

- (KOPS), XV International Symposium on Atherosclerosis, Boston, 2009
- 21) Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J: Impact of lifestyle modification on cardiovascular event in a suburban Japanese population: A Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS), XV International Symposium on Atherosclerosis, Boston, 2009
- 22) Furusyo N, Koga T, Ai M, Otokozawa S, Mukae H, Maeda S, Sawayama Y, Asztalos B, Schaefer E, Hayashi J: Chronic Helicobacter pylori infection affects lipid metabolism by elevating LDL and small dense LDL: A Kyushu and Okinawa Study (KOPS), XV International Symposium on Atherosclerosis, Boston, 2009
- 23) Hayashi J, Furusyo N, Sawayama Y: Atherosclerosis and chronic infection as cardiovascular risk factors in the general population of Japan from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS), XV International Symposium on Atherosclerosis, Boston, 2009
- 24) 澤山泰典, 前田晋至, 大西八朗, 古庄憲浩, 林 純: 冠動脈疾患における高ホモシスチン血症と肺炎クラミジア感染との関連, 第 83 回日本感染症学会, 東京, 2009
- 25) 古賀恒久, 古庄憲浩, 永樂訓三, 迎はる, 大西八郎, 小川栄一, 前田晋至, 豊田一弘, 谷合啓明, 大田黒滋, 貝沼茂三郎, 村田昌之, 澤山泰典, 林 純: small dense low-density lipoprotein-cholesterol と動脈硬化の関連について, 第 17 回日本総合診療医学会学術集会, 福岡, 2009
- 26) 大西八郎, 澤山泰典, 前田晋至, 豊田一弘, 小川栄一, 村田昌之, 古庄憲浩, 林 純: 一般住民検診における Form PWV/ABI による末梢動脈疾患の疫学調査, 第 17 回日本総合診療医学会学術集会, 福岡, 2009
- 27) 前田晋至, 古庄憲浩, 大西八郎, 武岡宏明, 豊田一弘, 永樂訓三, 迎はる, 古賀恒久, 海野麻美, 貝沼茂三郎, 村田昌之, 澤山泰典, 林 純: 総死亡および脳心血管系死亡における 頸動脈プラークによる指標と慢性腎臓病 (CKD) について —4 年間の前向きコホート研究 (Kyushu Okinawa Population Study: KOPS) からの解析—, 第 17 回日本総合診療医学会学術集会, 福岡, 2009
- 28) 石坂信和, 石坂裕子, 山門 実, 永井良三. 腹囲・BMI の変化率と収縮期、拡張期血圧の変化率の関連. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
- 29) 石坂信和, 石坂裕子, 山門 実, 永井良三. 1 年間の腹囲・BMI の変化は糖・脂質データをどのように改善するか. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
- 30) 石坂信和, 石坂裕子, 山門 実, 永井良三. 腹囲・BMI の変化率はマイクロ/マクロアルブミン尿の状況にどのように関連しているのか—1 年間のインターバルでの検討. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌, 2009.
- 31) 石坂信和, 石坂裕子, 山門 実, 永井良三. 肥満のパラメータの変化と eGFR 低下の解消、新出の関連についての検討. 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 札幌,

- 2009.
- 32) 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三. 喫煙、飲酒と高血圧の関連について. 第 32 回日本高血圧学会総会, 大津, 2009.
 - 33) 森石恆司、勝二郁夫、鈴木亮介、鈴木哲朗、松浦善治: HCV コア蛋白質のプロテアソームによる分解とウイルス産生制御: 第 57 回日本ウイルス学会総会、東京、10 月 25 日-27 日, 2009.
 - 34) 谷 英樹、塩川 舞、寒原裕登、要 祐喜、森 嘉生、森石恆司、松浦善治: 日本脳炎ウイルスの感染における脂質セラミドの役割、同上。
 - 35) 福原崇介、谷 英樹、塩川 舞、森石恆司、前原喜彦、松浦善治: 患者血清由来 HCV の細胞内導入法、同上。
 - 36) 寒原裕登、田鍬修平、藤田尚信、森 嘉生、野田健司、森石恆司、吉森 保、松浦善治: HCV の増殖とオートファジー、同上。
 - 37) 片岡周子、要 祐喜、阿部隆之、森石恆司、谷 英樹、松浦善治: バキュロウイルスの細胞侵入機構の解析、同上。
 - 38) 要 祐喜、片岡周子、阿部隆之、森石恆司、谷 英樹、松浦善治: バキュロウイルス gp64 蛋白質の補体抵抗性獲得機構、同上。
 - 39) 阿部隆之、要 祐喜、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、松浦善治: ヒアルロン酸による炎症性ケモカイン IP-10 の過剰産生と C 型肝炎の慢性化、同上。
 - 40) 鈴木亮介、斎藤憲司、安東友美、石井孝司、松浦善治、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗: C 型肝炎ウイルスの *trans*-packaging 系を用いた NS2 蛋白質の感染性粒子形成における機能解析、同上。
 - 41) 相崎英樹、後藤耕司、山本真民、佐藤滋子、高橋信弘、深澤征義、花田賢太郎、松浦善治、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗: HCV 粒子形成に関与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、同上。
 - 42) 田鍬修平、寒原裕登、藤田尚信、野田健司、森石恆司、吉森 保、松浦善治: C 型肝炎ウイルスの感染におけるオートファジーの意義: 第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、12 月 9 日-12 日, 2009.
 - 43) 松浦善治: バキュロウイルスを用いた哺乳動物細胞への遺伝子導入: 第 82 回日本生化学会大会、神戸、10 月 21 日-24 日, 2009.
 - 44) Xiaoyu Wen, Takayuki Abe, Shyuhei Taguwa, Yoshio Mori, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Viral elimination by a selective expression of IRF7 in human hepatocytes infected with HCV. 第 15 回日本遺伝子治療学会、大阪、6 月 10 日-12 日, 2009.
 - 45) Yoshio Mori, Tetsuo Yamashita, Naoyuki Miyazaki, Masato Yoshimura, Hideaki Unno, Kohji Moriishi, Tian-Cheng Li, Naokazu Takeda, R. Holland Cheng, Tomitake Tsukihara, and Yoshiharu Matsuura: Structure-based analysis of hepatitis E virus-like particle. The American Society for Virology, 28th Annual Meeting, The University of British Columbia, Vancouver, July 11-15, 2009.
 - 46) Shuhei Taguwa, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Human butyrate-induced transcript 1 interacts with both HCV NS5A and Hsp90 and regulates replication of hepatitis C virus. 同上。
 - 47) Takayuki Abe, Yuuki Kaname, Kohji Moriishi, Tatsuya Kanto, Norio Hayashi, and Yoshiharu Matsuura: Hyaluronan participates in the IP-10 induction in cells infected with HCV through an engagement of TLR2 and CD44, 16th International

- Meeting on HCV and Related Viruses. Nice, October 3-7, 2009.
- 48) Xiaoyu Wen, Takayuki Abe, Shyuhei Taguwa, Yoshio Mori, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Suppression of HCV replication in hepatocytes through a selective induction of IRF7. 同上。
- 49) Kohji Moriishi, Ikuo Shoji, Ryosuke Suzuki, Tetsuro Suzuki, and Yoshiharu Matsuura: Involvement of PA28gamma- and E6AP-dependent degradation of HCV core protein in the viral production. 同上。
- 50) Ryosuke Suzuki, Kenji Saito, Tomomi Ando, Koji Ishii, Yoshiharu Matsuura, Tatsuo Miyamura, Takaji Wakita, Tetsuro Suzuki: Plasmid-based production of *trans*-complemented HCV particles: its use for functional analysis of NS2. 同上。
- 51) Hideki Aizaki, Mami Yamamoto, Koji Goto, Masayoshi Fukasawa, Kentaro Hanada, Shigeko Sato, Nobuhiro Takahashi, Yoshiharu Matsuura, Tatsuo Miyamura, Takaji Wakita, Tetsuro Suzuki: Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV replication. *ditto*.
- 52) Deng L, Ide Y-H, Shoji I, and Hotta H. Activation of JNK, but not p38 MAPK, is involved in HCV-induced, Bax-mediated apoptosis. 16th International symposium on hepatitis C virus and related viruses, Nice (France), October 3-7, 2009.
- 53) Inubushi S, Kaneda S, Adachi T, Deng L, Ide Y-H, Shoji I, and Hotta H. Molecular mechanisms involved in HCV infection-associated predisposition of type 2 diabetes. 16th International symposium on hepatitis C virus and related viruses, Nice (France), October 3-7, 2009.
- 54) Moriishi K, Shoji I, Suzuki R, Suzuki T, and Matsuura Y. Involvement of PA28gamma and E6AP in the degradation of HCV core protein and the viral production. 16th International symposium on hepatitis C virus and related viruses, Nice (France), October 3-7, 2009.
- 55) Shoji I, Abe K, Murakami K, Ishii K, Suzuki T, Wakita T, Miyamura T, Koike K, and Hotta H. The hnRNP H1 modulates production of HCV particles through interaction with HCV core protein. 16th International symposium on hepatitis C virus and related viruses, Nice (France), October 3-7, 2009.
- 56) Shoji I and Hotta H. The hnRNP H1 modulates production of HCV particles through interaction with HCV core protein and HCV IRES RNA. The 60th annual meeting of the American association for the study of liver diseases, Boston (USA), October 30-November 3, 2009.
- 57) 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, 堀田博. 1b型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2b+RBV併用療法(併用療法)における治療効果とウイルス dynamics との関係及びウイルス陰性化時期予測式についての検討. 第13回日本肝臓学会大会, 京都 2009.
- 58) 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, 堀田博.

- セロタイプ 2 型 C 型慢性肝炎に対する IFN+リバビリン併用療法(併用療法)の背景因子及び早期ウイルス dynamics の検討. 第 13 回日本肝臓学会大会, 京都 2009.
- 59) 井出良浩, 兼田崇作, 犬伏祥子, 足達哲也, Lin Deng, 勝二郁夫, 堀田博. C 型肝炎ウイルス感染によるインスリン抵抗性誘導の分子機序について. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 60) 森石恆司, 勝二郁夫, 鈴木亮介, 鈴木哲朗, 松浦善治. HCV コア蛋白質のプロテアソームによる分解とウイルス産生制御. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 61) 勝二郁夫, 阿部克俊, 村上恭子, 石井孝司, 鈴木哲朗, 脇田隆字, 宮村達男, 小池和彦, 堀田博. C 型肝炎ウイルス増殖における宿主因子 hnRNP H1/H2/F の役割. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 62) Lin Deng, 井出良浩, 勝二郁夫, 堀田博. C 型肝炎ウイルスによる Bax 活性化の分子機構の解析. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 63) 林田和美, 足達哲也, Lin Deng, 井出良浩, 勝二郁夫, 堀田博. C 型肝炎ウイルス増殖に及ぼすエストロジオールの影響に関する検討. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 64) 兼田崇作, 足達哲也, Lin Deng, 井出良浩, 勝二郁夫, 堀田博. グルコーストランスporter-GLUT2 の転写制御に及ぼす C 型肝炎ウイルスの影響. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 65) 木村敬郎, 鈴木亮介, 山越智, 鈴木健裕, 堂前直, 勝二郁夫, 松浦善治, 千葉丈, 脇田隆字, 鈴木哲朗. Prohibitin2 は C 型肝炎ウイルス(HCV)NS5A 蛋白と相互作用し HCV 複製調節に働く. 第 57 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 2009.
- 66) 井出良浩, 上城博宣, 前防達也, Lin Deng, 勝二郁夫, 堀田博. C 型肝炎ウイルス NS5A 蛋白質と相互作用する細胞性キナーゼの解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
- 67) 勝二郁夫, 阿部克俊, 村上恭子, 石井孝司, 鈴木哲朗, 脇田隆字, 宮村達男, 小池和彦, 堀田博. The hnRNP H1 modulates production of HCV particles through interaction with HCV core protein and HCV IRES RNA. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
- 68) 山下亮輔, 福田浩一郎, 犬伏祥子, 村上恭子, 鈴木哲朗, 森石恆司, 松浦善治, Lin Deng, 井出良浩, 堀田博, 勝二郁夫. C 型肝炎ウイルスコア蛋白質の安定性調節因子 E6AP 及び PA28 γ の相互作用解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.
- 69) Aizaki H, Yamamoto M, Goto K, Fukasawa M, Hanada K, Sato S, Takahashi N, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production. 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, France, 2009.
- 70) Yamamoto M, Aizaki H, Goto K, Hamano K, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.

- Structural requirements of virion-associated cholesterol for HCV morphogenesis and infectivity. 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, France, 2009.
- 71) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Wakita T, Suzuki T. HCV subgenomic replicon replication in human hepatic stellate cell lines. 16th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Nice, France, 2009.
- 72) 相崎英樹、後藤耕司、山本真民、佐藤慈子、高橋信弘、深澤征義、花田賢太郎、松浦善治、宮村達男、脇田隆字、鈴木哲朗、HCV 粒子形成に關与する脂肪滴周膜蛋白の同定と機能解析、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.
- 73) 山本真民、相崎英樹、宮村達男、濱野先生、脇田隆字、鈴木哲朗、C 型肝炎ウイルス粒子形成、感染性に重要なコレステロール構造の解析、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.
- 74) 渡辺則幸、相崎英樹、松浦知和、脇田隆字、鈴木哲朗、C 型肝炎ウイルス subgenomic replicon RNA を複製するヒト肝星細胞株の樹立、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.
- 75) 相崎英樹、脇田隆字、感染性 HCV 粒子形成における宿主生体膜の役割、第 4 5 回日本肝臓学会総会、シンポジウム、神戸、2009.
- 76) 相崎英樹、生体膜脂質の C 型肝炎ウイルス生活環における役割、第 31 回日本膜学会、シンポジウム、東京、2009.
- 77) 伊藤昌彦、益見厚子、持田恵子、久木原博、森石 恆司、松浦 善治、山口一成、水落利明 : C 型肝炎ウイルス慢性感染患者 B 細胞における HCV 持続感染機構の解明 第 5 7 回日本ウイルス学会学術集会 2009 東京
- 78) 水落利明、笠井道之 : 慢性 C 型肝炎患者末梢血 B 細胞の動態および腫瘍化関連遺伝子発現 第 3 8 回日本免疫学会学術集会 2009 大阪
- 79) M. Saito, and K. Tsukiyama-Kohara. Molecular mechanism of DHCR24 over-expression induced by hepatitis C virus. 16th International Symposium on Hepatitis C virus & Related Viruses. 2009, Nice, France.
- 80) M. Satoh, M. Saito, T. Takano, Y. Kasama, T. Nishimura, Y. Nishito, Y. Hirata, M. Kohara, and K. Tsukiyama-Kohara. Antibody raised against 3 β -hydroxysterol-D24-reductase (DHCR24) suppresses hepatitis C virus infection through BGT-1. 16th International Symposium on Hepatitis C virus & Related Viruses. 2009. Nice, France.
- 81) K. Tsukiyama-Kohara. The novel pathway for impairment of p53 and oxidative stress response by hepatitis C virus 4th Medical Biotech Forum. 2009 Dalian, China.
- 82) K. Tsukiyama-Kohara, K. Machida, Y. Kasama, S. Sekiguch, and M. Kohara Disruption of IFN Signaling and HCV Synergistically Enhance Lymphoproliferation through Type II CD95 and Interleukins. ワークショップ 2W11 サイトカイン制御因子による多様な生体調節 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 横浜
- 83) 西村知裕、齊藤誠、小原道法、小原恭子 HCV 誘導性 3 β -Hydroxysterol δ -24

reductase 持続発現による p53 転写因子機能の抑制 第 32 回日本分子生物学会年会 2009年 横浜

なし

- 84) 西村知裕、笠間由里、齊藤誠、小原道法、小原恭子 C型肝炎ウイルス (HCV) が誘導するDHCR24(3 β hydroxysterol Δ 24 reductase)過剰発現によるp53機能抑制 ワークショップ2 ウイルス発癌 第57回日本ウイルス学会学術集会 2009年東京
- 85) 小原恭子、町田圭吾、笠間由里、関口敏、小原道法 C型肝炎ウイルスとBリンパ腫 ワークショップ6 病原性発現とモデルシステム 第57回日本ウイルス学会学術集会 2009年 東京
- 86) 佐藤正明、笠間由里、小原道法、小原恭子 Betaine/GABA transporter1 (BGT-1)のC型肝炎ウイルス複製における役割 第57回日本ウイルス学会学術集会 2009年 東京
- 87) 齊藤誠、小原恭子 C型肝炎ウイルスによる腫瘍原性関連分子 DHCR24 の転写制御機構の解析第57回日本ウイルス学会学術集会 2009年 東京
- 88) 西村知裕、齊藤誠、小原道法、小原恭子 Hepatitis C virus impairs p53 via persistent overexpression of 3 β ;-hydroxysterol Δ 24-reductase. 第68回日本癌学会学術総会 2009年 横浜.

I. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

J. その他

C型肝炎の脂質・鉄代謝異常に関する研究

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院

研究協力者 光吉 博則 京都府立医科大学消化器内科

安居幸一郎 京都府立医科大学消化器内科

研究要旨：肥満を伴う C 型肝炎 23 症例を対象に脂質・鉄代謝異常を検討した。肝脂肪化の有無で比較すると、肝組織中の SREBP1c、ACADM、MTP の発現が脂肪化症例で有意に高値であった。SREBP1c の発現レベルは肝脂肪化の面積と正に相関した。鉄蓄積の有無で比較すると、関連遺伝子の発現に差はなかったが、血清 ferritin 値で補正した hepcidin の発現レベルは鉄蓄積群で低い傾向を示した。血清 hepcidin は健常者、鉄蓄積群、鉄非蓄積群で有意差はなかったが、ferritin 値で補正した血清 hepcidin 値は健常者に比較して鉄蓄積群で有意に低下していた。症例全体で血清 hepcidin 値は ferritin 値と負の相関を示した。以上の結果より、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。

A. 研究目的

C型肝炎では脂質・鉄代謝異常が高頻度にみられ、その結果として生じる肝の脂肪化や鉄蓄積は肝炎を増悪させ、線維化や発癌を促進させる。これらの代謝異常の発症機転は不明な点が多く、今のところ宿主と HCV の相互作用が原因と推測されている。肥満やインスリン抵抗性は肝脂肪化の重要な宿主因子であり、HCV コアタンパクは脂質代謝に直接関与することが報告されている。さらに、HCV は鉄代謝制御ペプチドである hepcidin の発現に関与する可能性が推測されている。HCV が個々の代謝経路に影

響を与えるメカニズムは *in vitro* で実証されているが、生体における意義はなお不明である。そこで、本研究はまず C 型肝炎における脂質や鉄代謝異常の実態を分子レベルで明らかにするため、個々の脂質・鉄代謝経路に関与する重要な遺伝子群の発現を解析した。

B. 研究方法

肥満（BMI ≥ 25 kg/m²）を伴う 23 名の C 型肝炎患者を対象とした。全例に肝生検を実施し、肝生検組織から RT-PCR 法で脂質・鉄代謝関連種遺伝子の発現を定量した。表 1 に各種標的遺伝子と特異的プライマー

を示す。血清 hepcidin 濃度は保存血清を用いて ELISA 法で測定した。これらの結果と血液生化学所見や肝生検組織像を比較検討した。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、検査の副作用、患者に関する個人情報への守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。本研究計画は京都府立医科大学倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1. 脂質代謝異常の解析

症例を肝脂肪化の有無で 2 群に分けた（表 2）。肝生検組織で脂肪変性がなかった症例（steatosis⁻）は 7 名で、脂肪化を認めた症例（steatosis⁺）は 16 名であった。脂肪化の程度は軽度（30%未満）または中等度（30%以上 60%未満）で、高度の脂肪変性（60%以上）を示す症例はなかった。なお、肝細胞の 5%以上に脂肪滴を認める例を steatosis⁺と定義した。2 群間で年齢、性別、BMI、ウイルス学的所見、血液生化学所見、肝生検組織所見（炎症、線維化、鉄蓄積）に有意差は認めなかった（表 2）。次に、2 群間で肝組織中の脂質代謝関連遺伝子の発現を比較した（図 1）。SREBP1c、ACADM、MTP の発現は steatosis⁻群に比較して steatosis⁺群で有意に高値であったが、これ以外の遺伝子発現に有意差は認めなかった。有意差があった遺伝子の発現と肝脂肪化の面積を比較した結果、SREBP1c のみが有意な正の相関を示した

（ $r = 0.542$, $p = 0.007$ ）（図 2）。

本研究分担者らはこれまで肥満のない症例で同様の検討を行っており、これらの成績と今回の成績を比較した（図 3）。非肥満症例で ACADM と SREBP1c の発現は steatosis⁺群と steatosis⁻化群で有意差はなかった。MTP の発現は steatosis⁻群に比較して steatosis⁺群が有意に低値であった。非肥満症例は steatosis⁺群で PPAR α の発現が steatosis⁻群に比較して有意に低値であったが、肥満症例では 2 群間に有意差はなかった。

2. 鉄代謝異常の解析

症例を肝組織中の鉄蓄積の有無で 2 群に分けて比較した（表 3）。鉄が蓄積していなかった症例（iron load⁻）は 16 名で、蓄積していた症例（iron load⁺）は 7 名であった。2 群間の比較で、HbA1c が iron load⁺群に比較して iron load⁻群で有意に高値を示し、血清 ferritin 値は iron load⁺群が iron load⁻群に比較して有意に高値を示した（表 3）。次に、2 群間で鉄代謝関連遺伝子の発現を比較した（図 4）。その結果、全ての遺伝子で発現レベルに有意差を認めなかった。一方、hepcidin の発現を ferritin で補正した数値は iron load⁻群に比較して iron load⁺群が低い傾向であった。血清 hepcidin 値は 2 群間で有意差がなかった（図 5）。2 群の血清 hepcidin 値は健常者群と比較していずれも有意差はなかったが、hepcidin を ferritin で補正した数値は健常者群と比較して iron load⁺群が有意に低値であった（図 5）。健常者では血清 hepcidin 値

と ferritin 値は相関しなかったが、C 型肝炎全体で血清 hepcidin 値と ferritin 値は負の相関を示した ($r = -0.500$, $p = 0.048$) (図 6)。

D. 考察

宿主側の要因で脂肪肝が発症し易い状況で HCV が与える影響を検討するために、今回肥満症例のみを対象にした。すなわち、肝脂肪化の頻度は約 70%と予想通りに高率であったが、全体的に脂肪化の程度はそれほど高くなかった。

脂質代謝関連遺伝子の発現は SREBP1c、ACADM、MTP が steatosis-群に比較して steatosis+群が有意に高値であった。SREBP1c は脂肪合成を促進させる転写因子であり、肝脂肪化に重要な役割を果たしている。これに対して、ACADM ミトコンドリアの脂肪酸酸化に関与し、MTP は肝細胞内の中性脂肪の分泌に関与している。ACADM と MTP の発現亢進は肝脂肪化に抑制的に作用し、SREBP1c は肝脂肪化の重要な因子と考えられ、SREBP1c の発現のみが肝脂肪化の面積と正に相関していた。

本研究分担者らはこれまでに非肥満の C 型肝炎症例で脂質代謝異常を検討してきたが、それは肝脂肪化に与える宿主側の影響を除くためである。その結果、PPAR α の発現低下が C 型肝炎の肝脂肪化に重要なことが判明した (Yasui K, et al, J Gastroenterol, 2009)。これに対して、今回の検討からは、肥満 C 型肝炎症例では SREBP1c の発現亢進が肝脂肪化に重要と推測された。これらの成績は C 型肝炎の肝脂肪化のメカニズムが宿主側因子の差で異なる

可能性を示唆している。すなわち、宿主因子の影響が少ない場合は PPAR α の発現低下が脂肪化を促進させ、逆に宿主因子の影響が強い場合、すなわち肥満症例では SREBP1c の発現亢進が脂肪化を促進させていると考えられる。興味深いことに、HCV は PPAR α や SREBP1c の発現にいずれも直接関与することが報告されている。したがって、HCV は宿主側の因子で脂肪化の経路を変化させている可能性がある。

鉄代謝関連遺伝子の検討では、各種遺伝子の発現レベルに有意な変化は認めなかった。しかし、iron load+群では血清 ferritin 値で補正した hepcidin 値が mRNA と蛋白レベルでいずれも低下していた。Hepcidin は鉄代謝制御に中心的な役割を果たす蛋白として知られている。

Hepcidin は十二指腸からの鉄吸収を抑制するため、発現の低下によって鉄吸収が促進される。これまでの報告では、HCV は酸化ストレスを介して hepcidin の発現を抑制する可能性が示されている (Miura K, et al. Hepatology, 2008)。

今回の検討では iron load+群と iron load-群で肝組織中の hepcidin の発現に有意差はなかったが、iron load+群では hepcidin 応答能を示す血清中の hepcidin/ferritin 値が有意に低下していた。mRNA レベルでも iron load+群の hepcidin mRNA/ferritin 値は低下傾向であった。すなわち、iron load+群では鉄蓄積に対して“適切な” hepcidin 合成が阻害されている可能性が推測される。実際、C 型肝炎全体では血清中の hepcidin 値と

ferritin 値は負の相関関係にあった。これらの成績は、HCV が肝細胞で鉄過剰によって hepcidin を合成させる経路を抑制していることを示唆している。

E. 結論

肥満の C 型肝炎例において脂質・鉄代謝異常のメカニズムを検討した。その結果、1) SREBP1c の発現亢進が肝脂肪化に重要であること、2) 鉄蓄積に対する hepcidin 応答能の低下が鉄蓄積に重要であること、が示唆された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arai 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
- 5) Sumida Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res 39: 212-222, 2009
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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. *Hepatology* 3: 403-410, 2009
- 9) 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
- 10) Kunitomo 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
- 11) 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
- 12) 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-naïve Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatology* 3: 445-452, 2009
2. 学会発表
- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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HCVdynamics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

5) 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 α 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

6) 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

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3. その他

今回の研究内容については特になし。

表1 標的遺伝子

target gene	Sense primers	Antisense primers
Peroxisome proliferator-activative receptor α : PPAR α	ggaaagcccactctgcccct	agtcaccgaggaggggctcga
Medium chain acyl-CoA dehydrogenase: ACADM	ttgagttcaccgaacagcag	agggggactggatattcacc
Acyl-CoA oxidase: ACOX	tgatgcaatgagtttctgc	agtgccacagctgagagggt
Cytochrome P450 CYP2E: CYP2E1	cccaaaggatctgacctca	aggggtgctccacacactc
Fatty acid transporor protein 5: FATP5	acacactcgggtgccccttc	ctacagggcccactgctatt
Microsomal triglyceride transfer protein: MTP	catctggcgacctatcagt	ggccagctttcacaagagag
Sterol regulatory element-binding protein 1: SREBP1c	tgcattttctgacacgcttc	ccaagetgtacaggctctcc
Acetyl CoA carboxylase: ACACA	gagaactgcctttctgac	ccaagetccaggcttcatag
transferrin receptor 1: TfR1	atgcattttgacagcagtgag	tccaaaagccctactcctt
transferrin receptor 2: TfR2	gacctcgcagtggtgtaact	cagtcgctcgtctctctctc
divalent metal transporter 1: DMT1	aaaceggcctgattaaagt	tgctgacggagaaagaagt
hepcidin	accagagcaagctcaagacc	aaacagagccactggtcagg
HFE	attgcctgacgaaactccttg	gagggtgacggaggaaatgaa
hemojuvelin: HJV	ctgcagtcagggttgaat	gaggctggaaaaattgggtga
ferroportin: FP	tgggaacaagctctttgct	acaccagccatttattgga
β -actin	gtccacccttcagcagatgt	tgttttctgcgcaagtagg

表2 対象(肝脂肪化の有無でグループ化)

	Steatosis- n = 7	Steatosis+ n = 16	p value
Age (y.o.)	55 [30 - 77]	62 [39 - 76]	0.198
Sex (male/female)	3 / 4	7 / 9	0.663
BMI (kg/m ²)	28.2 [25.2 - 33.0]	26.4 [25.1 - 40.5]	0.535
HCV-RNA	6.2 [4.5 - 6.9]	6.5 [4.5 - 7.6]	0.802
HCV serogroup (1/2)	4 / 3	9 / 7	0.663
F (0/1/2/3/4)	0 / 3 / 0 / 3 / 1	0 / 5 / 3 / 7 / 1	0.922
A (0/1/2/3)	0 / 3 / 1 / 3	0 / 5 / 9 / 2	0.720
Steatosis			-
none	7	0	
mild	0	12	
moderate	0	4	
severe	0	0	
I (0/1/2/3)	4 / 1 / 2 / 0	12 / 2 / 1 / 1	0.535
AST (IU/L)	57 [15 - 168]	45 [19 - 114]	0.974
ALT (IU/L)	56 [18 - 153]	63 [20 - 173]	0.871
ALP (IU/L)	245 [166 - 278]	289.5 [141 - 461]	0.076
α -GTP (IU/L)	30 [17 - 364]	53 [19 - 231]	0.118
Plt (x10 ⁴ / μ L)	18.2 [9.0 - 28.4]	15.5 [8.5 - 30.7]	0.376
T-cholesterol (mg/dl)	167 [146 - 192]	188.5 [142 - 254]	0.103
Trygliceride (mg/dl)	113.5 [49 - 378]	135 [77 - 813]	0.407
HDL-cholesterol (mg/dl)	41 [23 - 51]	44 [22 - 67]	0.446
Fasting plasam glucose (n	110 [81 - 130]	104.5 [91 - 298]	0.922
IRI (μ U/ml)	12 [10.1 - 13.5]	15.4 [3.0 - 54.7]	0.289
HOMA-IR	3.2 [2.8 - 3.5]	4.2 [0.8 - 34.2]	0.412
HbA1c (%)	5.2 [4.4 - 5.8]	5.6 [5.1 - 12.0]	0.260
Type4 collagen 7S (ng/ml)	4.7 [4.4 - 7.7]	5.7 [3.3 - 7.1]	0.871
Hyarulonic acid (ng/ml)	104 [10 - 566]	105 [23 - 910]	0.757
Ferritin (ng/ml)	158 [4 - 344]	122.5 [51 - 398]	0.856

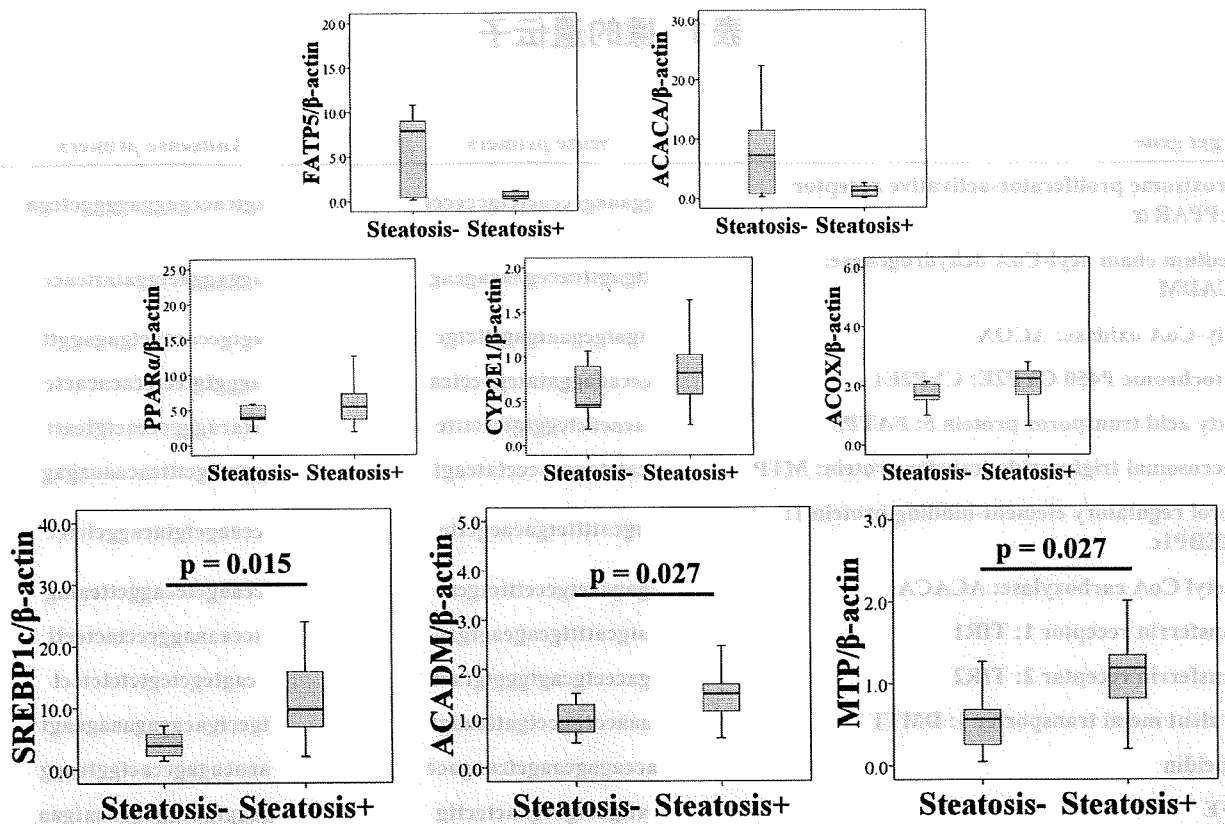


図1 脂質代謝関連遺伝子の発現比較 (steatosis-) vs (steatosis+)

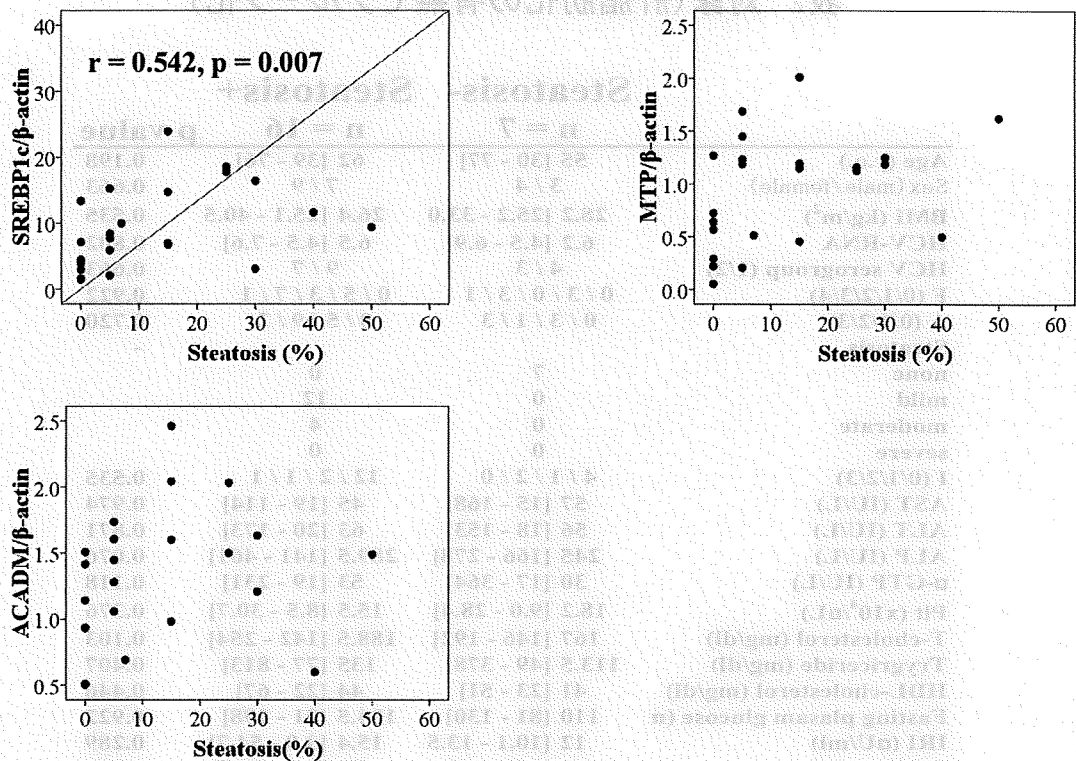


図2 脂質代謝遺伝子と脂肪化面積の比較

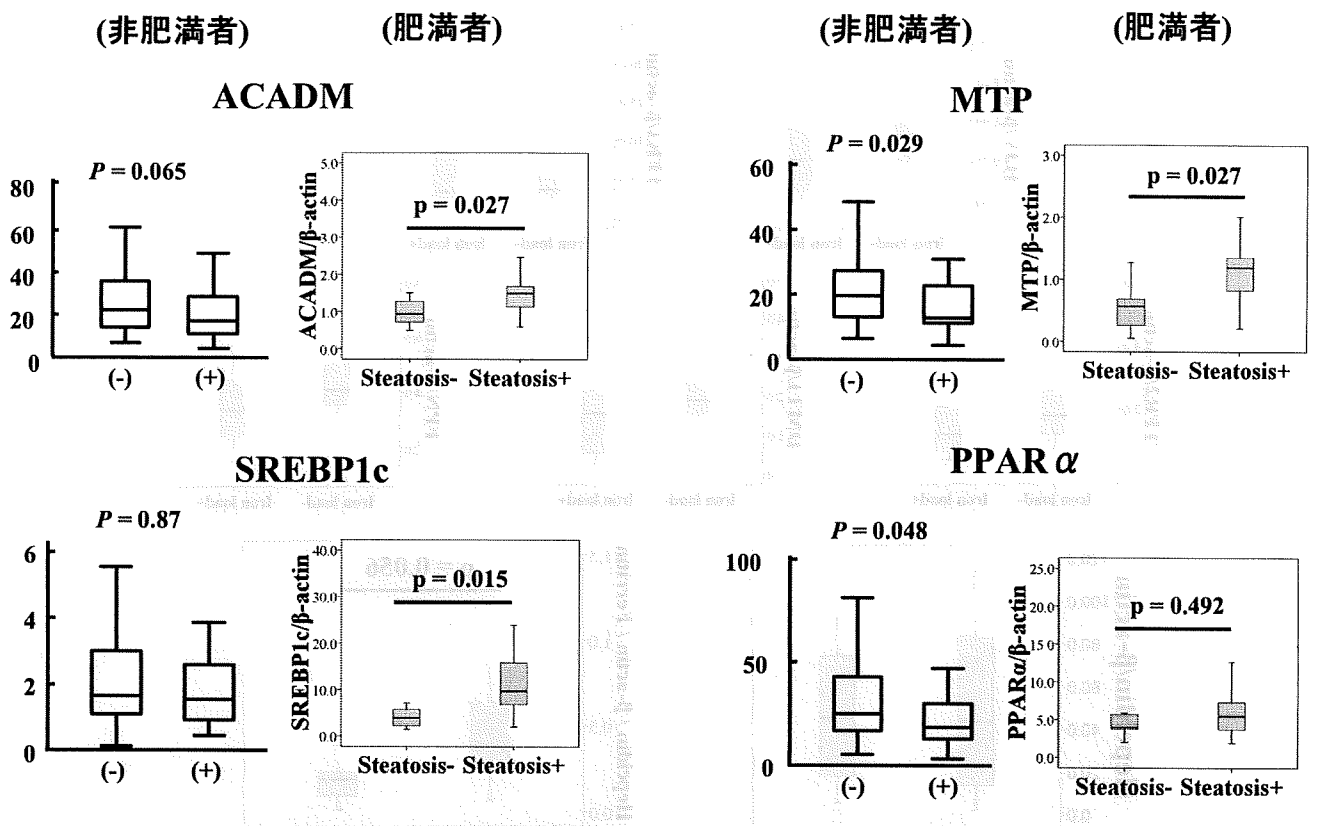


図3 非肥満者 (BMI < 25) と肥満者 (BMI ≥ 25) の脂質代謝関連遺伝子の比較

表3 対象(鉄蓄積の有無でグループ化)

	Iron load - Iron load +		
	n = 16	n = 7	p value
Age (y.o.)	63 [30 - 77]	54 [39 - 71]	0.089
Sex (male/female)	11 / 5	2 / 5	0.092
BMI (kg/m ²)	28.4 [25.2 - 40.5]	26.8 [25.1 - 30.5]	0.769
HCV-RNA	6.5 [4.5 - 7.1]	6 [5.1 - 7.6]	0.535
HCV serogroup (1/2)	7 / 9	6 / 1	0.077
F (0/1/2/3/4)	0 / 6 / 1 / 7 / 2	0 / 2 / 2 / 3 / 0	0.720
A (0/1/2/3)	0 / 6 / 7 / 3	0 / 2 / 3 / 2	0.624
Steatosis (mild/moderate/I)	13 / 3 / 0	6 / 1 / 0	0.922
I (0/1/2/3)	16 / 0 / 0 / 0	0 / 3 / 3 / 1	-
AST (IU/L)	52.0 [15 - 88]	32 [21 - 168]	1.000
ALT (IU/L)	58.5 [18 - 173]	65 [29 - 153]	0.769
ALP (IU/L)	261.5 [141 - 461]	257 [166 - 352]	0.720
α-GTP (IU/L)	43.5 [17 - 167]	60 [19 - 364]	0.076
Plt (x10 ⁴ /μL)	15.7 [8.5 - 30.7]	17.4 [9.0 - 20.0]	0.974
T-cholesterol (mg/dl)	176.5 [142 - 235]	219 [146 - 254]	0.249
Trygliceride (mg/dl)	126 [49 - 813]	175 [77 - 389]	0.494
HDL-cholesterol (mg/dl)	45 [22 - 67]	41 [23 - 62]	0.913
Fasting plasam glucose (n)	110 [81 - 298]	102 [91 - 127]	0.278
IRI (μU/ml)	12.4 [3.0 - 54.7]	13.5 [11.0 - 22.1]	0.912
HOMA-IR	3.5 [0.8 - 34.2]	3.4 [3.0 - 5.1]	0.953
HbA1c (%)	5.7 [5.1 - 12.0]	4.7 [4.4 - 5.1]	< 0.01
Type4 collagen 7S (ng/ml)	5.4 [3.3 - 7.1]	4.9 [3.3 - 7.7]	0.959
Hyarulonic acid (ng/ml)	88.5 [10 - 910]	113.5 [37 - 195]	0.718
Ferritin (ng/ml)	117 [4 - 370]	337 [116 - 398]	< 0.01

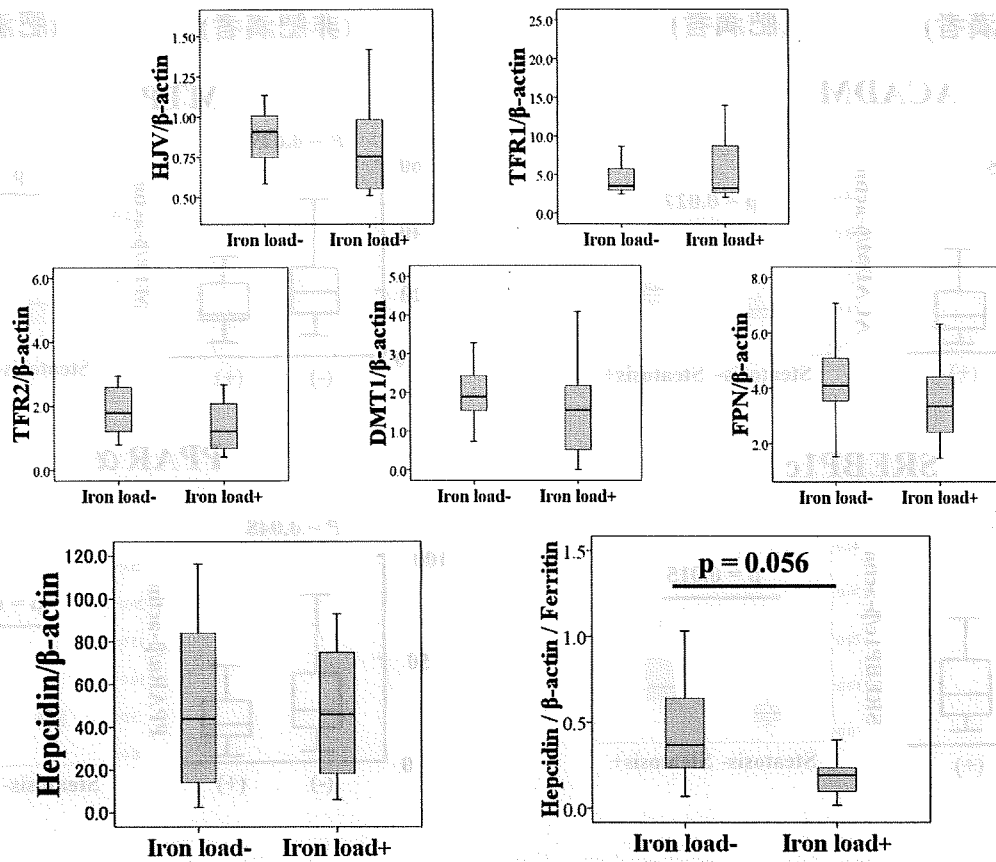


図4 鉄代謝関連遺伝子の発現比較
(iron load-) vs (iron load+)

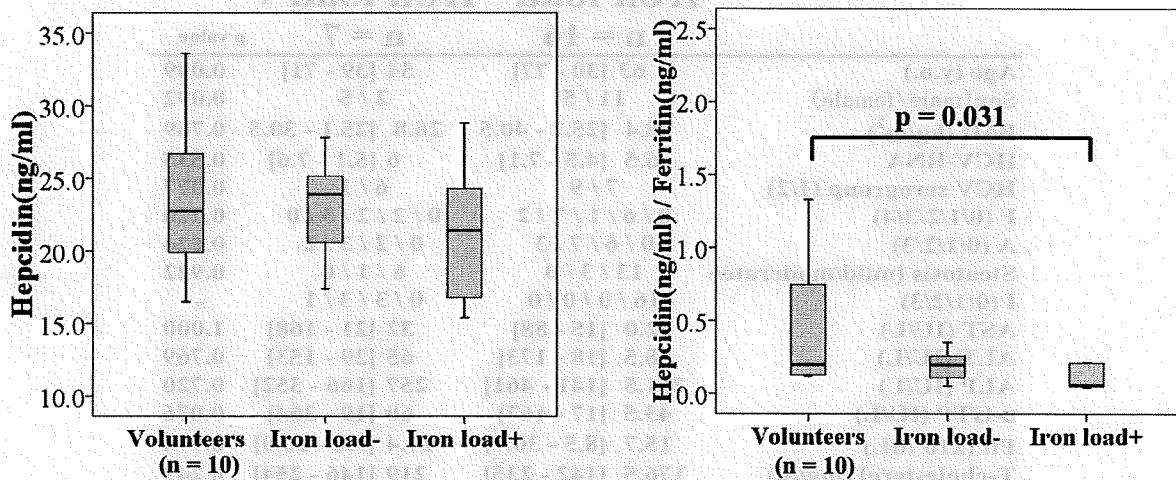


図5 血清hepcidin濃度の比較

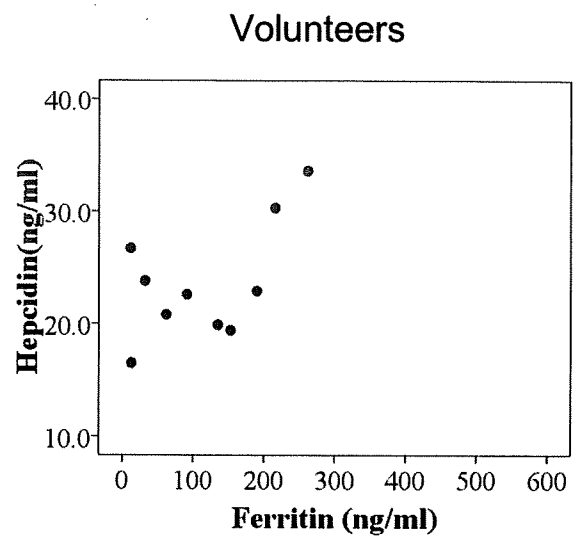
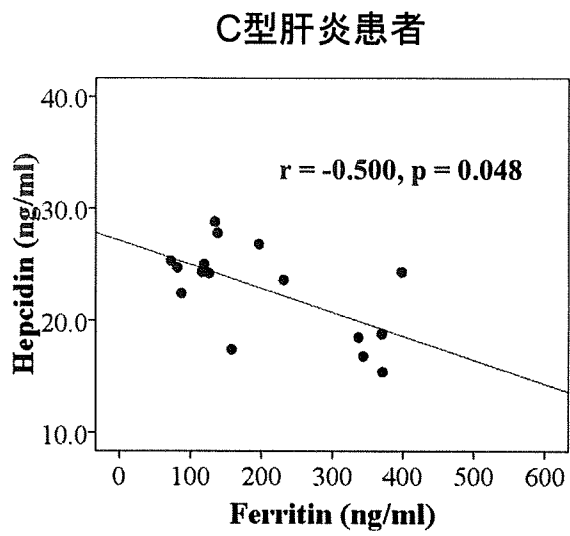


図6 血清hepcidinとferritinの比較

C型肝炎病態進行におけるウイルス・代謝要因の影響

研究分担者 熊田 博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

研究要旨：高齢初発C型肝炎における代謝要因の特徴と、HCV感染が糖代謝・インスリン抵抗性(IR)に及ぼす影響について検討した。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(総ビリルビン低値, ALT低値, PT高値)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。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 of 症例では肝癌治療後の生命予後が不良であった。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置換とHOMA-IRの関係を検討すると、Core aa70/91置換がGln70(His70) and/or Met91では、Arg70 and Leu91よりもHOMA-IRが高値を示した。多変量解析でも肝細胞脂肪化, Core aa70/91置換(Gln70(His70) and/or Met91)は高度IR(HOMA-IR \geq 3.5)に寄与する独立要因であった。今後は、更に症例数を増やした検討を行う必要が有る。

A研究目的

近年、C型肝炎患者の肝発癌年齢が高齢化傾向にあると同時に、C型肝炎における代謝異常の合併が注目されている。そこで、高齢初発C型肝炎における代謝要因の特徴と、HCV感染が糖代謝・インスリン抵抗性(IR)に及ぼす影響について検討した。当院ではHCV-1b core aa70/91置換[aa70のarginine(Arg70)からglutamine(Gln70)もしくはhistidine(His70)への置換と、aa91のleucine(Leu91)からmethionine(Met91)への置換]が Peginterferon/Ribavirin(PEG-IFN/RBV)併用療法難治要因であると同時に肝発癌・IRといった肝病態にも関与することを報告し

てきたが、今回はCore aa70/91置換の肝病態に及ぼす影響という観点からも検討した。

B. 研究方法

(検討1)HCV-1bで75歳以上の高齢初発C型肝炎62例における糖・脂質・鉄代謝の特徴を50歳未満の若年初発C型肝炎34例と比較した。更に、高齢初発肝癌治療後の生命予後に寄与する要因を28個の因子を用いて多変量解析で検討した。

(検討2)HCV-1bのCore aa70/91置換が糖代謝に及ぼす影響を検討した。特に、HOMA-IRに影響を与える肝硬変・糖尿病の症例を除外した130例の慢性肝炎を対象に27個の因子を用いて多変量解析でHOMA-IR

上昇に寄与する要因を検討した。

Core regionはダイレクトシーケンス法でアミノ酸配列を決定。HOMA-IRの ≥ 2.5 をIR、特に ≥ 3.5 を高度IRと定義した。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新GCPに遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

(検討1)高齡初発肝癌の特徴は若年肝癌と比較して女性・輸血歴が多く、肝疾患家族歴が少なく(Fisher's exact probability test; $P < 0.05$)、肝機能(総ビリルビン低値, ALT低値, PT高値)が維持されていた(Mann-Whitney U test; $P < 0.05$)。また、高齡肝癌では糖(空腹時インスリン低値, HOMA-IR低値)・脂質(HDL-コレステロール高値)の代謝機能も保たれていた(Mann-Whitney U test; $P < 0.05$)。しかし、鉄代謝機能(血清鉄, フェリチン)は高齡・若年の間で統計学的に有意差を認めなかった。結局、HCV-1b高齡初発肝癌の特徴としては女性の慢性肝炎の症例が多く認められた。更に、高齡初発肝癌治療後の生命予後に寄与する独立要因を多変量解析(Cox proportional hazard model)で検討すると、男性($P = 0.021$)、Core aa91置換

(Met91) ($P = 0.012$)、非根治療法 ($P = 0.085$)の症例で生命予後が不良である結果が得られた。

(検討2)Core aa70/91置換とHOMA-IRの関係を検討すると、Gln70(His70) and/or Met91の症例(median 2.8)は、Arg70 and Leu91の症例(median 2.4)よりもHOMA-IR高値を示し(Mann-Whitney U test; $P = 0.015$)、Core aa70/91置換がIRに影響する結果が得られた。更に、高度IRに寄与する要因は、単変量解析で肝細胞脂肪化($\geq 5\%$) ($P = 0.006$)、Core aa70/91置換(Gln70(His70) and/or Met91) ($P = 0.021$)、年齢(≥ 55 歳) ($P = 0.013$)、BMI($\geq 23.0\text{kg/m}^2$) ($P = 0.013$)、中性脂肪($\geq 100\text{mg/dl}$) ($P = 0.041$)が統計学的有意差を示し、多変量解析(Logistic regression analysis)でも肝細胞脂肪化($\geq 5\%$) ($P = 0.004$)、Core aa70/91置換(Gln70(His70) and/or Met91) ($P = 0.027$)は高度IRに寄与する独立要因として抽出された。

D. 考察

高齡化社会におけるC型肝癌症例の高齡化現象が認められる。このような高齡肝発癌の特徴を明らかにすることで妥当な肝発癌予防目的の抗HCV療法を選択出来る様になると思われる。今回の検討1で、高齡初発肝癌の背景は女性で脂質代謝・糖代謝・肝予備能が保たれている症例、即ち女性の慢性肝炎の症例が多いことが確認された。更にCore aa91置換(Met91)の症例は肝癌治療後の生命予後が不良であることも確認され

た。よって、この様なrisk factorを持つ症例にはIFN少量間歇投与の自己注射等の積極的な肝発癌予防策を行っていく必要が有ると思われる。

トランスジェニック・マウスによる動物実験ではHCV core蛋白によるIRへの直接作用が報告されてきた。今回の検討2では、IRに影響を与える肝硬変・糖尿病の症例を除外したHCV-1b症例に絞り込んだ上でCore aa70/91置換がIRに関与している可能性が示された。これは既報の基礎的検討を臨床面から支持する成績であるといえる。この様に、HCV由来のIRメカニズムを解明することが、将来的な薬剤抵抗性メカニズムの解明や新規抗HCV療法の開発に繋がるものと思われる。

今後は、更に症例数を増やして高齢初発C型肝炎における糖・脂質・鉄代謝の特徴や、高齢肝癌初回治療後の生命予後に影響する独立要因を検討していくのと同時に、ウイルス・宿主要因も含めて糖代謝に寄与する要因を検討していく必要が有る。

E. 結論

(検討1)C型高齢初発肝癌患者は、女性で脂質代謝・糖代謝・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。HCV-1b高齢肝癌患者において、Core aa70/91置換が肝癌治療後の生命予後にも影響する可能性が示唆された。

(検討2)HCV-1bの糖尿病・肝硬変を除外した慢性肝炎の症例では、Core aa70/91置換がIRに関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

2. 学会発表

1) 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

2) 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