

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成22年度）

IL28B SNP、HCVコア変異と肝脂肪化に関する研究

分担研究者 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学講座 教授 横須賀 収

研究要旨

C型慢性肝炎では糖代謝や脂質代謝の異常が病態と関連していることが報告されている。近年PEG-IFN、RBV治療においてHCVコアアミノ酸変異や宿主IL28BのSNPが治療効果と関連していることが明らかとなっている。またHCVコアやIL28Bは脂質代謝、糖代謝との関連も指摘されている。そこで、PEG-IFN/RBV併用治療を行ったC型慢性肝炎1型高ウイルス101例（男55例、平均年齢55±11歳）における肝脂肪化、IL28B SNP(rs8099917)などの宿主因子やHCVコア変異などのウイルス因子を評価し、治療効果との関連について検討した。IL28B minor typeは肝脂肪化、 γ -GTP値、HCVコア変異と有意に関連していた。肝線維化、IL28B minor typeは肝脂肪化と有意に関連し、IL28B major type はcEVRと関連する有意な因子であった。IL28B SNPは治療効果と強く関連するのみならず、HCVコア変異や脂質代謝との関連も示唆された。

A. 研究目的

PEG-IFN/RBV併用治療を行ったC型慢性肝炎患者における肝脂肪化、IL28B SNPなどの宿主因子やHCVコア変異などのウイルス因子を評価し、治療効果との関連について検討した。

B. 研究方法

千葉大学医学部消化器内科で標準的ペグインターフェロン、リバビリン併用療法を施行したC型慢性肝炎ジェノタイプ1b型高ウイルス症例のうち、肝組織所見が解析可能であった101例を対象とし、HCV コア変異、IL28BSNPとの関連を検討した。肝生検組織から肝脂肪化の程度を半定量的(%)に評価し、5%以上を肝脂肪化ありとした。HCV コア70/91アミノ酸配列はdirect sequence法で決定し70R、91Lをそれぞれwild typeとした。IL28B関連SNP(rs8099917)をRFLP法で評価し、TTをmajor type (responder-type)、TG/GGをminor typeとした。有意な因子の検定には多重Logistic回帰分析を行った。

C. 研究結果

- ① IL28B minor typeと有意に関連する因子は、肝脂肪化（オッズ比 [OR] 3.23、 $p=0.03$ ）、 γ -GTP高値（OR 1.03、 $p=0.01$ ）and コア変異型（OR 2.98、 $p=0.046$ ）であった。
- ② 肝脂肪化と関連する有意な因子は、肝線維化（OR 6.78、 $p=0.02$ ）と IL28B minor type（OR 10.87、 $p=0.001$ ）で、肝線維化の進展に伴い肝脂肪化の頻度も有意に

高くなり、また脂肪化の程度が強くなるにつれIL28B minor typeの頻度が有意に高くなった。

- ③ ウイルス学的治療効果は43例(44%)がcEVR、41例(42%)がpVR、11例(14%)がNRであった。cEVRに関連する有意な因子はWBC高値（OR 1.00、 $p=0.03$ ）とIL28B major type（OR 23.1、 $p=0.0003$ ）であり、NRと関連したのはIL28B minor typeのみであった（OR 5.35、 $p=0.03$ ）。

D. 考察

今回の成績は既報の結果に合致するものであるが、インターフェロン治療効果に係る宿主因子として同定されたIL28B SNPがHCVコア遺伝子変異や脂質代謝異常とどのように関連しているのか、今後はその機序を明らかにする必要がある。

E. 結論

IL28B SNPは治療効果と強く関連するのみならず、HCVコア変異や脂質代謝との関連も示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanda T, Jeong SH, Imazeki F, Fujiwara K, Yokosuka O. Analysis of 5' nontranslated region of hepatitis a viral RNA genotype I from South Korea: comparison with disease

- severities PLoS One. 2010 Dec 28;5(12):e15139.
- 2) Kanda T, Imazeki F, Yonemitsu Y, Mikami S, Takada N, Nishino T, Takashi M, Tsubota A, Kato K, Sugiura N, Tawada A, Wu S, Tanaka T, Nakamoto S, Mikata R, Tada M, Chiba T, Kurihara T, Arai M, Fujiwara K, Kanai F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis C virus in patients treated with peginterferon-alfa 2a plus ribavirin treatment by COBAS TaqMan HCV test. *J Viral Hepat*. 2010 Dec 3. [Epub ahead of print]
 - 3) Fujiwara K, Yasui S, Okitsu K, Yonemitsu Y, Oda S, Yokosuka O. The requirement for a sufficient period of corticosteroid treatment in combination with nucleoside analogue for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2010 Dec; 45(12):1255-62.
 - 4) Wu S, Fukai K, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Initial Virological Response and Viral Mutation with Adefovir Dipivoxil Added to Ongoing Lamivudine Therapy in Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct 7. [Epub ahead of print].
 - 5) Wu S, Kanda T, Imazeki F, Arai M, Yonemitsu Y, Nakamoto S, Fujiwara K, Fukai K, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen downregulates cytokine production in human hepatoma cell lines. *Viral Immunol*. 2010 Oct;23(5):467-76.
 - 6) Yang L, Kiyohara T, Kanda T, Imazeki F, Fujiwara K, Gauss-Müller V, Ishii K, Wakita T, Yokosuka O. Inhibitory effects on HAV IRES-mediated translation and replication by a combination of amantadine and interferon-alpha. *Virol J*. 2010 Sep 3;7:212.
 - 7) Kanda T, Gauss-Müller V, Cordes S, Tamura R, Okitsu K, Shuang W, Nakamoto S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A virus (HAV) proteinase 3C inhibits HAV IRES-dependent translation and cleaves the polypyrimidine tract-binding protein. *J Viral Hepat*. 2010 Sep;17(9):618-23
 - 8) Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2010 Aug 19;4(3):548-61.
 - 9) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):791-9.
 - 10) Imazeki F, Yokosuka O, Omata M. Impact of IL-28B SNPs on control of hepatitis C virus infection: a genome-wide association study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 May;8(5):497-9.
 - 11) Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Okitsu K, Fujiwara K, Yokosuka O. Internal ribosomal entry-site activities of clinical isolate-derived hepatitis A virus and inhibitory effects of amantadine. *Hepatol Res*. 2010 Apr 1;40(4):415-23.
 - 12) Mukaide M, Tanaka Y, Shin-I T, Yuen MF, Kurbanov F, Yokosuka O, Sata M, Karino Y, Yamada G, Sakaguchi K, Orito E, Inoue M, Baqai S, Lai CL, Mizokami M. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Feb;54(2):882-9.
 - 13) Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Association between mutations in the core region of hepatitis C virus genotype 1 and hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol*. 2010 Jan;52(1):72-8.
 - 14) Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(2):243-9.

2. 学会発表

- 1) 呉霜、神田達郎、今関文夫、新井誠人、米満裕、中本晋吾、藤原慶一、深井健一、野村文夫、横須賀收。B型肝炎ウイルスプレコア変異はインターフェロン、サイトカイン産生を増強する。第46回日本肝臓学会総会 山形 (2010/5/28)、肝臓51巻、A101頁、2010年
- 2) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。高感度HBs抗原定量と臨床的背景および発癌との関連の検討。第46回日本肝臓学会総会 山形 (2010/5/28)、肝臓51巻、A141頁、2010年
- 3) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。HBs抗原量に着目したHBe抗原陽性慢性HBVキャリアの長期フォローアップ検討。第46回日本肝臓学会総会 山形 (2010/5/28)、肝臓51巻、A141頁、2010年
- 4) 神田達郎、今関文夫、横須賀收。急性A型肝炎に対する新たな対策。第14回日本肝臓学会大会 横浜 (2010/10/13)、肝臓51巻、A489頁、2010年。
- 5) 新井誠人、今関文夫、横須賀收。HBe抗体陽性HBVキャリアにおける発癌スクリーニング。第14回日本肝臓学会大会 横浜 (2010/10/14)、肝臓51巻、A496頁、2010年。
- 6) 新井誠人、今関文夫、横須賀收。高精度HBs抗原定量検査は、B型肝炎ウイルスキャリアの治療戦略を変えるか。第14回日本肝臓学会大会 横浜 (2010/10/15)、肝臓51巻、A461頁、2010年。
- 7) 楊伶俐、神田達郎、今関文夫、藤原慶一、横須賀收。A型肝炎ウイルスの翻訳、複製に対するAmantadine、IFN併用効果の検討。第14回日本肝臓学会大会 横浜 (2010/10/13)、肝臓A605頁、2010年
- 8) 亀崎秀宏、神田達郎、東郷聖子、呉霜、田村玲、沖津恒一郎、米満裕、新井誠人、藤原慶一、深井健一、今関文夫、横須賀收。エンテカビル耐性ウイルスの解析から見たB型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の選択。第14回日本肝臓学会大会 横浜(2010/10/13)、肝臓51巻、A583頁、2010年。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂本 穰, 榎本信幸	慢性肝炎の治療(C型)		今日の消化器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	585-588

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kurosaki M, <u>Enomoto N</u> , et al.	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatology Res.	40	870-877	2010
Nakagawa M, <u>Enomoto N</u> , et al.	Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection.	J Gastroenterol.	45	656-665	2010
Kurosaki M, <u>Enomoto N</u> , et al.	Pretreatment Prediction of Response to Pegylated-Interferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C using Genetic Polymorphism in IL28B and Viral Factors.	Journal of Hepatology	54	439-448	2010
Nishimura-Sasaki Y, <u>Enomoto N</u> , et al.	Comparison of HCV-associated gene expression and cell signaling pathways in cells with or without HCV replicon and in replicon-cured cells.	J Gastroenterol.	45	523-536	2010

榎本信幸	ウイルス性肝炎の最新の治療と展望	日本内科学会雑誌	99	499-505	2010
三浦美香, 坂本穰, 榎本信幸	肝炎ウイルスの遺伝子解析 病態・治療効果との関連 C型肝炎ウイルス(HCV)	Medical Practice	27	65-68	2010
坂本 穰, 榎本信幸	ウイルス遺伝子から見たC型肝炎治療	Vita	27	32-38	2010
坂本 穰, 榎本信幸	遺伝子変異とAdherenceからみたpeg-IFN+RBV療法無効例の対策	消化器内科	50	575-580	2010
坂本 穰, 榎本信幸	肝臓領域における検査法の進歩と臨床応用	日本内科学会雑誌	99	1959-1964	2010
末木良太, 井上泰輔, 榎本信幸	肝動脈、肝静脈、門脈系異常 肝外門脈閉塞症	別冊日本臨床	14	64-66	2010
榎本信幸	特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩序論	最新医学	65	1831-1832	2010
榎本信幸	特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩アプローチ	最新医学	65	1833-1838	2010
坂本 穰, 榎本信幸	特集 ウイルス肝炎の病態解明と治療の進歩 HCVゲノム解析から見た治療方針	最新医学	65	1892-1900	2010
井上泰輔, 坂本穰, 榎本信幸	ウイルス性肝炎へのアルコール影響の影響	最新医学・別冊	62	133-140	2010
前川伸哉, 坂本穰, 榎本信幸	HCV全アミノ酸解析を用いたPEG-IFN/RBV併用療法反応性の検討	消化器内科	51	642-651	2010

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Itakura J, Asahina Y, Tamaki N, Hirayama I, Yasui Y, Tanaka T, Sato M, Ueda K, Kuzuya T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Kurosaki M, Gabriel GS, Schneider, Izumi N.	Changes in hepatitis C viral load during first 14 days can predict the undetectable time point of serum viral load by pegylated interferon and ribavirin therapy.	Hepato Res			2011 in press
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M.	Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.	Hepatitis Reserch and Treatment	2010	703602	2010
Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M.	Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).	Hepato Res	40	347-68	2010
Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Higaki M, Enomoto N, Izumi N.	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepato Res	40	251-60	2010
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.	Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors.	J Hepato Res			2010 in press

Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Asahina Y</u> , Enomoto N, Izumi N.	Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy.	Hepatol Res	40	870-7	2010
<u>朝比奈靖浩</u>	C型肝炎の最新治療と医療連携.	日本臨床内科医会誌	25	9-18	2010
<u>朝比奈靖浩</u>	ペグインターフェロンとリバビリン併用療法の治療成績と寄与因子.	治療学	44	1016-1021	2010

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Ochi H, Maekawa T, Abe H, Hayashida Y, Nakano R, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Kawakami Y, Aimitsu S, Kao JH, Kubo M, Tsunoda T, Kumada H, Nakamura Y, Hayes CN, Chayama K	IL-28B predicts response to chronic hepatitis C therapy -fine-mapping and replication study in Asian populations.	J Gen Virol			In press
Abe H, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Tsuge M, Mitsui F, Kawaoka T, Takahashi S, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tateno C, Yoshizato K, Murakami S, Yamashita N, Matsuhira T, Asai K, Chayama K	. ME3738 enhances the effect of interferon and inhibits hepatitis C virus replication both in vitro and in vivo.	J Hepatol			In press
Ohara E, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Iwao E, Kamiya N, Yamada I, Kono T, Onishi M, Hirata D, Mitsui F, Kawaoka T, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Tanaka S, Chayama K	Elimination of Hepatitis C Virus by Short Term NS3-4A and NS5B Inhibitor Combination Therapy in Human Hepatocyte Chimeric Mice.	J Hepatol			In press
Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K	IL28 Variation Affects Expression of Interferon Stimulated Genes and Effect of Peg-Interferon and Ribavirin Therapy.	J Hepatol			In press
Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K	Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b.	J Hepatol			In press
Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K	HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy.	Gut			In press
Chayama K, Hayes CN, Hiraga N, Abe H, Tsuge M, <u>Imamura M</u> .	Animal model for study of human hepatitis viruses.	J Gastroenterol Hepatol	26(1)	13-18	2011
Kitamura S, Tsuge M, Hatakeyama T, Abe H, <u>Imamura M</u> , Mori N, Saneto H, Kawaoka T, Mitsui F, Hiraga N, Takaki S, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Chayama K.	Amino acid substitutions in core and NS5A regions of the HCV genome can predict virological decrease with pegylated interferon plus ribavirin therapy.	Antivir Ther	15	1087-1097	2010
Suda G, Sakamoto N, Itsui Y, Nakagawa M, Tasaka-Fujita M, Funaoka Y, Watanabe T, Nitta S, Kiyohashi K, Azuma S, Kakinuma S, Tsuchiya K, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Chayama K, Watanabe M	. IL-6-mediated intersubgenotypic variation of interferon sensitivity in hepatitis C virus genotype 2a/2b chimeric clones.	Virology	407	80-90	2010

Mishima K, Sakamoto N, Sekine-Osajima Y, Nakagawa M, Itsui Y, Azuma S, Kakinuma S, Kiyohashi K, Kitazume A, Tsuchiya K, <u>Imamura M</u> , Hiraga N, Chayama K, Wakita T, Watanabe M.	Cell culture and in vivo analyses of cytopathic hepatitis C virus mutants.	Virology	405	361-9	2010
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, <u>Imamura M</u> , Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K.	A common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients.	J Hepatol	53	439-43	2010
Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, <u>Imamura M</u> , Takahashi S, Hayes CN, Chayama K.	HBx protein is indispensable for development of viremia in human hepatocyte chimeric mice.	J Gen Virol	91	1854-64	2010
Kamiya N, Iwao E, Hiraga N, Tsuge M, <u>Imamura M</u> , Takahashi S, Miyoshi S, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K	Practical Evaluation of a Mouse with Chimeric Human Liver Model for Hepatitis C Virus Infection Using an NS3-4A Protease Inhibitor	J Gen Virol	91	1668-7	2010

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
------	---------	-----------	-----	------	-----	-----	-----

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	163(2)	165-177	2011
Mizukoshi E, Nakamoto Y, Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S	Enhancement of tumor -specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma.	Int. J. Cancer	126(9)	2164-2174	2010
Kawano M, Nishida H, Nakamoto Y, Tsumura H, Tsuchiya H	Cryoinmunologic anti tumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma.	Clin. Orthop. . Relat. Res.	468(5)	1373-1383	2010

Iida N, Nakamoto Y, Baba T, Nakagawa H, Mizukoshi E, Naito M, Mukaida N, 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.	70(16)	6556-6565	2010
Kakinoki K, Nakamoto Y, Kagaya T, Tsuchiyama T, Sakai Y, Nakahama T, Fujita Y, Mukaida N, 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.	12(12)	1002-1013	2010

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
El-Shamy A, Kim SR, Ide YH, Sasase N, Imoto S, Deng L, Shoji I, <u>Hotta H.</u>	Polymorphisms of hepatitis C virus NS5A and core proteins and clinical outcome of pegylated Interferon/Ribavirin combination therapy.	Intervirology	In press		2011
Sasase N, Kim SR, Kudo M, Kim KI, Taniguchi M, Imoto S, Mita K, Hayashi Y, Shoji I, El-Shamy A, <u>Hotta H</u>	Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b.	Intervirology	53(1)	49-54	2010
Sanjo M, Saito T, Ishii R, Nishise Y, Haga H, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Fukuda K, Imai Y, El-Shamy A, Deng L, Shoji I, <u>Hotta H.</u> Kawata S.	Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol	82(8)	1364 -1370	2010

Kim SR, Imoto S, Kudo M, Nakajima T, Ando K, Mita K, Fukuda K, Hong HS, Lee YH, Nakashima K, Shoji I, Nagano-Fujii M, <u>Hotta H</u> , Hayashi Y.	Autoimmune thrombocytopenic purpura during pegylated interferon alpha treatment for chronic hepatitis C.	Intern Med	49(12)	1119-1122	2010
Kim SR, Imoto S, Kudo M, Mita K, Taniguchi M, Kim KI, Sasase N, Shoji I, Nagano-Fujii M, El-Shamy A, <u>Hotta H</u> , Nagai T, Nagata Y, Hayashi Y.	Double-filtration plasmapheresis plus IFN for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy: early viral dynamics.	Intervirolgy	53(1)	44-48	2010
Hayashida K, Shoji I, Deng L, Jiang D-P, Ide Y-H, <u>Hotta H</u> .	17 β -Estradiol inhibits the production of infectious particles of hepatitis C virus.	Microbiol Immunol.	54(11)	684-690	2010
Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Yamashita R, Ichimura T, Wakita T, <u>Hotta H</u> , Miyamura T, Suzuki T, Satoh T, Shoji I.	E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1.	J Cell Biochem	111(3)	676-685	2010

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍
無し

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, <u>Suzuki T</u>	Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin.	Antiviral Res	85	520-524	2010
Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori K, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, <u>Suzuki T</u>	Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription.	J Virol	84	5824-5835	2010
Braconi C, Valeri N, Gasparini P, Huang N, Taccioli C, Nuovo G, <u>Suzuki T</u> , Croce CM, Patel T	Hepatitis C virus proteins modulate microRNA expression and chemosensitivity in malignant hepatocytes.	Clin Cancer Res	16	957-966	2010
Tanaka Y, Mori Y, Tani H, Abe T, Moriishi K, Kojima H, Nagano T, Okabe T, <u>Suzuki T</u> , Tatsumi M, Matsuura Y.	Establishment of an indicator cell system for hepatitis C virus.	Microbiol Immunol.	54	206-220	2010
Takahashi H, Akazawa D, Kato T, Date T, Shirakura M, Nakamura N, Mochizuki H, Tanaka-Kaneko K, Sata T, Tanaka Y, Mizokami M, <u>Suzuki T</u> , Wakita T.	Biological properties of purified recombinant HCV particles with an epitope-tagged envelope.	Biochem Biophys Res Commun.	395	565-571	2010
Ito M, Murakami K, <u>Suzuki T</u> , Mochida K, Suzuki M, Ikebuchi K, Yamaguchi K, Mizuochi T.	Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral blood B cells of chronic hepatitis C patients.	Clin Immunol	135	459-465	2010

Murayama A, Weng L, Date T, Akazawa D, Tian X, Suzuki T, Kato T, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Toyoda T.	RNA polymerase activity and specific RNA structure are required for efficient HCV replication in cultured cells.	PLOS Pathog	6	E1000885	2010
Nasu J, Murakami K, Miyagawa S, Yamashita R, Ichimura T, Wakita T, Hotta H, Miyamura T, <u>Suzuki T</u> , Satoh T, Shoji I.	E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitin-dependent degradation of peroxiredoxin 1.	J Cell Biochem.	111	676-685	2010
Moriishi K, Shoji I, Mori Y, Suzuki R, <u>Suzuki T</u> , Kataoka C, Matsuura Y.	Involvement of PA28gamma in the propagation of hepatitis C virus.	Hepatology	52	411-420	2010

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to Telaprevir with peginterferon and ribavirin	Hepatology	52(2)	421-429	2010
Kobayashi M, Akuta N, <u>Suzuki F</u> , Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H.	Influence of amino-acid polymorphism in the core protein on progression of liver disease in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b.	J Med Virol	82	41-48	2010
<u>Suzuki F</u> , Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Yatsuji H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Kumada H.	Sustained virological response in a patient with chronic hepatitis C treated by monotherapy with the NS3-4A protease inhibitor telaprevir.	J Clinic virol	47(1)	76-78	2010

Arase Y, <u>Suzuki E</u> , Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus.	J Med Virol	82	390-395	2010
Kobayashi M, <u>Suzuki F</u> , Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H.	Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment.	Hepatol Res	40 (2)	125-134	2010
Hosaka T, <u>Suzuki E</u> , Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H.	Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.	Hepatol Res	40(2)	145-152	2010
Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, <u>Suzuki F</u> , Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40(1)	1-7	2010

Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Cyayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, <u>Suzuki E</u> , Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y.	Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis induced by hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.	Hepatol Res	40(1)	8-13	2010
Akuta N, <u>Suzuki E</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.	Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peginterferon, and ribavirin.	J Med Virol	82	575-582	2010
Akuta N, <u>Suzuki E</u> , Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H	Extending combination therapy with peginterferon plus ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C virological responders: a pilot study of 7 cases.	Intervirol	53	188-192	2010
Arase Y, <u>Suzuki E</u> , Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load.	Int Med	49	957-963	2010

Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H.	The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients.	Hepatol Res	25	892-898	2010
Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.	HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy.	Liv Int	93(3-4)	109-112	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	40(10)	1006-1014	2010
Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H.	Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer.	Hepatol Res	40(12)	1168-1175	2010
Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.	Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients.	Am J Med	123(10)	951-956	2010