

管理委員会、組換えDNA実験委員会等の承認を受けて行った。

C. 研究結果

経過観察中、HCV 非感染細胞の培養液中のコレステロール、リン脂質の量はほぼ一定であったが、HCV 感染細胞では感染に伴い培養上清中のコレステロール、リン脂質は2ヶ月間の経過観察中、徐々に減少を続けた。培養上清をゲル濾過 HPLC 分画すると、カイロミクロン(CM)、VLDL、LDL、HDL とリポ蛋白の大きさによって分画でき、それぞれの分画の脂質量を測定することで含まれるリポ蛋白の量比がわかる。その結果、HCV 感染に伴い、培養上清中の VLDL は増加し、LDL、HDL は減少した。このリポ蛋白の変化は JFH1 感染の場合だけでなく、J6 キメラウイルスでも観察された。培養上清の 20%、60%ショ糖クッション遠心法による分画を行ったところ、リポ蛋白は 20%、HCV 粒子は 60%ショ糖分画で検出されたことから、感染細胞の培養上清中の VLDL の増加は HCV に結合した VLDL によるものではないことがわかった。HCV 感染細胞と非感染細胞間で脂質代謝関連遺伝子の発現の変化を比較したところ、感染細胞で ApoB、MTP mRNA の減少が認められた。蛋白レベルでは、感染細胞で Hepatic lipase の減少が見られた。

D. 考察

非感染細胞に比べて、HCV 感染細胞の培養上清中のコレステロールやリン脂質の量が減少していたや、感染細胞で VLDL の分泌低下を示す ApoB、MTP mRNA の減少が認

められたことから、VLDL の分泌低下による肝細胞への脂質の蓄積の可能性がある。これは HCV 感染による VLDL 産生・分泌抑制(Huang et al., 2007, Gastaminza et al., 2008, Chang et al., 2007)の報告に一致している。一方、感染細胞の培養上清中の VLDL の増加は全く新しい知見であり、このメカニズムの一つとして、VLDL 分解酵素である Hepatic lipase 低下による可能性を見出している。細胞内脂質は HCV 複製、粒子形成に重要な役割を果たしていることが知られており、VLDL も感染に重要なことから、肝細胞内での脂質の蓄積と培養上清中の VLDL の増加は、HCV 増殖に好都合な状態になっているものと考えられる。

E. 結論

HCV 感染に伴い、培養上清中のコレステロール、リン脂質は減少していた。培養上清中のリポ蛋白については、VLDL は増加し、LDL、HDL は減少した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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辺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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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 45 回日本肝臓学会総会、シンポジウム、神

戸、2009.

- 8) 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.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

B型肝炎ウイルスと免疫の相互作用

研究分担者 中本 安成 金沢大学附属病院消化器内科 講師

研究要旨： 肝炎ウイルスに対する免疫反応は、慢性肝炎の発症から進展、がん化に至る一連のプロセスの引き金となっている。本研究では、B型肝炎ウイルス（HBV）に特異的な細胞障害性Tリンパ球（CTL）が引き起こす慢性炎症と、その結果として誘導されるウイルス・宿主因子の相互作用について *in vitro*、*in vivo* 実験系を駆使して検討した。ウイルス遺伝子産物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^{V12}）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。

A. 研究目的

肝炎ウイルスと免疫系を中心とする宿主因子の相互作用において、ウイルス特異的なCTLは、慢性肝炎の発症から進展、がん化に至る過程に深く関わっているが詳細な病態機序は不明である。本研究では、HBV特異的なCTLが誘導する慢性炎症の病態を、独創的な *in vitro*、*in vivo* 実験系を用いて検討した。

B. 研究方法

HBV特異的なCTLによって慢性肝炎から肝がんを発症するトランスジェニックマウスモデル（*in vivo*系）を用いて、経時的に遺伝子発現プロファイルを観察することによってプロトオンコジーンや関連する細胞内シグナル経路の活性化を観察した。さらに、マウスモデル系で活性化が示唆された分子病態とウイルス遺伝子産物（HB

xなど）との相互作用に関して、ヒト由来不死化初代細胞（*in vitro*系）における形質転換能とその分子機構を解析した。

（倫理面の配慮）

動物実験については、動物愛護と動物福祉の観点から適切な配慮を行うため、各法令に基づき当該研究を実施する。また、本学の倫理委員会あるいは実験動物委員会の審査と承認を得て行う。

C. 研究結果

1) ウイルス遺伝子産物HBxは、ヒト線維芽細胞において活性型がん遺伝子（H-RAS^{V12}）が誘導する細胞老化（SA- β -Gal染色）を克服し、細胞増殖を促進した。

2) HBxとH-RAS^{V12}の共発現細胞は軟寒天培地でコロニーを形成し、ヌードマウスで腫瘍形成能を示した。

3) HBxのC末端に存在する活性ドメインは、H-RAS^{V12}の誘導する細胞老化の克服に必須であるものの、単独ではがん化への形質転換を誘導しなかった。

4) HBxの作用機序に関して、宿主のがん抑制遺伝子 p53 経路 (p21) および pRb 経路 (p16) の両者を抑制することにより、H-RAS^{V12}の細胞老化作用を克服し形質転換を促進することが示された。

D. 考察

本研究において、ウイルス側因子HBxが宿主側因子H-RAS^{V12}の誘導する細胞老化を克服しがん化への形質転換能を発揮することが示された。これらの結果は、主にヒト線維芽細胞系を用いて得られたものであり、肝細胞系を含めたより普遍性の高い実験系での検討が必要であると考えられた。

宿主側因子として広く知られているH-RAS^{V12}に注目した相互作用の解析結果が得られた。しかし、慢性肝炎 *in vivo* モデルにおいて活性化が示唆される多くの宿主側因子との相対的な発がん活性の比較がなされなかった。今後、炎症性発がん活性が予測されるこれらの宿主側因子を含めた解析が期待された。

HBxの宿主因子との相互作用の機序に関して、がん抑制遺伝子経路への制御作用が観察されたが、直接的な分子機構は明らかにされなかった。新たな治療薬研究として展開するためには、分子レベルのさらなる解析が求められた。

E. 結論

HBxは、がん抑制遺伝子経路を制御する

ことにより、活性型がん遺伝子が誘導する細胞老化を克服しがん化への形質転換に寄与する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S: Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer* 2009 (in press).

2) Wu Y, Wang YY, Nakamoto Y, Li YY, Baba T, Kaneko S, Fujii C, Mukaida N: Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in liver. *Oncogene* 2009 (in press).

3) Baba T, Nakamoto Y, Mukaida N: Crucial contribution of thymic Sirp alpha+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner. *J. Immunol.* 2009; 183: 3053-3063.

2. 学会発表

1) Nakamoto Y, Mizukoshi E, Kitahara M, Arihara F, Sakai Y, Kakinoki K, Fujita Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S: #1725; Immunological factors associated with prolonged recurrence-free survival

following transcatheter hepatic arterial embolization with OK432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma, The 60th American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting , Boston, 2009

- 2) Oishi N, Nakamoto Y, Honda M, Murakami S, Kaneko S: #1791; Oncogenic transformation of human hepatocytes with defined cellular oncogenes, The 60th American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting , Boston, 2009

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 |
|---------------|--|---------------------------------------|------------------------------------|-----------|-----|------|---------|
| 岡上 武 | C型肝炎の診療に 当たって、2. ALT 正常者への対応 | 銭谷幹夫、 八橋 弘、 柴田 実編 | そこが知りた いC型肝炎の ベスト治療 | 医学書院 | 東京 | 2009 | 14-15 |
| 瀬崎ひとみ 熊田博光 | C型肝炎型治療ガ イドライン | 銭谷 幹男 八橋 弘 柴田 実 | C型肝炎のベ スト治療イン ターフェロン を中心に | 医学書院 | 東京 | 2009 | 41-44 |
| 芥田憲夫 熊田博光 | Q7 C型肝炎ウイル スのリアルタ イムPCR法の導 入でどのような 点が有用となる のか？ | | 肝臓病診療 こんなときど うするQ&A | 中外医学 社 | 東京 | 2009 | 155-156 |
| 八辻寛美 熊田博光 | Q16 HBV核酸ア ナログ製剤の breakthrough に はどのように対 処すればよいの か？ | | 肝臓病診療 こんなときど うするQ&A | 中外医学 社 | 東京 | 2009 | 256-260 |
| 八辻寛美 熊田博光 | Q17 一度はじめ たHBV核酸ア ナログ製剤を終了 することは可能 か？ | | 肝臓病診療 こんなときど うするQ&A | 中外医学 社 | 東京 | 2009 | 261-264 |
| 八辻寛美 熊田博光 | Q18 非代償性肝 硬変に対する HBV核酸アナ ログ製剤の投与は 有効か？ | | 肝臓病診療 こんなときど うするQ&A | 中外医学 社 | 東京 | 2009 | 265-269 |
| 芥田憲夫 熊田博光 | 肝疾患治療薬-B 型・C型肝炎にお ける抗ウイルス 療法・抗炎症療法 | 堀 正二 菅野健太郎 門脇 孝 乾 賢一 林 昌洋 | 治療薬ハンド ブック2009 | じほう | 東京 | 2009 | 501-522 |
| 鈴木文孝 熊田博光 | B型慢性肝炎 | 菅野健太郎 上西 紀夫 井廻 道夫 | 消化器疾患最 新の治療 | 南江堂 | 東京 | 2009 | 291-294 |
| 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 | 日本膜学会 | 膜 | | 東京 | 2009 | 259-265 |

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 |
|--|---|---------------|-----|------------------------------------|------|
| 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 T, Matsumoto N, <u>Koike K</u> , Suzuki M, and Itoh F | Effect of nucleoside analogue-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B. | Hepatol Res | | 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 |
| Hmwe SS, Aizakia H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, <u>Koike K</u> , 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] | 2009 |
| Watanabe S, Enomoto N, <u>Koike 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 | 40 | 135-144 | 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 |
| Moriya K, Miyoshi H, | Tacrolimus ameliorates | Am J Pathol | 175 | 1515-1524 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------|---------|-----------|------|
| Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, <u>Koike K.</u> | metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C 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. | Hepato Res | 39 | 657-663. | 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 K.</u> 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 |
| Koike K | Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. | J Gastroenterol | 44supl: | 82-88 | 2009 |
| Ichibangase T, Moriya K, | Limitation of | Biomed | 23 | 480-487 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|------------------|-----|-----------|------|
| <u>Koike K</u> , Imai K | immunoaffinity column for the removal of abundant proteins from plasma in quantitative plasma proteomics. | Chromatogr | | | |
| Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u> . | Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus | J Gastroenterol | | in press | 2010 |
| 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, <u>Okanoue T</u> . | Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. | J Gastroenterol | | in press | 2010 |
| <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Gen Y, Yasui K, Zen K, Nakajima T, Tsuji K, Endo M, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Tanaka S, Taniwaki M, Arii S, <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Sumida Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u> . | Role of hepatic iron in non-alcoholic steatohepatitis. | Hepatol Res | 39 | 213-222 | 2009 |
| Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, <u>Okanoue T</u> , 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 |

| | | | | | |
|---|--|----------------|-------|-----------|------|
| Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, <u>Okanoue T</u> , Yoshikawa T. | Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PARD3) in esophageal squamous cell carcinoma. | Oncogene | 28 | 2910-2918 | 2009 |
| Kunimoto K, Nojima H, Yamazaki Y, Yoshikawa T, <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Nishikawa T, Nakajima T, Katagishi T, Okada Y, Jo M, Kagawa K, <u>Okanoue T</u> , Itoh Y, Yoshikawa T. | Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. | Liver Int | 29 | 846-856 | 2009 |
| Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, <u>Okanoue T</u> , 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 |
| Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. | Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir. | J Clin Virol | 47(1) | 76-78 | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------|----------|----------|------|
| Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u> | Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. | J Med Virol | 82 | 41-48 | 2010 |
| Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u> | Development of HCC in patients receiving adefovir dipiroxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. | Hepato Res | 40(2) | 145-152 | 2010 |
| Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H.</u> | Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum alanine aminotransferase during lamivudine treatment in hepatitis B. | Hepato Res | 40(2) | 125-134 | 2010 |
| <u>Kumada H.</u> , Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. | Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. | Hepato Res | 40(1) | 1-7 | 2010 |
| <u>Kumada H.</u> , Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. | Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. | Hepato Res | 40(1) | 8-13 | 2010 |
| Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H.</u> | The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. | J Gastroenterol Hepato | In press | In press | 2010 |
| Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u> | Association of HLA-DR14 with Treatment Response in Japanese Patients with Autoimmune Hepatitis | Dig Dis Sci | In press | In press | 2010 |
| Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u> | A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: Amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response | J Med Virol | 81 | 452-458 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------|-----|-----------|------|
| Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, <u>Kumada H.</u> | Virological response and hepatocarcinogenesis in lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C patients treated with lamivudine plus adefovir dipivoxil | Intervirology | 51 | 385-393 | 2009 |
| 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, <u>Kumada H.</u> | 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 Virology | 81 | 1032-1039 | 2009 |
| Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> | Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. | Hepatology | 49 | 739-744 | 2009 |
| Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> | Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load. | Int Med | 48 | 253-258 | 2009 |
| Arase Y, Fumitaka S, Ikeda K, <u>Kumada H.</u> Tsuji H, Kobayashi T. | Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. | J Gastroenterol | 44 | 1064-1070 | 2009 |
| Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, <u>kumada H.</u> | Necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C. | A J Med | 122 | 479-486 | 2009 |
| Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u> | Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. | J Viral Hepatitis | 16 | 437-443 | 2009 |
| Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u> | Efficacy of platinum analogue for advanced hepatocellular carcinoma unresponsive to transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin. | Hepato Res | 39 | 346-354 | 2009 |
| Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, <u>Kumada H.</u> | High serum Alpha Fetoprotein and Des-gamma-Carboxy Prothrombin Level Predict Poor Prognosis after Radiofrequency Ablation of Hepatocellular carcinoma. | Cancer | 115 | 571-580 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------|--------|-----------|------|
| Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u> | An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with C virus genotype 1b in high viral loads. | Intervirology | 52 | 43-48 | 2009 |
| Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u> | Poor Response to Pegylated Interferon and Ribavirin in Aged Women Infected with Hepatitis C Virus of Genotype 1b in High Viral Loads. | Dig Dis Sci | 54 | 1317-1324 | 2009 |
| Suzuki F, Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> , Miyakoshi H. | Correlation Between Serum Hepatitis B Virus Core-Related Antigen and Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA Chronic Hepatitis B Patients. | J Med Virol | 81 | 27-33 | 2009 |
| Hosaka T, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, <u>Kumada H.</u> | Predictive factors of advanced recurrence after curative resection of small hepatocellular carcinoma. | Liver International | 29 | 736-742 | 2009 |
| Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, <u>Kumada H.</u> | Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus related cirrhosis and thrombocytopenia. | Hepato Res | 39 | 439-447 | 2009 |
| Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Miyakawa Y, <u>Kumada H.</u> | Efficacy of entecavir treatment for lamivudine-resistant hepatitis B over 3 years: Histological improvement or entecavir resistance? | J Gastroenterol Hepatol | 24 | 429-435 | 2009 |
| Hoshida Y, S M.B. Nijiman, Kobayashi M, J A. Chan, J-P Brunet, D Y. Chiang, A Villanueva, P Newell, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe M, S Gabriel, S L. Friedman, <u>Kumada H.</u> , J M. Llovet, T R. Golub. | Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. | Cancer Res | 69(18) | 7385-7392 | 2009 |
| Kobayashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, <u>Kumada H.</u> , Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanou 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, Daniel J. Tenny, Omata M. | Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naive chronic hepatitis B. | Hepato Int | 3 | 403-410 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------|-------|-----------|------|
| Kamatani Y, Watanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, <u>Kumada H</u> , Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. | A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. | Nat Gne | 41(5) | 591-595 | 2009 |
| Shindo M, Cyayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, <u>Kumada H</u> , Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, 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 dandomized double-blind, phase II clinical trial. | Hepatol Int | 3 | 445-452 | 2009 |
| 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, <u>Kumada H</u> . | Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus Genotype 2a high viral load and virological response to interferon-ribavirin combination therapy. | Intervirolgy | 52 | 301-309 | 2009 |
| Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitou S, Ikeda K <u>Kumada H</u> . | The efficacy of interferon- β monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2. | Int Med | 48 | 1337-1342 | 2009 |
| Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitou S, Ikeda K, Kobayashi M, <u>Kumada H</u> , Kobayashi T. | Losartan reduces the onset of type2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C. | J Med Virol | 81 | 1584-1590 | 2009 |
| 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, <u>Kumada H</u> . | Virological and Biochemical Features in Elderly HCV Patients with Hepatocellular Carcinoma: Amino acid substitutions in HCV Core region as Predictors of Mortality after First Treatment | Intervirolgy | 52 | 179-188 | 2009 |
| Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, <u>Kumada H</u> . | Rapid loss hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. | Hepatol Res | 39 | 1056-1063 | 2009 |
| Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, <u>Kumada H</u> . | Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels. | Scn J Gastroenterol | 44 | 975-983 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|---|--------|----------|------|
| 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司、市田隆文、溝上雅史、鈴木一幸、興芝眞彰、森脇久隆、日比紀文、林紀夫、國土典宏、藤澤知雄、石橋大海、菅原寧彦、八橋弘、井戸章雄、滝川康裕、井上和明、桶谷真、宇都浩文、中山伸朗、内義隆文、多田慎一郎、木曾真一、矢野公士、遠藤龍人、田中靖人、梅村武司、熊谷公太郎。 | 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策－厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告 | 肝臓 | 51(1) | 38-42 | 2009 |
| 保坂哲也、鈴木文孝、小林正宏、平川美晴、川村祐介、八辻寛美、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、鈴木義之、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光。 | 核酸アナログ療法中のB型関連肝臓に対する肝臓再発予測マーカーとしてHBコア関連抗原の有用性 | 肝臓 | 50(10) | 588-589 | 2009 |
| 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 | | in press | 2010 |
| 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. | J Rheumatol | 37(2) | 410-416 | 2010 |
| Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. | Impacts of changes waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. | Journal of Atherosclerosis and Thrombosis | 16(6) | 764-771 | 2009 |
| 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 | 32(6) | 421-427 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|--------------------------------|--------|------------------------------------|------|
| <u>Nobukazu Ishizaka</u> , 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 | 204(2) | 619-623 | 2009 |
| Yuko Ishizaka, <u>Nobukazu Ishizaka</u> , Mizuki Tani, Akiko Toda, Ei-Ichi Toda, Kazuhiko Koike, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado. | Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals. | Kidney Blood Press Res | 32(2) | 141-149 | 2009 |
| <u>Mizuochi T</u> , Ito M, Saito K, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, 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. | J Interferon & Cytokine Res | | in press | 2010 |
| <u>Mizuochi T</u> , 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] | 2010 |
| | | | | | |
| Ito M, Mizoroki F, Takai K, Yamaguchi K, <u>Mizuochi T</u> | Functional phenotypes and gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients who developed non-Hodgkin’s B-cell lymphoma. | BBRC | 390 | 269-272 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------|-----|---------|------|
| Mizuochi T, Ito M, Takai K, Yamaguchi K | Differential susceptibility of peripheral blood CD5 ⁺ and CD5 ⁻ B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients. | BBRC | 389 | 512-515 | 2009 |
| Kim, SR., Imoto, S., Kudo, M., Mita, K., Taniguchi, M., Kim, KI., Sasase, N., <u>Shoji, I.</u> , 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 | 53 | 44-48 | 2010 |
| Sasase, N., Kim, SR., Kudo, M., Kim, KI., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hayashi, Y., <u>Shoji, I.</u> , 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 | 53 | 49-54 | 2010 |
| Bungyoku, Y., <u>Shoji, I.</u> , 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 | 90 | 1681-91 | 2009 |
| Kasai, D., Adachi, T., Lin, D., Nagano-Fujii, M., Sada, K., Ikeda, M., Kato, N., Ide, Y., <u>Shoji, I.</u> , and Hotta, H. | HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters. | Journal of Hepatology | 50 | 883-94 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------|-----|-------------|------|
| Taguwa S., Kambara H., Omori H., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Yoshimori T., Moriishi K., and <u>Matsuura Y.</u> | Co-chaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway. | Journal of Virology | 83 | 10427-10436 | 2009 |
| 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 <u>Matsuura Y.</u> | Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. | Proc. Natl. Acad. Sci. USA | 106 | 12986-12991 | 2009 |
| Kukihara H., Moriishi K., Taguwa S., Tani H., Abe T., Mori Y., Suzuki T., Fukuhara T., Taketomi A., Maehara Y., and <u>Matsuura Y.</u> | Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation. | Journal of Virology | 83 | 7959-7969 | 2009 |
| Abe T., Kaname Y., Wen X., Tani H., Moriishi K., Uematsu S., Takeuchi O., Ishii K.J., Kawai T., Akira S., and <u>Matsuura Y.</u> | Baculovirus induces type I IFN production through TLR-dependent and -independent pathways in a cell type-specific manner. | Journal of Virology | 83 | 7629-7640 | 2009 |
| Suzuki R., Moriishi K., Fukuda K., Shirakura M. Ishii K., Shoji I., Wakita T., Miyamura T., <u>Matsuura Y.</u> , 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. | Journal of Virology | 83 | 2389-2392 | 2009 |
| Mori K., Amano M., Takefuji M., Kato K., Morita Y., Nishioka T., <u>Matsuura Y.</u> , Murohara T., Kaibuchi K. | Rho-kinase contributes to sustained RhoA activation through phosphorylation of p190A RhoGAP. | J. Biol. Chem. | 284 | 5067-5076 | 2009 |
| Noritake J., Fukata Y., Iwanaga T., Hosomi N., Tsutsumi R., Matsuda N., Tani H., Iwanari H., Mochizuki Y., Kodama T., <u>Matsuura Y.</u> , Bredt 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 |
| Y. Amako, <u>K. Tsukiyama-Kohara</u> , A. Katsume, Y. Hirata, S. Sekiguchi, Y. Tobita, Y. Hayashi, T. Hishima, N. | Pathogenesis of hepatitis C virus infection in <i>Tupaia belangeri</i> . [Selected in "Spotlight"] | J. Virology | 84 | 303-311 | 2010 |

| | | | | | |
|---|---|--|--------------|-------------|------|
| Funata, H. Yonekawa, and M. Kohara. | | | | | |
| 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 3 β -HYDROXYSTEROL Δ 24-REDUCTASE | J. Biol. Chem | 284 | 36442-36452 | 2009 |
| K. Saitou, K. Mizumoto, T. Nishimura, C. Kai and <u>K. Tsukiyama-Kohara.</u> | Hepatitis C virus core protein facilitates the degradation of Ku70 and reduces DNA-PK activity in hepatocytes. | Virus Research | 144 | 266-271. | 2009 |
| K. Machida, <u>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.</u> | Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins. | Gastroenterology | 137 | 285-296. | 2009 |
| Y. Inoue, <u>K. Tsukiyama-Kohara, M. Yoneda, H. Sato, and C. Kai.</u> | Inhibition of host protein synthesis in B95a cells infected with the HL strain of measles virus. | Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. | 32 | 29-41 | 2009 |
| 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, | 61-63 | 2009 |