

- virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology*, 82, 1364-70, 2010.
- 68) Sasayama, M., Deng, L., Kim, SR., Ide Y-H., Shoji, I., and Hotta, H. Analysis of neutralizing antibodies against hepatitis C virus in patients who were treated with pegylated-Interferon plus ribavirin. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 56, E60-E66, 2010.
- 69) Kim, SR., Imoto, S., Kudo, M., Mita, K., Taniguchi, M., Kim, KI., Sasase, N., Shoji, I., Nagano, M., El-Shamy, A., Hotta, H., Nagai, T., Nagata, Y., and Hayashi, Y. Double filtration plasmapheresis plus interferon treatment for non-sustained virological response to previous combination therapy: Early viral dynamics. *Intervirology*, 53, 44-48, 2010.
- 70) Sasase, N., Kim, SR., Kudo, M., Kim, KI., Taniguchi, M., Imoto, S., Mita, K., Hayashi, Y., Shoji, I., El-Shamy, A., and Hotta, H. Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV combination therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology*, 53, 49-54, 2010.
- 71) Inoue Y, Aizaki H., Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein. *Virology*. 2011;410:38-47.
- 72) 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.* 2010;85:520-524.
- 73) Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori KI, Matsuda M, Aizaki H., Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription. *J Virol.* 2010;84:5824-5835.
- 74) 鈴木哲朗、原弘道、相崎英樹、鈴木亮介、政木隆博、C型肝炎ウイルスの複製と粒子形成、日本ウイルス学会、雑誌ウイルス、東京、2011、60,87-92.
- 75) Iida N, Nakamoto Y., Baba T, Nakagawa H, Mizukoshi E, Naito M, Mukaida N and Kaneko S: Antitumor effect after radio-frequency ablation of murine hepatoma is augmented by an active variant of cc chemokine ligand 3/macrophage inflammatory protein-1alpha. *Cancer Res.* 2010; 70: 6556-6565.
- 76) Kakinoki K, Nakamoto Y., Kagaya T, Tsuchiyama T, Sakai Y, Nakahama T, Fujita Y, Mukaida N and Kaneko S: Prevention of intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma by combination of suicide gene therapy and monocyte chemoattractant protein-1 delivery in mice. *J. Gene Med.* 2010; 12: 1002-1013.
- 77) Yamashita T, Honda M, Nio K, Nakamoto Y., Yamashita T, Takamura H, Tani T, Zen Y and Kaneko S: Oncostatin m renders

epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation. *Cancer Res.* 2010; 70: 4687-4697.

78) Wu Y, Wang YY, Nakamoto Y, Li YY, Baba T, Kaneko S, Fujii C and Mukaida N: Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in the liver . *Oncogene* 2010; 29: 2228-2237.

79) 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. Prolonged recurrence-free survival following ok432-stimulated dendritic cell transfer into hepatocellular carcinoma during transarterial embolization. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 163: 165-177.

口頭発表

- 1) Masuzaki, R ., R . Tateishi, S. Shiina, H. Yoshida, H. Nakagawa, T. Arano, K. Uchino, K. Enooku, E. Goto, Y. Kondo, T. Goto, Y. Sugioka, H. Ikeda, M. Omata, K. Koike. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma recurrence by transient elastography after curative radiofrequency ablation. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2010. Viena, Austria.
- 2) Uchino, K., R . Tateishi, S. Shiina, T. Arano, K. Enooku, E. Goto, R . Masuzaki, H.

Nakagawa, Y. Kondo, T. Goto, M. Omata, H. Yoshida, K. Koike. Clinical features of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). 2010. Vienna, Austria.

- 3) Arano T, Nakagawa H, Yoshida H, Tateishi, R ., Uchino Y, Enooku K, T. Sato, R . Masuzaki, T. Ohki, E. Goto, Goto, R . Masuzaki, Y. Kondo, T. Goto, Shiina S, M. Omata, K. Koike. Association between serum adiponectin level and the risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients. The 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010. Boston, USA.
- 4) Kojima K, Otsuka M, Takata A, Yoshikawa T, Kato N, Tateishi R , Shiina S, Yoshida H, Omata M, Koike K. miRNA-122, a liver-specific miRNA, is a key regulator for bridging the clinical phenomena between alpha-feto-protein expression and biologically malignant phenotype in HCC. The 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010. Boston, USA.
- 5) Tanoue Y, Tomiya T, Ohtomo N, Nishikawa T, Inoue Y, Shirataki H, Ikeda H, Koike K, Fujiwara K. Insulin-like growth factor I stimulates proliferation and protein production in rat hepatocytes through an mTOR signaling pathway. The 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010.

- Boston, USA.
- 6) Takahashi H, Okuse C, Yamada N, Takatsu Y, Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, Suzuki M, Koike K, Itoh F. Hepatitis B virus clearance in acute hepatitis is prolonged in genotype A HBV infection. The 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2010. Boston, USA.
 - 7) Tsutsumi T., Goto K, Fujinaga H, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Suzuki T, Koike K. Association of the substitution of amino acid 75 in the hepatitis virus core region with IL-8 upregulation and hepatocarcinogenesis. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama, 2010.
 - 8) Li W, Muroyama R, Hu Z, Kawatari N, Goto T, Chang JH, Yoshida H, Omata M, Koike K, Kato N. Amino acid substitutions in genotype 1b HCV core protein and response to PEG-IFN/RBV treatment. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama, 2010.
 - 9) Yuhashi K, Kodama T, Koike K, Kanamori H. Identification of hepatic mRNA 3'-untranslated regions that bind to HCV NS5B. 17th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Yokohama, 2010.
 - 10) 工藤洋太郎, 立石敬介, 田中康雄, 山本恵介, 金井文彦, 小俣政男, 小池和彦. 脂肪肝から肝発がんを呈する新たなモデルマウスの作成と解析. 第47回日本臨床分子医学会学術総会. 2010. 東京.
 - 11) 大塚基之, 高田朱弥, 小島健太郎, 前田慎, 立石敬介, 池上恒雄, 平田善裕, 建石良介, 椎名秀一朗, 吉田晴彦, 小池和彦. microRNA machinery 構成因子 DDX20 の発現低下に伴う microRNA 機能の減弱によって惹起される肝発癌経路の同定. 第47回日本臨床分子医学会学術総会. 2010. 東京.
 - 12) 古庄憲浩, 永樂順三, 豊田一弘, 小川栄一, 池崎裕昭, 居原毅, 林 武生, 貝沼茂三郎, 村田昌之, 林 純. C型慢性肝炎 (CH-C) におけるヘリコバクター・ピロリ (HP) 感染と除菌療法の功績 第80回日本感染症学会西日本地方会学術集会 松山市 2010年
 - 13) 岡田享子, 古庄憲浩, 金本陽子, 永淵正法, 林 純. 10年間の追跡調査による沖縄県八重山地区における糖尿病の有病率及び危険因子に関する検討 第48回日本糖尿病学会九州地方会大分2010年
 - 14) 澤山泰典, 大西八郎, 貝沼茂三郎, 古庄憲浩, 林 純. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群におけるインスリン抵抗性と動脈硬化との関連 第48回日本糖尿病学会九州地方会大分2010年
 - 15) 古庄憲浩, 豊田一弘, 小川栄一, 居原 毅, 池崎裕昭, 林 武生, 古賀恒久, 迎 はる, 貝沼茂三郎, 村田昌之, 林 純. 塩酸ラロキシフェン併用は閉経後女性C型慢性肝炎におけるPEG-IFN α 2a・RBV療法の効果を上げる日本消化器関連学会週間 横浜 2010年
 - 16) Hayashi T, Furusyo N, Kajiwara E, Nakamuta M, Maruyama T, Takahashi K, Nomura H, Sato T, Tanabe Y, Koto K,

- Azuma K, Shimoda S, Domen K, Sakai H, Hayashi J. The efficacy of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C patients with a history of hepatocellular carcinoma. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 17) Eiraku K, Furusyo N, Ihara T, Ikezaki H, Mukae H, Hayashi T, Koga T, Toyoda K, Murata M, Hayashi J. Chronic infection of *Helicobacter pylori* among pre-school age children: A Project of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 18) Kainuma M, Furusyo N, Murata M, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Eiraku K, Hayashi J. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C patients with persistently normal ALT. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 19) Murata M, Furusyo N, Kajiwaru E, Nakamuta M, Maruyama T, Takahashi K, Nomura H, Sato T, Tanabe Y, Koto K, Azuma K, Domen K, Sakai H, Hayashi J. Insulin resistance is associated with the virological response to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy of Japanese patients with genotype 1 chronic hepatitis C but is not associated with genotype 2. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 20) Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M, Hayashi J. Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin treatment is useful for predicting the virological response of chronic hepatitis C patients. IDSA 48th ANNUAL MEETING Vancouver 2010
- 21) Unno M, Furusyo N, Ihara T, Koga T, Ohnishi H, Sawayama Y, Hayashi J. An association of visceral fat area by bioelectrical impedance analysis (BIA) with metabolic syndrome (MetS) : Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 22) Okada K, Furusyo N, Sawayama Y, Murata M, Kainuma M, Hayashi J. A hypertriglyceridemic state increases the high-sensitivity C-reactive protein of men with normal glucose tolerance 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 23) Murata M, Furusyo N, Sawayama Y, Hayashi J. Analysis for metabolic abnormalities associated with the highly active antiretroviral therapy (HAART) in Japanese patients with human immunodeficiency virus (HIV) 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 24) Sawayama Y, Koga T, Ohnishi H, Maeda S, Furusyo N, Hayashi J. Low-dose Pravastatin Plus Ezetimibe versus Standard-dose Pravastatin: The effect of the Carotid Atherosclerosis of patients with Hypercholesterolemia 第42回日本動脈硬化学会総会 2010年
- 25) 古庄憲浩、貝沼茂三郎、迎 はる、海野麻美、小川栄一、前田晋至、村田昌之、

- 三瀧忠道、林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α (PEG-IFN α)・リバビリン (RBV) 併用療法における漢方薬 (四逆湯類) の併用効果について 第61回日本東洋医学会学術総会 2010年
- 26) Okada K, Furusyo N, Sawayama Y, Kanamoto Y, Murata M, Hayashi J. Prevalence and risk factors for diabetes: A ten year follow-up study of the Yaeyama district of Okinawa 78th (European atherosclerosis society) congress Hamburg Germany, 2010
- 27) 古庄憲浩、林 純. 一般住民検診における生活習慣病の現状 福岡市内科医学会学術講演会 福岡 2010年
- 28) 古庄憲浩、梶原英二、中牟田誠、丸山俊博、高橋和弘、野村秀幸、佐藤武頭、田邊雄一、古藤和浩、東 晃一、下野淳哉、下田慎治、道免和文、境浩徳、林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α (PEG-IFN α)・リバビリン (RBV) 併用療法の副作用の検討 第46回日本肝臓学会総会 山形 2010年
- 29) 貝沼茂三郎、古庄憲浩、迎 はる、古賀恒久、小川栄一、豊田一弘、村田昌之、林 純. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α (PEG-IFN α)・リバビリン (RBV) 併用療法における漢方薬 (四逆湯類) の併用効果について 第46回日本肝臓学会総会 山形 2010年
- 30) 古庄憲浩、居原毅、海野麻美、古賀恒久、永樂順三、迎 はる、貝沼茂三郎、村田昌之、澤山泰典、林 純. C型慢性肝炎に対するウイルス療法におけるウイルス血症モニタリングの検討 第84回日本感染症学会総会 京都 2010年
- 31) 居原毅、古庄憲浩、古賀恒久、大西八郎、迎はる、海野麻美、永樂訓三、貝沼茂三郎、村田昌之、澤山泰典、林 純. 沖縄県石垣市一般検診におけるパルボウイルスB19感染症の疫学調査 第84回日本感染症学会総会 京都 2010年
- 32) 大西八郎、澤山泰典、古庄憲浩、前田晋至、林 純. 末梢動脈閉塞症の危険因子と有病率および頸動脈硬化症との関連：九州・沖縄疫学研究 (KOPS) 第1回日本病院総合診療医学会学術総会 福岡 2010年
- 33) 豊田一弘、古庄憲浩、村田昌之、武岡宏明、大西八郎、澤山泰典、林 純. 沖縄県石垣市一般住民におけるヘリコバクター・ピロリ感染の血清ペプシノゲンと上部消化器病変の検討 第1回日本病院総合診療医学会学術総会
- 34) Ishizaka N. An unrecognized etiology of cardiovascular diseases: hepatitis C virus infection. World Congress of Cardiology-Scientific Sessions 2010, Beijing, China, 2010.
- 35) 石坂信和. 肥満と動脈硬化/メタボリックシンドロームの再検証. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 岐阜, 2010.
- 36) Sakamoto A, Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Impact of changes in obesity parameters over one-year period on insulin resistance in Japanese individuals. 第42回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 岐阜, 2010.
- 37) 石坂信和、永井良三. 健診データからのアセスメント：メタボリックシンドローム

- ムの診断と各構成因子の個別の評価. 第 58 回日本心臓病学会学術集会, 東京, 2010.
- 38) Kyoji Moriya. HCV and hepatic steatosis The 9th JSH single topic conference. Tokyo, Japan. 2010
- 39) 松浦善治: Host factors involved in the replication of hepatitis C virus: 第 62 回細胞生 物学会大会、大阪、5 月 19 日-21 日, 2010.
- 40) 松浦善治: 温故知新・C 型肝炎ウイルス研 究の源流: 第 52 回日本消化器病学会大会、 横浜、10 月 13 日-16 日, 2010.
- 41) 寒原裕登、田歙修平、藤田尚信、野田健司、 森石恆司、吉森 保、松浦善治: C 型肝炎ウ イルスはオートファジーを誘導して持続感 染を成立させる: 第 58 回日本ウイルス学会 総会、徳島、11 月 7 日-9 日, 2010.
- 42) 谷 英樹、阿部隆之、森石恆司、松浦善治: C 型肝炎ウイルスの細胞侵入におけるフォ スフォリパーゼ C およびプロテインキナー ゼ C 依存的なシグナル伝達経路の関与、同 上。
- 43) 福原崇介、本村貴志、二宮彰紀、阿部隆之、 武富紹信、前原喜彦、松浦善治: IL28B 遺 子多型と肝移植後のインターフェロン感受 性、同上。
- 44) 塩川 舞、福原崇介、後藤志典、二宮彰紀、 谷 英樹、阿部隆之、森石恆司、松浦善治: 不 死化ヒト肝細胞株(Hc 細胞)への患者血清由 来 HCV の感染、同上。
- 45) 森田英嗣、藤田尚信、牛島廣治、松浦善治、 吉森保: 細胞内膜輸送系を介した RNA 非エン ベロープウイルスの細胞外への放出、同 上。
- 46) 森石恆司、松浦善治: HCV による脂質代謝 障害の分子機序、同上。
- 47) 温 暁玉、阿部隆之、久木原博、田歙修平、 森 嘉生、谷 英樹、加藤宣之、鈴木哲朗、 巽 正志、森石恆司、松浦善治: C 型肝炎ウ イルス感染細胞特異的なウイルス排除シ ステムの構築、同上。
- 48) 鈴木亮介、斎藤憲司、赤澤大輔、石井孝司、 松浦善治、脇田隆字、鈴木哲朗: C 型肝炎ウ イルスの *trans-packaging* 型粒子を用いた感 染機構の解析、同上。
- 49) 阿部隆之、谷 英樹、森石恆司、松浦善治: 細胞内アネキシンは C 型肝炎ウイルスの複 製を制御する、同上。
- 50) 加藤大志、森 嘉生、寒原裕登、要 祐喜、 谷 英樹、阿部隆之、神谷 亘、森石恆司、 松浦善治: 核小体蛋白質 B23 は C 型肝炎ウ イルスの複製を抑制する、同上。
- 51) 松浦善治: C 型肝炎ウイルス感染による肝 細胞癌の発症に關与する宿主因子: 第 33 回 日本分子生物学会年会、神戸、12 月 7 日-10 日, 2010.
- 52) Hiroto Kambara, Shuhei Taguwa, Naonobu Fujita, Kohji Moriishi, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori, , and Yoshiharu Matsuura: Autophagy is required for cell survival in cells replicating hepatitis C virus. The American Society for Virology, 29th Annual Meeting, Montana State University, Montana, July 17-21, 2010.
- 53) Matsuura Yoshiharu: Host factors involved in the propagation and pathogenesis of HCV, 17thth International Meeting on HCV and Related Viruses. 横浜, 9 月 10 日-14 日, 2010.
- 54) Takashi Motomura, Akinobu Taketomi, Takasuke Fukuhara, Ken Shirabe, Yoshiharu Matsuura, and Yoshihiko Maehara: Association of IL28B genetic variation and hepatic ISGs expression in the outcome of IFN therapy for

- recurrent hepatitis C after liver transplantation. 同上。
- 55) Hiroto Kambara, Shuhei Taguwa, Naonobu Fujita, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Inhibition of autophagy induces lysosomal vacuolation in cells replicating HCV. 同上。
- 56) Shuhei Taguwa, Hiroto Kambara, Naonobu Fujita, Takeshi Noda, Tamotsu Yoshimori Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: HCV replication enhances secretion of an immature cathepsin B through induction of an incomplete autophagy. 同上。
- 57) Kohji Moriishi, Ikuo Shoji, Yoshio Mori, Ryosuke Suzuki, Tetsuro Suzuki, Chikako Kataoka, and Yoshiharu Matsuura: Involvement of PA28gamma in the propagation of HCV. 同上。
- 58) Takasuke Fukuhara, Akinobu Taketomi, Takashi Motomura, Akinori Ninomiya, Takayuki Abe, Yoshihiko Maehara, Yoshiharu Matsuura: IL28B variation in recipients and donors correlates with response to peg-interferon/ribavirin for recurrent hepatitis C. 同上。
- 59) Takayuki Abe, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: A splice variant of CD44 participates in the IP-10 production in cells infected with HCV. 同上。
- 60) Hideki Tani, Takayuki Abe, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Involvement of phospholipase C and protein kinase C-dependent signaling pathways in the entry of HCV. 同上。
- 61) 水落利明、伊藤昌彦：慢性C型肝炎患者末梢 CD5 陽性 B 細胞のアポトーシス抵抗性 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (徳島市、2010 年)
- 62) Salem NE, K. Tanaka, T. Nishimura, M. Saito, M Kohara, S Harada, A El-Gohary, and K. Tsukiyama-Kohara. Application of DHCR24 for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). The 17th international meeting on Hepatitis C virus and related viruses YOKOHAMA, 2010
- 63) Nishimura, T., M. Kohara, Y. Kasama, Y. Hirata, T. Takano, Y. Tokunaga, M. Satoh, M. Saito, and K. Tsukiyama-Kohara. Hepatitis C virus impairs p53 via persistent overexpression of 3beta-hydroxysterol delta24-reductase. The 17th international meeting on Hepatitis C virus and related viruses YOKOHAMA, 2010
- 64) Tsukiyama-Kohara, K., and M. Kohara. Hepatitis C virus impairs p53 activity by persistent over-expression of DHCR24. Cell Symposia, Inflammation in Disease Conference, Lisbon 2010.
- 65) Sekiguchi, S., K. Kimura, K. Tsukiyama-Kohara, and M. Kohara. Immunotherapy using recombinant vaccinia virus cures chronic hepatitis. Cell Symposia, Inflammation in Disease Conference, Lisbon 2010.
- 66) 齊藤誠、小原恭子 C型肝炎ウイルスによる腫瘍原性関連分子 DHCR24 の転写制御 第 47 回日本ウイルス学会九州支部総会 宮崎 2010.
- 67) Kasama, Y., S. Sekiguchi, M. Saito, M. Satoh, K. Kuwahara, N. Sakaguchi, M.

- Takeya, Y. Hiasa, M. Kohara, and K. Tsukiyama-Kohara. Persistent expression of the full genome of hepatitis C virus in B cells induces spontaneous development of B-cell lymphomas. 第69回日本癌学会学術総会 大阪 2010.
- 68) 佐藤正明、笠間由里、小原道法、小原恭子 C型肝炎ウイルス複製における Betaine/GABA transporter-1 (BGT-1)の役割 日本ウイルス学会 徳島2010.
- 69) 笠間由里、関口敏、齊藤誠、佐藤正明、桑原一彦、阪口薫雄、竹屋元裕、小原道法、小原恭子 マウスモデルを用いたC型肝炎ウイルス誘発性Bリンパ腫発生機序の解析 日本ウイルス学会 徳島 2010.
- 70) 齊藤誠、小原恭子 C型肝炎ウイルスによる腫瘍原性関連分子DHCR24の転写制御 BMB2010 神戸 2010.
- 71) 笠間由里、関口敏、齊藤誠、佐藤正明、桑原一彦、竹屋元裕、阪口薫雄、小原道法、小原恭子 全長HCVのB細胞発現によるBリンパ腫誘導 BMB2010 神戸 2010.
- 72) Shoji I, Kaneda S, Deng L, Ide Y-H, Hotta H. Molecular mechanism of HCV-induced suppression of glucose transporter (GLUT) 2 expression. 17th International Meeting on hepatitis C virus and related viruses. Sep 10-14, 2010. Yokohama, Japan.
- 73) El-Shamy A, Kim SR, Ide Y, Deng L, Shoji I, Hotta H. Sequence heterogeneity of NS5A of HCV genotypes 2a and 2b affects RVR and SVR to PEG-IFN/RBV combination therapy. 17th International meeting on hepatitis C virus and related viruses, 2010. Yokohama.
- 74) Deng L, Ide Y-H, Shoji I, Hotta H. HCV-induced generation of reactive oxygen species leads to Bax-mediated apoptosis through activation of the c-Jun NH₂-terminal kinase signaling pathway. 17th International Meeting on hepatitis C virus and related viruses. Sep 10-14, 2010. Yokohama, Japan.
- 75) Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Ide Y-H, Deng L, Hotta H. Identification of an amino acid residue that determines sensitivity to virus neutralization by nonspecific inhibitors and specific neutralizing antibodies in human sera. 17th International Meeting on hepatitis C virus and related viruses. Sep 10-14, 2010. Yokohama, Japan.
- 76) Hotta H, El-Shamy A, Kim SR, Imoto S, Aoki C, Ide Y, Shoji I. Sequence heterogeneity of NS5A of HCV genotypes 2a and 2b affects RVR and SVR to PEG-IFN/RBV combination therapy. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 2010, Vienna.
- 77) Shoji I, Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Yamashita R, Ichimura T, Wakita T, Ide Y-H, Hotta H, Miyamura T, Suzuki T, Satoh T. E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1. 第33回日本分子生物学会、Dec 7-10. 2010 神戸.
- 78) 岡田典子、勝二郁夫、甘翔、Lin Deng、姜大鵬、井出良浩、堀田博. C型肝炎ウイルスNS5Aに結合するユビキチンリガー

- ぜの同定. 第 33 回日本分子生物学会、
Dec 7-10, 2010. 神戸.
- 79) Deng Lin, 兼田崇作、井出良浩、勝二郁夫、堀田博. C 型肝炎ウイルス感染は転写因子 FoxO1 を介した糖新生を誘導する. 第 63 回日本細菌学会関西支部総会、Nov 20, 2010. 大阪.
- 80) 勝二郁夫、Lin Deng、堀田博. HCV による糖代謝障害の分子機序 日本ウイルス学会学術集会 シンポジウム Nov 7-9, 2010. 徳島
- 81) 堀田博、井出良浩、勝二郁夫. C 型肝炎ウイルス感染は糖新生系を亢進し、糖尿病発症に關与する. 第 46 回日本肝臓学会総会、May 27-28, 2010. 山形.
- 82) 堀田博、El-Shamy Ahmed, 金守良, 井本勉, 金啓二, 谷口美幸, 井出良浩, 勝二郁夫. 慢性 C 型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 治療効果に及ぼすウイルス側因子のさらなる検討 HCV-2a 及び HCV-2b の NS5A 多様性は治療効果と相関する. 第 46 回日本肝臓学会総会、May 27-28, 2010. 山形.
- 83) 金守良, 井本勉, 堀田博, 三田敬二, 前川陽子, 谷口美幸, 金啓二, 勝二郁夫, 長野基子, 井出良弘. 1b 型高ウイルス C 型肝炎の PEG-IFN+リバビリン併用療法(併用療法)無効例に対する二重濾過血漿交換療法(DFPP)+IFN-β4 週間連続投与の試み. 第 46 回日本肝臓学会総会、May 27-28, 2010. 山形.
- 84) El-Shamy Ahmed, 金守良, 井出良浩, Deng Lin, 勝二郁夫, 堀田博. HCV genotype 2a および 2b の NS5A 多様性はペグインターフェロン/リバビリン併用療法の治療効果と相関する. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 2010. 徳島.
- 85) 瀬尾靖, 三木章, 矢野嘉彦, 勝二郁夫, 堀田博, 東健. C 型肝炎に対する PEG-IFNα-2a/RBV 併用療法の早期治療効果に關与する因子の検討. 第 14 回日本肝臓学会大会, Oct 13-14, 2010. 横浜.
- 86) 井本勉, 金守良, 堀田博, 三田敬二, 谷口美幸, 金啓二, 勝二郁夫, 長野基子, 井出良浩, 前川陽子. C 型肝炎 1b 型高ウイルス量併用療法無効患者に対する二重濾過血漿交換療法(DFPP)+IFNβ2~4 週連続投与後 PEG-IFNα-2a+RBV 併用療法の早期ウイルスダイナミクスによる EVR 予測. 第 14 回日本肝臓学会大会, Oct 13-14, 2010. 横浜.
- 87) 進藤道子, El-Shamy Ahmed, 森川輝久, 原野雄一, 中島知明, 勝二郁夫, 奥野忠雄, 堀田博. C 型肝炎から肝癌発生まで経時的観察が可能であった症例におけるウイルス遺伝子多様性の解析. 第 14 回日本肝臓学会大会, Oct 13-14, 2010. 横浜.
- 88) 相崎英樹、HCV 粒子形成に關与する脂肪滴周辺膜蛋白の機能解析、第 46 回日本肝臓学会総会、山形、2010.
- 89) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T, Suzuki T, Real-time visualization of the ATP level in HCV replicating cells, 17th International meeting on hepatitis C virus and related viruses, Yokohama, 2010.
- 90) Saito K, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M, Inhibition of cellular squalene synthase impairs hepatitis C virus proliferation in cultured cells, 17th International meeting on

- hepatitis C virus and related viruses,
Yokohama, 2010.
- 91) 相崎英樹、HCV 粒子形成と脂質の役割、
第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、
2010.
- 92) 渡辺則幸、村山麻子、Saeed Mohsan、伊
達朋子、加藤孝宣、相崎英樹、脇田隆字、
HCV エンベロープタンパク質に付加さ
れる N 型糖鎖の機能解析、第 58 回日本
ウイルス学会学術集会、徳島、2010.
- 93) 安東友美、今村博臣、鈴木亮介、相崎英
樹、脇田隆字、鈴木哲朗、C 型肝炎ウイ
ルス複製複合体における ATP 制御の可
視化と機能解析、第 58 回日本ウイルス学
会学術集会、徳島、2010.
- 94) 山本真民、相崎英樹、脇田隆字、鈴木哲
朗、C 型肝炎ウイルス粒子感染における
粒子表面のコレステロールの役割、第 58
回日本ウイルス学会学術集会、徳島、
2010.
- 95) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H,
Wakita T, Suzuki T, Real-time visualization
of the ATP level in HCV replicating cells,
第 33 回日本分子生物学会年会、神戸、
2010.
- 96) 鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、鈴木哲
朗、分割ユビキチン法を利用した
HCVNS2 と結合する宿主因子の探索およ
びウイルス粒子形成への関与、第 33 回日
本分子生物学会年会、神戸、2010.
- 97) 斎藤恭子、鈴木哲朗、相崎英樹、花田賢
太郎、脇田隆字、西島正弘、深澤征義、
Squalane synthase 阻害剤の C 型肝炎ウイ
ルス増殖阻害機構の解析、第 33 回日本分
子生物学会年会、神戸、2010.
- 98) Nakamoto Y, Yamashita T, Kaneko S:
#1725; NFkB activation precedes dynamics
of oxidative stress-related procarcinogenic
signalings in a mouse model of chronic
hepatitis B.; 第 61 回 American Association
for the Study of Liver Diseases (AASLD)
Annual Meeting (Boston, Massachusetts):
Hepatology 52 (4, Suppl.) 935A; 一般;
poster : Nov. 1, 2010
- 99) 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: Dendritic Cell Transfer during
Locoregional Treatments Induces Prolonged
Recurrence-Free Survival in Patients with
Hepatocellular Carcinoma.; International
Symposium on Tumor Biology in Kanazawa
“Cancer and Host Response” (Satellite
Symposium of 14th International Congress
of Immunology - Kanazawa, Japan):
Abstract p33-34; session; oral: Aug. 29,
2010.

I. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

「RRM2 のアンタゴニストを有効成分として
含有する C 型肝炎治療剤」特願 2010-180981
出願日 平成 22 年 8 月 12 日 発明者
小原道法、小原恭子、佐藤正明、須藤正幸
出願人 国立大学法人熊本大学、財団法人
東京都医学研究機構、中外製薬株式会社

J. その他

なし

研究分担報告書

C型肝炎の鉄沈着とhepcidinの動態-B型肝炎、NASHとの比較

研究分担者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院
研究協力者 光吉 博則 京都府立医科大学消化器内科
安居幸一郎 京都府立医科大学消化器内科

要旨：C型肝炎の鉄蓄積メカニズムを調べるために肝組織中の hepcidin 発現を検討した。肥満を伴わない症例では、C型肝炎患者はB型肝炎患者に比較して hepcidin mRNA/ferritin 値が有意に低下し、hepcidin 合成に関与する HFE2 や TFR2 の発現が有意に低下していた。一方、肥満を伴うB型肝炎とC型肝炎や非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の hepcidin mRNA/ferritin 値はほぼ同等であったが、非肥満のB型肝炎患者に比較するといずれも有意に低下していた。肥満の症例は hepcidin 合成に関与する TFR2 と BMP6 の発現が有意に低下していた。Hepcidin 合成を促進する血清 BMP6 値は各疾患群で有意差がなかった。B型肝炎とC型肝炎はいずれも血清フェリチンと hepcidin mRNA に正の相関が認められた。以上の結果より、C型肝炎では鉄蓄積に対する negative feedback として hepcidin は合成されるが、HCV 感染や宿主因子の影響で必ずしも十分ではない可能性が推測された。

A. 研究目的

C型肝炎では鉄代謝異常が肝病態増悪因子として重要である。C型肝炎患者は血清フェリチン値がしばしば高値を示し、肝組織中に鉄が過剰に蓄積し肝障害を悪化させる。瀉血はC型肝炎患者の肝機能改善や発癌の抑制に有用であることも知られている。C型肝炎における鉄代謝異常は臨床的にも極めて重要であることは周知の事であるが、その分子メカニズムはまだ十分には解明されていない。一方、メタボリック症候群や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) などでも鉄代謝異常を合併することか

ら、C型肝炎の鉄代謝異常の原因はHCVウイルスと宿主因子（肥満）の両面から考える必要がある。

鉄代謝では hepcidin が重要な役割を果たすことが明らかにされている。Hepcidin は主に肝臓で合成され、十二指腸上皮やマクロファージ細胞膜の ferroportin の発現を低下させ、十二指腸からの鉄吸収やマクロファージの鉄放出を抑制する。このようにして hepcidin は鉄の需要と供給のバランスを維持し、鉄過剰に対する負の調節因子としての役割を果たしている。

以上の知見を踏まえて、HCVウイルスと宿主因子の両面から hepcidin とその関連分

子の発現の変化を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

大阪府済生会吹田病院と京都府立医科大学消化器内科で肝生検を行った 77 名の C 型肝炎患者を対象とした。35 名の B 型肝炎患者と 17 名の NAFLD 患者を対照疾患とした。B 型肝炎と C 型肝炎は body mass index (BMI) が 25kg/m² 以上 (肥満) と 25kg/m² 未満 (非肥満) に分けて検討した。

2. 血液生化学検査

血液生化学検査値は肝生検時のデータを用いた。一部の症例で血清を保存し、hepcidin 誘導タンパクである bone morphogenetic protein6 (BMP6) を ELISA 法で測定した。

3. 肝生検所見

ウイルス肝炎と NAFLD の肝生検組織はそれぞれ新犬山分類と Brunt の基準で stage、grade を評価した。脂肪化の程度は 3 段階で評価した：1=軽度 (30%未満)、2=中等度 (30%以上 60%未満)、3=高度 (60%以上)。Berlin blue 染色で組織中の鉄スコアを 0 から 4 まで 5 段階評価した。

4. 鉄代謝関連分子の発現解析

肝生検組織の一部から RNA を抽出して cDNA を作成した。標的遺伝子特異的プライマー (表 1) で RT-PCR 法により鉄代謝関連分子の発現を定量した。内部標準には β -actin を用いた。標的遺伝子は hepcidin、transferrin receptor 2 (TFR2)、hemojuvelin (HFE2)、BMP receptor (BMPR1A)、BMP6、hemochromatosis protein (HFE)、transferrin receptor 1 (TFR1)、divalent metal transporter 1

(DMT1)、ferroportin (FPN) とした。

C. 研究結果

1. BMI が 25kg/m² 未満の症例

(1) 症例

BMI が 25 kg/m² 未満の B 型肝炎 (HBV-L) と C 型肝炎 (HCV-L) で比較検討を行った。表 2 に症例の内訳を示す。両群の比較では年齢、IRI、HOMA は HCV-L が有意に高値であり、コレステロール値は HBV-L が有意に高値であった。肝生検組織の stage、grade、脂肪化の程度、鉄スコアは有意差がなかった。

(2) Hpcidin mRNA レベル

肝組織中の hepcidin mRNA レベルは HBV-L がやや高値であったが有意差はなかった (図 1A)。Hpcidin mRNA レベルをフェリチンで補正した数値 (Hpcidin mRNA/Ferritin) は HCV-L が有意に低値であった (図 1B)。

(3) Hpcidin と関連する因子

HBV-L と HCV-L で Hpcidin mRNA と関連する臨床検査値や鉄代謝関連分子を検討した。単変量解析では中性脂肪、HFE2 mRNA、TFR2 mRNA、TMPRSS6 mRNA、DMT1 mRNA がそれぞれ hepcidin mRNA と正に相関した (表 3)。多変量解析では中性脂肪と DMT1 mRNA がそれぞれ独立して hepcidin mRNA と相関した (表 3)。中性脂肪と DMT1 mRNA を HBV-L と HCV-L で比較すると、中性脂肪は有意差がなかったが (図 2A)、DMT1 mRNA レベルは HCV-L が有意に低値であった (図 2B)。

(4) Hpcidin 合成関連分子

HFE2、TFR2、HFE、BMP6 は hepcidin の合成に重要なことが知られている。これ

らの分子の発現を HBV-L と HCV-L で比較した結果、HFE2 mRNA と TFR2 mRNA は HCV-L が有意に低値であったが(図 3A、3B)、HFE と BMP6 mRNA は有意差がなかった(図 3C、3D)。

2. BMI が 25kg/m²以上の症例解析

(1) 症例

BMI が 25 kg/m² 以上の B 型肝炎 (HBV-H) と C 型肝炎 (HCV-H)、ならびに NAFLD を HBV-L と比較検討した。表 4 に症例の内訳を示す。年齢は HCV-H が HBV-L に比較して有意に高値であった。IRI、空腹時血糖、HOMA 指数は HBV-H、HCV-H、NAFLD が HBV-L に比較していずれも有意に高値であった。HCV-H と NAFLD は血清フェリチンが HBV-L に比較して有意に高値であったが、鉄スコアはいずれも有意差がなかった。HBV-H の血清フェリチンは HBV-L と有意差がなかったが、鉄スコアは HBV-H が有意に高値であった。血清フェリチンと鉄スコアは HCV-H、NAFLD、HBV-L の群間で有意差はなかった。NAFLD の stage、grade は HBV-L と比較して有意に高値であった。

(2) Hepsidin mRNA

Hepsidin mRNA は 4 群間 (HBV-L、HBV-H、HCV-H、NAFLD) で有意差がなかった(図 4A)。Hepsidin mRNA/Ferritin 値は HBV-L が他のすべての群と比較して有意に高値であったが、HBV-H、HCV-H、NAFLD の群間で有意差はなかった(図 4B)。

(3) Hepsidin と 相 関 す る 因 子

HBV-H、HCV-H、NAFLD の間で hepsidin mRNA と 相 関 す る 臨 床 検 査 値 や 鉄代謝関連分子を検討した。単変量解析で

は鉄スコア、血清フェリチン、TFR2 mRNA、BMP6 mRNA、DMT1 mRNA が hepsidin mRNA と 正 に 相 関 し た (表 5)。多変量解析では血清フェリチンと DMT1 mRNA が hepsidin mRNA とそれぞれ独立して相関した(表 5)。血清フェリチンと DMT1 mRNA は HBV-H、HCV-H、NAFLD の間で有意差がなかった(図 5A、5B)。

(4) Hepsidin 合成関連分子

HFE2 mRNA は HBV-H、HCV-H、NAFLD の順に従って有意に減少していた。HBV-L の HFE2 mRNA は NAFLD に比較して有意に高値であったが、それ以外の群とは有意差がなかった(図 6A)。TFR2 mRNA は HBV-L が他のすべての群に比較して有意に高値を示し、NAFLD の TFR2 mRNA は他のすべての群に比較して有意に低値であった(図 6B)。HFE mRNA は HBV-L が HBV-H と HCV-H に比較して有意に高値であった(図 6C)。BMP6 mRNA は HBV-L が他のすべての群に比較して有意に高値を示し、NAFLD は HCV-H に比較して有意に高値であった(図 6D)。

3. 血清 BMP6 濃度

小腸で産生される BMP6 は肝臓の hepsidin 合成を促進させる。そこで、81 名の症例で血清中の BMP6 を測定した。血清 BMP6 値は HBV-H、HBV-L、HCV-H の群間で有意差はなく(図 7A)、HCV-L と NAFLD の群間でも有意差はなかった(図 7B)。

4. 血清フェリチンと hepsidin mRNA の 相 関

B 型肝炎患者全体では血清フェリチンと hepsidin mRNA は正に相関する傾向を示し(図 8A)、C 型肝炎患者全体では有意な

正の相関関係を認めた (図 8B)。NAFLD では有意な相関関係を認めなかった (図 8C)。

D. 考察

鉄は生体に必須の元素である一方、過剰になると有害な作用を及ぼす。したがって、生理的条件下では鉄の需要と供給のバランスが hepcidin を介して厳密に維持されている。一方、遺伝性 hemochromatosis では遺伝子変異で hepcidin の合成が障害されるため、需要を上回る鉄が十二指腸から吸収される。本邦の C 型肝炎患者ではこのような遺伝子変異の頻度は少ないが、C 型肝炎では hepcidin の合成に何らかの支障を来していると考えられる。

今回の研究では hepcidin の発現に与える影響を HCV と宿主因子 (=肥満) に分けて解析した。その理由は肥満が鉄代謝異常の原因になるからである。BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満では HCV-L の hepcidin mRNA/ferritin 値が HBV-L と比較して有意に低下していた。Hepcidin は鉄代謝の負の調節因子であり、hepcidin mRNA/ferritin 値は鉄過剰に対する negative feedback 作用の指標である。すなわち、HCV 自身が hepcidin 合成に負の影響を与えている可能性がある。HCV は酸化ストレスを介して hepcidin 合成を阻害する成績が報告されているが、今回の検討から hepcidin 合成に重要な HFE2 や TFR2 の発現低下も関与している可能性も推測された。

BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満症例の検討では HCV-H の hepcidin mRNA/ferritin 値が HBV-L と比較して有意に低下していたが、HBV-H や NAFLD と比較してほぼ同等で

あった。肥満による hepcidin 合成低下には TFR2 や BMP6 の発現低下が関与している可能性が推測された。

BMP6 は hepcidin 合成を促進させることが明らかにされている。今回の研究では肝組織中の BMP6 発現とは別に血清 BMP6 を測定した。血清 BMP6 値は各群の間で有意な変化は認められなかったが、その解釈については注意が必要である。BMP6 は小腸でも合成されるが、消化管で吸収される鉄が合成を制御していると考えられる。したがって、空腹時に測定した血清 BMP6 値は必ずしも正しい結果を反映するとは言えない。この点については今後さらなる検討が必要である。

Hepcidin の合成促進因子は鉄、炎症、低酸素などが知られている。B 型肝炎と C 型肝炎では血清フェリチンと hepcidin mRNA の間に正の相関が認められた。NAFLD では症例数が少ないためか相関がなかったが、分担研究者らが以前に検討した成績では NAFLD でも正の相関を確認している。これらの成績は各種肝疾患で鉄が hepcidin の発現を促進させていることを示している。一方、肝炎の程度を表すトランスアミナーゼや肝生検組織の grade は hepcidin mRNA と相関しなかった。したがって、炎症が hepcidin 合成に与える影響は少ないと推測される。一方、hepcidin mRNA/Ferritin は HCV や肥満によって減少することから、これらの因子が hepcidin 合成に負の影響を与えている可能性が推測された。

E. 結論

C 型肝炎では鉄過剰に対して hepcidin の

合成は促進されるが、HCV や宿主側因子 (肥満) が hepcidin の合成過程に負の影響を与え、その結果で鉄過剰を来すと考えられた。これらのメカニズムには HFE2、TFR2、BMP6 の発現の変化が関与していると推測された。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 岡上 武 C型肝炎。ALT 値持続正常例の診療—IFN療法,IFN・リバビリン併用療法の適応。Medical Practice 27:125-128, 2010
- (2) 岡上 武 わが国のC型肝炎のガイドラインを解釈する。肝胆膵 60:181- 184, 2010
- (3) 岡上 武 島 俊英、橋本宏明、伊藤義人、西村 健。Normal ALT 治療の工夫。特集 C型肝炎の臨床最前線。肝胆膵。61: 85-89, 2010
- (4) NASH/NAFLD の診療ガイド 2010 日本肝臓学会編 (編集責任者 日本肝臓学会企画広報担当理事 岡上 武)、文光堂、東京、2010年5月27日発行
- (5) Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, Tsuji K, Endo M, Nakajima T, Minami M, Itoh Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. J Gastroenterol 45: 95-104, 2010
- (6) Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tnaka E, Chayama K, Sakaida S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seki M, Yotsuyanagi H, Ueno Y and The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatol Res 40: 8-13, 2010
- (7) Park H, Ishigami A, Shima T, Mizuno M, Maruyama N, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Hepatic senescence marker protein-30 is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 45: 426-434, 2010
- (8) Tsuji K, Yasui K, Gen Y, Endo M, Dohi O, Zen K, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, Taniwaki M, Tanaka S, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. PEG10 is probable target for the amplification at 7q21 detected in hepatocellular carcinoma. Cancer Genetics Cytogenetics 198: 118-125, 2010
- (9) Fujii H, Itoh Y, Sakamoto M, Ohkawara T, Sawa Y, Nishida K, Nishimura T, Yamaguchi K, Yasui K, Minami M, Okanoue T, Yoshikawa T. Relapse of hepatitis C in a peglated-interferon- α -2b plus ribavirin-treated sustained virological responder. Hepatol Res 30: 654-660, 2010
- (10) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Hibino S, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami m, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Lower circultatin levels of dehydroepiandrosterone,

- independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatology* 40:901-910, 2010 (11)
- Yamaguchi K, Itoh Y, Yokomizo C, Nishimura T, Niimi T, Fujii H, Okanoue T, Yoshikawa T. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline-deficient diet-fed mice. *Lab Invest* 90:1169-1178, 2010
- (12) Chamaya K, Hayes N, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hisa Y, Matsumoto A, Nomura H, Saike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 40: 1155-1167, 2010
- (13) Park H, Shima T, Yamaguchi K, Mitsuyoshi H, Minami M, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Ohta M, Obayashi H, Okanoue T. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* in press
- (14) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* in press
- (15) Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Imai S, Yoshida N, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Impact of amino acid substitutions in the hepatitis C virus genotype 1b core region on liver steatosis and glucose tolerance in non-alcoholic patients without overt diabetes. *J Gastroenterol Hepatol* in press
- (16) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T, and The Japan NASH Study Group, The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma: a multicenter study in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* in press
2. 学会発表
- (1) 光吉博則 安居幸一郎 遠藤美生 辻和宏 山口寛二 伊藤義人 吉川敏一 岡上 武 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)における鉄の過剰蓄積. ワークショップ. 肝病態形成における酸化ストレスの意義. 山形. 2010
- (2) Mitsuyoshi H, Yasui K, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Limited synthesis of hepcidin against iron overload in nonalcoholic fatty liver disease. *American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston. 2010
- (3) Sumida Y, Kanemasa K, Hara T, Inada Y, Sakai K, Yasui K, Itoh Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Amino acid substitutions in the hepatitis virus genotype 1b core region are the

most important predictors of liver steatosis in non-cirrhotic patients without overt diabetes independent of glucose intolerance. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston

(4) Nishimura T, Itoh Y, Yamaguchi K, Yokomizo C, Minami M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Hashimoto H, Okanoue T, Yoshikawa T. Moderate and severe hepatocyte steatosis predispose impaired early decline in serum HCV RNA levels and associates with resistance peginterferon and ribavirin combination therapy in genotype 2 chronic hepatitis C. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston,

(5) Yokomizo C, Itoh Y, Yamaguchi K, Nishimura T, Okanoue T, Yoshikawa T. High expression of a transcriptional cofactor p300 in HCC downregulates E-cadherin, promotes tumor invasion, and predicts shortened overall survival of HCC patients. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2010 Nov 3; Boston

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

2.実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3.その他

今回の研究内容については特になし。

表1 標的遺伝子特異的プライマー

	Sense primers	Antisense primers
hepcidin	5'-ACCAGAGCAAGCTCAAGACC-3'	5'-AAACAGAGCCACTGGTCAGG-3'
TFR2	5'-GACCCTGCAGTGGGTGTACT-3'	5'-CAGTCGCTCGTCTCTCTCCT-3'
HFE2	5'-CTGCAGTCCAGGGTTGAAAT-3'	5'-GAGGCTGGAAAAATTGGTGA-3'
BMPR	5'-TGATGTGCCCTTGAATACCA-3'	5'-ATTCTTCCACGATCCCTCCT-3'
BMP6	5'-AAGAAGGCTGGCTGGAATTT-3'	5'-CACGTGCACCTCACTCACTT-3'
HFE	5'-ATTGCCTGACGAACTCCTTG-3'	5'-GAGGTGACGGAGGAAATGAA-3'
TFR1	5'-ATGCATTTTGCAGCAGTGAG-3'	5'-TCCAAAAGGCCCTACTCCTT-3'
DMT 1	5'-AAACCCGGCCTGATTAAGT-3'	5'-TGCCTGACGGAGAAAGAAGT-3'
FPN	5'-TGGGAAACAAGCTCTTTGCT-3'	5'-ACACCCAGCCATTTATTGGA-3'
β-actin	5'-GTCCACCTTCCAGCAGATGT-3'	5'-TGTTTTCTGCGCAAGTTAGG-3'

表2 BMIが25kg/m²未満のB型肝炎とC型肝炎

	HBV-L (n=19)	HCV-L (n=41)	p value
Age	40 [22 - 69]	56 [21 - 70]	< 0.01
BMI	22.3 [16.8 - 24.4]	22.2 [17.6 - 24.7]	N.S.
Sex: M/F	9/10	17/24	N.S.
DM: yes/no	2/17	4/37	N.S.
HBV-DNA (logcopy/ml)	8.5 [2.6 - 9.1]		
HCV-RNA (logIU/ml)		6.5 [3.5 - 7.5]	
HCV serogroup: 1/2		25/15	
Ferritin (ng/mL)	82 [20 - 168]	113 [20 - 862]	N.S.
AST (IU/L)	48 [16 - 195]	37 [16 - 213]	N.S.
ALT (IU/L)	77 [11 - 390]	37 [14 - 291]	N.S.
γ-GTP (IU/L)	49 [12 - 140]	32 [9 - 376]	N.S.
Plt (x10 ⁴ /μL)	21.0 [9.7 - 38.5]	17.5 [7.4 - 29.1]	N.S.
Total cholesterol (mg/dL)	220 [177 - 245]	191 [104 - 267]	< 0.01
Triglyceride (mg/dL)	73 [29 - 260]	98 [43 - 224]	N.S.
IRI (μU/mL)	3.0 [1.6 - 3.0]	6.4 [1.2 - 13.1]	< 0.05
Glucose (mg/dL)	95 [78 - 104]	95 [73 - 145]	N.S.
HbA1c (%)	5.0 [4.7 - 7.1]	5.3 [4.4 - 7.3]	N.S.
HOMA	0.7 [0.3 - 0.7]	1.3 [0.2 - 3.8]	< 0.05
F: 0/1/2/3/4	2/6/11/0/0	0/22/15/3/1	N.S.
A: 0/1/2/3	0/8/10/1	2/20/17/2	N.S.
I: 0/1/2/3/4	13/2/2/1	18/6/1/2	N.S.
Steatosis:			N.S.
mild	19	39	
moderate	0	2	
severe	0	0	

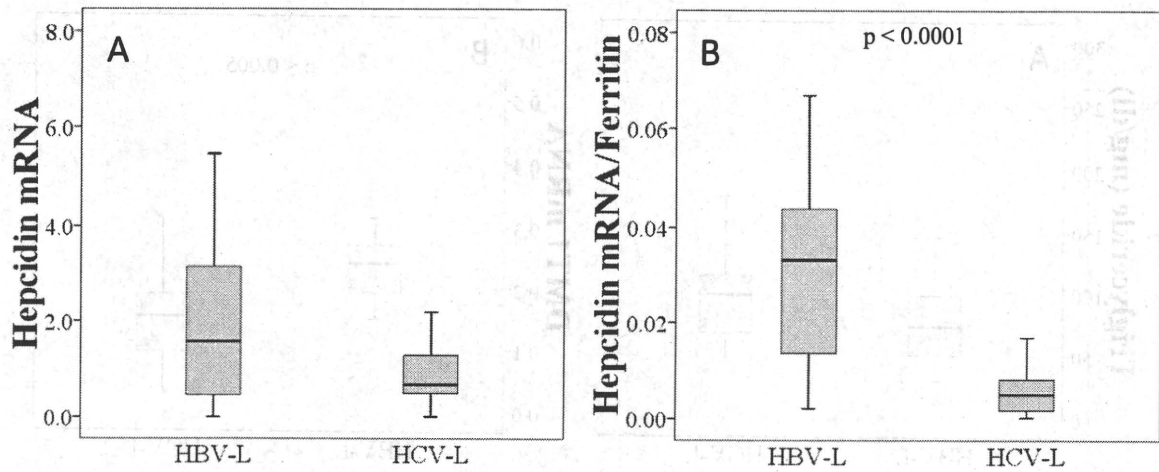


図1 Hepcidin mRNAレベル (BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満)

表3 Hepcidin mRNA関連因子 (BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満)

	r	univariate	multivariate
Age	-0.069	N.S.	-
BMI	0.171	N.S.	-
F score	-0.069	N.S.	-
A score	-0.217	N.S.	-
Steatosis	-0.113	N.S.	-
Iron score	0.292	0.06	-
ferritin	0.055	N.S.	-
AST	-0.050	N.S.	-
ALT	0.071	N.S.	-
γ -GTP	0.055	N.S.	-
Plt	-0.137	N.S.	-
T-Cho	0.070	N.S.	-
TG	0.317	< 0.05	< 0.05
IRI	-0.035	N.S.	-
FPG	0.020	N.S.	-
HbA1c	-0.174	N.S.	-
HOMA	-0.007	N.S.	-
HFE2 mRNA	0.305	< 0.05	N.S.
TFR2 mRNA	0.339	< 0.05	N.S.
TMPRSS6 mRNA	0.373	< 0.01	N.S.
BMP6 mRNA	0.114	N.S.	-
BMPR1A mRNA	0.163	N.S.	-
DMT1 mRNA	0.334	< 0.05	< 0.005
FPN mRNA	0.167	N.S.	-
HFE mRNA	0.106	N.S.	-
TFRC mRNA	0.062	N.S.	-

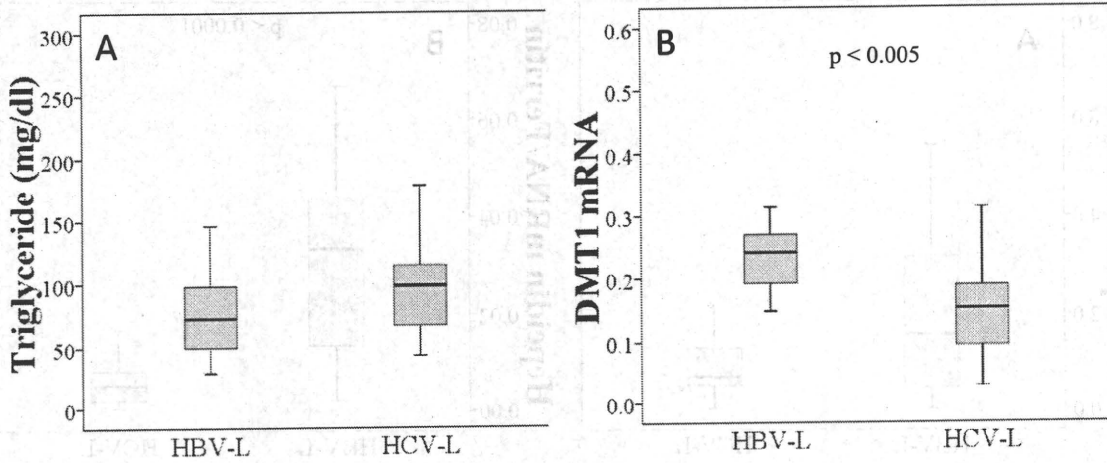


図2 中性脂肪とDMT1 mRNAレベル (BMIが25kg/m²未満)

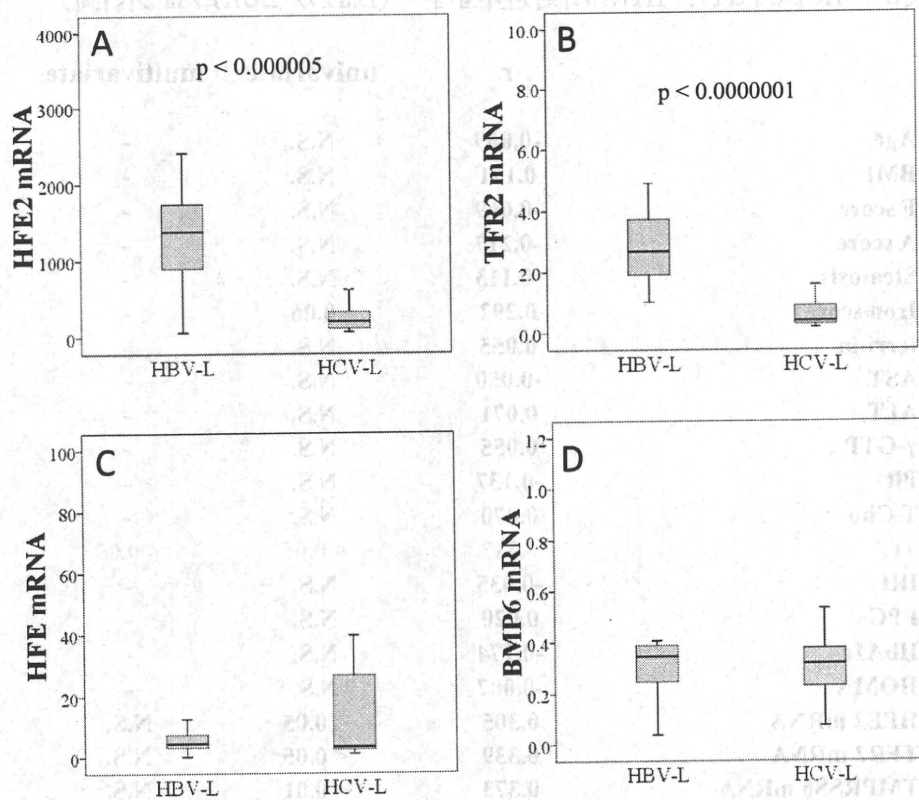


図3 Hepcidin合成関連分子の発現レベル (BMIが25kg/m²未満)