

D. 考察

培養細胞中での複製増殖が可能な2種類のHCV株(JFH-1株; Genotype 2a、AHC-1b株; Genotype 1b)を用い、コア領域aa70とaa91変異の培養細胞内ウイルス複製に与える影響を評価した。その結果、これらの変異はこのウイルスの複製増殖にほとんど影響を与えていない事が明らかになった。さらにAHC-1b株についてはIFNに対する感受性も評価したが、これについてもコア領域の変異による差を認めなかった。これらの結果は、コア領域の変異はウイルス側の因子としてウイルスの増殖能に影響を与えているのではなく、むしろ宿主側の因子に影響を与えることでIFNの感受性や肝発癌に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

本年度の研究結果から、肝発癌に関与するコア領域の変異はHCVの増殖やIFN感受性に影響を与えていないことが判明した。次年度からはこれらの変異が宿主側因子に与える影響としてアポトーシス誘導能やインターフェロンシグナルに与える影響を検討する。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

B 型肝炎ウイルスによる肝発癌

分担研究者： 小池和彦 東京大学医学部（病）・教授

研究要旨： B 型慢性肝炎においては、肝硬変に至らない初期の慢性肝炎や若年者においても肝癌が発生する。また、多中心性の発癌も認められる。ウイルス肝炎における肝発癌機序として、免疫を介した持続性炎症とウイルス自体の発癌作用が想定されている。持続性炎症はウイルス肝炎における肝発癌において重要な因子であるが、B 型肝炎における肝発癌は炎症のみでは説明し難い。また、近年には患者において、血中 B 型肝炎ウイルス（HBV）量が発癌の有意なリスクであることも示されてきている。肝発癌機序としては、HBV ゲノムの宿主遺伝子への組込み、HBV 蛋白の働きなどが想定されてきているが、中でも HBV の X 遺伝子産物（HBx 蛋白）は発癌への関与が実験的に示されている。本年度、我々は HBx 蛋白が TGF- β 下流のシグナル伝達分子である Smad3 のリン酸化部位を制御することによって、B 型肝炎における肝発癌に関与していることを明らかにした。発癌活性をもつウイルス蛋白の存在は、多段階発癌の 1 ステップを進展させ、高頻度かつ多中心性の肝発癌をもたらすと考えられる。本研究の成果によって、HBV キャリアにおける肝発癌の抑制法の開発が期待される。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症と肝発癌との関連性は、ヒトにおける臨床データによって強固に裏付けられている。これらのウイルス肝炎における肝発癌機序としては、ふたつの仮説が存在する。

ひとつは、HBV に対する免疫によって引き起こされる持続性炎症（肝炎）によって、肝細胞の壊死とそれに引き続く肝細胞再生が繰り返される課程で、癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの細胞遺伝子変異の発生が促進され、それらが蓄積することによって癌細胞が出現して肝発

癌に至るという考え方である。この仮説では、HBV は間接的にのみ肝発癌に関わっていることになる。しかしながら、B 型肝炎に発生する肝癌は、他の臓器の癌に比べて「高頻度かつ多中心性」という特徴をもつ。むろん、炎症は肝発癌に大きな役割を果たしているであろうが、炎症だけで、この「高頻度かつ多中心性の発癌」を説明できるかは疑問といえる。炎症の強い肝炎である自己免疫性肝炎においては、たとえ肝硬変へと至った後でも肝癌の発生は稀である。また、肝癌においては、炎症によってどのような細胞遺伝子に変異が蓄積していくのかも不明

である。肝癌では、他の多くの臓器の癌とは異なり、共通の細胞遺伝子変異が見つかっていないことも「炎症肝発癌説」の弱みである。また、B型慢性肝炎においては、肝硬変に至らない初期の慢性肝炎や若年者においても肝癌が発生するという特徴が存在する。

すなわち、炎症のみでB型肝炎における肝発癌を単純に説明することは困難である。これが、ふたつ目の仮説である「HBVの直接的肝発癌作用」の登場する理由である。「直接関与説」では、HBVゲノムの宿主遺伝子への組込みや肝炎ウイルス蛋白の肝発癌作用が想定されている。本研究においては、B型肝炎における肝発癌機序をウイルスの面から解析し、発癌抑制法の開発を目指す。

B. 方法

90人の肝生検施行HBV関連慢性肝疾患を臨床・病理・分子医学的に検討した。

肝組織はC末端リン酸化Smad3 (pSmad3C) に対する抗体、あるいはリンカー部位リン酸化Smad3 (pSmad3L)抗体、c-Myc抗体、抗X遺伝子産物 (HBx) 抗体等によって免疫染色を行った。

動物モデルとしてHBV-X遺伝子導入トランスジェニックマウスを用いた。

C. 結果

1) HBV関連HCCにおいては、TGF β 受容体 (TR β II)、Smad2、Smad4遺伝子には変異は認められなかった。

2) B型慢性肝炎患者の肝組織におけるpSmad3LとpSmad3Cの染色性は互いに相反性を示した。すなわち、pSmad3Lが核に強く染色される症例ではpSmad3Cの染色性は弱か

った。C型慢性肝炎ではpSmad3Lの染色性は肝線維の進行とともに増加したが、B型慢性肝炎では、線維化の軽い症例でもpSmad3Lが核に強く染色されるものが多数認められた。

3) 核におけるpSmad3Lの染色性は、患者血中HBVDNA量に相関していた。

4) その後に肝癌を発生したB型慢性肝炎患者肝においては、HBx、pSmad3L、c-Mycの発現は互いに関連しており、肝硬変、肝癌への進行とともに染色性は強まった。

5) JNK、pSmad3L、c-Mycの発現パターンは一致しており、B型慢性肝炎の進行(肝硬変、肝癌)とともに増加した。対照的に、pSmad3C/p21WAF1の染色性は減弱した。

6) 培養細胞において、pSmad3のリンカー部位リン酸化をブロックすると、HBxを発現する細胞におけるpSmad3Lによる細胞増殖が抑制された。7) X遺伝子導入トランスジェニックマウスにおいてもHBx、pSmad3L、c-Mycの染色性はよく一致した。また、正常肝から、前癌病変、肝癌への進行とともに、染色性は増加した。

7) 肝生検時にpSmad3Lの染色性が強かった症例においては、28例中6例で肝癌が発生したが、pSmad3L発現の弱い症例では32例中1例のみで肝癌が発生した。反対に、pSmad3C発現の弱い例のみで肝癌が発生し、pSmad3C発現の強い例においては肝癌の発生は認められなかった。

D. 考察

B型肝炎における肝発癌機序として、HBVゲノムの組込み、染色体組替え亢進などと並んで、トランス活性化蛋白であるX遺伝子産物 (HBx蛋白) が挙げられる。HBx蛋白の働き

として、他の遺伝子の発現を上げるトランス活性化機能がある。実験系では癌遺伝子の発現をも増強する。HBV 自身のエンハンサーを活性化して、HBV の増殖を調節するという働きももつ。HBx 蛋白は MAP キナーゼ等の細胞内のシグナル伝達を亢進させ、細胞増殖をもたらす働きが示されている。さらに、細胞周期やアポトーシスに影響を与え、細胞増殖と細胞死の双方に影響を与えている。

3つの独立したグループによるトランスジェニックマウスを使った研究で、HBx 蛋白の肝発癌作用が示されている。HBx 蛋白はいわゆる癌遺伝子産物ほどの発癌作用はもたないが、細胞増殖/死を調節することで、肝臓における癌化にウイルス因子として関与していると推測される。

この様に、HBx 蛋白は B 型肝炎における肝発癌において重要な役割を演じていると考えられるが、今回の我々の結果は、HBx による肝発癌における下流シグナルの一つの可能性を示すものであり、今後、この系の抑制等、治療に関連した方策の開発が期待される。

E. 結論

B 型肝炎における肝発癌機序として HBx 蛋白による働きが明らかになってきている。HBx から細胞増殖、肝発癌へ至る経路の一つとして、TGF β 下流の Smad3 のリン酸化の分別化による経路が今回示されたと考えられる。今後、この系の抑制等、治療に関連した方策の開発が期待される。

(なお、本報告中の TGF β と HBx との関連性に関するデータは、関西医大の松崎恒一先生らとの共同研究の成果である。)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells. J Med Virol, 2010. in press.
- 2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Okamoto M, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Nagase Y, Suzuki Y, Matsunaga K, Ishii T, Matsumoto N, Koike K, Suzuki M, and Itoh F. Effect of nucleoside analogue-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. Hepatol Res, 2010. in press.
- 3) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. J Atheroscler Thromb, 2010. in press.
- 4) Kanamori H, Yuhashi K, Ohnishi S, Koike K, Kodama T. RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus binds to its coding region RNA stem-loop structure, 5BSL3.2, and its negative strand. J Gen Virol, 2010. Jan 6. [Epub ahead of print]
- 5) Hmwe SS, Aizakia 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*, 2009. Dec 28. [Epub ahead of print]
- 6) Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, Koike K, Nagai R. Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome. *Hypertens Res*, 2010. Jan 8. [Epub ahead of print]
 - 7) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb*, 2009. Dec 22. [Epub ahead of print].
 - 8) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J Rheumatol* 2009 Dec 23. [Epub ahead of print].
 - 9) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res*, 32:421-427, 2009.
 - 10) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT STUDY GROUP. Prolonged treatment with PEG-IFN a-2b and ribavirin can improve SVR in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res*, 2009. Sep 25. [Epub ahead of print].
 - 11) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology*, 2010. in press.
 - 12) Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver disease. *Hepatol Res*, 2010. in press.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K.

- Chronic hepatitis C in patients coinfectd with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepatol Res*, 39:657-663, 2009.
- 16) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res*, 32:141-149, 2009.
- 17) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B. *Hepatology*, 49:1203-1217, 2009.
- 18) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, Koike K, Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. *J Biol Chem*, 284:3513-3520, 2009.
- 19) Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, Koike K, Nagai R. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test. *Atherosclerosis*, 204:619-623, 2009.
- 20) Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol*, 44supl:82-88, 2009.
- 21) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. *Biomed Chromatogr*, 23:480-487, 2009.
2. 学会発表
- 1) Shoji I, Abe K, Murakami K, Ishii K, Suzuki T, Wakita T, Miyamura T, Koike K, Hotta H. The HNRNP H1 modulates production of HCV particles through interaction with HCV core protein. p177, 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, 2009.
- 2) K. Moriya, H. Miyoshi, S. Shinzawa, H. Fujie, Y. Shintani, T. Tsutsumi, K. Koike: Branched chain amino acids ameliorate hepatic steatosis and insulin resistance in hepatitis C mouse model, p125, 16th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, 2009
- 3) Ohki T, Akahane M, Yamashiki N, Goto E, Enooku K, Sata T, Masuzaki R, Kondo Y, Tateishi R, Inoo S, Goto T, Shiina S, Yoshida H, Ortomo K, Koike K, Omata M. A prospective randomized study to elucidate the efficacy of computed tomography with hepatic arteriography and arterial portography (CTA/P) as a pre-treatment examination among patients with small hepatocellular carcinoma: a preliminary report. #926, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2009.

- 4) Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Goto E, Enooku K, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Ortomo K, Koike K, Omata M. Proposal of surveillance program for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C using comprehensive scoring system and stratum specific likelihood ratio. #1756, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2009.
- 5) Ohtomo N, Tomiya T, Tanoue Y, Inue Y, Nishikawa T, Watanabe N, Ikeda H, Koike K, Seyama Y, Kokudo N, Shibahara J, Shirataki H, Fujiwara K. Expression of alpha-taxilin may reflect malignant

potential of hepatocellular carcinoma. #1776, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2009.

- 6) K Koike. Animal models in HCC research. 3rd International Kobe Liver Symposium on HCC with a JSH-ILCA Joint Scientific Session, Kobe, 2009.
- 7) K Koike. HIV and HCV co-infection in Japan. US-Japan Joint AIDS-Hepatitis Meeting, Portland, USA, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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
(2009年4月1日～2010年3月31日迄)

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
紙屋康之、 田中基彦、 <u>佐々木裕</u>	アルコールと肝臓	高後裕	最新医学別冊 新しい診断の ABC 62 「アルコール 性肝障害」	最新医学社	東京	2009	141-149

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
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
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 cells.	J Gen Virol	90(7)	1681-1691,	2009
Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, <u>Kato N</u> , 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
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

Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, <u>Hotta H</u> , Miyamura T, Shoji I.	Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation.	J Cell Biochem.	106 (6)	1123-1135,	2009
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
Sanjo M, Saito T, Ishii R, Nishise Y, Haga H, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Fukuda K, Imai Y, El-Shamy A, Deng L, Shoji I, <u>Hotta H</u> , Kawata S.	Secondary structure of the amino-terminal region HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol		In press	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
Kim SR, Imoto S, Kudo M, Mita K, Taniguchi M, Kim KI, Sasase N, Shoji I,	Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with	Intervirology	53(1)	44-48	2010

Nagano-Fujii M, El-Shamy A, <u>Hotta</u> H, Nagai T, Nagata Y, Hayashi Y.	non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics				
Endo Y, <u>Marusawa</u> H, Chiba T	Activation-induced cytidine deaminase links inflammation to carcinogenesis.	J Gastroenterol		In press	2010
Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Kitawaki Y, <u>Marusawa H</u> , Hiai H, Yamada S, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K	A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations.	Oncogene	28	469-478	2009
Wada M, <u>Marusawa</u> H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, Nabeshima M, Fukuda Y, Chiba T, Matsuda F	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients.	J Viral Hepat	16	388-396	2009
Ikeuchi K, <u>Marusawa H</u> , Fujiwara M, Matsumoto Y, Endo Y, Watanabe T, Iwai A, Sakai Y, Takahashi R, Chiba T	Attenuation of proteolysis-mediated cyclin E regulation by alternatively spliced Parkin in human colorectal cancers.	Int J Cancer	125	2029-2035	2009
Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, <u>Sasaki</u>	The Forkhead Box M1 transcriptional factor as a possible immunotherapeutic tumor-associated antigen.	Int J Cancer		In press	2010

<u>Y. Nishimura Y.</u>					
Ikeda K, Maeda S, Ashihara H, Nagahama H, Tanaka M, <u>Sasaki Y.</u>	Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin-lipiodol suspension in patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol	45	60-67	2010
Ikuta Y, Hayashida Y, Hirata K, Irie A, Senju S, Nakatsura T, Monji M, <u>Sasaki Y.</u> Baba H, Nishimura Y.	Identification of the H2-Kd-restricted CTL epitopes of a tumor-associated antigen, SPARC, which can stimulate antitumor immunity without causing autoimmune disease in mice.	Cancer Sci	100	132-137	2009
Yokoo K, Hamada A, Tazoe K, <u>Sasaki Y.</u> Saito, H.	Effects of oral administered S-1 on the pharmacokinetics of SN-38, irinotecan active metabolite, in patients with advanced colorectal cancer.	Ther Drug Monit	31	400-403	2009
<u>佐々木裕</u>	特集：細胞死をめぐる最近のトピックス 細胞死と免疫監視機構からの回避	Surgery Frontier	16 巻	60-65	2009
<u>佐々木裕</u>	特集：肝細胞癌の治療 2009～2011 知っておきたい肝炎ウイルスと肝発癌	コンセンサス 癌治療	8 巻	121-125	2009
Yokozawa J, Sasaki T, Ohwada K, Sasaki Y, Ito JI, Saito T, <u>Kawata S</u>	Down-regulation of hepatic stearyl-CoA desaturase 1 expression by angiotensin II receptor blocker in the	J Gastroenterol	44(6)	583-591	2009

	obese <i>fa/fa</i> Zucker rat: possible role in amelioration of insulin resistance and hepatic steatosis				
Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, <u>Kawata S</u>	Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population	Metabolism	58(8)	1067-1075	2009
Takeda H, Nishise S, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Otake S, Sato T, Sasaki Y, <u>Kawata S</u>	Plasma Level of Granulocyte-Colony Stimulating Factor during Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients with Ulcerative Colitis	Hepato-gastroenterol	56 (90)	348-351	2009
Nishise S, Takeda Y, Nishise Y, Fujishima S, Orii T, Otake S, Sato T, Sasaki Y, Takeda H, <u>Kawata S</u>	Biological effect of anaphylatoxin C5a on the generation of anti-inflammatory substances in leukocyte adsorption	Ther Apher Dial	13(6)	509-514	2009
Fujishima S, Takeda H, <u>Kawata S</u> , Yamakawa M	The relationship between the expression of the glucocorticoid receptor in biopsied colonic mucosa and the glucocorticoid responsiveness of ulcerative colitis patients	Clin Immunol	133 (2)	208-217	2009
柄沢 哲、富樫 整、 斎藤貴史、河田純男、	インターフェロン療法 が著効した特発性血小	日本消化器病学会雑 誌	106 (3)	405-410	2009

他	板減少性紫斑病を合併した C 型肝炎の 1 例				
斎藤貴史、西瀬雄子、石井里佳、渡辺久剛、鈴木克典、 <u>河田純男</u>	HCV NS3 蛋白質多型性と C 型肝炎の予後・治療効果予測	日本消化器病学会雑誌	106 (4)	502-507	2009
Taguwa S, Kambara H, Omori H, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Yoshimori T, <u>Moriishi K</u> , 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
Suzuki R, <u>Moriishi K</u> , 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
Kukihara H, <u>Moriishi K</u> , 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
<u>Kato N</u> , 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, <u>Kato N</u>	HCV genotype 1b chimeric replicon with NS5B of JFH-1 exhibited resistance to cyclosporine A.	Arch Virol	154	1671-1677	2009
Yano M, Ikeda M, Abe K, Kawai Y, Kuroki M, Mori K, Dansako H, Ariumi Y, Ohkoshi S, Aoyagi Y, <u>Kato N</u> .	Oxidative stress induces anti-hepatitis C virus status via the activation of extracellular signal-regulated kinase.	Hepatology	50	678-688	2009
Bender H, Wiesinger MY, Nordhoff C, Schoenherr C, Haan C, Ludwig S, Weiskirchen R, <u>Kato N</u> , Heinrich PC, Haan S.	Interleukin-27 displays interferon γ -like functions in human hepatoma cells and hepatocytes.	Hepatology	50	585-591	2009
Vollmer S, Kappl V, Kaczor J, Flgel D, Rolvering C, <u>Kato N</u> , Kietzman 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
Kawai Y, Ikeda M, Abe KI, Yano M, Ariumi Y, Dansako H, Yamamoto K, <u>Kato N</u> .	Development of an HCV relapse model using genome-length HCV RNA harboring cells possessing the IFN- α -resistance phenotype.	Hepatology Res	39	898-909	2009
Nishimura G, Ikeda M, Mori K, Nakazawa T, Ariumi Y, Dansako H, <u>Kato N</u> .	Replicons from genotype 1b HCV-positive sera exhibit diverse sensitivities to anti-HCV reagents.	Antiviral Res	82	42-50	2009

Dansako H, Ikeda M, Ariumi Y, Wakita T, <u>Kato N.</u>	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
Ikeda M, Mori K, Ariumi Y, Dansako H, <u>Kato N.</u>	Oncostatin M synergistically inhibits HCV RNA replication in combination with interferon- α .	FEBS Letters	583	1434-1438	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, <u>Kato N</u> , 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
Moriya K, Miyoshi H, Shinzawa S, Tsutsumi T, Fujie H, Goto K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, <u>Koike K</u>	Hepatitis C virus core protein compromises iron-induced activation of antioxidants in mice and HepG2 cells.	J Med Virol		In press	2010
Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Okamoto M, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Nagase Y, Suzuki Y, Matsunaga K, Ishii	Effect of nucleoside analogue-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B.	Hepatol Res		In press	2010

T, Matsumoto N, <u>Koike K</u> , Suzuki M, Itoh F.					
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between gamma-glutamyl transferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked.	J Atheroscler Thromb		In press	2010
Kanamori H, Yuhashi K, Ohnishi S, <u>Koike K</u> , Kodama T	RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus binds to its coding region RNA stem-loop structure, 5BSL3.2, and its negative strand.	J Gen Virol		2010 Jan 6. [Epub ahead of print]	2010
Ishizaka N, Hongo M, Matsuzaki G, Furuta K, Saito K, Sakurai R, Sakamoto A, <u>Koike K</u> , Nagai R	Effects of the AT(1) receptor blocker losartan and the calcium channel blocker benidipine on the accumulation of lipids in the kidney of a rat model of metabolic syndrome.	Hypertens Res		2010 Jan 8. [Epub ahead of print]	2010
<u>Koike K</u> , Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K	Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection.	Oncology		In press	2010
<u>Koike K</u> , Moriya K, Matsuura Y	Animal models for hepatitis C and related liver disease.	Hepatol Res	40	69-82	2010
Hmwe SS, Aizakia H, Date T, Murakami K, Ishii	Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon	Antiviral Res		2009 Dec 28. [Epub ahead of	2009

K, Miyamura T, <u>Koike K</u> , Wakita T, Suzuki T	variants with reduced susceptibility to ribavirin.			print]	
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R, Yamakado M	Impact of changes in waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals.	J Atheroscler Thromb	16 (6)	764-771	2009
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R, Yamakado M	Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals.	J Rheumatol		2009 Dec 23. [Epub ahead of print].	2009
Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, <u>Koike</u> <u>K</u> , Nagai R.	Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals.	Kidney Blood Press Res	32	421-427	2009
Watanabe S, Enomoto N, <u>Koike</u> <u>K</u> , Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT STUDY GROUP.	Prolonged treatment with PEG-IFN a-2b and ribavirin can improve SVR in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan.	Hepatol Res		2009 Sep 25. [Epub ahead of print].	2009
Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K,	Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C	Am J Pathol	175	1515-1524	2009

Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, <u>Koike K.</u>	virus core protein: Analysis using mouse model and cultured cells.				
Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, <u>Koike K.</u>	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
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M, Sakai H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, <u>Koike K.</u>	Chronic hepatitis C in patients coinfectd with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepatol Res	39	657-663.	2009
Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, <u>Koike K.</u> , Nagai R, Yamakado M.	Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals.	Kidney Blood Press Res	32	141-149	2009
Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, <u>Koike K.</u> , Okazaki K.	Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B.	Hepatology	49	1203-1217	2009
Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, <u>Koike</u>	A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular	J Biol Chem	284	3513-3520	2009

<u>K</u> , Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y	localization.				
Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Toda E, <u>Koike K</u> , Nagai R.	Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance test.	Atherosclerosis	204	619-623	2009
<u>Koike K</u>	Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection.	J Gastroenterol	44 supl	82-88	2009
Ichibangase T, Moriya K, <u>Koike K</u> , Imai K	Limitation of immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics.	Biomed Chromatogr	23	480-487	2009