

## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1989：大阪市立大学医学部卒業  
 1995：大阪市立大学大学院医学研究科博士課程修了  
 1995：大阪市立大学医学部助手（第二解剖学教室）  
 1999-2001：米国マウントサイナイ医科大学博士研究員  
 2002：大阪市立大学大学院医学研究科講師（器官構築形態学）  
 2004：大阪市立大学大学院医学研究科助教授（器官構築形態学）  
 2007：大阪市立大学大学院医学研究科准教授（器官構築形態学）  
 2008：名古屋市立大学大学院医学研究科教授（機能解剖学）

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

和気健二郎（東京医科歯科大学 名誉教授）  
 稲垣 豊（東海大学医学部 教授）  
 藤元治朗（兵庫医科大学 教授）  
 雑賀司珠也（和歌山県立医科大学 教授）  
 河田則文（大阪市立大学 教授）  
 吉里勝利（広島大学 名誉教授）  
 Scott L. Friedman（AASLD President 2009, Mount Sinai School of Medicine）  
 Hidekazu Tsukamoto（Keck School of Medicine of the University of Southern California）

### ・主な研究課題

臓器線維症  
 上皮間葉系移行  
 肝星細胞の細胞生物学  
 選択的遺伝子制御の開発

### ・これまでの研究実績

英文原著論文 70 編  
 英文著書 13 編  
 英文総説 3 編  
 和文原著 0 編  
 和文著書 11 編  
 和文総説 5 編  
 症例報告 5 編

### 発表論文（最近 3 年）

1: Otagawa K, Ogawa T, Shiga R, Ikeda K, Kawada N. Induction of tropomyosin during hepatic stellate cell activation and the progression of liver fibrosis. *Hepatology Int.* 2009;3(2):378-83.  
 2: Ogawa T, Kawada N, Ikeda K. Effect of natural interferon alpha on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *Hepatology Int.* 2009 ;3(3):497-503.  
 3: Higashiyama R, Moro T, Nakao S, Mikami K, Fukumitsu H, Ueda Y, Ikeda K, Adachi E, Bou-Gharios G, Okazaki I, Inagaki Y. Negligible contribution of bonemarrow-derived cells to

- collagen production during hepatic fibrogenesis in mice. Gastroenterology. 2009;137(4):1459-66.*
- 4: Shinozaki M, Okada Y, Kitano A, Ikeda K, Saika S, Shinozaki M. Impaired cutaneous wound healing with excess granulation tissue formation in TNFalpha-null mice. *Arch Dermatol Res. 2009;301(7):531-7.*
  - 5: Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Tanaka S, Miyamoto T, Sumioka T, Kitano A, Shirai K, Ikeda K. TGF beta in fibroproliferative diseases in the eye. *Front Biosci (Schol Ed). 2009;1:376-90.*
  - 6: Sumioka T, Ikeda K, Okada Y, Yamanaka O, Kitano A, Saika S. Inhibitory effect of blocking TGF-beta/Smad signal on injury-induced fibrosis of corneal endothelium. *Mol Vis. 2008;14:2272-81.*
  - 7: Yamanaka O, Miyazaki K, Kitano A, Saika S, Nakajima Y, Ikeda K. Suppression of injury-induced conjunctiva scarring by peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene transfer in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(1):187-93.*
  - 8: Kitano A, Yamanaka O, Ikeda K, Ishida-Nishikawa I, Okada Y, Shirai K, Saika S. Tetrandrine suppresses activation of human subconjunctival fibroblasts in vitro. *Curr Eye Res. 2008;33(7):559-65.*
  - 9: Saika S, Yamanaka O, Flanders KC, Okada Y, Miyamoto T, Sumioka T, Shirai K, Kitano A, Miyazaki K, Tanaka S, Ikeda K. Epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target for prevention of ocular tissue fibrosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008;8(1):69-76.*
  - 10: Miyazaki K, Okada Y, Yamanaka O, Kitano A, Ikeda K, Kon S, Uede T, Rittling SR, Denhardt DT, Kao WW, Saika S. Corneal wound healing in an osteopontin-deficient mouse. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(4):1367-75.*
  - 11: Yamanaka O, Saika S, Ikeda K, Miyazaki K, Kitano A, Ohnishi Y. Connective tissue growth factor modulates extracellular matrix production in human subconjunctival fibroblasts and their proliferation and migration in vitro. *Jpn J Ophthalmol. 2008;52(1):8-15.*
  - 12: Saika S, Yamanaka O, Sumioka T, Miyamoto T, Miyazaki K, Okada Y, Kitano A, Shirai K, Tanaka S, Ikeda K. Fibrotic disorders in the eye: targets of gene therapy. *Prog Retin Eye Res. 2008;27(2):177-96.*
  - 13: Otagawa K, Ogawa T, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Kawada N. Attenuation of acute and chronic liver injury in rats by iron-deficient diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294(2):R311-20.*
  - 14: Kitano A, Saika S, Yamanaka O, Ikeda K, Okada Y, Shirai K, Reinach PS. Emodin suppression of ocular surface inflammatory reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(11):5013-22.*
  - 15: Yamanaka O, Saika S, Ohnishi Y, Kim-Mitsuyama S, Kamaraju AK, Ikeda K. Inhibition of p38MAP kinase suppresses fibrogenic reaction in conjunctiva in mice. *Mol Vis. 2007;13:1730-9.*
  - 16: Okada Y, Ikeda K, Yamanaka O, Miyamoto T, Kitano A, Kao WW, Saika S. TNFalpha suppression of corneal epithelium migration. *Mol Vis. 2007;13:1428-35.*
  - 17: Saika S, Yamanaka O, Okada Y, Miyamoto T, Kitano A, Flanders KC, Ohnishi Y, Nakajima Y, Kao WW, Ikeda K. Effect of overexpression of PPARgamma on the healing process of corneal alkali burn in mice. *Am J Physiol Cell Physiol. 2007;293(1):C75-86.*
  - 18: Fujita S, Saika S, Kao WW, Fujita K, Miyamoto T, Ikeda K, Nakajima Y, Ohnishi Y. Endogenous TNFalpha suppression of neovascularization in corneal stroma in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(7):3051-5.*

- 19: Saika S, Yamanaka O, Nishikawa-Ishida I, Kitano A, Flanders KC, Okada Y, Ohnishi Y, Nakajima Y, Ikeda K. Effect of Smad7 gene overexpression on transforming growth factor beta-induced retinal pigment fibrosis in a proliferative vitreoretinopathy mouse model. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(5):647-54.
- 20: Otagawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Ikura Y, Ueda M, Arakawa T, Hato F, Kawada N. Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*. 2007;170(3):967-80.
- 21: Sakata H, Sakabe M, Matsui H, Kawada N, Nakatani K, Ikeda K, Yamagishi T, Nakajima Y. Rho kinase inhibitor Y27632 affects initial heart myofibrillogenesis in cultured chick blastoderm. *Dev Dyn*. 2007;236(2):461-72. 17195179.
- 22: El-Karef A, Kaito M, Tanaka H, Ikeda K, Nishioka T, Fujita N, Inada H, Adachi Y, Kawada N, Nakajima Y, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T. Expression of large tenascin-C splice variants by hepatic stellate cells/myofibroblasts in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46(4):664-73.
- 23: Kinoshita K, Iimuro Y, Otagawa K, Saika S, Inagaki Y, Nakajima Y, Kawada N, Fujimoto J, Friedman SL, Ikeda K. Adenovirus-mediated expression of BMP-7 suppresses the development of liver fibrosis in rats. *Gut*. 2007 May;56(5):706-14.
- 24: Sugawara K, Tsuruta D, Kobayashi H, Ikeda K, Hopkinson SB, Jones JC, Ishii M. Spatial and temporal control of laminin-332 (5) and -511 (10) expression during induction of anagen hair growth. *J Histochem Cytochem*. 2007;55(1):43-55.
- 25: Kinoshita K, Iimuro Y, Fujimoto J, Inagaki Y, Namikawa K, Kiyama H, Nakajima Y, Otagawa K, Kawada N, Friedman SL, Ikeda K. Targeted and regulable expression of transgenes in hepatic stellate cells and myofibroblasts in culture and in vivo using an adenoviral Cre/loxP system to antagonise hepatic fibrosis. *Gut*. 2007;56(3):396-404.

## 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究課題番号：H21-肝炎-一般-009研究代表者：堀田 博**I. 研究の意義**

- (1) 肝炎ウイルスによる肝がん死亡は毎年 3 万人以上
- (2) C 型肝炎ウイルス (HCV) や B 型肝炎ウイルス (HBV) の肝発がん機序は未解明
- (3) 肝発がんに関与する宿主因子・ウイルス因子を標的とした肝がん発症予防法や治療法の開発が必要

**II. 研究の目的、期待される成果**

- (1) HCV や HBV の肝発がん機序の解明を目的
- (2) ウイルス肝発がんの特異的な細胞内シグナル経路に基づく肝がんの分子標的発症予防法や治療法の開発を期待

**III. 1 年間の研究成果**

- ・ 研究代表者 (堀田博)
- (1) HCV NS3 蛋白発現トランスジェニックマウスを作製し、NS3 が腫瘍形成 (悪性リンパ腫、肝がん) に直接関与することを発見
- (2) がん抑制蛋白として知られる SMYD3 と HCV NS5A が相互作用することを発見
- (3) HCV 発がんに関与するコア蛋白と宿主因子 E6AP 及び PA28 $\gamma$ との相互作用を解明
- ・ 研究分担者 (森石恆司、佐々木裕)
- (4) Yeast two-hybrid 法により、HCV 蛋白と相互作用する宿主蛋白の遺伝子を単離
- (5) 2D-DIGE 法と LC-MS ショットガン法による質量分析により、HCV 陽性ヒト肝がん組織に特異的な発現態様や翻訳後修飾を示す約 35 種類の宿主蛋白質を同定
- ・ 研究分担者 (丸澤宏之)
- (6) 肝炎ウイルス感染によりヒト肝細胞に遺伝子編集酵素 AID が発現誘導すること、及び AID 発現により様々な染色体領域 (がん抑制遺伝子を含む) が欠失することを同定
- ・ 研究分担者 (加藤宣之)
- (7) 独自に開発した Li23 細胞を用いて、p53 が HCV 複製を抑制していることを発見
- ・ 研究分担者 (加藤孝宣)
- (8) コア蛋白変異 HCV を作製し、HCV の増殖能や IFN 感受性を解析する実験系を確立。

・研究分担者(小池和彦)

(9)HBV 感染症における肝発がんの新たな経路(HBx と TGF  $\beta$ )を同定。

・研究分担者(河田純男)

(10)HCV NS3 の多様性とインターフェロン治療応答性の相関を発見。

#### IV. 22～23 年度の課題

(1)本年度の研究で HCV 蛋白質に結合することを同定した宿主因子について、発がん関連シグナル伝達経路への影響を、発現細胞系、HCV 感染細胞培養系やトランスジェニックマウス由来細胞などを用いて調べる。(堀田、森石、佐々木、丸澤、加藤(宣))

(2)上記の HCV・宿主相互作用が HCV 増殖に及ぼす影響について調べる。(堀田、加藤(孝))

(3)トランスジェニックマウスにおいて、NS3 発現肝細胞や AID 発現肝細胞等に惹起される遺伝子変化の全体像を次世代ゲノムアナライザーを用いて、また、蛋白発現の変化を質量分析法等により、網羅的解析を行う。(堀田、丸澤、佐々木、小池、森石、河田)

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1)より著効率が高い HCV の新規治療法や肝がん発症予防法・治療法の確立および疫学的な調査の指標になるなどの可能性があり、C 型肝炎対策への貢献が期待できる。

(2)肝炎ウイルス感染からの肝がん発生過程における遺伝子異常の全体像を解明することにより、発がんのリスク診断への道を開く可能性が期待される。

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者 (堀田)

1) Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, Kato N, Ide Y, Shoji I, Hotta H. HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters. **J Hepatol**, 50: 883-894, 2009.

2) Mohd-Ismail NK, Deng L, Sukumaran SK, Yu V-C, Hotta H, Tan Y-J. The hepatitis C virus core protein contains a BH3 domain that regulates apoptosis through specific interaction with human MCL-1. **J Virol**, 83: 9993-10006, 2009.

3) Bungyoku Y, Shoji I, Makine T, Adachi T, Hayashida K, Nagano-Fujii M, Ide Y, Deng L, Hotta H. Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma. **J Gen Virol**, 90: 1681-1691, 2009.

4) Amako Y, Sarkeshik A, Hotta H, Yates J 3rd, Siddiqui A. Role of oxysterol binding protein in hepatitis C virus infection. **J Virol**, 83: 9237-9246, 2009.

研究分担者 (森石恆司)

1) Taguwa S, Kambara H, Omori H, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Yoshimori T, Moriishi K, Matsuura Y. Cochaperone activity of human butyrate-induced transcript 1 facilitates hepatitis C virus replication through an Hsp90-dependent pathway. **J Virol**, 83:10427-10436, 2009.

2) Suzuki, R., Moriishi K, Fukuda K, Shirakura M, Ishii K, Shoji I, Wakita T, Miyamura T, Matsuura Y, Suzuki T. Proteasomal turnover of hepatitis C virus core protein is regulated by two distinct mechanisms: a ubiquitin-dependent mechanism and a ubiquitin-independent but PA28gamma-dependent mechanism. **J Virol**, 83:2389-2392, 2009.

3) Kukihara H, Moriishi K, Taguwa S, Tani H, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Fukuhara T, Taketomi A, Maehara Y, Matsuura Y. Human VAP-C negatively regulates hepatitis C virus propagation. **J Virol**, 83:7959-7969, 2009.

研究分担者 (佐々木裕)

1) Yokomine K, Senju S, Nakatsura T, Irie A, Hayashida Y, Ikuta Y, Harao M, Imai K, Baba H, Iwase H, Nomori H, Takahashi K, Daigo Y, Tsunoda T, Nakamura Y, Sasaki Y Nishimura Y. The Forkhead Box M1 transcriptional factor as a possible immunotherapeutic tumor-associated antigen. **Int J Cancer** 2009 Aug 17. [Epub ahead of print]

研究分担者 (丸澤宏之)

1) Takai A, Toyoshima T, Uemura M, Kitawaki Y, Marusawa H, Hiai H, Yamada S, Okazaki IM, Honjo T, Chiba T, Kinoshita K. A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations. **Oncogene**, 28: 469-478, 2009

研究分担者 (加藤宣之)

1) Kato N, Mori K, Abe K, Dansako H, Kuroki M, Ariumi Y, Wakita T, Ikeda M. Efficient replication systems for hepatitis C virus using a new hepatoma cell line. **Virus Res**, 146:41-50, 2009.

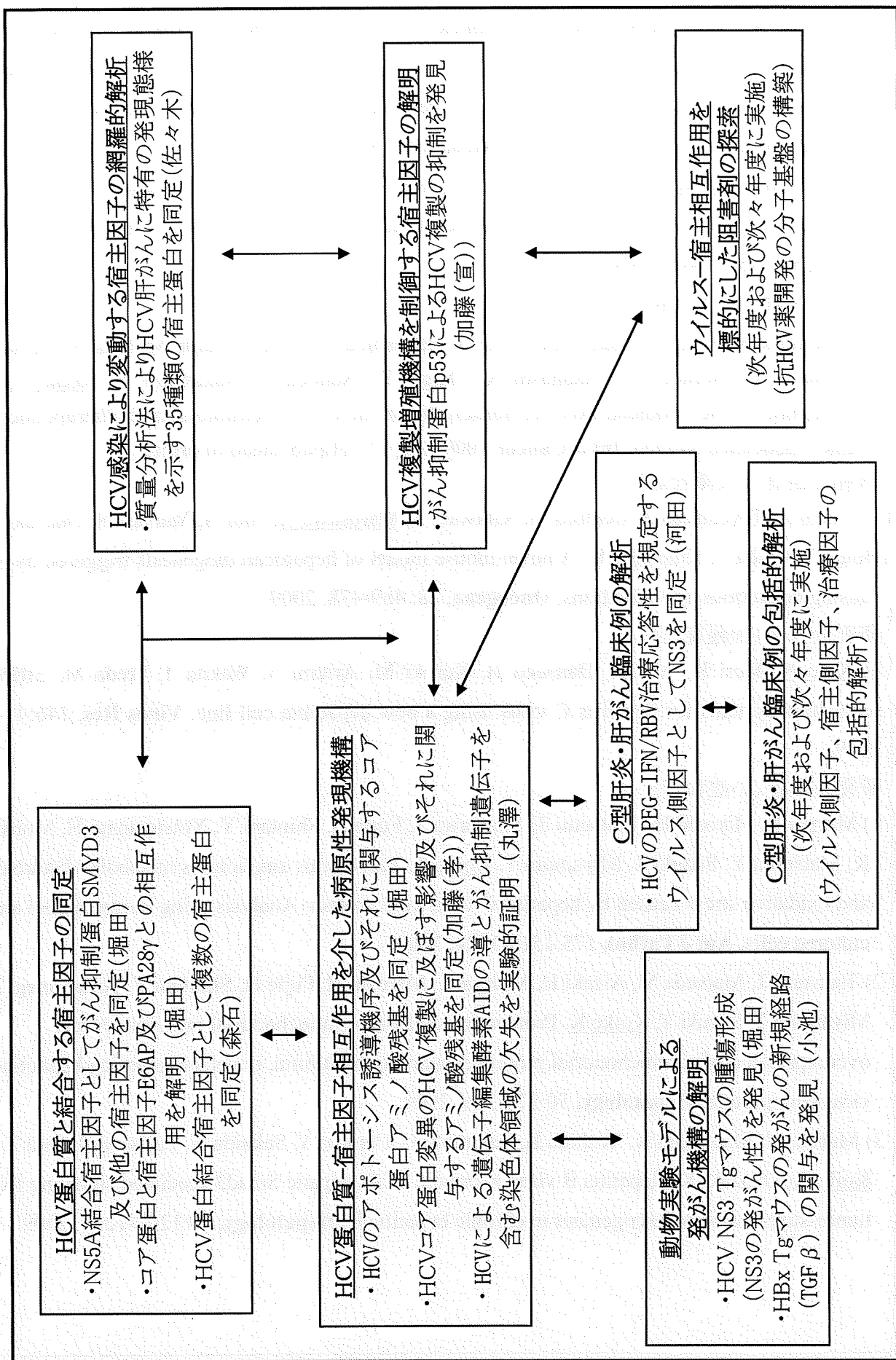
研究分担者 (小池和彦)

1) Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: Analysis using mouse model and cultured cells. **Am J Pathol**, 175:1515-1524, 2009.

2) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K. Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein. **Hepatology**, 50:378-386, 2009.

3) Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts hepatic Smad3-mediated signaling from tumor-suppression to oncogenesis in chronic hepatitis B. **Hepatology**, 49:1203-1217, 2009.

## VII. III (1年間の研究成果)の概要図等





## ○研究代表者の研究歴等

## ・過去に所属した研究機関の履歴

1974年～1975年 大阪大学医学部附属病院

1977年～2001年 神戸大学医学部

(この間、1986年～1987年 米国ウイスター研究所に留学)

2001年～現在 神戸大学大学院医学研究科 (部局化に伴う所属の変更)

## ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

本間守男・神戸大学名誉教授 (前・神戸大学医学部教授)

## ・主な研究課題

C型肝炎ウイルスの発がん分子機序の解析

C型肝炎ウイルスの糖・脂質代謝異常誘導の分子機序の解析

C型肝炎ウイルスの遺伝子多様性とインターフェロン抵抗性あるいは肝がん発症頻度との相関についての臨床疫学的研究

## ・これまでの研究実績

1. Kasai D, Adachi T, Deng L, Nagano-Fujii M, Sada K, Ikeda M, Kato N, Ide Y, Shoji I, Hotta H. HCV replication suppresses cellular glucose uptake through down-regulation of cell surface expression of glucose transporters. *J Hepatol*, 50:883-894, 2009.
2. Bungyoku Y, Shoji I, Makine T, Adachi T, Hayashida K, Nagano-Fujii M, Ide Y, Deng L, Hotta H. Efficient production of infectious hepatitis C virus with adaptive mutations in cultured hepatoma cells. *J Gen Virol*, 90(7), 1681-1691, 2009.
3. Mohd-Ismail NK, Deng L, Sukumaran SK, Yu VC, Hotta H, Tan YJ. The hepatitis C virus core protein contains a BH3 domain that regulates apoptosis through specific interaction with human MCL-1. *J Virol*, 83(19):9993-10006, 2009.
4. Amako Y, Sarkeshik A, Hotta H, Yates J 3rd, Siddiqui A. Role of oxysterol binding protein



- in hepatitis C virus infection. J Virol, 83(18):9237-9246, 2009.*
5. Utsumi T, Lusida MI, Yano Y, Nugrahaputra VE, Amin M, Juniastuti, Soetjipto, Hayashi Y, Hotta H. Complete genome sequence and phylogenetic relatedness of hepatitis B virus isolates in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol*, 47(6):1842-1847, 2009.
  6. Jiang D-P, Ide Y-H, Nagano-Fujii M, Shoji I, Hotta H. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production. *Microbes Infect*, 11(4):467-475, 2009.
  7. Shimoji T, Murakami K, Sugiyama Y, Matsuda M, Inubushi S, Nasu J, Shirakura M, Suzuki T, Wakita T, Kishino T, Hotta H, Miyamura T, Shoji I. Identification of annexin A1 as a novel substrate for E6AP-mediated ubiquitylation. *J Cell Biochem*, 106(6):1123-1135, 2009.
  8. Kim SR, Imoto S, Mita K, Taniguchi M, Sasase N, Muramatsu A, Kudo M, Kitai S, El-Shamy A, Hotta H, Hayashi Y. Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with high viral load of serum hepatitis C virus RNA, genotype 1b, discontinued on attaining sustained virological response at week 16 after onset of acute pancreatitis. *Digestion*, 79(1):36-39, 2009.
  9. An C, Ide Y-H, Nagano-Fujii M, Kitazawa S, Shoji I, Hotta H. A transgenic mouse line with a 58-kb fragment deletion in chromosome 11E1 that encompasses part of the Fam20a gene and its upstream region shows growth disorder. *Kobe J Med Sci*, (in press)
  10. Yanagi D, Garry V, Dadik R, Lindawati A, Eddy BW, Ismoedijanto, Kinoshita S, Hayashi Y, Hotta H, Osawa R, Kawabata M, Shirakawa T. Emergence of fluoroquinolone-resistant strain of *Salmonella enterica* serovar Typhi in Surabaya, Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 64(4):422-426, 2009.
  11. Deng L, Adachi T, Kitayama K, Bungyoku Y, Kitazawa S, Ishido S, Shoji I, Hotta H. Hepatitis C virus infection induces apoptosis through a Bax-triggered, mitochondrion-mediated, caspase 3-dependent pathway. *J Virol*, 82(21):10375-10385, 2008.
  12. Sasase N, Kim SR, Kim KI, Taniguchi M, Imoto S, Mita K, Hotta H, Shoji I, El-Shamy A, Kawada N, Kudo M, Hayashi Y. Usefulness of new immuno-radiometric assay of HCV core antigen to predict virological response during PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology*, 51 Suppl 1:70-75. 2008.
  13. Inubushi S, Nagano-Fujii M, Kitayama K, Tanaka M, An C, Yokozaki H, Yamamura H, Nuriya H, Kohara M, Sada K, Hotta H. Hepatitis C virus NS5A protein interacts with and negatively regulates the non-receptor protein-tyrosine kinase Syk. *J Gen Virol*,

- 89(5):1231-1242, 2008.
14. El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, Imoto S, Kim SR, Hotta H. Sequence variation in the hepatitis C virus NS5A protein predicts clinical outcome of pegylated interferon/ ribavirin combination therapy. *Hepatology*, 48:38-47, 2008.
  15. Lusida M I, Nugrahaputra VE, Soetjipto, Handajani R, Nagano-Fujii M, Sasayama M, Utsumi T, Hotta H. Novel Subgenotypes of hepatitis B virus genotypes C and D in Papua, Indonesia. *J Clin Microbiol*, 46(7):2160-2166, 2008.
  16. Goto E, Mito-Yoshida M, Uematsu M, Aoki M, Matsuki Y, Ohmura-Hoshino M, Hotta H, Miyagishi M, Ishido S. An excellent monitoring system for surface ubiquitination-induced internalization in mammals. *PLoS ONE*, 3(1):e1490, 2008.
  17. Nishise Y, Saito T, Sugahara K, Ito JI, Saito K, Togashi H, Nagano-Fujii M, Hotta H, Kawata S. Risk of hepatocellular carcinoma and secondary structure of hepatitis C virus (HCV) NS3 protein amino-terminus, in patients infected with HCV subtype 1b. *J Infect Dis*, 196(7):1006-1009, 2007.
  18. El-Shamy A, Sasayama M, Nagano-Fujii M, Sasase N, Imoto S, Kim SR, Hotta H. Prediction of efficient virological response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy by NS5A sequences of hepatitis C virus and anti-NS5A antibodies in pre-treatment sera. *Microbiol Immunol*, 51(4):471-482, 2007.
  19. Lu L, Li C, Fu Y, Thaikruea L, Thongswat S, Maneekarn N, Apichartpiyakul C, Hotta H, Okamoto H, Netski D, Pybus OG, Murphy D, Hagedorn CH, Nelson KE. Complete genomes for hepatitis C virus subtypes 6f, 6i, 6j and 6m: viral genetic diversity among Thai blood donors and infected spouses. *J Gen Virol*, 88:1505-1518, 2007.
  20. Matsuki Y, Ohmura-Hoshino M, Goto E, Aoki M, Mito-Yoshida M, Uematsu M, Hasegawa T, Koseki H, Ohara O, Nakayama M, Toyooka K, Matsuoka K, Hotta H, Yamamoto A, Ishido S. Novel regulation of MHC class II function in B cells. *EMBO J*, 26:846-854, 2007.
  21. Vallet S, Gouriou S, Nkontchou G, Hotta H, et al. Is hepatitis C virus NS3 protease quasispecies heterogeneity predictive of progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma? *J Viral Hepat*, 14(2):96-106, 2007.
  22. Ohgimoto K, Ohgimoto S, Ihara T, Mizuta H, Ishido S, Ayata M, Ogura H, Hotta H. Difference in production of infectious wild-type measles and vaccine viruses in monocyte-derived dendritic cells. *Virus Res*, 123(1):1-8, 2007.
  23. Otaki M, Jiang D-P, Sasayama M, Nagano-Fujii M, Hotta H. Generation of recombinant adenovirus expressing siRNA against the L mRNA of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus. *Microbiol Immunol*, 51(10): 985-991, 2007.

## 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：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

課題番号：H21-肝炎一般-010

研究代表者：小池和彦

**I. 研究の意義**

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が、一方、C型肝炎、B型肝炎は単に肝臓だけの感染症では無い。疫学的な検討によって、ウイルス肝炎における代謝および免疫系の障害が少しずつ明らかになっている。これらの障害について、治療効果への影響を含め臨床に密接した観点から明らかにし、次に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。慢性肝炎の進展抑制、治療効果改善のための新たな方策の開発が期待される。

**II. 研究の目的、期待される成果**

(1) 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が示されてきているが、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。(2)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。(3)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。(4)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。(5)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。

これらの点について、初年度は、臨床面からはまず詳細な臨床的解析を、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。これら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。

**III. 1年間の研究成果**

・研究代表者 (小池和彦)：(1)HCVは活性酸素を増加させるだけでなく、ヘム・オキシゲナーゼ等の細胞内の抗酸化系を減弱することによって酸化ストレスを異常増加させることが明らかになった。C型肝炎での、他の肝炎に比して強大な酸化ストレス産生の機序が明らかにされた。(2)種々の薬剤をC型肝炎マウスモデルに投与し、その作用を検討した。中で、タクロリムスは肝脂肪化、インスリン抵抗性、酸化ストレス過剰産生というC型肝炎に特徴的な病態を改善することが明らかにされた。

・研究分担者 (岡上 武)：非肥満者のC型肝炎では、肝組織中のPPAR $\alpha$ の発現低下が肝脂肪化に重要であることを明らかにした。

・研究分担者 (熊田博光)：(1)HCV genotype 1bの若年初発肝癌(50歳未満)34例と高齢初発肝癌(75歳以上)62例の背景因子を比較した。HCV genotype 1b 高齢初発肝癌の特徴としては女性の慢性肝炎の症例が多い結果が得られた。(2)肝硬変・糖尿病の症例を除外したHCV genotype 1bの130例を検討した。コア蛋白 aa70/91置換がインスリン抵抗性に影響する結果が得られた。

・研究分担者 (石坂信和)：経年で健診を受診した症例全体の結果を解析した。BMIの増減は、インスリン抵抗性の増減や、糖・脂質データ、尿酸値などの変化に反映される可能性がある。腹囲の変化はこれらのパラメータの変化に反映される度合いが薄かった。

・研究分担者 (水落利明)：HCV慢性感染者末梢メモリーB細胞の生体内動態について検討し、ケモカイン受容体を高発現することにより、肝臓へ移行することを見いだした。末梢B細胞におけるHCV持続感染機序の解析を行い、type I インターフェロン産生経路が抑制されていることを見いだした。

・研究分担者 (勝二郁夫)：(1)HCV J6/JFH 株が感染した肝培養細胞 Huh-7.5 細胞において Glucose transporter 2 (GLUT2)の細胞表面への発現低下が起こり、糖の取り込みが抑制されることを明らかにした。(2)HCV レプリコン細胞、HCV 感染細胞において HNF-1 $\alpha$ の発現量がともに減少し、GLUT2 プロモーター活性が抑制されることが、GLUT2 発現低下の原因であることを明らかにした。

・研究分担者 (森屋恭爾)：ミトコンドリア機能保持が指摘されているカルシニューリン阻害薬によって、HCV コア遺伝子発現マウスおよび培養細胞系においてHCVによる脂質代謝異常の特徴である肝臓の脂肪化、構成脂肪酸不飽和化ならびにインスリン抵抗性が改善されることを示した。

・研究分担者 (松浦善治)：(1)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11種同定した。そのうちの3種がミトコンドリア蛋白質(外膜に局在する Tomm20、電子伝達系複合体 I のサブユニット NDUFS2、FADH2 や NADH2 を運ぶフラビン蛋白質のサブユニット ETFB)であった。(2) コア蛋白質発現細胞からミトコンドリアを分画し、そのシトクロム C オキシダーゼ活性を測定したところ、対照細胞に比べて有意な低下が見られたことから、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。

・研究分担者(小原恭子): (1) HCV 構造蛋白質を持続発現するマウス(CN2-IRF-1<sup>-/-</sup>)では HCV 遺伝子発現後 400 日でリンパ性増殖が 50%以上のマウスで見られたが、これらマウス群では IL-2, IL-10 の産生上昇が観察された。(2) HCV が B 細胞にも感染する事から樹立した RzCD19Cre マウスでは、生後 600 日齢以降では 20%以上のマウスで B リンパ腫を発症する事が明らかとなった。

・研究分担者(林 純): 沖縄県石垣市住民検診に中心的に関わり、ウイルス肝炎患者を含む合計 3922 例の一般住民の血液検体の採取および保管を行い、動脈硬化病変の検査を行った。

・研究分担者(中本安成): B 型肝炎ウイルス遺伝子産物 HBx は、ヒト線維芽細胞においてがん抑制遺伝子(p53 および pRb) 経路を制御することにより、活性型癌遺伝子が誘導する細胞老化を克服し形質転換に寄与した。

・研究分担者(相崎英樹): JFH1、J6 キメラウイルスを Huh7 細胞に感染させると、いずれの場合にもウイルス増殖に伴い、培養上製中のリポ蛋白の比率が LDL、HDL 優位から VLDL 優位に逆転した。

#### IV. 22~23 年度の課題

・研究分担者(岡上 武): (1) C 型肝炎におけるアテロサイトカインのプロファイルを明らかにする。(2) 代謝異常の改善による病態改善効果を検討する。

・研究分担者(熊田博光): (1) 検討症例数を増やして、高齢初発 C 型肝炎における糖代謝・脂質代謝・鉄代謝の特徴を 50 歳以下の若年初発 C 型肝炎と比較検討する。更に、高齢肝癌初回治療後の生命予後に寄与する独立要因も多変量解析で検討していく。(2) 検討症例数を増やして、ウイルス要因・宿主要因も含めて糖代謝に寄与する独立要因を多変量解析で検討していく。

・研究分担者(石坂信和): C 型慢性肝炎症例と非肝炎症例を対象を分割した後、初年度同様の解析を行い、C 型慢性肝炎症例における、体重や腹囲のコントロール目標について検討する。

・研究分担者(水落利明): B 細胞への HCV 感染と、非ホジキン型 B 細胞リンパ腫発症との関連を、癌化関連遺伝子の動態に注目して解析する。

・研究分担者(勝二郁夫): (1) HCV 感染による HNF-1 $\alpha$  の発現低下の分子機序を明らかにする。(2) HCV 感染による HNF-1 $\alpha$  の発現低下を抑制し、糖代謝が改善する方法を開発する。

・研究分担者(森屋恭爾): カルシニューリン阻害薬による肝発癌遅延または治療薬としての検討をマウスおよび培養細胞で行う。

・研究分担者(松浦善治): (1) コア蛋白質と Tomm20 との相互作用によるミトコンドリアへの蛋白質輸送阻害を検討する。(2) コア蛋白質と NDUFS2, ETFB との相互作用とミトコンドリアのプロトンポンプである電子伝達系複合体 I 及び IV の選択的機能障害を検討する。

・研究分担者(小原恭子): (1) B 細胞増殖関連サイトカインや B 細胞増殖変化の解明。(2) サイトカイン誘導に関与する HCV 蛋白質の同定。

・研究分担者(林 純): 得られた血液検体のインスリン抵抗性および血清脂質異常の検査を行い、動脈硬化病変のデータを集積し、統合解析し知見の収集を行う。

・研究分担者(中本安成): マウスモデル系で活性化が示唆されたそれぞれの宿主因子とウイルス遺伝子産物(HBx など)との相互作用に関して、ヒト由来不死化初代細胞における形質転換能とその分子機構を解析する。

・研究分担者(相崎英樹): 培養上製中のリポ蛋白の比率の変化に関与する HCV 蛋白を同定し、遺伝子型による違い、リポ蛋白に関与する microsomal triglyceride transfer protein (MTP)、Lipoprotein lipase (LPL) 等について解析する。

#### V. 行政施策への貢献の可能性

(1) C 型肝炎の病態を改善する薬剤が見いだされたことから、HCV を抗ウイルス作用で排除できない患者さんでの予後を改善でき、新たなガイドラインを策定できる可能性がある。

(2) 高齢化社会において C 型肝炎症例の高齢化現象が認められるが、高齢肝発癌の特徴を明らかにすることで、肝発癌予防目的の抗 HCV 療法ガイドラインにおける症例選択基準をより妥当なものにしていくことが出来ると思われる。

(3) HCV が誘導する異常の発生機序、肝外病変発生機序の解明からこれまで HCV が関与するとは思われていなかった疾病が明らかとなり、有効な新規治療法の確立へ貢献する事が期待される。

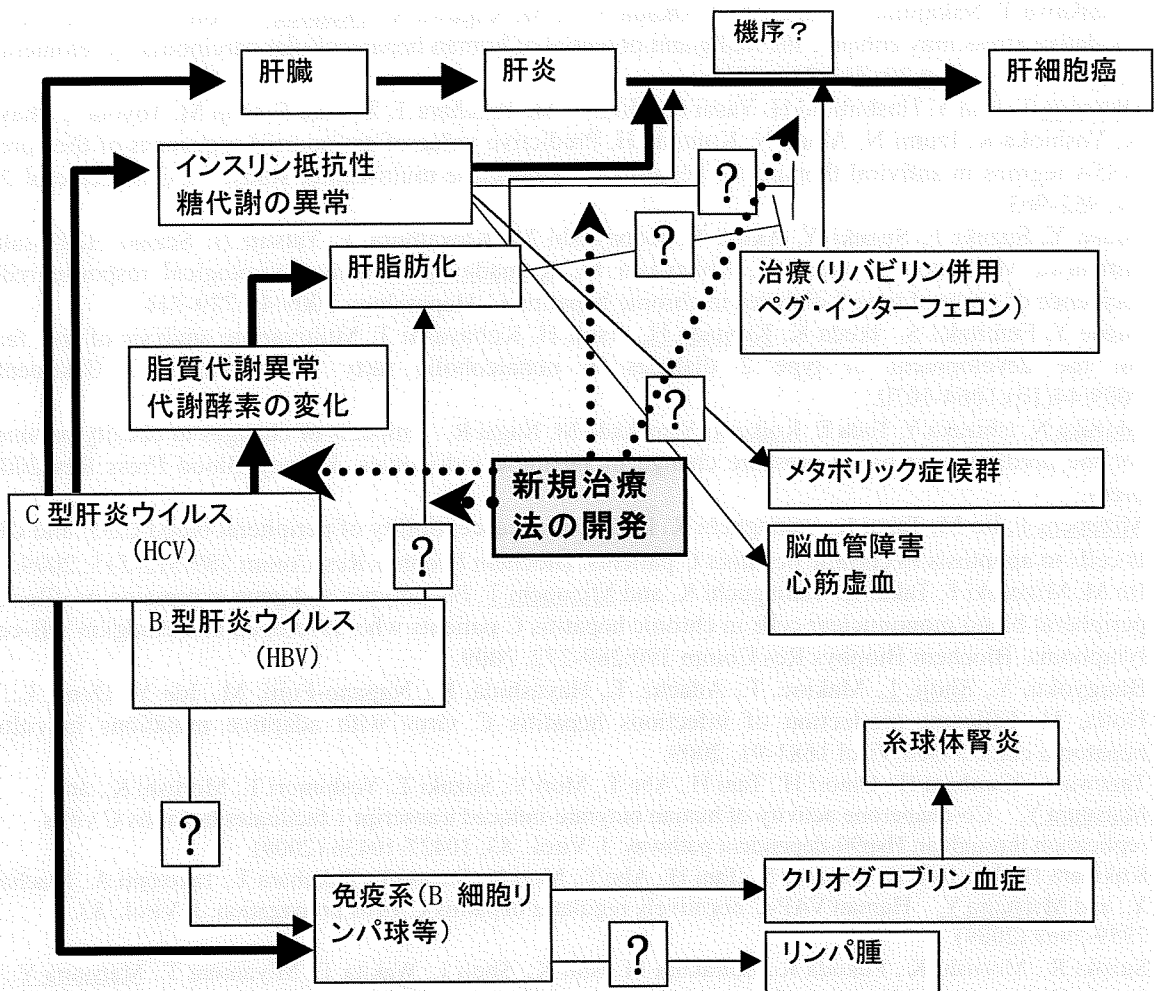
**VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等) 英文論文 62 編より抜粋した**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Koike K. Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
5. 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
6. 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* 2009; 44: 952-963
7. 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, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:739-744
8. Arase Y, Fumitaka S, Ikeda K, Kumada H, Tsuji H, Kobayashi T. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2009;44(10):1064-1070.
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 in press.
10. Mizuochi T, Ito M, Takai K, Yamaguchi K. Differential susceptibility of peripheral blood CD5<sup>+</sup> and CD5<sup>-</sup> B cells to apoptosis in chronic hepatitis C patients. *Biochem Biophys Res Comm* 389:512-515, 2009.
11. Ito M, Mizoroki F, Takai K, Yamaguchi K, and Mizuochi T. Phenotypes and gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients who developed non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Biophys Res Comm* 390:269-272, 2009.
12. 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. *J Gen Virol* 1681-91, 2009.
13. 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).
14. 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).
15. 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).
16. Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Sekiguchi S, Seike E, Tone S, Hayashi Y, Tobita Y, Kasama Y, Shimizu M, Takahashi H, Taya C, Yonekawa H, Tanaka N, and Kohara M. Hepatitis C virus and disrupted interferon signaling promote lymphoproliferation via type II CD95 and interleukins. *Gastroenterology* 137: 285-296, 2009.
17. Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O and 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).
18. 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.* 83:5137-47, 2009.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

下記に示すごとく、HBV、HCVは宿主の代謝系、免疫系と相互作用し、肝線維化の進展、肝癌の発生といった本質的な病態に関わっていると推測される。本研究班では、この相互作用を明らかにして、慢性ウイルス肝炎の病態を改善させ、肝硬変、肝癌の発生を抑制し、患者さんの生命予後、QOLの改善、医療費の抑制を目指す。  
初年度は太線で示す部分を明らかにしてきた。

肝炎ウイルスと代謝・免疫系との相互作用





## ○研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

昭和55年東京大学医学部医学科卒業。臨床研修、病院勤務後、昭和59年より国立予防衛生研究所（現、感染研：指導者 宮村達男氏）にて、分子ウイルス学、特にB型肝炎ウイルスに関する研究を開始。昭和61年より米国癌研究所(NCI)、米国赤十字社ホランド研究所にてトランスジェニックマウスを用いて、ウイルス発癌、B型肝炎ウイルスによる肝発癌の研究に従事。

平成元年より東京大学医学部第一内科にて、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスによる病態発生機序、特に肝癌発生機序やシェーグレン症候群などの肝外病変を、主にトランスジェニックマウスの系と臨床サンプルを用いて研究。

その後、東京大学感染症内科、消化器内科と研究を継続・発展させてきた。

動物モデルでの結果を臨床にて確認し、ヒトへの応用を研究。

受賞歴：日本肝臓学会賞（織田賞）（1999年）「C型肝炎ウイルスによる肝発癌機序の解明」  
ベルツ賞（2000年）「感染症の分子基盤」

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

飯野四郎（ウイルス肝炎の臨床研究）

宮村達男（肝炎ウイルスの分子生物学）

松浦善治（C型肝炎ウイルスの病原性解析）

### ・主な研究課題

B型肝炎ウイルスによる肝発癌機序解明

C型肝炎ウイルスによる肝発癌機序解明

C型肝炎における代謝性異常発生機序とその意義

ウイルス肝炎における肝外病変の臨床的・基礎的解析

### ・これまでの研究実績

- 1) 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. *Hepatology* 2010 in press.
- 2) Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Hirano K, Yamamichi N, Koike K. A second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm may be unnecessary: a retrospective analysis of postendoscopic submucosal dissection bleeding. *Gastrointest Endosc* 2009 Nov 16. [Epub ahead of print].
- 3) Majano F, Matsuzaki K, Murata, Seki Okazaki, Koike K, Cabrera M. Expression of pituitary tumor transforming gene 1 (pttg1)/securin in hepatitis B virus-associated liver diseases: Evidence for a Hepatitis B virus X protein-mediated inhibition of PTTG1 ubiquitination and degradation. *Hepatology* 2010 in press.
- 4) 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* 2009 in press.
- 5) Saito R, Uetera U, Saito U, Okamura N, Moriya K, Koike K. Evaluation of the efficacy in a low temperature steam and formaldehyde sterilizer by using biological indicators. *J Hosp Infect* 2009 in press.
- 6) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Nagai R, Yamakado M. Impacts of changes waist circumference and BMI over one-year period on serum lipid data in Japanese individuals. *J Atheroscler Thromb* 2009 in press.
- 7) 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* 2009 in press.
- 8) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Toda E, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals. *J Rheumatol* 2009 in press.
- 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 in press.
- 10) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT STUDY GROUP. Prolonged treatment with PEG-IFN a-2b and ribavirin can improve SVR in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatology* 2009 Sep 25.



[Epub ahead of print].

- 11) **Koike K, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Moriya K.** *Lipid metabolism and pathogenesis of liver disease in hepatitis C viral infection. Oncology 2009 in press.*
- 12) **Koike K, Moriya K, Matsuura Y.** *Animal models for hepatitis C and related liver disease. Hepatol Res 2010 in press.*
- 13) Ono S, Fujishiro M, Hirano K, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, **Koike K.** Retrospective analysis on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *J Gastroenterol* 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 14) **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.
- 15) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, **Koike K.** Association of plasmid-mediated quinolone resistance determinants with aminoglycoside resistance determinants among oxyimino-cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2009 Jun 26. [Epub ahead of print]
- 16) Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Ota Y, **Koike K.** Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. *Respiration* 2009 Apr 29. [Epub ahead of print]
- 17) Ode T, Saito R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, **Koike K,** Okamura N. Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* isolates from clinical specimens in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:347-350.
- 18) **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.
- 19) 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. *Hepatol Res* 2009;39:657-663.
- 20) 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.
- 21) **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.
- 22) Kumita W, Saito R, Sato K, Ode T, Moriya K, **Koike K,** Chida T, Okamura N. Molecular characterizations of carbapenem and ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas putida*. *J Infect Chemother* 2009;15:6-12.
- 23) Hongo M, Ishizaka N, Furuta K, Yahagi N, Saito K, Sakurai R, Matsuzaki G, **Koike K,** Nagai R. Administration of angiotensin II, but not catecholamines, induces accumulation of lipids in the rat heart. *Eur J Pharmacol* 2009;604:87-92.
- 24) Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, Kitazawa T, Tsukada K, **Koike K,** Kodama T, Kimura S, Shibasaki Y, Ota Y. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signaltransduction and subcellular localization. *J Biol Chem* 2009;284:3513-3520.
- 25) 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.
- 26) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Togashi J, Moriya K, **Koike K,** Makuuchi M. Colonization and/or infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after living donor liver transplantation: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2008;8:155.
- 27) Togo M, Hashimoto Y, Iso-O N, Kurano M, Hara M, Kadowaki T, **Koike K,** Tsukamoto K. Identification of a novel mutation for phytosterolemia. Genetic analysis of two cases. *Clin Chim Acta* 2009;401:165-169.
- 28) **Koike K.** *Steatosis, Liver injury and hepatocarcinogenesis in hepatitis C viral infection. J Gastroenterol* 2009;44supl:82-88.
- 29) 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.
- 30) Seki G, Yamada H, Li Y, Horita S, Ishizaka N, **Koike K,** Fujita T. Roles of MEK/ERK pathway in vascular and renal tubular actions of angiotensin II. *Vascular Dis Prevent* 2009;6:154-159.
- 31) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, **Koike K,** Gonzalez FJ, Aoyama T. PPAR-alpha is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008;118:683-694.
- 32) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, **Koike K,** Aoyama T. Hepatitis C virus core protein induces spontaneous and persistent activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transgenic mice: Implications for HCV-associated hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 2008;122:124-131.

- 33) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with human immunodeficiency virus in Japan. **Hepatol Res** 2008;38:310-314.
- 34) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Koike K, Yamakado M, Nagai R. Are serum carcinoembryonic antigen levels associated with carotid atherosclerosis in Japanese men? **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2008;28:160-165.
- 35) Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Kato T, Koike K, Suzuki M, Nishioka K, Iino S, Itoh F. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. **Hepatol Res** 2008;38:252-258.
- 36) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after living-donor liver transplantation in adults. **Transpl Infect Dis** 2008;10:110-116.
- 37) Koike K, Tsutsumi T, Miyoshi H, Shinzawa S, Shintani Y, Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Molecular basis for the synergy between alcohol and hepatitis C virus in hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol** 2008;23:S87-91.
- 38) Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM. Experimental models of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol** 2008;48:858-879.
- 39) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. **Hypertens Res** 2008;31:485-92.
- 40) Ishizaka Y, Ishizaka N, Tani M, Toda A, Toda EI, Koike K, Yamakado M. Relationship between Albuminuria, Low eGFR, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Women. **Kidney Blood Press Res** 2008;31:164-170.
- 41) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. **Hepatol Res** 2008;38:775-783.
- 42) Matsuzaki G, Ishizaka N, Furuta K, Hongo M, Saito K, Sakurai R, Koike K, Nagai R. Comparison of vasculoprotective effects of benidipine and losartan in a rat model of metabolic syndrome. **Eur J Pharmacol** 2008;587:237-42.
- 43) Okada H, Kitazawa T, Harada S, Itoyama S, Hatakeyama S, Ota Y, Koike K. Combined treatment with oral kanamycin and parenteral antibiotics for a case of persistent bacteremia and intestinal carriage with *Campylobacter coli*. **Intern Med** 2008;47:1363-1366.
- 44) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, Miyamoto H, Mori Y, Abe T, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Critical role of PA28 $\gamma$  in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007;104:1661-1666.
- 45) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Kikuchi Y, Oka S, Kimura S. Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. **Hepatol Res** 2007;37:2-5.
- 46) Bi X, Gatanaga H, Koike K, Kimura S, Oka S. Reversal periods and patterns from drug resistant to wild-type HIV-1 after cessation of anti-HIV therapy. **AIDS Res Hum Retro** 2007;23:43-50.
- 47) Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Insulin Resistance through a PA28 $\gamma$ -Dependent Pathway. **J Virol** 2007;81:1727-1735.
- 48) Ishizaka N, Saito K, Furuta K, Matsuzaki G, Koike K, Noiri E, Nagai R. Angiotensin II-induced regulation of the expression and localization of iron metabolism-related genes in the rat kidney. **Hypertens Res** 2007;30:195-202.
- 49) Suzuki Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, Nagase Y, Takahashi H, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Iino S, Itoh F. Fatal liver failure caused by reactivation of lamivudine-resistant hepatitis B virus: A case report. **World J Gastroenterol** 2007;13:964-969.
- 50) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, Kiso M, Shimizu H, Kawakami C, Koike K, Mitamura K, Kawaoka Y. Emergence of Influenza B Viruses With Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. **JAMA** 2007;297:1435-1442.
- 51) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with *qnrA* in an *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. **Int J Antimicrob Agents** 2007;29:600-602.
- 52) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda EI, Nagai R, Koike K, Hashimoto H, Yamakado M. Relationship between smoking, white blood cell count and metabolic syndrome in Japanese women. **Diabetes Res Clin Pract** 2007;78:72-76.
- 53) Kitazawa T, Nakayama K, Okugawa S, Koike K, Shibasaki Y, Ota Y. Biphasic regulation of levofloxacin on lipopolysaccharide-induced IL-1 $\beta$  production. **Life Sci** 2007;80:1572-1577.
- 54) Okugawa S, Ota Y, Tatsuno K, Tsukada K, Kishino S, Koike K. A case of invasive central nervous system aspergillosis treated with micafungin with monitoring of micafungin concentrations in the cerebrospinal fluid. **Scand J Infect Dis** 2007;39:344-346.
- 55) Yotsuyanagi H, Koike K. Mechanisms underlying drug resistance in antiviral treatment for infections with hepatitis B and C viruses. **J Gastroenterol** 2007;42:329-335.
- 56) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with *qnrA* in *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9 beta-lactamase in Japan. **Int J Antimicrob Agents** 2007;29:600-602.

- 57) Tsukada K, Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tatsuno K, Koike K, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Macrophage tolerance induced by stimulation with Toll-like receptor 7/8 ligands. **Immunol Lett** 2007;111:51-56.
- 58) Misawa Y, Yoshida A, Saito R, Yoshida H, Okuzumi K, Ito N, Okada M, Moriya K, Koike K. Application of loop-mediated isothermal amplification technique to rapid and direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in blood cultures. **J Infect Chemother** 2007;13:134-140.
- 59) Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, Hatakeyama S, Yamaguchi D, Matsuse S, Ishii T, Matsubara T, Yamauchi C, Ota S, Yahagi N, Fukayama M, Koike K. Dengue Hemorrhagic Shock and Disseminated Candidiasis. **Intern Med** 2007;46:1043-1046.
- 60) Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. **J Gastroenterol Hepatol** 2007;22:S108-111.
- 61) Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: dual-pass carcinogenesis through the activation of oxidative stress and intracellular signaling. **Hepatol Res** 2007;37:S38-S43.
- 62) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in S region of hepatitis B virus in the sera from patients with acute hepatitis. **Hepatol Res** 2007;37:731-739.
- 63) Ichibangase T, Moriya K, Koike K, Imai K. A novel proteomics method revealed disease-related proteins in the liver of hepatitis C mouse model. **J Proteome Res** 2007;6:2841-2849. (6.9)
- 64) Ota Y, Tatsuno K, Okugawa S, Yanagimoto S, Kitazawa T, Fukushima A, Tsukada K, Koike K. Relationship between the initial dose of micafungin and its efficacy in patients with candidemia. **J Infect Chemother** 2007;13:208-212.
- 65) Kitazawa T, Fukushima A, Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Tatsuno K, Koike K, Kimura S, Kishimoto T, Shibasaki Y, Ota Y. Chlamyphilal antigens induce foam cell formation via c-Jun NH2-terminal kinase. **Microbes Infect** 2007;9:1410-1414.
- 66) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between obesity and chronic kidney disease in Japanese: differences in gender and hypertensive status? **Hypertens Res** 2007;30:1059-1064.
- 67) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Koike K, Seki G, Nagai R, Yamakado M. Association between chronic kidney disease and carotid intima-media thickening in individuals with hypertension and impaired glucose metabolism. **Hypertens Res** 2007;30:1035-1041.
- 68) Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a Systemic Disease: Virus and Host Immunologic Responses Underlie Hepatic and Extrahepatic Manifestations. **J Gastroenterol** 2007;42:857-865.
- 69) Hashimoto M, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Matsui Y, Moriya K, Koike K, Makuuchi M. Impact of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage postoperatively after living donor liver transplantation. **Transplant Proc** 2007;39:3271-3275.
- 70) Saito R, Okugawa S, Kumita W, Sato K, Okamura N, Moriya K, Koike K. Clinical epidemiology of ciprofloxacin-resistant *Proteus mirabilis* isolated from urine samples in hospitalized patients. **Clin Microbiol Infect** 2007;13:1204-1206.
- 71) Koike K. Hepatitis C virus infection presenting with metabolic disease by inducing insulin resistance. **Intervirology** 2006;49:51-57.
- 72) Koike K, Miyoshi H. Oxidative stress and hepatitis C viral infection. **Hepatol Res** 2006;34:65-76.
- 73) Nukui Y, Tajima S, Kotaki A, Ito M, Takasaki T, Koike K, Kurane I. Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. **Emerg Infect Dis** 2006;12: 343-346.
- 74) Koike K. Oxidative stress and apoptosis in hepatitis C: the core issue. **J Gastroenterology** 2006;41:292-294.
- 75) Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda Y, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk Factors for Retinopathy Associated with Interferon Alpha-2b and Ribavirin Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. **World J Gastroenterol** 2006;12:3759-3759.
- 76) Matsuoka-Aizawa S, Gatanaga H, Sato H, Koike K, Kimura K, Oka S. *Gag* substitutions responsible for nelfinavir-dependent enhancement of precursor cleavage and human immunodeficiency virus type-1 replication. **Antiviral Res** 2006;70:51-59.
- 77) Saito R, Sato K, Kumita W, Inami N, Nishiyama H, Okamura N, Moriya K, Koike K. Role of type II topoisomerase mutations and AcrAB efflux pump in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis*. **J Antimicrob Chemother** 2006;58:673-677.
- 78) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial fragilin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). **Cell Microbiol** 2006;8:1571-1580.
- 79) Kitazawa T, Ota Y, Kada N, Morisawa Y, Yoshida A, Koike K, Kimura S. Successful vancomycin desensitization with a combination of rapid and slow infusion methods. **Intern Med** 2006;45:317-321.
- 80) Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. **J Infect Chemother** 2006;12:227-232.

- 81) Takahashi H, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Koibuchi T, Suzuki M, Kato T, Nakamura T, Iwamoto A, Nishioka K, Iino S, Koike K, Itoh F. Molecular epidemiology of hepatitis A virus in metropolitan areas in Japan. **J Gastroenterol** 2006;41:981-986.
- 82) Shin N, Sugawara Y, Tsukada K, Tamura S, Akamatsu N, Okugawa S, Koike K, Kikuchi K, Makuuchi M. Successful treatment of disseminated *Nocardia farcinica* infection in a living donor liver transplantation recipient. **Transpl Infect Dis** 2006 ;8:222-225.
- 83) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. **J Gastroenterol** 2005;40:329-336.
- 84) Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, Kimura S, Morikawa S. Persisting humoral anti-smallpox immunity among current Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. **Clin Diagn Lab Immun** 2005;12:520-524.
- 85) Koike K. Steatosis in chronic hepatitis C: fuel for overproduction of oxidative stress? **J Gastroenterol** 2005;40:664-665.
- 86) Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression. **J Hepatol** 2005;43:757-763.
- 87) Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH. **Hepatol Res** 2005;33:145-150.
- 88) Koike K. Molecular basis of hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis: lessons from animal model studies. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2005;3:S132-S135.
- 89) Saito R, Misawa Y, Moriya K, Koike K, Ubukata K, Okamura N. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. **J Med Microbiol** 2005;54:1037-1041.
- 90) Miyoshi H, Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Methylation status of suppressor of cytokine signaling-1 gene in hepatocellular carcinoma. **J Gastroenterol** 2004;39:563-569.
- 91) Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. **Gastroenterology** 2004;126:840-848.
- 92) Koike K, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Moriya K. Hepatitis C and Diabetes Mellitus: what is the metabolic pathway? **Gastroenterology** 2004;127:1280-1281.
- 93) Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Kimura S, Koike K. Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan. **Hepatol Res** 2003;25: 371-376.
- 94) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Hepatitis C virus core protein activates ERK and p38 MAPK in cooperation with ethanol in transgenic mice. **Hepatology** 2003;38:820-828.
- 95) Moriishi K, Okabayashi T, Nakai K, Moriya K, Koike K, Murata K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki R, Miyamura T, Matsuura Y. Proteasome activator PA28g-dependent nuclear retention and degradation of hepatitis C virus core protein. **J Virol** 2003;77:10237-10249.
- 96) Kitazawa T, Ota Y, Suzuki M, Morisawa Y, Shintani Y, Koike K, Kimura S. Acute hepatitis E with elevated creatine phosphokinase. **Intern Med** 2003;42:899-902.
- 97) Ohno N, Ota Y, Hatakeyama S, Yanagimoto S, Morisawa Y, Tsukada K, Koike K, Kimura S. A patient with E. coli-induced pyelonephritis and sepsis who transiently exhibited symptoms associated with primary biliary cirrhosis. **Intern Med** 2003;42:1144-1148.
- 98) Koike K, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K. Role of hepatitis viruses in hepatocarcinogenesis. **Oncology** 2002;62: 29-37.
- 99) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Topilco, Samson-Bouna M-E, Chretien Y, Pessayre D, Koike K, Chapman J, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. **FASEB J** 2002;16: 185-194.
- 100) Tsutsumi T, Suzuki T, Shimoike T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Matsuura Y, Koike K, Miyamura T. Interaction of Hepatitis C Virus Core Protein with Retinoid X Receptor- $\alpha$  Modulates its Transcriptional Activity. **Hepatology** 2002;35:937-946.
- 101) Koike K. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol** 2002;37:55-64.
- 102) Koike K, Moriya K, Kimura S. Role of hepatitis C virus in the development of hepatocellular carcinoma: Transgenic approach to viral hepatocarcinogenesis. **J Gastroenterol Hepatol** 2002;17:394-400.
- 103) Koike K. Remission of breakthrough hepatitis in chronic hepatitis B patients on lamivudine. **J Gastroenterol** 2002;37:988-990.
- 104) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Hino K. HBV DNA in serum of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion** 2002;42:1616-1617.
- 105) Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimura S, Koike K, Miyamura T. Intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in mice transgenic for hepatitis C virus core protein. **Virology** 2002;304:415-424.



- 106) Moriya K, Todoroki T, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Miyoshi H, Ishibashi K, Takayama T, Makuuchi M, Watanabe K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Increase in the concentration of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver with hepatitis C: analysis in transgenic mice and humans. **Biophys Biochem Res Commun** 2001;281:1207-1212.
- 107) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Iino S, Kimura S, Koike K. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. **Gastroenterology** 2001;120:1564-1565.
- 108) Koike K. Hepatitis viruses update. **Internal Medicine** 2001;40:173-175.
- 109) Koike K. The role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis. **Dig Liver Dis** 2001;33:2-6.
- 110) Fujie H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Frequent b-catenin aberration in human hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2001;20:39-51.
- 111) Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. **Cancer Res** 2001;61: 4365-4370.
- 112) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Nojiri N, Juji T, Hoshino H, Shimoda K, Hino K, Iino S, Koike K. Frequent presence of hepatitis B virus in the sera from HBs antigen-negative, anti-HBc-positive blood donors. **Transfusion** 2001;9:1093-1099.
- 113) Hirayama M, Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hashimoto N, Koike K, Kimura S, Yasuda K, Iino S, Green J. IgG1 anti-P2 as a marker of response to interferon in patients with chronic hepatitis C. **Clin Exp Immunology** 2001;126:92-100.
- 114) Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Kimura S, Koike K. Significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. **Cancer** 2000;88:2478-2486.
- 115) Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kato T, Nishioka K, Takayama T, Makuuchi M, Iino S, Kimura S, Koike K. Virological analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. **J Infect Dis** 2000;181:1920-1928.
- 116) Maruyama T, Mitsui H, Maekawa H, Yamada H, Hirayama M, Iino S, Yasuda K, Koike K, Kimura S, Milich DR. Emergence of the precore mutant late in chronic hepatitis B infection correlates with the severity of liver injury and mutations in the core region. **Am J Gastroenterol** 2000;95:2894-2904.
- 117) Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Koike K, Chapman J, Pessavre D, Barba G, Brechot C. Hepatitis C virus (HCV) core protein inhibits VLDL liver secretion: An in vivo model of virus-lipid interaction. **J Hepatol** 2000;32: 33-33.
- 118) Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Matsuura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. **J Med Virol** 1999;59:141-145.
- 119) Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kanegae Y, Kimura S, Saito I, Koike K. Induction of apoptosis upon the switch-on of the hepatitis B virus X gene mediated by Cre/loxP recombinase system. **J Gen Virol** 1999;80: 3257-3266.
- 120) Koike K, Shimotohno K, Okada S, Okamoto H, Hayashi N, Ueda K, Kaneko S, Koike K, Yokosuka O, et al. Survey of hepatitis B virus co-infection in hepatitis C virus-infected patients suffering from chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma in Japan. **Jpn J Cancer Res** 1999;90: 1270-1272.
- 121) Koike K. Transgenic mouse models of viral hepatitis: Insight into viral hepatocarcinogenesis. **Viral Hepatitis Rev** 1999;5:177-203.
- 122) Maruyama T, Kuwata S, Koike K, Iino S, Yasuda K, Yotsuyanagi H, Moriya K, Maekawa H, Yamada H, Shibata Y, Milich DR. Pre-core wild type DNA and immune complexes persist in chronic hepatitis B after seroconversion: no association between genome conversion and seroconversion. **Hepatology** 1998;27:245-253.
- 123) Yotsuyanagi H, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Regulation of Fas gene expression in HeLa cells as determined by modified RT-PCR. **Cell Mol Life Sci** 1998;54:186-190.
- 124) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S, Koike K. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. **Hepatology** 1998;27:1377-1382.
- 125) Yotsuyanagi H, Koike K, Meng M, Ogata I, Kimura K, Okubo A. Exacerbation of autoimmune chronic hepatitis by hantaviral infection. **Scand J Infect Dis** 1998;30:81-83.
- 126) Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, Ishida T, Shoda E, Miyazaki K, Sunaga S, Horie R, Koike K, Ogata I, Tahara T, Kato T, Nakahara K, Kariya K, Higashihara M. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. **Thrombo Haemostasis** 1998;79:1106-1110.
- 127) Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K. Hepatitis C virus core protein induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nat Med** 1998;4:1065-1068.
- 128) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Tsutsumi T, Kimura S. Compensatory apoptosis in preneoplastic liver of transgenic mouse model for hepatocarcinogenesis. **Cancer Lett** 1998;134:181-186.
- 129) Koike K, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Kurokawa K, Miyamura T. Sialadenitis resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;94:233-236.