

STAT1 抗体にてウェスタンブロット解析を行った。対照として、IFN- γ (50 IU/ml)で30分処理した細胞を用いた。

(2) 第2世代の全長 HCV RNA 複製細胞の作成とそれらを用いた IFN 感受性試験

第2世代の全長 HCV RNA 複製細胞を作成するために、O2 細胞と O2r 細胞を IFN- γ (1000 IU/ml)で処理して、それぞれの細胞から全長 HCV RNA を排除した治療細胞 (O2c と O2rc)を作成した。

O2c 細胞と O2rc 細胞 (それぞれ 8×10^6 個)に O2 細胞と O2r 細胞由来の Total RNA (RNeasy extraction kit により調製した 100 μ g)をエレクトロポレーション法により導入した。培養2日後に、G418 選択を開始し、約3週間後に G418 耐性コロニーをプールした。得られた細胞について、前項の O2 細胞や O2r 細胞で示したような条件で、IFN- α 応答性 (STAT1 のリン酸化)を調べた。また、得られた細胞と O2 細胞および O2r 細胞 (それぞれ 2×10^4)を 10 cm プレートに播き、IFN- α (50 IU/ml)で約3週間処理する感受性試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては、実験及び解析に用いた材料は全てこれまでに確立されているものであり、本年度の研究にはヒトの臨床材料を用いたものがない。そのために倫理面への特段の配慮はなかった。但し、実験に使用した細胞および核酸については蒸気滅菌を施した後に廃棄した。

C. 研究結果

(1) IFN- α 感受性および抵抗性細胞由来の HCV ゲノムと IFN- α 応答性の比較解析

O2 細胞と O2r 細胞由来の HCV ゲノムの 5'~NS2 領域を RT-PCR 法により増幅した。それぞれの増幅産物をプラスミドにクローニングしてランダムに選別した10クローン

についてそれらの塩基配列を決定した。両細胞から得られたこの領域の塩基配列や推定アミノ酸配列を比較しても、NS3-5B 領域で昨年報告したように、IFN- α 抵抗性に強く相関する箇所を見出すことは出来なかった。しかしながら、塩基配列および推定アミノ酸配列をもとに作成した系統樹解析では、昨年 NS3-5B 領域で観察されたように、IFN- α 抵抗性細胞より得られたクローンの大部分が、1つの独立した遺伝的クラスターを形成することが分かった。

細胞の IFN- α 応答性について、pSTAT1 のリン酸化状態をウェスタンブロット解析により調べた。その結果、検討した4種類の細胞 (O2, O2c, O2r および O2rc)とも、IFN- α 処理により STAT1 は同程度にリン酸化されることが分かり、細胞間で差は認められなかった。IFN- γ 処理による STAT1 のリン酸化の程度も同程度で細胞間での差は認められなかった。

(2) 第2世代の全長 HCV RNA 複製細胞の作成とそれらを用いた IFN 感受性試験

O2 細胞と O2r 細胞由来の Total RNA を O2c と O2rc 細胞に導入して、第2世代の全長 HCV RNA 複製細胞を作成した。G418 耐性コロニーの出現効率は、それぞれの場合により異なったが、得られた細胞コロニーをまとめてプールして4種類の細胞群を得た。それぞれ、O2.1(O2)、O2.1(O2r)、O2r.1(O2)および O2r.1(O2r)細胞と命名した。O2.1(O2)細胞は O2c 細胞に O2 細胞由来の Total RNA を導入して得られた細胞を示し、O2.1(O2r)細胞は O2c 細胞に O2r 細胞由来の Total RNA を導入して得られたことを示す。

まず、得られた4種類の細胞の IFN- α 応

答性をSTAT1のリン酸化を指標にしてウェスタンブロット解析を行った。その結果、これら4種類の細胞におけるSTAT1のリン酸化の程度には差がないことが分かった。また、対照として用いたIFN- γ 応答性にも差がないことを確認した。このような状態の4種類の細胞とO2細胞およびO2r細胞を用いて、次に、研究方法の項目で示したような条件下でIFN- α に対する感受性試験を行った。

その結果、O2細胞やO2r細胞では相当数のG418耐性のコロニーが得られたが、その数はO2r細胞>O2細胞であった。第2世代のHCV RNA複製細胞については、O2.1(O2)細胞でG418耐性になるコロニー数が極端に少なくなった。他の3種類の細胞では、かなりの数のG418耐性コロニーが出現したが、その数はO2r.1(O2r)>O2.1(O2r)>O2r.1(O2)となり、細胞間で差があることが分かった。

D. 考察

(1) IFN- α 感受性および抵抗性細胞由来のHCVゲノムとIFN- α の比較解析

これまでの研究により全長HCV RNA複製細胞を2年間培養すると、HCVゲノムの多様性が増大し、HCVクローン間ではお互いに0.64~1.05%異なることが明らかになっている。本研究においては、IFN- α 抵抗性になった細胞内で特定の遺伝的背景を持つHCVゲノム集団が複製している可能性を追究した。今回複製に用いたHCVゲノムは11kbと長いことから、2つの領域(5'~NS2とNS3~NS5B)に分けて解析した。NS3~NS5Bまでについては、昨年度報告したように、O2r細胞由来のHCVクローン

にのみ認められるアミノ酸配列は確認出来なかった。しかしながら、系統樹解析を行うと、O2細胞由来のHCVクローン群とは離れた位置にO2r細胞由来のHCVクローンが遺伝的クラスターを作ることが分かった。このような現象は、今年度解析した5'~NS2領域においても顕著に認められたことから、O2r細胞におけるHCVゲノムはO2細胞内のHCVゲノムでは遺伝的にかなりマイナーな分子種であり、かなり均一化していることが示唆された。さらに、STAT1のリン酸化実験においては、O2細胞とO2r細胞ではIFN- α 応答性に差がなかったことから、両細胞におけるIFN- α のシグナル伝達効率に違いはないものと考えられる。従って、HCVゲノムのどこかにIFN感受性を規定する領域の存在が予想されることから、IFN- α により誘導される宿主遺伝子群(ISGs)の発現レベルに差が出ないかどうかについても今後調べる必要がある。

(2) 第2世代の全長HCV RNA複製細胞の作成とそれらを用いたIFN- α 感受性試験

今回作成した4種類の第2世代のHCV RNA複製細胞を用いたIFN感受性試験の結果、IFN- α に抵抗性を示してG418耐性になるコロニー数はO2r.1(O2r)>O2.1(O2r)>O2r.1(O2)>>O2.1(O2)となった。O2r.1(O2r)とO2.1(O2r)を比較すると、IFN- α に対する感受性は細胞側因子が関与していることが示唆されるが、O2r.1(O2r)とO2r.1(O2)を比較すると、今度はHCV RNAの方が関与していることが示唆される。O2細胞とO2r細胞から得られたHCVゲノムの解析では、遺伝的にかなり類似したHCVゲノム集団がO2r細胞に存在したことを合わせて考えると、今回

IFN- α 感受性実験で得られたこのような複雑なパターンは、おそらく IFN- α に対する感受性が宿主側因子とウイルス側因子の両方がかつ様々な割合で効いていることを示しているものと考えられる。今後、第2世代の HCVRNA 複製細胞から得られた IFN- α 抵抗性細胞内で複製している HCV ゲノムや細胞の IFN- α への応答性を詳細に調べていくことにより結論が得られるのではないと思われる。IFN- α 応答性については、STAT1 のリン酸化ばかりでなく、IFN- α により誘導される遺伝子群の発現レベルに差があるかどうかを調べる必要もある。

E. 結論

2年間培養した全長 HCVRNA 複製細胞から得られた IFN- α 抵抗性細胞由来の HCV ゲノムは樹立時由来の HCV ゲノムと比較すると遺伝的系統樹において一群のクラスターを形成していた。

IFN- α 抵抗性細胞由来の Total RNA を治療細胞に再度導入して得られた HCV RNA 複製細胞を用いた IFN 感受性試験により、IFN 抵抗性は HCV 側と宿主側因子の両方が関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) Matsumoto A, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Hirano K, Fujimoto M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Yamasaki H, Ikeda M, Kato N, Eguchi 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).
- 4) 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).
- 5) Ikeda M, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, Kato N. Oncostatin M synergistically inhibits HCV RNA replication in combination with interferon- α . *FEBS Letters* 583: 1434-1438 (2009).
- 6) 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).
- 7) Bender H, Wiesinger MY, Nordhoff C, Schoenherr C, Haan C, Ludwig S, Weiskirchen R, Kato N, Heinrich PC, Haan S. Interleukin-27 displays interferon γ -like functions in human hepatoma cells and hepatocytes. *Hepatology* 50: 585-591 (2009).
 - 8) 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- α -resistance phenotype. *Hepatol. Res.* 39: 898-909 (2009).
 - 9) Vollmer S, Kappler V, Kaczor J, Flügel D, Rolvering C, Kato N, Kietzmann T, Behrmann I, Haan C. Hypoxia-inducible factor 1 α is upregulated by Oncostatin M and participates in Oncostatin M signaling. *Hepatology* 50:253-260 (2009).
 - 10) 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).
 - 11) 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).
 - 12) Kuroki M, Ariumi Y, Ikeda M, Dansako H, Wakita T, Kato N. Arsenic Trioxide Inhibits HCV RNA replication through modulation of the glutathione redox System and oxidative stress. *J. Virol.* 83: 2338-2348 (2009).
2. 学会発表
- 1) 池田 房雄、團迫 浩方、西村 剛、河合 良成、有海 康雄、池田 正徳、高木 章乃夫、岩崎 良章、加藤 宣之、山本 和秀. HCV コア蛋白質のアミノ酸の違いと IFN 応答性との関係についての培養細胞を用いた解析. 第 17 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2009)/ 第 13 回日本肝臓学会大会、京都、2009 年 10 月.
 - 2) 中村 光康、斎藤 英胤、池田 正徳、穂刈 量太、加藤 宣之、日比 紀文. 各種抗酸化剤の C 型肝炎ウイルス複製についての影響. 第 17 回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2009)/ 第 13 回日本肝臓学会大会、京都、2009 年 10 月.
 - 3) Mori K, Ikeda M, Ariumi Y, Dansako H, Kato N. Li23 cell-derived HCV-RNA replicating systems enabling analysis for anti-HCV mechanism of ribavirin. 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, France, October 2009.
 - 4) Ikeda M, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, Kato N. Oncostatin M synergistically inhibits HCV RNA replication in combination with interferon- α . 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, France, October 2009.
 - 5) Nishimura G, Ikeda M, Mori M, Nakazawa T, Ariumi Y, Dansako H, Kato N. Replicons from genotype 1b HCV-positive sera exhibit diverse

sensitivities to anti-HCV reagents.
16th International Meeting on
Hepatitis C Virus and Related Viruses,
Nice, France,
October 2009.

- 6) 森 京子、池田 正徳、有海 康雄、團
迫 浩方、加藤 宣之、リバビリンの抗
HCV 活性を解析評価できる Li23 細胞
由来の HCV-RNA 複製システム。第5
7回日本ウイルス学会学術集会、東京、
2009年10月。
- 7) 池田 正徳、森 京子、有海 康雄、團
迫 浩方、加藤 宣之、オンコスタチン
M はインターフェロンの抗 HCV 活性を
相乗的に増強する。第57回日本ウイ
ルス学会学術集会、東京、2009年10
月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

HBV、HCV 全塩基配列に基づく薬剤耐性機序に関する研究

分担研究者 横須賀 収 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学講座 教授

研究要旨: HCV core 変異は PEG-IFN/RBV 併用治療の効果、肝発癌と関連していたが、その作用機序は不明である。そこで Core70, 91 変異を導入した発現 plasmid を作成し、肝癌細胞株 HepG2 に遺伝子導入し Stable cell line を作成し機能解析を行った。また、近年併用治療効果と関連が報告されている IL28B 遺伝子の rs8099917 の SNP 解析法を検討した。Core 70/91 変異によるインターフェロンおよびサイトカインシグナル伝達に明らかな差異はみられなかった。Real-time PCR による検討では一部のサイトカイン関連遺伝子の発現レベルに違いがみられ、今後更なる検討が必要であると考えられた。また PCR-RFLP 法により IL28B 遺伝子の SNP を簡便に解析する方法を確立した。

A. 研究目的

HCV core 変異は PEG-IFN/RBV 併用治療の効果、肝発癌と関連していたが、その作用機序は不明である。そこで Core70/91 アミノ酸変異が、細胞内 IFN および Cytokine シグナル伝達に与える影響について検討した。

B. 研究方法

Core70, 91 変異を導入した発現 plasmid を作成し、肝癌細胞株 HepG2 に遺伝子導入し Stable cell line を作成した。①各 Cell line の細胞増殖能の検討(MTS assay で評価)、②HCV増殖能の検討(レプリコン細胞に対するコア変異の影響を real-time PCR で評価)、③外因性薬剤刺激に対する反応性の比較(レポーターアッセイ); IFN α /RBV, poly I.C., TNF- α に対する、ISRE, IFN β ,

NF- κ B の活性化を検討、④STAT1 および pSTAT1 の発現を Western blotting により比較検討、⑤Real-time PCR による検討 I; 各 cell line より RNA を抽出、Cytokine 関連遺伝子の発現を real-time RT-PCR にて測定し比較検討した。
また、IL28B 遺伝子の SNP を血清で行う方法を検討した。

C. 研究結果

- ① 各 stable 細胞における細胞増殖能に違いはみられなかった。
- ② 各 stable 細胞の上清添加、あるいはコアを一過性に導入したレプリコン細胞において HCV 増殖能に差はなかった。
- ③ IFN/RBV 投与後の ISRE プロモーター活性、TNF 投与における NF κ B 活性、Poly I.C.投与における IFN β 活性は core 70, 91 変異による明らかな差異を認めなかつ

た。IFN 投与後に pSTAT1 の活性化がみられたが core70, 91 変異による明らかな活性化の違いはみられなかった。

- ④ コア 70,91 変異導入細胞で CHUK と HSPD1 遺伝子の発現低下がみられた。
- ⑤ PCR-RFLP 法を用いた簡便な IL28B 遺伝子の SNP 解析法を確立した。

D. 考察

Core 70/91 変異によりインターフェロン反応性に明らかな差異がみられなかった。Real-time PCR による検討では一部の Cytokine 関連遺伝子の発現レベルに違いがみられた。抽出された個々の遺伝子について今後更なる検討が必要であると考えられた。

E. 結論

今回の検討では Core 70/91 変異によるインターフェロン反応性などに明らかな差異は確認できなかった。今後、IL28B 遺伝子の SNP と遺伝子発現、治療効果との関連を検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1. Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: Recent progress and

perspective. *Cancer Lett.* 2009 Dec 28;286(2):145-53.

- 2. Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Association between mutations in the core region of hepatitis C virus genotype 1 and hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol.* 2009 Oct 23.
- 3. Kanda T, Gauss-Müller V, Cordes S, Tamura R, Okitsu K, Shuang W, Nakamoto S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A virus (HAV) proteinase 3C inhibits HAV IRES-dependent translation and cleaves the polypyrimidine tract-binding protein. *J Viral Hepat.* 2009 Nov 2.
- 4. Yonemitsu Y, Imazeki F, Chiba T, Fukai K, Nagai Y, Miyagi S, Arai M, Aoki R, Miyazaki M, Nakatani Y, Iwama A, Yokosuka O. Distinct expression of polycomb group proteins EZH2 and BMI1 in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 2009 Sep;40(9):1304-11.
- 5. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, Yasui S, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Sakaida I, Okita K, Tanaka E, Omata M, Yokosuka O. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int.* 2009 Jul;29(6):838-45.
- 6. Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N,

- Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Tenney DJ, Omata M. Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2009 Jun;3(2):403-10.
7. Kobashi H, Takaguchi K, Ikeda H, Yokosuka O, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Seriu T, Omata M, Sakaguchi K, Shiratori Y. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naïve, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;24(2):255-61.
8. Nakamoto S, Kanda T, Yonemitsu Y, Arai M, Fujiwara K, Fukai K, Kanai F, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis C amino acid substitutions 70 and 91 in the core coding region by real-time amplification refractory mutation system reverse transcription-polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):872-7.
2. 学会発表
1. 中本晋吾、今関文夫、深井健一、藤原慶一、新井誠人、米満裕、神田達郎、横須賀收. HCVコア aa70、91 変異に関する臨床背景の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸(2009/6/4). 肝臓 50 巻 A70, 2009 年
2. 今関文夫、深井健一、横須賀 收. HBV 変異と病態. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸(2009/6/4). 肝臓 50 巻 A37, 2009 年
3. 今関文夫、中本晋吾、横須賀 收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都(2009/10/14). 肝臓 50 巻 A452, 2009 年
4. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶人、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異の IFN シグナルに与える影響に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都(2009/10/14). 肝臓 50 巻 A516, 2009 年
5. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶人、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異と肝発癌との関連に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都(2009/10/14). 肝臓 50 巻 A559, 2009 年
6. 神田達郎、今関文夫、横須賀收. C 型肝炎ウイルス NS5A によるインターフェロンガンマ産生抑制の検討. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都(2009/10/14) 日本消化器病学会雑誌 106 巻、A555, 2009 年
7. 今関文夫、中本晋吾、横須賀 收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 51 回日本消化器病学会大会

京都(2009/10/14)日本消化器病学会雑誌 106 巻、A629, 2009 年

8. Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, Kanai F, Yokosuka O. Association of hepatitis C virus core mutation with hepatocarcinogenesis. 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Washington DC. (2009/3/24).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
榎本信幸	ウイルス性肝炎の最新の治療と展望	日本内科学会雑誌	99巻3号	499-505	2009
三浦美香, 坂本穰, 榎本信幸	肝炎ウイルスの遺伝子解析 病態・治療効果との関連 C型肝炎ウイルス(HCV)	Medical Practice	27巻1号	65-68	2009
井上泰輔, 榎本信幸	消化器 B型肝炎マーカー	診断と治療	97巻9号	1817-1822	2009
坂本穰, 榎本信幸	C型慢性肝炎の治療法	消化器科	49巻1号	79-84	2009
榎本信幸, 坂本穰, 前川伸哉	C型肝炎 PEG-IFN/Riba治療の治療効果予測	肝・胆・膵	58巻5号	635-640	2009
坂本穰, 榎本信幸	C型肝炎 C型肝炎ウイルス変異に基づく治療戦略	医学のあゆみ	229巻1号	59-63	2010
榎本信幸, 坂本穰	肝・胆・膵 C型慢性肝炎	治療	91 巻 4 月 増刊	962-967	2009
坂本穰, 榎本信幸	遺伝子変異からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測	日本消化器病学会雑誌	106 巻 4 号	485-492	2009
坂本穰, 榎本信幸	治療効果予測とテーラーメイド治療の可能性	消化器の臨床	12 巻 1 号	68-73	2009
前川伸哉, 榎本信幸	C型肝炎に対する新規治療薬剤の開発状況	Virus Report	5 巻 2 号	40-44	2009
坂本穰, 榎本信幸	ウイルスゲノム・ヒトゲノム情報の治療への応用 Interferon sensitivity determining region ISDR	肝・胆・膵	57 巻 5 号	773-779	2009
坂本穰, 榎本信幸	ISDRにより治療効果はどう変わるか?	Progress in Medicine	28 巻 11 号	2647-2651	2009

Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Tanaka H, Enomoto N, Watanabe M.	Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection.	J Gastroenterol.	Jan 30		2010
Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N.	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res.	40(3)	251-60	2010
Enomoto N, Maekawa S	HCV genetic elements determining the early response to peginterferon and ribavirin therapy.	Intervirology.	53(1)	66-9	2010
Nishimura-Sakura i Y, Sakamoto N, Mogushi K, Nagaie S, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka-Fujita M, Onuki-Karakama Y, Suda G, Mishima K, Yamamoto M, Ueyama M, Funaoka Y, Watanabe T, Azuma S, Sekine-Osajima Y, Kakinuma S, Tsuchiya K, Enomoto N, Tanaka H, Watanabe M	Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells.	J Gastroenterol	45(5)	523-36	2009

Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT Study Group.	Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan.	Hepatol Res.	40(2)	135-44	2009
Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S.	Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy.	J Gastroenterol.	45(2)	195-203	2009
Maekawa S, Enomoto N.	Viral factors influencing the response to the combination therapy of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C.	J Gastroenterol	44(10)	1009-15	2009
Sekine-Osajima Y, Sakamoto N, Nakagawa M, Itsui Y, Tasaka M, Nishimura-Sakurai Y, Chen CH, Suda G, Mishima K, Onuki Y, Yamamoto M, Maekawa S, Enomoto N, Kanai T, Tsuchiya K, Watanabe M	Two flavonoids extracts from Glycyrrhizae radix inhibit in vitro hepatitis C virus replication	Hepatol Res	39(1)	60-9	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ogawa Y, Kawamura T, Kimura T, <u>Ito M,</u> Blauvelt A, Shimada S.	Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation	Blood.	113	5157-66	2009

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jun Itakura, Masayuki Kurosaki, Yoshie Itakura, Sinya Maekawa, Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi, Nobuyuki Enomoto	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model	BioSystems	99	70-78	2010
Yasuhiro Asahina, Hiroyuki Nakanishi and Namiki Izumi	LAPAROSCOPIC RADIOFREQUENCY ABLATION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA	Digestive Endoscopy	21	67-72	2009
西口修平、泉並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖浩、田守昭博、平松直樹、林紀夫、工藤正俊	日本肝臓学会コンセンサス神戸2009：C型肝炎の診断と治療	肝臓	50巻第11号	665-677	2009
朝比奈靖浩	C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果				2009

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
今村道雄, 茶山 一彰	ヒト肝細胞キメラマウスを 用いた肝炎ウイルス研究	田中正広	最新医学	最新医学社	大阪市	2009	144-149
今村道雄, 柘植 雅貴, 茶山一彰	キメラマウス		Medical Practice	文光堂	大阪市	2010	105-106

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K.	Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice.	J Hepatol	51 (6)	1046-54	2009
Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y, Daskali M, Igarashi Y, Tashiro H, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Sakamoto N, Asahara T, Chayama K,	Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice.	J Clin Invest	119 (11)	3226-35	2009
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K.	Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection.	Hepatol Res	39(12)	1159-68	2009
Noguchi C, <u>Imamura M</u> , Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K.	G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection.	J Infect Dis	199 (11)	599-607	2009
Matsumura T, Hu Z, Kato T, Dreux M, Zhang YY, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Juteau JM, Cosset FL, Chayama K, Vaillant A, Liang TJ.	Amphipathic DNA Polymers Inhibit Hepatitis C Virus Infection by Blocking Viral Entry.	Gastroenterol og	137 (2)	673-81	2009

Mori N, <u>Imamura M</u> , Kawakami Y, Saneto H, Kawaoka T, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	Randomized trial of high-dose interferon-alpha-2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Correlation between amino acid substitutions in the core/NS5A region and virological response to interferon therapy.	J Med Virol.	81 (4)	640-9	2009
--	--	--------------	--------	-------	------

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
------	---------	---------------	-------	------	-----	-----	-----

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S	Enhancement of tumor -specific T-cell res ponses by transcathe ter arterial emboliz ation with dendritic cell infusion for h epatocellular carcin oma.	Int. J. Canc er	(in press)		2009
Wu Y, Wang YY, Nakamoto Y, Li YY, Baba T, Kaneko S, Fujii C, Mukaida N	Accelerated hepatoce llular carcinoma dev elopment in mice exp ressing the Pim-3 tr ansgene selectively in liver.	Oncogene	(in press)		2009
Baba T, Nakamoto Y, Mukaida N	Crucial contribution of thymic Sirp alph a+ conventional dend ritic cells to centr al tolerance against blood-borne antigen s in a CCR2-dependen t manner.	J. Immunol.	183(5)	3053-3063	2009

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kim S R, Imoto S, Mita K, Taniguchi M, Sasase N, Muramatsu A, Kudo M, Kitai S, El-Shamy A, <u>Hotta H</u> , Hayashi Y.	Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with high viral load of serum HCV RNA, genotype 1b, discontinued on attaining sustained virological response in week 16 after onset of acute pancreatitis.	Digestion	79(1)	36-39	2009
Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, Kato N, Ide Y, Shoji I, <u>Hotta H</u> .	HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters.	J Hepatol	50	883-894,	2009
Bungyoku Y, Shoji I, Makine T, Adachi T, Hayashida K, Nagano-Fujii M, Ide Y, Deng L, <u>Hotta H</u> .	Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma.	J Gen Virol	90(7)	1681-1691,	2009
Amako Y, Sarkeshik A, <u>Hotta H</u> , Yates J 3rd, Siddiqui A.	Role of Oxysterol Binding Protein in Hepatitis C Virus infection.	J Virol	83(18)	9237-9246,	2009
Mohd-Ismail NK, Deng L, Sukumaran SK, Yu VC, <u>Hotta H</u> , Tan YJ.	The hepatitis C virus core protein contains a BH3 domain that regulates apoptosis through specific interaction with human MCL-1.	J Virol	83(19)	9993-10006,	2009

Kim SR, Imoto S, Kudo M, Mita K, Taniguchi M, Kim KI, Sasase N, Shoji I, Nagano-Fujii M, El-Shamy A, <u>Hotta H</u> , Nagai T, Nagata Y, Hayashi Y.	Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics	Intervirology	53(1)	44-48	2010
Sasase N, Kim SR, Kudo M, Kim KI, Taniguchi M, Imoto S, Mita K, Hayashi Y, Shoji I, El-Shamy A, <u>Hotta H</u>	Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b.	Intervirology	53(1)	49-54	2010
金守良, 井本勉, 三田敬二, 谷口美幸, 金啓二, 勝二郁夫, 長野基子, <u>堀田博</u>	1b型高ウイルスC型慢性肝炎のPEG-IFN+リバビリン併用療法(併用療法)無効例に対する二重濾過血漿交換療法(DFPP)+IFN-β 4週間連続投与の試み 早期ウイルスdynamicsを中心に.	肝臓	50(8)	470-472,	2009