与がGST-E7筋注よりも10倍以上多い粘膜型E7-CTLを誘導した。東京大学産婦人科で、HPV16型陽性の前がん病変患者にLacE7を経口投与する第I/IIa相臨床試験を進めた。一部の被験者にE7-CTLの誘導がみられた。これまで重篤な副作用は無く、ワクチンの至適量を決めるデータの取得をめざしている。一方、HPV16型によって生じたCIN3患者では、粘膜型E7-CTLが多いと病変が退縮する傾向があった。

3) ロシュ社の次世代シーケンサーGS FLXを用いて、1回のシーケンシングで、 $\sim 4 \times 10^8$ 塩基(平均400塩基長の配列を $10^6$ 種類)のHCV塩基配列情報を取得するシステムをつくった。大量の配列情報から特定の領域の情報のみを抽出し、その領域の変異配列の種類と組成を明らかにする解析ツールを作った。これらの解析システムでIFN耐性HCV慢性肝炎患者の血清0.2ml中に存在するHCVゲノムを調べた。IFN治療前には4740コピーのHCVゲノムが存在したが、治療1週間後には447コピーに減少していた。NS5A領域の塩基配列を調べると、治療前に多数を占めた準種は治療後に消失し、異なる準種が多数を占めていた。患者体内のHCV準種は大部分がIFN感受性で、少量のIFN耐性準種

が治療に抵抗する可能性が示唆された。

NS5A C末端側のセリンクラスターをアラニンに置換すると、RNA複製が変わらず、ウイルス粒子産生が1/10以下に低下した。このセリンクラスターを3種類のセリンスレオニンキナーゼがリン酸化しHCV産生調節に関与することを見出した。このうちCasein kinase 2はすでにNS5Aリン酸化活性が報告されているが、他の2種類はHCV生活環との関連が初めて示された。

C型慢性肝炎患者MDCにおけるTLR2、TLR4、RIG-I、MyD88、IPS-1の発現は非感染者より亢進し、TRIF、TRAF6の発現は低下していた。TLR3アゴニスト刺激によるMDCのIFN- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12p70の産生量は低かった。NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の前処理により、TRIF、TRAF6の発現は増加し、C型慢性肝炎患者MDCのサイトカイン産生能が回復した。HCV replicon複製細胞等でHCVの複製に伴いIDOが発現した。HCV感染者、非感染者のDCを炎症性サイトカインで刺激すると、トリプトファンをキヌレニンに分解する機能的なIDOが誘導された。HCV感染者由来のIDO発現DCは、非感染者と比べて、より強く制御性T細胞を誘導し、これはIDO阻害剤である1-MTで回復した。

4) 初回献血者のHBs抗原、HBc抗体ならびにHCV抗体の陽性率は年毎に低下傾向を示した。16歳初回献血者のHBs抗原陽性率の調査から、「B型肝炎の母子感染防止対策」の効果が確認された。HTLV-1抗体は明確な低下傾向が認められない。しかし福岡県の10歳代の初回献血者では10年間で陽性率が半減しているのに対し、関東地方の1都3県では陽性率が全く低下していなかった。平成11年に導入したミニプール核酸増幅検査(NAT)により、輸血によるHBV、HCV、HIV感染は大幅に減少した。平成12、16年のプールサイズの縮小と、平成20年の検査機器更新に伴う検体量の $200 \mu\text{l}$ から $850 \mu\text{l}$ への増加で検出感度が向上したが、平成20年には4例の輸血後HBV感染が確認された。

#### D. 考察

1) 第二世代HPVワクチン抗原で誘導される抗体は、HPVが感染細胞内で脱殻するのを妨げる。エピトープのアミノ酸配列がきわめて良く似ているので、全ての高リスクHPVの感染を防ぐ

ワクチンとなると期待できる。製薬会社と協力しながら臨床試験を行う段階にきている。L1/L2 キャプシド ELISA は、被験者の免疫応答を調べる実用的な測定系となる。

我が国で流行している HPV 型の正確な把握はワクチン戦略の基盤情報となる。複数の HPV 型に感染している女性が少なくとも 30%以上存在することは、従来の常識と異なる。高頻度で検出された型も異なり、検出方法の改良によって感染実態に近づいたと思われる。

構築した表皮培養モデル、In vitro での HPV DNA 複製系は、宿主の分化に連動した HPV 増殖を阻害する抗ウイルス剤のスクリーニング、効果の評価及び作用機構の解明に役立つ。

2) HPV16 型陽性の CIN 2、3 患者では、頸管部に高いレベルの E7-CTL を持つと自然治癒する傾向があった。これはワクチンで E7-CTL を効率よく誘導すれば CIN2、3 を治療できる可能性を示している。HPV16 型 E7 蛋白質を提示している乳酸菌を用いた経口型 HPV 治療ワクチン臨床試験では、低用量でも E7-CTL の誘導がみられたので、用量を上げれば効果が確認できると期待できる。

3) IFN 治療に耐性の HCV 準種の存在が示唆された。今後、解析症例を増やして確認する必要がある。

NS5A リン酸化を介した HCV 複製、粒子形成機構の詳細を明らかにすることにより新たな創薬標的が見出されるものと期待される。

HCV 感染が直接的、間接的に IDO を誘導し、制御性 T 細胞の誘導を介して免疫病態に関与する可能性がある。免疫療法を考える基盤情報となる。

4) ゲノムを検出する核酸増幅検査の高感度化は「すり抜け」防止に役立っているが、未だ完全ではない。

#### E. 結論

- 1) 次世代 HPV ワクチンは臨床試験に必要なデータと周辺技術が整いつつある。また、最新の技術で HPV サーベイランスを行う必要がある。
- 2) HPV E7 蛋白質を表面に提示する乳酸菌死菌の経口投与による CIN3 治療の有効性は、高用量を用いた臨床試験で明らかになる。(川名)
- 3) HCV 慢性肝炎患者体内の HCV 準種の網羅的な解析が可能になり、今後これまで解析されなかった

低レベル準種の役割が明らかにされる。また、HCV 増殖素過程の詳細な解析によって、抗 HCV 薬の標的となりうる反応が明らかになりつつある。製薬会社への情報提供を進める。

6) 献血者のウイルスマーカー陽性率の動向を調査することは、輸血用血液の安全性や献血者スクリーニングの有効性をモニタリングする上で重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

別紙に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

「粘膜指向性ヒトパピローマウイルス群の感染予防ワクチン抗原」出願中  
識別番号 11000010 (神田)

## 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii Y, Kondo K, Matsumoto T, Tanaka K, Shinkai-Ouchi F, Hagiwara K, Kanda T.	Thiol-reactive reagents inhibits intracellular trafficking of human papillomavirus type 16 pseudovirions by binding to cysteine residues of major capsid protein L1.	Viol J.	4	110	2007
Sato K, Takeuchi T, Kukimoto I, Mori S, Yasugi T, Yano T, Taketani Y, Kanda T.	Human papillomavirus type 16 P670 promoter is negatively regulated by CCAAT displacement protein.	Virus Genes.	35	473-481	2007
Kondo K, Ochi H, Matsumoto T, Yoshikawa H, Kanda T.	Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes.	J. Med. Virol.	80	841-846	2008
Kawana K, Quayle AJ, Ficarra M, Ibane JA, Shen L, Kawana Y, Yang H, Marrero L, Yavagal S, Greene SJ, Zhang YX, Pyles RB, Blumberg RS, Schust DJ.	CD1d degradation in Chlamydia trachomatis-infected epithelial cells is the result of both cellular and chlamydial proteasomal activity.	J. Biol. Chem.	282	7368-7375	2007
Inman D, Kawana K, Schust D, Lininger R, Young S.	Cyclic regulation of T-Bet and GATA-3 in human endometrium.	Reprod Sci.	15	83-90	2008
Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Miyamura T, Suzuki T, Koike K, Matsuura Y.	Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis.	Proc Natl Acad Sci U S A.	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, Matsuura Y.	Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines.	J. Virol.	81	8953-8966	2007
Mori Y, Yamashita T, Tanaka Y, Tsuda Y, Abe T, Moriishi K, Matsuura Y.	Processing of capsid protein by cathepsin L plays a crucial role in replication of 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 AH, Whitt MA, Matsuura Y.	Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding hepatitis C virus envelope proteins.	J. Virol.	81	8601-8612	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto M, Uematsu S, Okamoto T, Matsuura Y, Sato S, Kumar H, Satoh T, Saitoh T, Takeda K, Ishii KJ, Takeuchi O, Kawai T, Akira S.	Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency.	J. Exp. Med.	204	2233-2239	2007
Moriishi K, Matsuura Y.	Host factors involved in the replication of hepatitis C virus.	Rev. Med. Virol.	17	343-354	2007
Suzuki T, Ishii K, Aizaki H, Wakita T.	Hepatitis C viral life cycle.	Adv Drug Deliv Rev.	59	1200-1212	2007
Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T.	Molecular biology of hepatitis C virus.	J. Gastroenterol.	42	411-423	2007
Ishii K, Iijima S, Kimura N, Lee YJ, Ageyama N, Yagi S, Yamaguchi K, Maki N, Mori K, Yoshizaki S, Machida S, Suzuki T, Iwata N, Sata T, Terao K, Miyamura T, Akari H.	GBV-B as a pleiotropic virus: distribution of GBV-B in extrahepatic tissues in vivo.	Microbes Infect.	9	515-521	2007
Murayama A, Date T, Morikawa K, Akazawa D, Miyamoto M, Kaga M, Ishii K, Suzuki T, Kato T, Mizokami M, Wakita T.	The NS3 helicase and NS5B-to-3'X regions are important for efficient hepatitis C virus strain JFH-1 replication in Huh7 cells.	J. Virol.	81	8030-8040	2007
Inoue Y, Murakami K, Hmwe SS, Aizaki H, Suzuki T.	Transcriptomic comparison of human hepatoma Huh-7 cell clones with different hepatitis C virus replication efficiencies.	Jpn. J. Infect. Dis.	60	173-178	2007
Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T.	Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system.	J. Virol. Methods.	148	174-181	2008
Dansako H, Ikeda M, Kato N.	Limited suppression of the interferon-beta production by hepatitis C virus serine protease in cultured human hepatocytes.	FEBS J.	274	4161-4176	2007
Ikeda M, Kato N.	Modulation of host metabolism as a target of new antivirals.	Adv. Drug Deliv. Rev.	59	1277-1289	2007



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ariumi Y, Kuroki M, Abe K, Dansako H, Ikeda M, Wakita T, Kato N.	DDX3 DEAD-box RNA helicase is required for hepatitis C virus RNA replication.	J. Virol.	81	13922-13926	2007
Yano M, Ikeda M, Abe K, Dansako H, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N.	Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture.	Antimicrob. Agents. Chemother.	51	2016-2027	2007
Abe K, Ikeda M, Ariumi Y, Dansako H, Kato N.	Serum-free cell culture system supplemented with lipid-rich albumin for hepatitis C virus (strain O of genotype 1b) replication.	Virus Res.	125	162-168	2007
Abe K, Ikeda M, Dansako H, Naka K, Kato N.	Cell culture-adaptive NS3 mutations required for the robust replication of genome-length hepatitis C virus RNA.	Virus Res.	125	88-97	2007
Peng LF, Kim SS, Matchacheep S, Lei X, Su S, Lin W, Runguphan W, Choe WH, Sakamoto N, Ikeda M, Kato N, Beeler AB, Porco JA Jr, Schreiber SL, Chung RT.	Identification of novel epoxide inhibitors of hepatitis C virus replication using a high-throughput screen.	Antimicrob. Agents. Chemother.	51	3756-3759	2007
Abe K, Nozaki A, Tamura K, Ikeda M, Naka K, Dansako H, Hoshino HO, Tanaka K, Kato N.	Tandem repeats of lactoferrin-derived anti-hepatitis C virus peptide enhance antiviral activity in cultured human hepatocytes.	Microbiol. Immunol.	51	117-125	2007
Itose I, Kanto T, Inoue M, Miyazaki M, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Oze T, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Katayama K, Kato M, Hayashi N.	Involvement of dendritic cell frequency and function in virological relapse in pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients.	J. Med. Virol.	79	511-521	2007
Kanto T, Hayashi N.	Innate immunity in hepatitis C virus infection: Interplay among dendritic cells, natural killer cells and natural killer T cells.	Hepatol. Res.	37	S319-S326	2007
Miyatake H, Kanto T, Inoue M, Sakakibara M, Kaimori A, Yakushijin T, Itose I, Miyazaki M, Kuzushita N, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.	Impaired ability of interferon-alpha-primed dendritic cells to stimulate Th1-type CD4 T-cell response in chronic hepatitis C virus infection.	J. Viral. Hepat.	14	404-412	2007
Takehara T, Uemura A, Tatsumi T, Suzuki T, Kimura R, Shiotani A, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.	Natural killer cell-mediated ablation of metastatic liver tumors by hydrodynamic injection of IFNalpha gene to mice.	Int. J. Cancer.	120	1252-1260	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakaki M, Hiroishi K, Baba T, Ito T, Hirayama Y, Saito K, Tonoike T, Kushima M, Imawari M.	Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis.	Hepatol. Res.	38	354-361	2008
Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, Sato K, Asamiya Y, Eguchi A, Iwasaki T, Matsuda N, Kikuchi K, Ikebe N, Miwa N, Kimata N, Uchida K, Uchida S, Nitta K, Akiba T.	Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan.	Clin Exp Nephrol.	12	53-57	2008
Uchida S, Tadokoro K.	Positivity rate of hepatitis B surface antigen in 16-year-old first-time blood donors: effectiveness of immunoprophylaxis with hepatitis B vaccine and immunoglobulin in newborn infants with mothers positive	Jpn. J. Infect. Dis.	61	94	2008
Ochi H, Kondo K, Matsumoto K, Oki A, Yasugi T, Furuta R, Hirai Y, Yoshikawa H, Kanda T.	Neutralizing antibodies against human papillomavirus types 16, 18, 31, 52, and 58 in serum samples from women in Japan with low-grade cervical intraepithelial neoplasia.	Clin Vaccine Immunol.	15	1536-1540	2008
Kanda T, Kondo K.	Development of an HPV vaccine for a broad spectrum of high-risk types.	Hum Vaccin.	5	43-45	2009
Kukimoto I, Mori S, Sato H, Takeuchi T, Kanda T.	Transcription factor human Skn-1a enhances replication of human papillomavirus DNA through the direct binding to two sites near the viral replication origin.	FEBS J.	275	3123-3135	2008
Kawana K, Matsumoto J, Miura S, Shen L, Kawana Y, Nagamatsu T, Yasugi T, Fujii T, Yang H, Quayle AJ, Taketani Y, Schust DJ.	Expression of CD1d and ligand-induced cytokine production are tissue specific in mucosal epithelia of the human lower reproductive tract.	Infect Immun.	76	3011-3018	2008
Matsumoto J, Kawana K, Nagamatsu T, Schust DJ, Fujii T, Sato H, Hyodo H, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y.	Expression of surface CD1d in the extravillous trophoblast cells of early gestational placenta is downregulated in a manner dependent on trophoblast differentiation.	Biochem Biophys Res Commun.	371	236-241	2008
Tomio A, Schust DJ, Kawana K, Yasugi T, Kawana Y, Mahalingaiah S, Fujii T, Taketani Y.	Prolactin can modulate CD4+ T-cell response through receptor-mediated alterations in the expression of T-bet.	Immunol Cell Biol.	86	616-621	2008
Yoshida S, Kajitani N, Satsuka A, Nakamura H, Sakai H.	Ras modifies proliferation and invasiveness of cells expressing human papillomavirus oncoproteins.	J Virol.	82	8820-8827	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamoto K, Mori Y, Komoda Y, Okamoto T, Okochi M, Takeda M, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y.	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, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, 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, Nishijima M, Hanada K, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.	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, Matsuura Y.	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, Matsuura Y.	Human butyrate-induced transcript 1 interacts with hepatitis C virus NS5A and regulates viral replication.	J Virol.	82	2631-2641	2008
Suzuki R, Moriishi K, Fukuda K, Shirakura M, Ishii K, Shoji I, Wakita T, Miyamura T, Matsuura Y, Suzuki T.	Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by two distinct mechanisms: a ubiquitin-dependent mechanism and a ubiquitin-independent but PA28gamma-dependent mechanism.	J Virol.	83	2389-2392	2009
Nitahara-Kasahara Y, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Sato S, Suzuki T, Murakami K, Wakita T, Hanada K, Miyamura T, Nishijima M.	Cellular vimentin content regulates the protein level of hepatitis C virus core protein and the hepatitis C virus production in cultured cells.	Virology	383	319-327	2009
Akazawa D, Date T, Morikawa K, Murayama A, Omi N, Takahashi H, Nakamura N, Ishii K, Suzuki T, Mizokami M, Mochizuki H, Wakita T.	Characterization of infectious hepatitis C virus from liver-derived cell lines.	Biochem Biophys Res Commun.	377	747-751	2008
Murakami K, Kimura T, Osaki M, Ishii K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Shoji I.	Virological characterization of the hepatitis C virus JFH-1 strain in lymphocytic cell lines.	J Gen Virol.	89	1587-1592	2008
Ishii K, Murakami K, Hmwe SS, Zhang B, Li J, Shirakura M, Morikawa K, Suzuki R, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.	Trans-encapsidation of hepatitis C virus subgenomic replicon RNA with viral structure proteins.	Biochem Biophys Res Commun.	371	446-450	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Omata K, Suzuki R, Masaki T, Miyamura T, Satoh T, Suzuki T.	Identification and characterization of the human inhibitor of caspase-activated DNase gene promoter.	Apoptosis.	13	929-937	2008
Kuroki M, Ariumi Y, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Kato N.	Arsenic trioxide inhibits hepatitis C virus RNA replication through modulation of the glutathione redox system and oxidative stress.	J Virol.	83	2338-2348	2009
Ariumi Y, Kuroki M, Dansako H, Abe K, Ikeda M, Wakita T, Kato N.	The DNA damage sensors ataxia-telangiectasia mutated kinase and checkpoint kinase 2 are required for hepatitis C virus RNA replication.	J Virol.	82	9639-9646	2008
Dansako H, Ikeda M, Abe K, Mori K, Takemoto K, Ariumi Y, Kato N.	A new living cell-based assay system for monitoring genome-length hepatitis C virus RNA replication.	Virus Res.	137	72-79	2008
Mori K, Abe K, Dansako H, Ariumi Y, Ikeda M, Kato N.	New efficient replication system with hepatitis C virus genome derived from a patient with acute hepatitis C.	Biochem Biophys Res Commun.	371	104-109	2008
Ando M, Korenaga M, Hino K, Ikeda M, Kato N, Nishina S, Hidaka I, Sakaida I.	Mitochondrial electron transport inhibition in full genomic hepatitis C virus replicon cells is restored by reducing viral replication.	Liver Int.	28	1158-1166	2008
Hirano K, Ichikawa T, Nakao K, Matsumoto A, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Ikeda M, Yamasaki H, Kato N, Kanematsu T, Ishii N, Eguchi K.	Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporin a, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells.	Liver Transpl.	14	292-298	2008
Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Tada S, Kumagai N, Kato N, Shimotohno K, Hibi T.	Possible molecular mechanism of the relationship between NS5B polymorphisms and early clearance of hepatitis C virus during interferon plus ribavirin treatment.	J Med Virol.	80	632-639	2008
Miyazaki M, Kanto T, Inoue M, Itose I, Miyatake H, Sakakibara M, Yakushijin T, Kakita N, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.	Impaired cytokine response in myeloid dendritic cells in chronic hepatitis C virus infection regardless of enhanced expression of Toll-like receptors and retinoic acid inducible gene-1.	J Med Virol.	80	980-988	2008
Yamaguchi S, Tatsumi T, Takehara T, Sasakawa A, Hikita H, Kohga K, Uemura A, Sakamori R, Ohkawa K, Hayashi N.	Dendritic cell-based vaccines suppress metastatic liver tumor via activation of local innate and acquired immunity.	Cancer Immunol Immunother.	57	1861-1869	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H.	Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003.	Ann Intern Med.	148	820-826	2008
Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Ohkawa K, Miyagi T, Hiramatsu N, Kanto T, Kasugai T, Katayama K, Kato M, Hayashi N.	Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma.	Cancer Sci.	99	1643-1649	2008
Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Sasakawa A, Yamamoto M, Fujita Y, Miyagi T, Ohkawa K, Hayashi N.	Decreased expressions of CD1d molecule on liver dendritic cells in subcutaneous tumor bearing mice.	J Hepatol.	49	779-786	2008
Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N.	Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	38	52-59	2008
Kanada A, Takehara T, Ohkawa K, Kato M, Tatsumi T, Miyagi T, Sakamori R, Yamaguchi S, Uemura A, Kohga K, Sasakawa A, Hikita H, Kawamura K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.	Early emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus in a patient with hepatitis B virus/human immunodeficiency virus coinfection.	Hepatol Res.	38	622-628	2008
Kondo, K., Ishii, Y., Mori, S., Shimabukuro, S., Yoshikawa, H., Kanda, T.	Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions.	Virology	394	259-265	2009
Sato, H., Matsuo, R.K., Ishii, Y., Mori, S., Nakahara, T., Ouchi, F.S., Kawana, K., Fujii, T., Taketani, Y., Kanda, T., Kukimoto, I.	Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA.	Biochem Biophys Res Commun.	387	525-530	2009
Kawana K, Yasugi T, Taketani Y	Human papillomavirus vaccines: current issues and future: Review.	Indian J Med Res.	130	341-347	2009
Iwasawa Y, Fujii T, Nagamatsu T, Kawana K, Okudaira S, Miura S, Matsumoto J, Tomio A, Hyodo H, Yamashita T, Oda K, Kozuma S, Aoki J, Yatomi Y, Taketani Y	Expression of autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, in human placenta.	Am J Reprod Immunol.	62	90-95	2009
Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraike H, Hiraike-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y.	The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas.	Br J Cancer	101	145-148	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Huang Z, Hyodo H, Fujii T, Nagamatsu T, Matsumoto J, Kawana K, Yamashita T, Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y	Effect of progesterone on HLA-E gene expression in JEG-3 choriocarcinoma cell line.	Am J Reprod Immunol.	61	221-226	2009
Satsuka, A., Yoshida, S., Kajitani, N., Nakamura, H., Sakai, H.	A novel human papillomavirus type18 replicon and its application in screening the anti-viral effects of cytokines.	Cancer Sci.	101	536-542	2010
Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MMC, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T	Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein.	J Virol.	83	5137-5147	2009
Kukihara H, Moriishi K, Taguwa S, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Fukuhara T, Taketomi A, Maehara Y, Matsuura Y	Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation.	J Virol.	83	7959-7969	2009
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.	Hepatology	50	378-386	2009
Taguwa S, Kambara H, Omori H, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Yoshimori T, Moriishi K, Matsuura Y.	Cochaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway.	J Virol.	83	10427-10436	2009
Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, Hotta H, Miyamura T, Shoji I	Identification of Annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation.	J Cell Biochem.	16	1123-1135	2009
Murakami Y, Noguchi K, Yamagoe S, Suzuki T, Wakita T, Fukasawa H	Identification of bisindolylmaleimides and indolocarbazoles as inhibitors of HCV replication by tube-capture-RT-PCR.	Antiviral Res.	83	112-117	2009
Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K	Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells.	Am J Pathol.	175	1515-1524	2009
Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T	Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes.	J Clin Microbiol.	47	4141-4143	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T	Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin.	Antiviral Res.	85	520-524	2010
Kohga K, Takehara T, Tatsumi T, Miyagi T, Ishida H, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.	Anticancer chemotherapy inhibits MHC class I-related chain a ectodomain shedding by downregulating ADAM10 expression in hepatocellular carcinoma.	Cancer Res.	69	8050-8057	2009
Hikita H, Takehara T, Kodama T, Shimizu S, Hosui A, Miyagi T, Tatsumi T, Ishida H, Ohkawa K, Li W, Kanto T, Hiramatsu N, Hennighausen L, Yin XM, Hayashi N.	BH3-only protein Bid participates in the Bcl-2 network in healthy liver cells.	Hepatology	50	1972-1980	2009
Uemura, A., Takehara, T., Miyagi, T., Suzuki, T., Tatsumi, T., Ohkawa, K., Kanto, T., Hiramatsu, N., Hayashi, N.	Natural killer cell is a major producer of interferon gamma that is critical for the IL-12-induced anti-tumor effect in mice.	Cancer Immunol Immunother.	59	453-463	2010
Sasakawa, A., Tatsumi, T., Takehara, T., Yamaguchi, S., Yamamoto, M., Ohkawa, K., Miyagi, T., Hayashi, N.	Activated liver dendritic cells generate strong acquired immunity in alpha-galactosylceramide treatment.	J Hepatol.	50	1155-1162	2009
Oze, T., Hiramatsu, N., Yakushijin, T., Kurokawa, M., Igura, T., Mochizuki, K., Imanaka, K., Yamada, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Tamura, S., Yoshihara, H., Hayashi, E., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Ohkawa, K., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T., Hayashi, N.	Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin.	J Viral Hepat.	16	578-585	2009
Ohkawa, K., Takehara, T., Kato, M., Kanada, A., Deguchi, M., Kagita, M., Hikita, H., Sasakawa, A., Kohga, K., Uemura, A., Sakamori, R., Yamaguchi, S., Miyagi, T., Ishida, H., Tatsumi, T., Hayashi, N.	Mutations associated with the therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil added to lamivudine in patients resistant to lamivudine with type B chronic hepatitis.	J Med Virol.	81	798-806	2009
Nakamoto, T., Murayama, Y., Oritani, K., Boucheix, C., Rubinstein, E., Nishida, M., Katsube, F., Watabe, K., Kiso, S., Tsutsui, S., Tamura, S., Shinomura, Y., Hayashi, N.	A novel therapeutic strategy with anti-CD9 antibody in gastric cancers.	J Gastroenterol	44	889-896	2009
Moriwaki, K., Noda, K., Furukawa, Y., Ohshima, K., Uchiyama, A., Nakagawa, T., Taniguchi, N., Daigo, Y., Nakamura, Y., Hayashi, N., Mivoshi E.	Deficiency of GMDS leads to escape from NK cell-mediated tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling.	Gastroenterology	137	188-198	2009
Kurokawa, M., Hiramatsu, N., Oze, T., Mochizuki, K., Yakushijin, T., Kurashige, N., Inoue, Y., Igura, T., Imanaka, K., Yamada, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Yoshihara, H., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Kiso, S., Kanto, T., Takehara, T., Kasahara, A., Hayashi, N.	Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis.	Hepatol Res.	39	432-438	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurashige, N., Hiramatsu, N., Ohkawa, K., Yakushijin, T., Kiso, S., Kanto, T., Takehara, T., Kasahara, A., Doi, Y., Yamada, A., Oshita, M., Mita, E., Hagiwara, H., Nagase, T., Yoshihara, H., Hayashi, E., Imai, Y., Kato, M., Kashiwara, T., Hayashi, N.	Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	J Gastroenterol	44	601-607	2009
Kurashige, N., Ohkawa, K., Hiramatsu, N., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Oze, T., Kiso, S., Kanto, T., Takehara, T., Kasahara, A., Doi, Y., Yamada, A., Fukuda, K., Oshita, M., Mita, E., Fukui, H., Nagase, T., Yoshihara, H., Imai, Y., Kato, M., Kashiwara, T., Hayashi, N.	Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance.	J Gastroenterol	44	864-870	2009
Kamada, Y., Yoshida, Y., Saji, Y., Fukushima, J., Tamura, S., Kiso, S., Hayashi, N.	Transplantation of basic fibroblast growth factor-pretreated adipose tissue-derived stromal cells enhances regression of liver fibrosis in mice.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	296	G157-167	2009
Itose, I., Kanto, T., Kakita, N., Takebe, S., Inoue, M., Higashitani, K., Miyazaki, M., Miyatake, H., Sakakibara, M., Hiramatsu, N., Takehara, T., Kasahara, A., Hayashi, N.	Enhanced ability of regulatory T cells in chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels than those with active hepatitis.	J Viral Hepat.	16	844-852	2009
Ishii, S., Tsuji, S., Tsujii, M., Nishida, T., Watabe, K., Iijima, H., Takehara, T., Kawano, S., Hayashi, N.	Restoration of gut motility in Kit-deficient mice by bone marrow transplantation.	J Gastroenterol	44	834-841	2009
Inoue, Y., Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Mochizuki, K., Hagiwara, H., Oshita, M., Mita, E., Fukui, H., Inada, M., Tamura, S., Yoshihara, H., Hayashi, E., Inoue, A., Imai, Y., Kato, M., Miyagi, T., Hoshui, A., Ishida, H., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T., Hayashi, N.	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.	J Viral Hepat.	17	336-344	2010
Imai, Y., Tamura, S., Tanaka, H., Hiramatsu, N., Kiso, S., Doi, Y., Inada, M., Nagase, T., Kitada, T., Imanaka, K., Fukuda, K., Takehara, T., Kasahara, A., Hayashi, N.	Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders.	J Viral Hepat.	17	185-191	2010
Hiramatsu, N., Oze, T., Yakushijin, T., Inoue, Y., Igura, T., Mochizuki, K., Imanaka, K., Kaneko, A., Oshita, M., Hagiwara, H., Mita, E., Nagase, T., Ito, T., Inui, Y., Hijioka, T., Katayama, K., Tamura, S., Yoshihara, H., Imai, Y., Kato, M., Yoshida, Y., Tatsumi, T., Ohkawa, K., Kiso, S., Kanto, T., Kasahara, A., Takehara, T., Hayashi, N.	Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin.	J Viral Hepat.	16	586-594	2009
Hikita, H., Takehara, T., Shimizu, S., Kodama, T., Li, W., Miyagi, T., Hosui, A., Ishida, H., Ohkawa, K., Kanto, T., Hiramatsu, N., Yin, X. M., Hennighausen, L., Tatsumi, T., Hayashi, N.	Mcl-1 and Bcl-xL cooperatively maintain integrity of hepatocytes in developing and adult murine liver.	Hepatology	50	1217-1226	2009
Fukushima, J., Kamada, Y., Matsumoto, H., Yoshida, Y., Ezaki, H., Takemura, T., Saji, Y., Igura, T., Tsutsui, S., Kihara, S., Funahashi, T., Shimomura, I., Tamura, S., Kiso, S., Hayashi, N.	Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization.	Hepatol Res.	39	724-738	2009



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ezaki, H., Yoshida, Y., Saji, Y., Takemura, T., Fukushima, J., Matsumoto, H., Kamada, Y., Wada, A., Igura, T., Kihara, S., Funahashi, T., Shimomura, I., Tamura, S., Kiso, S., Hayashi, N.	Delayed liver regeneration after partial hepatectomy in adiponectin knockout mice.	Biochem Biophys Res Commun.	378	68-72	2009
Kato N, Mori K, Abe K, Dansako H, Kuroki M, Ariumi Y, Wakita T, Ikeda M	Efficient replication systems for hepatitis C virus using a new human hepatoma cell line.	Virus Res.	146	41-50	2009
Abe K, Ikeda M, Ariumi Y, Dansako H, Wakita T, Kato N	HCV genotype 1b chimeric replicon with NS5B of JFH-1 exhibited resistance to cyclosporine A.	Arch Virol.	154	1671-1677	2009
Matsumoto A, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Hirano K, Fujimoto M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Yamasaki H, Ikeda M, Kato N, Euchi K	Interferon-alpha-induced mTOR activation is an anti-hepatitis C virus signal via the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-independent pathway.	J Gastroenterol	44	856-863	2009
Yano M, Ikeda M, Abe K, Kawai Y, Kuroki M, Mori K, Dansako H, Ariumi Y, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N	Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase.	Hepatology	50	678-688	2009
Ikeda M, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, Kato N	Oncostatin M synergistically inhibits HCV RNA replication in combination with interferon-a.	FEBS Lett.	583	1434-1438	2009
Dansako H, Ikeda M, Ariumi Y, Wakita T, Kato N	Double-stranded RNA- induced interferon-beta and inflammatory cytokine production modulated by hepatitis C virus serine proteases derived from patients with hepatic diseases.	Arch Virol.	154	801-810	2009
Bender H, Wiesinger MY, Nordhoff C, Schoenherr C, Haan C, Ludwig S, Weiskirchen R, Kato N, Heinrich PC, Haan S	Interleukin-27 displays interferon-like functions in human hepatoma cells and hepatocytes.	Hepatology	50	585-591	2009
Kawai Y, Ikeda M, Abe K, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Yamamoto K, Kato N	Development of an HCV relapse model using genome-length HCV RNA harboring cells possessing the IFN-a-resistance phenotype.	Hepatol Res.	39	898-909	2009
Vollmer S, Kappler V, Kaczor J, Flügel D, Rolvering C, Kato N, Kietzmann T, Behrmann I, Haan C.	Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ is upregulated by Oncostatin M and participates in Oncostatin M signaling.	Hepatology	50	253-260	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimura G, Ikeda M, Mori K, Nakazawa T, Ariumi Y, Dansako H, Kato N	Replicons from genotype 1b HCV-positive sera exhibit diverse sensitivities to anti-HCV reagents.	Antiviral Res.	82	42-50	2009
Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, Kato N, Ide Y, Shoji I, Hotta H	HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters.	J Hepatol.	50	883-894	2009
A Yoshikawa, K Suzuki, A Abe, T Tanaka, K Yamaguchi, T Tanaka, Y Ishikawa, K Minegishi, Y Gotanda, H Yugi, S Uchida, M Satake, K Tadokoro	Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors.	Transfus Med.	19	172-179	2009
N. Onuki, K. Matsumoto, T. Satoh, A. Oki, S. Okada, T. Minaguchi, H. Ochi, S. Nakao, K. Someya, N. Yamada, H. Hamada, H. Yoshikawa	Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer.	Cancer Sci.	100	1312-1316	2009

