

2009 33034A

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業

# 肝炎ウイルスと代謝・免疫系の 相互作用に関する包括的研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **小池和彦**

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金  
肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究

(H21-肝炎-一般-011)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小池 和彦  
東京大学医学部消化器内科 教授

平成22 (2010) 年3月

## まえがき

我が国においては、約 200 万人の人が C 型肝炎ウイルス (HCV) に、約 140 万人が B 型肝炎ウイルス (HBV) に感染しており、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと到る連鎖に苦しめられている。しかしながら、HCV 感染症、HBV 感染症を単に肝臓だけの感染症と考えることによって見過ごされる病態が存在しうる。例えば、HCV 感染症には脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行に影響を与えることも示唆されてきている。これは HCV 感染症自体が代謝性変化を誘発するとともに、代謝性変化によって HCV 感染症の病態に影響を受けるという相互作用によるものと考えられる。脂質代謝異常やインスリン抵抗性が C 型慢性肝炎の進行そのもの、あるいはインターフェロンを中心とした抗ウイルス治療に与える影響も不明である。また、C 型肝炎における脂質代謝異常や糖尿病が、脳血管疾患、心血管疾患等の動脈硬化性疾患の合併を増加させるのか否かについては全く不明である。また、B リンパ球を初めとする免疫系と HCV、HBV の相互作用も重要な役割を演じている。本研究においては、肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用について、臨床的研究と基礎的研究の両面から病態・原因の究明を目指した。更に、肝病変と患者の予後に対する影響を明らかにし、臨床的な健康障害の状況を明らかにして国民の健康増進に寄与することを目的とした。今年度の研究の結果、HCV 感染症と肝脂肪化、インスリン抵抗性との間の強い関連性、肥満と HCV 感染症病態の関係、代謝性変化による肝病態像の変化、脂質代謝と HCV 増殖の相互作用について次第に明らかにされてきた。肝脂肪化やインスリン抵抗性とインターフェロン治療に対する抵抗性との関連性は解明されつつあるが、我が国における関連性はまだ確立されたとはいえない。今後の検討によって、C 型肝炎、B 型肝炎における代謝、免疫系との相互作用について、新しい知見が明らかになることが期待される。

最後に、本研究に貢献いただいていた研究分担者ならびに研究協力者の方々、また外からこの研究を支えて下さった多くの方々に、心から篤く御礼申し上げたい。

平成 22 年 3 月

研究代表者 小池 和彦  
東京大学医学部消化器内科

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

「肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究」班

平成21年度 班の構成

小池 和彦	東京大学医学部 消化器内科 教授
岡上 武	大阪府済生会吹田病院 院長
熊田 博光	虎ノ門病院 分院 院長
林 純	九州大学大学院医学研究院 感染環境医学分野 教授
石坂 信和	東京大学医学部 循環器内科 講師
森屋 恭爾	東京大学医学部 感染制御学 教授
松浦 善治	大阪大学微生物病研究所 分子ウイルス分野 教授
水落 利明	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
小原 恭子	熊本大学熊本大学大学院生命科学研究部 感染症阻止学 特任教授
勝二 郁夫	神戸大学大学院医学系研究科 微生物学分野 准教授
相崎 英樹	国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官
中本 安成	金沢大学附属病院消化器内科 講師

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究  
小池 和彦 .....1

### II. 分担研究報告

1. C型肝炎の脂質・鉄代謝異常に関する研究  
岡上 武 .....23
2. C型肝炎病態進行におけるウイルス・代謝要因の影響  
熊田 博光 .....35
3. C型肝炎ウイルス持続感染における動脈硬化病変に対する  
脂質降下剤の影響に関する研究  
林 純 .....39
4. 肥満のパラメータの変化がインスリン抵抗性や糖・脂質代謝関連  
データに及ぼす影響は肝炎の有無で異なるかどうかの検討  
石坂 信和 .....47
5. ウイルスと代謝系の相互作用に関する包括的研究  
森屋 恭爾 .....55
6. HCV コア蛋白質と相互作用するミトコンドリア蛋白質の解析  
松浦 善治 .....59
7. 慢性C型肝炎患者末梢血B細胞のアポトーシス感受性に関する研究  
水落 利明 .....65
8. HCVのBリンパ腫発症要因の解明に関する研究  
小原 恭子 .....71
9. 肝培養細胞系を用いたHCVによる糖代謝異常に関する研究  
勝二 郁夫 .....75
10. C型肝炎ウイルス増殖と脂質の相互作用の検討  
相崎 英樹 .....81
11. B型肝炎ウイルスと免疫の相互作用  
中本 安成 .....85

- III. 研究成果に関連した刊行物（総説抜粋） .....89

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

## 総括研究報告書

# 肝炎ウイルスと代謝・免疫系の 相互作用に関する包括的研究

研究代表者 小池 和彦 東京大学消化器内科 教授

## 研究要旨

日本では約 200 万人が C 型肝炎ウイルス (HCV) に、約 140 万人が B 型肝炎ウイルス (HBV) になお感染しており、慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと到る連鎖に苦しんでいる。しかし、HCV 感染症、HBV 感染症を単に肝臓だけの感染症と考えると、これらの感染症の本質を見落とす恐れがある。肝臓は人体において単独では機能することはできず、他の臓器との相互作用を介して、その機能をフルに果たしているといえる。また、外部からの病原体の侵入ということを考えれば、免疫系の果たす役割が極めて重要なことは推測される。例えば、HCV 感染症には脂質代謝異常、肝脂肪化や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、これらの病態が慢性肝炎の進行に影響を与えることも示唆されてきている。これは HCV 感染自体が代謝性変化を誘発するという作用とともに、逆に代謝性変化によって HCV 感染症の病態に影響を受けるという相互作用によるものと考えられる。また、B リンパ球を初めとする免疫系と HCV、HBV の相互作用も重要な役割を演じている。本研究においては、肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用について、臨床的研究と基礎的研究の両面から包括的に病態・原因の究明を目指した。更に、肝病変と患者の予後に対する影響を明らかにし、臨床的な健康障害の状況を明らかにして国民の健康増進に寄与することを目的としている。今年度の研究の結果、HCV 感染と肝脂肪化・インスリン抵抗性との間の強い関連性、肥満と C 型肝炎病態の関係、代謝性変化と肝病態像の変化の関係、脂質代謝と HCV 増殖の相互作用について次第に明らかにされてきている。今後の検討によって、C 型肝炎、B 型肝炎における代謝、免疫系との相互作用について、新しい知見が明らかになり、新たな治療法の開発につながることを期待される。

### 分担研究者 (所属施設名・職名)

岡上 武 (大阪府済生会吹田病院・院長)

熊田博光 (虎ノ門病院分院・院長)

林 純 (九州大学大学院医学研究院感染環境医学分野・教授)

石坂信和 (東京大学医学部循環器内科・講師)

森屋恭爾 (東京大学医学部感染制御学・教授)

松浦善治 (大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野・教授)

水落利明 (国立感染症研究所 血液・安全性研究部・室長)

小原恭子 (熊本大学医学薬学感染症阻止学・特任教授)

勝二郁夫 (神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野・准教授)

相崎英樹（国立感染症研究所ウイルス第二部・主任研究官）

中本安成（金沢大学附属病院消化器内科講師）

## A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）やB型肝炎ウイルス（HBV）は肝臓に病気を起こすウイルスである。我が国でも、なお約200万人の人がHCVに、約140万人がHBVに感染しており、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと到る連鎖に苦しめられている。一方、HCV感染症、HBV感染症が単に肝臓だけの感染症ではないことも、発見の比較的初期から示唆されてきている。これまでの我々の検討によって、HCV感染症とシェーグレン症候群や扁平帯癬との間に強い関連性の存在することが明らかになった。また、C型肝炎やB型肝炎において脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行に影響を与えることも示してきているが、分子レベルでの解明も含めて、まだ充分解明されたとはいえない。更に、最新の抗ウイルス治療の効果との関連性についても、ウイルスと代謝因子の相互作用を中心として解明されるべきことは多い。また、このウイルス肝炎に合併する代謝性異常が、動脈硬化や脳血管・心血管障害に及ぼす影響や、そのメカニズムも不明である。B細胞リンパ腫とHCVの関わりも示唆されているが、日本における実態の詳細と機序は不明である。また、HBV感染者では、免疫系とHBVとの相互作用がその病態に強く反映されているが、病態には不明な点が多い。

そこで、本研究においては、これまでの疫学的な検討によって明らかになってきたウイルス肝炎における代謝および免疫系の障害について、治療効果への影響を含めて、より臨床に密接した観点から明らかにし、次いで、基礎的研究によってその原因・機序を分子レベルで究明する。研究代表者を含む12名の研究者によって、臨床、基礎両面からなお包括的な研究を行い、C型肝炎に加えてB型肝炎においても詳細な検討を遂行する。初年度は、臨床面からはまず詳細な臨床的な解析を、基礎面からはモデルシステムの構築を行ない、次年度以降の分子医学的解析を含めた詳細な検討へと発展させる。ウイルス肝炎患者におけるこれらの異常の合併が、いかなる健康障害に到るかを明らかにすることが期待される。肝炎ウイルスと代謝・免疫系との相互作用に関する解析データを基に、新規治療法の開発を図り、国民の健康増進に寄与することを目的とする。

## B. 方法

- 1) 糖尿病、肝脂肪化とC型肝炎の進展および治療への影響について明らかにする。
- 2) HCVコア蛋白変異、糖・脂質代謝異常が抗HCV治療効果に与える影響を明らかにする。
- 3) C型肝炎における脂質代謝異常、インスリン抵抗性が心血管病変の発生に与える影響を明らかにする。
- 4) C型肝炎と脳・心臓血管の動脈硬化性病変についての検討を行ない、我が国におけるその実態を明らかにする。
- 5) HCV感染によるBリンパ腫発症機序を明ら

かにする。

- 6) 培養細胞系を用いてHCVによる代謝系修飾機序を明らかにする。
- 7) HCV感染症におけるミトコンドリア機能異常について明らかにする。
- 8) HCVコア蛋白質とミトコンドリアの相互作用とその代謝系への影響について明らかにする。
- 9) HCV感染症におけるB細胞リンパ腫発生要因の解析。
- 10) HBV特異的細胞障害性Tリンパ球と宿主因子、ウイルス因子の相互作用に関する検討を行なう。
- 11) HCV増殖と脂質の相互作用について明らかにする。

### C. 結果

- 1) 肥満を伴うC型肝炎症例ではSREBP1cの発現が肝脂肪化に関与していると考えられた。さらに、C型肝炎ではhepcidinの合成障害が鉄蓄積と関連する可能性が示唆された。
- 2) HCV-1b高齢初発肝癌患者は、女性で脂質代謝(HDL-コレステロール高値)・糖代謝(空腹時インスリン低値, HOMA-IR低値)・肝予備能が保たれている女性の慢性肝炎の症例が多いことが確認された。
- 3) この様な高齢肝癌患者においては、多変量解析で男性、Core aa70/91置換(Met91)、非根治療法の症例では肝癌治療後の生命予後が不良であった。
- 4) 更に、糖尿病・肝硬変を除外したHCV-1bの慢性肝炎症例でCore aa70/91がGln70(His70) and/or Met91では、Arg70 and Leu91の場合よりもHOMA-IRが高値を示した。
- 5) HCV持続感染は、頸動脈アテローム性動脈硬化症に対する脂質降下剤治療の効果を妨げることが示唆された。
- 6) C型肝炎症例では、非肝炎症例に比較して、インスリン抵抗性が亢進しているが、肥満度が低いなどメタボリックシンドロームとしての表現型は少ないことが示された。
- 7) 肝疾患の進行とともに減少する分枝鎖アミノ酸をHCVコア遺伝子発現マウスに投与し脂肪肝、インスリン抵抗性の改善の有無を検討した。BCAA投与によりHCVによる肝臓の脂肪化が抑制され、インスリン抵抗性の悪化も減弱した。
- 8) C型慢性肝炎患者ではミトコンドリア由来のROSの産生やATP産生阻害が観察される。酵母膜ツーハイブリッド法を用いて、HCVコア蛋白質と相互作用する宿主因子を解析し、3種のミトコンドリア蛋白質を同定した。
- 9) コア蛋白質を発現している細胞では、ミトコンドリアのシトクロムCオキシダーゼ活性の低下が観察されたことから、コア蛋白質の発現によるミトコンドリア外膜への何らかの障害が示唆された。C型肝炎においては、糖尿病、インスリン抵抗性の合併が多いことが明らかになってきた。
- 10) HCVレプリコン細胞および感染細胞において培養上清からの糖の取り込みが抑制されていた。FACS解析により細胞表面上のGLUT2発現抑制が認められた。GLUT2プロモータ領域欠損変異体のレポーターアッセイの結果、転写因子HNF-1 $\alpha$ がHCVに

よる GLUT2 の転写抑制に重要であることが示唆された。

- 11) ウイルス増殖に伴い、培養上清中のリポ蛋白は、超低比重リポ蛋白 (VLDL: Very Low Density Lipoprotein) が増加し、低比重リポ蛋白 (LDL: Low Density Lipoprotein)、高比重リポ蛋白 (HDL: High Density Lipoprotein) が低下することを見出した。
- 12) 慢性 C 型肝炎患者 (CHC) 末梢血中の CD5 陽性 B 細胞と CD5 陰性 B 細胞とでは、アポトーシス感受性 (抵抗性) に大きな差があることが示された。この原因として CD5 陽性 B 細胞のアポトーシスを抑制するサイトカインレベルの上昇が考えられた。
- 13) HCV 構造蛋白質を持続発現する IRF-1 欠損マウスはリンパ性増殖を発症し、HCV 発現野生型マウス並びに B 細胞で HCV を発現するマウスは B リンパ腫を発症している。HCV 遺伝子発現後、CN2 マウスでの体内では IL-2, IL-10, IL-12 が発現上昇するのに対し CN2-IRF-1<sup>-/-</sup> マウスでは IL-2, IL-10 の上昇は見られたが IL-12 の発現上昇は見られなかった。これらマウスの脾臓細胞を用いた試験管内での解析から、リンパ球の増殖形質獲得に重要なのは HCV のコア蛋白質並びに IL-2, IL-10 である事が明らかとなった。
- 14) HBV 遺伝子産物 HBx のがん化に関わる機序として、宿主由来の活性型がん遺伝子 (H-RAS<sup>V12</sup>) が誘導する細胞老化を克服し形質転換に寄与することがヒト線維芽細胞系を用いて明らかとなった。さらに、この過程には HBx によるがん抑制遺伝子 (p53 および pRb) 経路に対する制御機構

が関与することが示された。

## D. 考察

C 型肝炎と肥満の関係について新しい知見が得られつつある。また、HCV コア蛋白質変異と肝癌患者の予後、インスリン抵抗性に関する証拠が見いだされてきており、HCV と代謝の相互作用について明らかになってきた。また、アミノ酸代謝と C 型肝炎の肝病態について新たな知見が得られ、治療法の開発が期待される。

動脈硬化と HCV 感染症の関係について新規知見が見いだされてきており、両者の関連性が明らかにされることが期待される。

HCV コア蛋白質と相互作用するタンパクが in vitro の系を用いて解明されてきており、病態改善法の開発につながるものと期待される。

糖代謝、脂質代謝と HCV 感染、HCV 複製との関係が明らかになってきており、治療法開発につながるものが期待される。

C 型肝炎と B リンパ腫の関連性に関する基礎的支持所見が得られてきており、その機序の解明が期待される。

B 型肝炎における肝発癌について新たな機序の可能性が示され、今後の発展が期待される。

## E. 自己評価

- 1) 達成度について：当初設定した目標について、ほぼ各項目について、初年度の目標通りに研究が実行されたと考える。
- 2) 研究成果の学術・国際・社会的意義について：C 型肝炎を全身疾患として捉えるという概念のもつ社会的な意義は大きい

と考えられる。

- 3) 今後の展望について：HCV 感染症と代謝系の相互作用について、臨床データ、基礎実験を通じて成果が期待される。

## F. 結論

HCV 感染症は全身疾患である。このような認識をもって感染者の管理・治療に当ることにより、患者の予後、QOL を大幅に改善することが期待される。

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 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, 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* 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* 2010;37:410-416.

- 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* 2009;32:421-427.
- 1) 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. *Hepato Res* 2010;40:135-144.
- 10) Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K. Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection. *Oncology* 2010 in press.
- 11) Koike K, Moriya K, Matsuura Y. Animal models for hepatitis C and related liver disease. *Hepato Res* 2010;40:69-82.
- 12) 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* 2009;175:1515-1524.
- 13) 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* 2009;50:378-386.
- 14) 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 coinfecting with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis. *Hepato Res* 2009;39:657-663.
- 15) 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* 2009;32:141-149.
- 16) 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* 2009;49:1203-1217.
- 17) 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 signal transduction and subcellular localization. *J Biol Chem* 2009;284:3513-3520.
- 18) 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* 2009;204:619-623.
- 19) Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
- 20) 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* 2009;23:480-487.
- 21) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* in press
- 22) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* in press
- 23) Okanoue T, Itoh Y, Hashimoto H, Yasui K, Minami M, Takehara T, Tanaka E, Onji M, Toyota J, Chayama K, Yoshioka K, Izumi N, Akuta N, Kumada H. Predictive value of amino acid sequences of the core and NS5A regions in antiviral therapy for hepatitis C: a Japanese multi-center study. *J Gastroenterol* 44: 952-963, 2009
- 24) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. A novel amplification target, ARHGAP5, promotes cell spreading and migration by negatively regulating RhoA in Huh-7 hepatocellular carcinoma cells. *Cancer lett* 275: 27-34, 2009
- 25) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 39: 212-222, 2009
- 26) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 39: 366-373, 2009
- 27) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol.* 47: 1476-1483, 2009
- 28) 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-naive chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 3: 403-410, 2009
- 29) Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PARD3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 28: 2910-2918, 2009
- 30) Kunimoto K, Nojima H, Yamazaki Y, Yoshikawa T, Okanoue T, Tsukita S. Involvement of IQGAP3, a regulator of Ras/ERK-related cascade, in hepatocyte proliferation in mouse liver regeneration and development. *J Cell Physiol* 220: 621-631, 2009
- 31) Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y, Jo M, Kagawa K, Okanoue T, Itoh Y, Yoshikawa T. Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. *Liver Int* 29: 846-856, 2009
- 32) Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, 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. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 3: 445-452, 2009.
- 33) Ogura S, Akuta N, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Virological and biochemical features in elderly HCV patients with hepatocellular carcinoma: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of mortality after first treatment. *Intervirology* 2009;52:179-188.
- 34) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus. *J Med Virol* 2009;81:1032-1039.
- 35) Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, Hayashi J. The association between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis: Plaque number of dialytic atherosclerosis study. *Atherosclerosis* 2009;204(2):549-555.
- 36) 林 純、澤山泰典、貝沼茂三郎、村田昌之、金本陽子、古庄憲浩. 食後高脂血症

- に対するエゼチミブの効果 ―食事負荷試験(クッキーテスト)を用いて―. 臨牀と研究 2009 ; 86(11) : 1556-1559
- 37) Sawayama Y, Kikuchi K, Tatsukawa M, Hayashi S, Taira Y, Furusyo N, Hayashi J. Association of chlamydomphila pneumoniae DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and IgA Antibody with Atherosclerotic Diseases. Fukuoka Acta Med.2009;100(9):305-312
- 38) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. Antiviral Research2009;83:127-134
- 39) 林 純、古庄憲浩. C型慢性肝炎に対するグリチルリチン注射製剤の有効性とその後発品の功罪. 消化器病ネットワークたんじゅうさん 2009;8(1):12
- 40) 林 純. C型肝炎ウイルス感染と糖尿病. 月刊糖尿病.2009;1(2):135-144
- 41) 林 純、古庄憲浩、澤山泰典. HCV患者の変遷と疫学. 医学と薬学 2009;62(3):365-371
- 42) 林 純、古庄憲浩、梶原英二、中牟田誠、丸山俊博、高橋和弘、佐藤丈頭、野村秀幸、田邊雄一、古藤和浩. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ -2bとリバビリン併用療法の臨床成績. 消化器科 2009;49(1):95-104
- 43) 村田昌之、下野信行、林 純. 耐性ブドウ球菌の院内サーベイランスと対策. 化学療法の領域 2009;25(8):1709-1716
- 44) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Minoru Yamakado, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2009 in press.
- 45) Nobukazu Ishizaka, Yuko, Ishizaka, Akiko Toda, Mizuki Tani, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. Journal of Rheumatology 2009 in press
- 46) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. Impact of changes waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 2009;16(6):764-771.
- 47) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Minoru Yamakado, Ryozo Nagai. Impacts of changes in obesity parameters for the prediction of blood pressure change in Japanese individuals. Kidney Blood Press Res 2009;32(6):421-427.
- 48) Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado, Eiichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in individuals without diabetes based on the oral glucose tolerance

- test. *Atherosclerosis* 2009;204(2):619-623.
- 49) Yuko Ishizaka, Nobukazu Ishizaka, Mizuki Tani, Akiko Toda, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryoza Nagai, Minoru Yamakado. Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. *Kidney Blood Press Res* 2009;32(2):141-149.
- 50) Taguwa S., Kambara H., Omori H., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Yoshimori T., Moriishi K., and Matsuura Y. Co-chaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway. *J. Virol.*, 83, 10427-10436 (2009).
- 51) Yamashita T., Mori Y., Miyazaki N., Cheng H.R., Yoshimura M., Unno H., Shima R., Moriishi K., Tsukihara T., Li T.C., Takeda N., Miyamura T., and Matsuura Y. Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 12986-12991 (2009).
- 52) Kukihara H., Moriishi K., Taguwa S., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Fukuhara T., Taketomi A., Maehara Y., and Matsuura Y. Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation. *J. Virol.*, 83, 7959-7969 (2009).
- 53) Abe T., Kaname Y., Wen X., Tani H., Moriishi K., Uematsu S., Takeuchi O., Ishii K.J., Kawai T., Akira S., and Matsuura Y. Baculovirus induces type I IFN production through TLR-dependent and -independent pathways in a cell type-specific manner. *J. Virol.*, 83, 7629-7640 (2009).
- 54) Hara H., Aizaki H., Matsuda M., Shinkai-Ouchi F., Inoue Y., Murakami K., Shoji I., Kawakami H., Matsuura Y, Lai M.M., Miyamura T., Wakita T., and 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).
- 55) Suzuki R., Moriishi K., Fukuda K., Shirakura M., Ishii K., Shoji I., Wakita T., Miyamura T., Matsuura Y, and 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 PA28-Dependent Mechanism. *J. Virol.*, 83, 2389-2392 (2009).
- 56) Mori K., Amano M., Takefuji M., Kato K., Morita Y., Nishioka T., Matsuura Y, Murohara T., Kaibuchi K. Rho-kinase contributes to sustained RhoA activation through phosphorylation of p190A RhoGAP. *J. Biol. Chem.*, 284, 5067-5076 (2009).
- 57) Noritake J., Fukata Y., Iwanaga T., Hosomi N., Tsutsumi R., Matsuda N., Tani H., Iwanari H., Mochizuki Y., Kodama T., Matsuura Y, Brecht D.S., Hamakubo T., Fukata M. Mobile DHHC palmitoylating enzyme mediates activity-sensitive synaptic targeting of PSD-95. *J. Cell Biol.*, 186, 147-160 (2009).
- 58) Kim, S.R., Imoto, S., Kudo, M., Mita, K., Taniguchi, M., Kim, K.I., Sasase, N., Shoji,

- I., Nagano, M., El-Shamy, A., Hotta, H., Nagai, T., Nagata, Y., and Hayashi, Y. Double filtration plasmapheresis plus interferon treatment for non-sustained virological responders with genotype 1b and high viral load previously treated with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy -focus on early viral dynamics. *Intervirology*, 2010; 53, 49-54.
- 59) Sasase, N., Kim, SR., Kudo, M., Kim, KI., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hayashi, Y., Shoji, I., El-Shamy, A., and Hotta, H. Outcome and early viral dynamics of viral mutation in PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology*, 2010; 53, 44-48.
- 60) Bungyoku, Y., Shoji, I., Makine, T., Adachi, T., Hayashida, K., Nagano-Fujii, M., Ide Y., Deng, L., and Hotta, H. Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma cells. *Journal of General Virology*, 2009; 90, 1681-91.
- 61) 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., and Suzuki, T. Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein. *Journal of Virology*, 2009; 83, 5137-47.
- 62) Kasai, D., Adachi, T., Lin, D., Nagano-Fujii, M., Sada, K., Ikeda, M., Kato, N., Ide, Y., Shoji, I., and Hotta, H. HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters. *Journal of Hepatology*, 2009; 50, 883-94.
- 63) 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.* in press.
- 64) 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.* 2009;47:4141-3.
- 63) 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* 2009;50:378-86.
- 64) Hara H, Aizaki H., Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, 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.* 2009;83:5137-47.
- 65) Liu HM, Aizaki H., Choi KS, Machida K,

- Ou JJ, Lai MM. SYNCRIP (synaptotagmin-binding, cytoplasmic RNA-interacting protein) is a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication. *Virology* 2009;386:249-56.
- 66) Mizuochi T, Ito M, Saito K, Kasai M, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, Iino S, Suzuki M, Mochida S, Ikebuchi K, and Yamaguchi K: Possible recruitment of peripheral blood CXCR3+CD27+CD19+ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *Journal of Interferon and Cytokine Research* (in press)
- 67) Mizuochi T, Mizusawa S, Nojima K, Okada Y, and Yamaguchi K: Single amino acid substitution in the hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) “a” determinant affects the detection sensitivity of an HBsAg diagnostic kit. *Clinica Chimica Acta* (Jan.11 Epub ahead of print)
- 68) Mohsan S, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, and Suzuki T: Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays for detecting recombinant viral antigens derived from various genotypes. *Journal of Clinical Microbiology* 47:4141-4143, 2009.
- 69) Ito M, Mizoroki F, Takai K, Yamaguchi K, and Mizuochi T: Functional phenotypes and gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients who developed non-Hodgkin’s B-cell lymphoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 390 : 269-272, 2009.
- 70) Mizuochi T, Ito M, Takai K, and Yamaguchi K: Differential susceptibility of peripheral blood CD5<sup>+</sup> and CD5<sup>-</sup> B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 389:512-515, 2009.
- 71) Y. Amako, K. Tsukiyama-Kohara, A. Katsume, Y. Hirata, S. Sekiguchi, Y. Tobita, Y. Hayashi, T. Hishima, N. Funata, H. Yonekawa, and M. Kohara. Pathogenesis of hepatitis C virus infection in *Tupaia belangeri*. *J. Virology* (2010) 84 303-311 [Selected in “Spotlight”].
- 72) T. Nishimura, M. Kohara, K. Izumi, Y. Kasama, Y. Hirata, Y. Huang, M. Shuda, C. Mukaidani, T. Takano, Y. Tokunaga, H. Nuriya, M. Satoh, M. Saito, C. Kai and K. Tsukiyama-Kohara. Hepatitis c virus impairs p53 via persistent over-expression of 3ss-hydroxysterol Δ24-reductase. *J. Biol. Chem.* (2009) 284 36442-36452.
- 73) K. Saitou, K. Mizumoto, T. Nishimura, C. Kai and K. Tsukiyama-Kohara. Hepatitis C virus core protein facilitates the degradation of Ku70 and reduces DNA-PK activity in hepatocytes. *Virus Research* (2009) Sep;144(1-2):266-271.
- 74) K. Machida, K. Tsukiyama-Kohara, S. Sekiguch, E. Seike, S. Tone, Y. Hayashi, Y. Tobita, Y. Kasama, M. Shimizu, H. Takahashi, C. Taya, H. Yonekawa, N. Tanaka, and M. Kohara. Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins. *Gastroenterology* (2009) 137: :285–296.
- 75) Y. Inoue, K. Tsukiyama-Kohara, M. Yoneda, H.

Sato, and C. Kai. Inhibition of host protein synthesis in B95a cells infected with the HL strain of measles virus. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* (2009) Jan;32(1):29-41

76) 小原恭子・町田圭吾・小原道法「C型肝炎ウイルスとBリンパ腫」「感染・炎症・免疫」第39巻 第2号 p61-63, 2009.

#### 口頭発表

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. 3<sup>rd</sup> 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.

8) 千藤麗、南祐仁、宮川昌巳、藤井恒太、安居幸一郎、伊藤義人、嘉数直樹、岡上武。染色体脆弱部位は、HBV感染肝細胞におけるHBV DNA組み込みの標的部位である。ワークショップ。B型肝炎の基礎と臨床。神戸。2009

9) 橋本宏明、伊藤義人、西村健、山口寛二、

- 光吉博則、安居幸一郎、加藤隆弘、岡上武、吉川敏一. ワークショップ：C型肝炎の基礎と臨床. 神戸. 2009
- 10) 長尾泰孝、沖田美香、鈴木健太郎、松山竜三、磯崎豊、松本尚之、小山田裕一、榎村敦詩、中山美加、水野雅之、島俊英、岡上武、光本保英、森敬弘、角田圭雄、吉川敏一. ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療期間の延長は患者の健康関連QOLを悪化させるか？. C型肝炎：臨床4. 神戸. 2009
- 11) 橋本宏明、伊藤義人、西村健、山口寛二、光吉博則、安居幸一郎、加藤隆弘、岡上武、吉川敏一. Core70/91, ISDRのアミノ酸変異と治療早期のHCV dynamicsからみたPegIFN/Rib療法のNVR早期予測の検討. ワークショップ3:C型肝炎の基礎と臨床. 神戸. 2009
- 12) 橋本宏明、伊藤義人、西村健、山口寛二、光吉博則、安居幸一郎、加藤隆弘、岡上武、吉川敏一. PegIFN/Rib併用療法における治療前IFN $\alpha$ 2b投与による治療反応性予測の試み. ポスターセッション9: C型肝炎：臨床6. 神戸. 2009
- 13) 光吉博則、安居幸一郎、山口寛二、伊藤義人、吉川敏一、岡上武. 肝細胞における2型トランスフェリン受容体発現の解析. ポスターセッション36: NASH・脂肪肝・アルコール性肝障害1. 神戸. 2009.
- 14) 芥田憲夫、鈴木文孝、熊田博光、抗ウイルス療法・肝病態におけるHCV-1b core aa70/91の意義、第45回日本肝臓学会総会、東京、2009.6
- 15) 小林万利子、芥田憲夫、鈴木文孝、保坂哲也、瀬崎ひとみ、八辻寛美、川村裕介、平川美晴、鈴木義之、荒瀬康司、池田健次、熊田博光、HCV core 領 aa70 アミノ酸置換の意義、第45回日本肝臓学会総会、東京、2009.6
- 16) Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J: Hepatitis C virus is related to the progression of carotid atherosclerosis in patients undergoing lipids lowering therapy, HepDart 2009, Hawaii, 2009
- 17) 豊田一弘、古庄憲浩、村田昌之、武岡宏明、大西八郎、澤山泰典、林純: 沖縄県石垣市一般住民におけるヘリコバクター・ピロリ感染の血清ペプシノゲンと上部消化器官病変の検討、第79回日本感染症学会西日本地方会学術集会、福岡、2009
- 18) 澤山泰典、菊地健介、達川政文、古庄憲浩、林純: PBMC中のChlamydia pneumonia DNAとChlamydia pneumoniae抗体との関連、第79回日本感染症学会西日本地方会学術集会、福岡、2009
- 19) Koga T, Furusyo N, Ai M, Otokozawa S, Mukae H, Ohnishi H, Maeda S, Sawayama Y, Asztalos B, Schaefer E, Hayashi J: Small dense LD cholesterol levels predict subclinical atherosclerosis in a Japanese general population: A Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS), XV International Symposium on Atherosclerosis, Boston, 2009
- 20) Ohnishi H, Sawayama Y, Maeda S, Koga T, Mukae H, Furusyo N, Hayashi J: Association of peripheral atherosclerosis disease and carotid atherosclerosis: A Kyushu and Okinawa Population Study